

19ª edición

HARRISON

P R I N C I P I O S D E

M E D I C I N A

I N T E R N A

VOLUMEN 1

booksmedicos.org

KASPER

FAUCI

HAUSER

LONGO

JAMESON

LOSCALZO

Mc
Graw
Hill
Education

19ª edición



HARRISON
P R I N C I P I O S D E
MEDICINA
INTERNA

EDITORES DE LAS EDICIONES PREVIAS

T. R. Harrison

Editor en Jefe, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

W. R. Resnick

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

M. M. Wintrobe

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5
Editor en Jefe, Ediciones 6, 7

G. W. Thorn

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Editor en Jefe, Edición 8

R. D. Adams

Editor, Ediciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

P. B. Beeson

Editor, Ediciones 1, 2

I. L. Bennett, Jr.

Editor, Ediciones 3, 4, 5, 6

E. Braunwald

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 10,
12, 13, 14, 16, 17
Editor en Jefe, Ediciones 11, 15

K. J. Isselbacher

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14
Editor en Jefe, Ediciones 9, 13

R. G. Petersdorf

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 11, 12
Editor en Jefe, Edición 10

J. D. Wilson

Editor, Ediciones 9, 10, 11, 13, 14
Editor en Jefe, Edición 12

J. B. Martin

Editor, Ediciones 10, 11, 12, 13, 14

A. S. Fauci

Editor, Ediciones 11, 12, 13, 15, 16, 18
Editor en Jefe, Ediciones 14, 17

R. Root

Editor, Edición 12

D. L. Kasper

Editor, Ediciones 13, 14, 15, 17, 18
Editor en Jefe, Ediciones 16, 19

S. L. Hauser

Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17, 18

D. L. Longo

Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17
Editor en Jefe, Edición 18

J. L. Jameson

Editor, Ediciones 15, 16, 17, 18

J. Loscalzo

Editor, Ediciones 17, 18

19ª edición



HARRISON

P R I N C I P I O S D E

MEDICINA

INTERNA

Editores

Dennis L. Kasper, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston Massachusetts

Stephen L. Hauser, MD

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

J. Larry Jameson, MD, PhD

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

Anthony S. Fauci, MD

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

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*, Boston, Massachusetts

Joseph Loscalzo, MD, PhD

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

VOLUMEN 1



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

NOTA

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

Gerente de programa y portafolio Medicina: Javier de León Fraga
Editora de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: Zeferino García García

Traducción:

Martha Elena Araiza Martínez
José Rafael Blengio Pinto
Ana María Pérez Tamayo
Saúl Lira Albarrán
Héctor Barrera Villavicencio
Patricia Talamás Rhoana

Traducción de los capítulos electrónicos:

Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dra. Martha Elena Araiza Martínez
Dra. Ana María Pérez Tamayo Ruiz
Dr. Héctor Barrera Villavicencio

Traducción de los videos:

Martha Elena Araiza Martínez



Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.



DERECHOS RESERVADOS © 2016, respecto a la decimonovena edición en español por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN 978-607-15-1335-9 (obra completa)

ISBN 978-607-15-1336-6 (volumen 1)

ISBN 978-607-15-1337-3 (volumen 2)

Translated from the nineteenth English edition of:
Harrison's
Principles of Internal Medicine
Nineteenth Edition

Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education, Previous editions copyright © 2012, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved. Printed in the United States of America

ISBN 978-0-07-180215-4 (Two Volume Set)

ISBN 978-0-07-180213-0 (Volume 1)

ISBN 978-0-07-180214-7 (Volume 2)

ISBN 978-0-07-184876-3 (DVD)

ISBN 978-0-07-1802161 (eBook)

ARR 11/15

1234567890

2346789015

Impreso en China

Printed in China

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

MÉXICO

Dr. José Alberto Sagástegui-Rodríguez

Especialista en Medicina Interna y Neurología
Profesor Asociado y Coordinador de Medicina Interna
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Monterrey
Monterrey, Nuevo León, México
(21, 35, 122, 437, 440, 442, 444, 451, 462)

Dra. Eulalia Felicia Fernández Vallín Cárdenas

Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en
Farmacología por el Instituto Superior de Ciencias Médicas de
La Habana
Profesora Titular de Farmacología y de Terapéutica Médica,
Escuela Superior de Medicina, IPN
Coordinadora de Farmacología. Escuela Superior de Medicina, IPN
(424, 434, 464e)

GUATEMALA

Dr. Gilberto Gamaliel Hernández Guerra

Docente titular y coordinador de la unidad didáctica de
Medicina Interna del Instituto Guatemalteco de Seguridad
Social, Facultad de Ciencias Médicas, USAC, Guatemala
Médico Internista y endocrinólogo con especialidad en diabetes
(401, 405, 418)

Dra. Ana Evelyn Mazariegos Carrascosa

Docente titular y coordinadora general del externado de Medicina
Interna y Cirugía General, 4o. año, Facultad de Ciencias Médicas,
CUM, USAC, Guatemala, Médica internista con especialidad en
gerontogeriatría y medicina paliativa, bioética clínica y género,
Maestra en Docencia Universitaria, USAC
(168, 186, 207)

ESPAÑA

Dra. Rosa Apolinario Hidalgo

Jefa de Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(251, 406, 407)

Dra. Luz Marina Calvo Hernández

Profesora Asociada y especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(252, 479e, 401e)

Dra. Patricia Crecente Otero

Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(253, 450, 431e)

Dra. Elena Pisos Álamo

Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(258, 259, 435e)

Dr. José Pérez Arellano

Jefe de Unidad y especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(1, 256, 257)

Dra. María Nieves Jaén Sánchez

Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(247, 274, 288)

Dra. Pilar Michele Hernández Cabrera

Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(242, 253, 254)

Dra. Rosa Ma. Bautista Salinas

Responsable de Unidad de Formación Continuada y Docencia
en el área de Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(125, 291e, 450)

Dr. José Ma. López Vega

Especialista en Medicina Interna, Unidad de Insuficiencia
Cardíaca y Riesgo Cardiovascular
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(298, 214e, 429)

Dr. Gonzalo García de Casasola Sánchez

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Urgencias
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(2, 3, 4)

Dr. Alberto Forero de la Sotilla

Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(5, 7e, 10)

Dr. Javier Villanueva Martínez

Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(80, 88, 89e)

Dr. Pablo Ramírez Sánchez

Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(90e, 91e, 115)

Dr. Carlos Escamilla Crespo

Especialista en Neurología Clínica
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid
(165, 166e, 167e)

Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico Universitario de Valencia
(168, 169, 240)

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de 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 recabar información sobre los valores normales.

ILUSTRACIÓN DE LA PORTADA

Imagen artística de la partícula de VIH en gemación (*Crédito: Animate4.com Ltd. / Science Source*)

El contenido digital se encuentra disponible en *On Line Center*

<http://www.mhhe.com/harrison19e>

CONTENIDO

COLABORADORES	xix
PREFACIO	xxxvii



PARTE 1 Generalidades de la medicina clínica

1 La práctica de la medicina clínica	1
<i>Los Editores</i>	
2 Aspectos globales en medicina	7
<i>Paul Farmer, Joseph Rhatigan</i>	
3 Toma de decisiones en la medicina clínica	18
<i>Daniel B. Mark, John B. Wong</i>	
4 Detección y prevención de enfermedades	26
<i>Katrina Armstrong, Gary J. Martin</i>	
5 Principios de farmacología clínica	31
<i>Dan M. Roden</i>	
6e Salud de la mujer	45
<i>Andrea Dunaif</i>	
7e Salud del varón	45
<i>Shalender Bhasin, Shehzad Basaria</i>	
8 Trastornos médicos durante el embarazo	45
<i>Robert L. Barbieri, John T. Repke</i>	
9 Valoración médica del paciente quirúrgico	51
<i>Wei C. Lau, Kim A. Eagle</i>	
10 Cuidados paliativos y al final de la vida	55
<i>Ezekiel J. Emanuel</i>	
11 Problemas clínicos del envejecimiento	70
<i>Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski</i>	
12e La seguridad y calidad en la atención de la salud	85
<i>David W. Bates</i>	
13e Atención primaria en países con ingresos bajos e intermedios	85
<i>Tim Evans, Kumanan Rasanathan</i>	
14e Prácticas complementarias, alternativas y de salud integral	86
<i>Josephine P. Briggs</i>	
15e Economía de la atención médica	86
<i>Joseph P. Newhouse</i>	
16e Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud	86
<i>Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green</i>	
17e Aspectos éticos en la medicina clínica	86
<i>Bernard Lo, Christine Grady</i>	



PARTE 2 Manifestaciones cardinales y presentación de enfermedades

SECCIÓN 1 DOLOR

18 Dolor: fisiopatología y tratamiento	87
<i>James P. Rathmell, Howard L. Fields</i>	
19 Dolor torácico	95
<i>David A. Morrow</i>	
20 Dolor abdominal	103
<i>Danny O. Jacobs, William Silen</i>	
21 Cefaleas	107
<i>Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin</i>	

22 Cervicalgia y dorsalgia	111
<i>John W. Engstrom, Richard A. Deyo</i>	

SECCIÓN 2 ALTERACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL

23 Fiebre	123
<i>Charles A. Dinarello, Reuven Porat</i>	
24 Fiebre y exantema	127
<i>Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye</i>	
25e Atlas de exantemas relacionados con fiebre	135
<i>Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye</i>	
26 Fiebre de origen desconocido	135
<i>Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer</i>	

SECCIÓN 3 DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

27 Síncope	142
<i>Roy Freeman</i>	
28 Mareo y vértigo	148
<i>Mark F. Walker, Robert B. Daroff</i>	
29 Fatiga	151
<i>Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas</i>	
30 Causas neurológicas de debilidad y parálisis	154
<i>Michael J. Aminoff</i>	
31 Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia	158
<i>Michael J. Aminoff</i>	
32 Trastornos de la marcha y el equilibrio	162
<i>Lewis Sudarsky</i>	
33e Videoteca de trastornos de la marcha	165
<i>Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind</i>	
34 Confusión y delirio	166
<i>S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller</i>	
35 Demencia	170
<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
36 Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales	176
<i>M.-Marsel Mesulam</i>	
37e Afasia progresiva primaria, pérdida de la memoria y otros trastornos cerebrales focales	184
<i>Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia</i>	
38 Trastornos del sueño	184
<i>Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper</i>	

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DE OJOS, OÍDOS, NARIZ Y FARINGE

39 Trastornos de los ojos	195
<i>Jonathan C. Horton</i>	
40e Empleo del oftalmoscopio manual	211
<i>Homayoun Tabandeh, Morton F. Goldberg</i>	
41e Videoteca de neurooftalmología	211
<i>Shirley H. Wray</i>	
42 Trastornos del olfato y el gusto	211
<i>Richard L. Doty, Steven M. Bromley</i>	
43 Trastornos de la audición	217
<i>Anil K. Lalwani</i>	
44 Faringitis, otalgia y síntomas de la porción superior de las vías respiratorias	225
<i>Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales</i>	

viii	45 Manifestaciones bucales de enfermedades	235
	<i>Samuel C. Durso</i>	
	46e Atlas de manifestaciones de enfermedades en la boca	242
	<i>Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz</i>	

SECCIÓN 5 ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

47e Disnea	243
<i>Richard M. Schwartzstein</i>	
48 Tos y hemoptisis	243
<i>Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta</i>	
49 Hipoxia y cianosis	247
<i>Joseph Loscalzo</i>	
50 Edema	250
<i>Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo</i>	
51e Valoración del paciente con un soplo cardíaco	253
<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
52 Palpitaciones	254
<i>Joseph Loscalzo</i>	

SECCIÓN 6 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

53 Disfagia	254
<i>Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas</i>	
54 Náusea, vómito e indigestión	258
<i>William L. Hasler</i>	
55 Diarrea y estreñimiento	264
<i>Michael Camilleri, Joseph A. Murray</i>	
56 Pérdida involuntaria de peso	274
<i>Russell G. Robertson, J. Larry Jameson</i>	
57 Hemorragia de tubo digestivo	276
<i>Loren Laine</i>	
58 Ictericia	279
<i>Savio John, Daniel S. Pratt</i>	
59 Distensión abdominal y ascitis	285
<i>Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman</i>	

SECCIÓN 7 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

60e Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical	288
<i>John W. Warren</i>	
61 Hiperazoemia y anomalías urinarias	289
<i>Julie Lin, Bradley M. Denker</i>	
62e Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales	295
<i>Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson</i>	
63 Trastornos hidroelectrolíticos	295
<i>David B. Mount</i>	
64e Desequilibrios hidroelectrolíticos y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos	312
<i>David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.</i>	
65 Hipercalcemia e hipocalcemia	313
<i>Sundeep Khosla</i>	
66 Acidosis y alcalosis	315
<i>Thomas D. DuBose, Jr.</i>	

SECCIÓN 8 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SEXUAL Y LA REPRODUCCIÓN

67 Disfunción sexual	324
<i>Kevin T. McVary</i>	

68 Hirsutismo	331
<i>David A. Ehrmann</i>	
69 Trastornos menstruales y dolor pélvico	335
<i>Janet E. Hall</i>	

SECCIÓN 9 TRASTORNOS DE LA PIEL

70 Valoración del paciente con trastornos cutáneos	339
<i>Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey</i>	
71 Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes	344
<i>Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley</i>	
72 Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas	353
<i>Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman</i>	
73 Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios	370
<i>Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley</i>	
74 Reacciones farmacológicas cutáneas	377
<i>Kanade Shinkai, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub</i>	
75 Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz	385
<i>Alexander G. Marneros, David R. Bickers</i>	
76e Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas	391
<i>Thomas J. Lawley, Calvin O. McCall, Robert A. Swerlick</i>	

SECCIÓN 10 TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

77 Anemia y policitemia	392
<i>John W. Adamson, Dan L. Longo</i>	
78 Hemorragia y trombosis	400
<i>Barbara A. Konkle</i>	
79 Linfadenopatía y esplenomegalia	407
<i>Patrick H. Henry, Dan L. Longo</i>	
80 Trastornos de los granulocitos y monocitos	413
<i>Steven M. Holland, John I. Gallin</i>	
81e Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica	424
<i>Dan L. Longo</i>	

PARTE 3 Genes, el medio ambiente y las enfermedades

82 Principios de genética humana	425
<i>J. Larry Jameson, Peter Kopp</i>	
83e Enfermedades cromosómicas	445
<i>Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin</i>	
84 La práctica de la genética en la medicina clínica	446
<i>Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt</i>	
85e DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios	451
<i>Karl Skorecki, Doron Behar</i>	
86e El microbioma humano	451
<i>Jeffrey I. Gordon, Rob Knight</i>	
87e Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad	451
<i>Joseph Loscalzo</i>	

PARTE 4 Medicina regenerativa

- 88** **Biología de las células madre** 453
Minoru S. H. Ko
- 89e** **Células madre hematopoyéticas** 455
David T. Scadden, Dan L. Longo
- 90e** **Aplicaciones de la biología de células madre en la medicina clínica** 455
John A. Kessler
- 91e** **Genoterapia en medicina clínica** 456
Katherine A. High
- 92e** **Ingeniería de tejidos** 456
Anthony Atala

PARTE 5 Envejecimiento

- 93e** **Demografía mundial del envejecimiento** 457
Richard M. Suzman, John G. Haaga
- 94e** **Biología del envejecimiento** 457
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

PARTE 6 Nutrición y pérdida de peso

- 95e** **Necesidades nutricionales y valoración nutricional** 459
Johanna Dwyer
- 96e** **Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos** 459
Robert M. Russell, Paolo M. Suter
- 97** **Desnutrición y valoración nutricional** 459
Douglas C. Heimburger
- 98e** **Nutrición entérica y parenteral** 465
Bruce R. Bistrian, L. John Hoffer, David F. Driscoll

PARTE 7 Oncología y hematología




SECCIÓN 1 TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

- 99** **Estudio del paciente con cáncer** 467
Dan L. Longo
- 100** **Prevención y detección oportuna del cáncer** 475
Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer
- 101e** **Bases genéticas del cáncer** 483
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein
- 102e** **Biología de la célula cancerosa** 483
Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo
- 103e** **Principios del tratamiento del cáncer** 483
Edward A. Sausville, Dan L. Longo
- 104** **Infecciones en los pacientes con cáncer** 484
Robert W. Finberg
- 105** **Cáncer de la piel** 493
Walter J. Urba, Brendan D. Curti
- 106** **Cáncer de cabeza y cuello** 502
Everett E. Vokes
- 107** **Neoplasias del pulmón** 506
Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

- 108** **Cáncer de mama** 523
Marc E. Lippman
- 109** **Cánceres del tubo digestivo alto** 532
Robert J. Mayer
- 110** **Cánceres de tubo digestivo bajo** 537
Robert J. Mayer
- 111** **Tumores de hígado y vías biliares** 544
Brian I. Carr
- 112** **Cáncer pancreático** 554
Elizabeth Smyth, David Cunningham
- 113** **Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas** 557
Robert T. Jensen
- 114** **Carcinomas de vejiga y de células renales** 575
Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer
- 115** **Enfermedades benignas y malignas de la próstata** 579
Howard I. Scher, James A. Eastham
- 116** **Cáncer testicular** 588
Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl
- 117** **Tumores ginecológicos** 592
Michael V. Seiden
- 118** **Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso** 598
Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen
- 119e** **Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso** 608
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin
- 120e** **Carcinoma primario de origen desconocido** 608
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese
- 121** **Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos** 608
J. Larry Jameson, Dan L. Longo
- 122** **Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias** 614
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld
- 123e** **Timoma** 619
Dan L. Longo
- 124e** **Neoplasia durante el embarazo** 620
Michael F. Greene, Dan L. Longo
- 125** **Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento** 620
Carl E. Freter, Dan L. Longo

SECCIÓN 2 TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS

- 126** **Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas** 625
John W. Adamson
- 127** **Hemoglobinopatías** 631
Edward J. Benz, Jr.
- 128** **Anemias megaloblásticas** 640
A. Victor Hoffbrand
- 129** **Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda** 649
Lucio Luzzatto
- 130** **Síndromes por falla de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia** 662
Neal S. Young
- 131** **Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas** 672
Jerry L. Spivak
- 132** **Leucemia mieloide aguda** 678
Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

133	Leucemia mieloide crónica	687	155	Endocarditis infecciosa	816
	<i>Hagop Kantarjian, Jorge Cortes</i>			<i>Adolf W. Karchmer</i>	
134	Neoplasias malignas de las células linfoides	695	156	Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos	827
	<i>Dan L. Longo</i>			<i>Dennis L. Stevens</i>	
	135e Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes	710	157	Artritis infecciosa	833
	<i>Ayalew Tefferi, Dan L. Longo</i>			<i>Lawrence C. Madoff</i>	
136	Trastornos de las células plasmáticas	710	158	Osteomielitis	838
	<i>Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson</i>			<i>Werner Zimmerli</i>	
137	Amiloidosis	719	159	Infecciones y abscesos intraabdominales	846
	<i>David C. Seldin, John L. Berk</i>			<i>Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper</i>	
	138e Biología de la transfusión y tratamiento transfusional	724	160	Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias	852
	<i>Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson</i>			<i>Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood</i>	
	139e Trasplante de células hematopoyéticas	725	161	Infección por <i>Clostridium difficile</i>, incluida colitis pseudomembranosa	857
	<i>Frederick R. Appelbaum</i>			<i>Dale N. Gerding, Stuart Johnson</i>	

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

140	Trastornos de las plaquetas y la pared vascular	725	162	Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis	861
	<i>Barbara A. Konkle</i>			<i>Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner</i>	
141	Trastornos de la coagulación	732	163	Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico	869
	<i>Valder R. Arruda, Katherine A. High</i>			<i>Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes</i>	
142	Trombosis arterial y venosa	740	164	Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema	883
	<i>Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo</i>			<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>	
143	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos	745	165	Meningitis crónica y recurrente	906
	<i>Jeffrey I. Weitz</i>			<i>Walter J. Koroshetz, Avindra Nath</i>	
				166e Complicaciones infecciosas de las quemaduras	911
				<i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>	
				167e Complicaciones infecciosas de las mordeduras	911
				<i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>	



PARTE 8 Enfermedades infecciosas

SECCIÓN 1 CONSIDERACIONES BÁSICAS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

144	Estudio del paciente con una enfermedad infecciosa	761	168	Infecciones adquiridas en instituciones de salud	911
	<i>Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper</i>			<i>Robert A. Weinstein</i>	
	145e Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana	768	169	Infecciones en receptores de trasplante	919
	<i>Gerald B. Pier</i>			<i>Robert W. Finberg, Joyce Fingerh</i>	
146	Genómica y la enfermedad infecciosa	768			
	<i>Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung</i>				
147	Estudio del paciente febril con infección aguda	779			
	<i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>				
148	Principios de vacunación y uso de vacunas	785			
	<i>Anne Schuchat, Lisa A. Jackson</i>				
149	Recomendaciones de salud para viajes internacionales	793			
	<i>Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky</i>				
	150e Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas	802			
	<i>Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk</i>				
	151e Cambio climático y enfermedad infecciosa	803			
	<i>Aaron S. Bernstein</i>				
	152e Infecciones en veteranos que retornan de guerras en el extranjero	803			
	<i>Andrew W. Artenstein</i>				

SECCIÓN 2 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

153	Neumonía	803	178	Botulismo	987
	<i>Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink</i>			<i>Susan Maslanka, Agam K. Rao</i>	
154	Absceso pulmonar	813	179	Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios	990
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>			<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	

SECCIÓN 3 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN A LA SALUD

168	Infecciones adquiridas en instituciones de salud	911
	<i>Robert A. Weinstein</i>	
169	Infecciones en receptores de trasplante	919
	<i>Robert W. Finberg, Joyce Fingerh</i>	

SECCIÓN 4 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BACTERIANAS

170	Tratamiento y profilaxia de infecciones bacterianas	930
	<i>David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese</i>	

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

171	Infecciones neumocócicas	946
	<i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>	
172	Infecciones estafilocócicas	954
	<i>Franklin D. Lowy</i>	
173	Infecciones estreptocócicas	963
	<i>Michael R. Wessels</i>	
174	Infecciones enterocócicas	971
	<i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>	
175	Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias	977
	<i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>	
176	Infecciones causadas por <i>Listeria monocytogenes</i>	982
	<i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>	
177	Tétanos	984
	<i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>	
178	Botulismo	987
	<i>Susan Maslanka, Agam K. Rao</i>	
179	Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios	990
	<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	

SECCIÓN 6 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

- 180 Infecciones por meningococos** 995
Andrew J. Pollard
- 181 Infecciones gonocócicas** 1003
Sanjay Ram, Peter A. Rice
- 182 Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*** 1010
Timothy F. Murphy
- 183e Infecciones causadas por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas** 1014
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper
- 184 Infección por *Legionella*** 1014
Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusef E. Lin
- 185 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*** 1021
Karina A. Top, Scott A. Halperin
- 186 Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos** 1025
Thomas A. Russo, James R. Johnson
- 187 Infecciones por *Acinetobacter*** 1036
David L. Paterson, Anton Y. Peleg
- 188 Infecciones por *Helicobacter pylori*** 1038
John C. Atherton, Martin J. Blaser
- 189 Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados** 1042
Reuben Ramphal
- 190 Salmonelosis** 1049
David A. Pegues, Samuel I. Miller
- 191 Shigelosis** 1055
Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux
- 192 Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados** 1058
Martin J. Blaser
- 193 Cólera y otras vibriosis** 1061
Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan
- 194e Brucelosis** 1066
Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel
- 195 Tularemia** 1066
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze
- 196 Peste y otras yersiniosis** 1070
Michael B. Prentice
- 197 Bartonelosis, incluida la linforreticulosis benigna** 1078
Michael Giladi, Moshe Ephros
- 198e Donovanosis** 1083
Nigel O'Farrell

SECCIÓN 7 OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS

- 199 Nocardiosis** 1084
Gregory A. Filice
- 200 Actinomicosis y enfermedad de Whipple** 1088
Thomas A. Russo
- 201 Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos** 1094
Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

SECCIÓN 8 ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS

- 202 Tuberculosis** 1102
Mario C. Raviglione
- 203 Lepra** 1122
Robert H. Gelber
- 204 Infecciones por micobacterias no tuberculosas** 1128
Steven M. Holland
- 205e Fármacos antimicobacterianos** 1132
Max R. O'Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

SECCIÓN 9 ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

- 206 Sífilis** 1132
Sheila A. Lukehart
- 207e Treponematosis endémicas** 1140
Sheila A. Lukehart
- 208 Leptospirosis** 1140
Rudy A. Hartskeerl, Jiří F. P. Wagenaar
- 209 Borreliosis** 1146
Alan G. Barbour
- 210 Borreliosis de Lyme** 1149
Allen C. Steere

SECCIÓN 10 ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

- 211 Rickettsiosis** 1154
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie
- 212 Infecciones por micoplasmas** 1163
R. Doug Hardy
- 213 Infecciones por clamidias** 1165
Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

SECCIÓN 11 ENFERMEDADES VIRALES: GENERALIDADES

- 214e Virología médica** 1174
Fred Wang, Elliott Kieff
- 215e Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales** 1174
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SECCIÓN 12 INFECCIONES POR VIRUS DNA

- 216 Infecciones por virus del herpes simple** 1175
Lawrence Corey
- 217 Infecciones por el virus de varicela-zóster** 1183
Richard J. Whitley
- 218 Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa** 1186
Jeffrey I. Cohen
- 219 Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8** 1190
Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch
- 220e Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus** 1194
Fred Wang
- 221 Infecciones por parvovirus** 1195
Kevin E. Brown
- 222 Infecciones por el virus del papiloma humano** 1197
Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

SECCIÓN 13 INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS DE RNA Y DNA

- 223 Infecciones respiratorias virales frecuentes** 1202
Raphael Dolin
- 224 Gripe (influenza)** 1209
Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

SECCIÓN 14 INFECCIONES CAUSADAS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OTROS RETROVIRUS HUMANOS

- 225e Los retrovirus humanos** 1215
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

- 226 Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados** 1215
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SECCIÓN 15 INFECCIONES POR RNA VIRUS

- 227 Gastroenteritis viral** 1285
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass
- 228 Infecciones por enterovirus, parecovirus y reovirus** 1289
Jeffrey I. Cohen
- 229 Sarampión** 1295
Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss
- 230e Rubéola** 1299
Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef
- 231e Parotiditis** 1299
Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone
- 232 Rabia y otras infecciones por rhabdovirus** 1299
Alan C. Jackson
- 233 Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores** 1304
Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters
- 234 Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo** 1323
Jens H. Kuhn

SECCIÓN 16 INFECCIONES MICÓTICAS

- 235 Diagnóstico y tratamiento de las micosis** 1329
John E. Edwards, Jr.
- 236 Histoplasmosis** 1332
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat
- 237 Coccidioidomycosis** 1334
Neil M. Ampel
- 238 Blastomycosis** 1337
Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan, III
- 239 Criptococosis** 1339
Arturo Casadevall
- 240 Candidosis** 1342
John E. Edwards, Jr.
- 241 Aspergilosis** 1345
David W. Denning
- 242 Mucormycosis** 1350
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim
- 243 Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes** 1353
Carol A. Kauffman
- 244 Infecciones por *Pneumocystis*** 1358
Henry Masur, Alison Morris

SECCIÓN 17 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS Y HELMINTOS: GENERALIDADES

- 245e Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias** 1362
Sharon L. Reed, Charles E. Davis
- 246e Fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis** 1363
Thomas A. Moore

SECCIÓN 18 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

- 247 Amebosis e infección por amiba de vida libre** 1363
Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed
- 248 Paludismo** 1368
Nicholas J. White, Joel G. Breman

- 249 Babesiosis** 1384
Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

- 250e Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis** 1387
Nicholas J. White, Joel G. Breman

- 251 Leishmaniosis** 1387
Shyam Sundar

- 252 Enfermedad de Chagas y tripanosomosis** 1394
Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi Jr.

- 253 Infección por *Toxoplasma gondii*** 1398
Kami Kim, Lloyd H. Kasper

- 254 Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis** 1405
Peter F. Weller

SECCIÓN 19 INFECCIONES POR HELMINTOS

- 255e Introducción a las helmintosis** 1409
Peter F. Weller

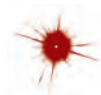
- 256 *Trichinella* y otros nematodos hísticos** 1410
Peter F. Weller

- 257 Nematodos intestinales** 1413
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

- 258 Filariosis e infecciones relacionadas** 1417
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

- 259 Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos** 1423
Charles H. King, Adel A. F. Mahmoud

- 260 Infecciones por cestodos** 1430
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller



PARTE 9 Terrorismo y medicina clínica

- 261e Bioterrorismo microbiano** 1437
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

- 262e Terrorismo con productos químicos** 1437
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

- 263e Terrorismo por radiaciones** 1437
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner



PARTE 10 Trastornos del aparato cardiovascular

SECCIÓN 1 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

- 264 Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular** 1439
Joseph Loscalzo

- 265e Biología básica del aparato cardiovascular** 1441
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

- 266e Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares** 1442
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

SECCIÓN 2 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

- 267 Exploración física del aparato cardiovascular** 1442
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

- 268 Electrocardiografía** 1450
Ary L. Goldberger

269e	Atlas de electrocardiografía	1459
	<i>Ary L. Goldberger</i>	
270e	Imágenes cardíacas sin penetración corporal: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/tomografía computarizada	1459
	<i>Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon</i>	
271e	Atlas de técnicas de imagen sin penetración corporal	1460
	<i>Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon</i>	
272	Cateterismo cardíaco y angiografía coronaria diagnósticos	1460
	<i>Jane A. Leopold, David P. Faxon</i>	

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL RITMO

273e	Principios de electrofisiología	1466
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
274	Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular	1466
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
275	Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular	1470
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
276	Taquiarritmias supraventriculares	1476
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
277	Arritmias ventriculares	1489
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
278e	Atlas de arritmias cardíacas	1500
	<i>Ary L. Goldberger</i>	

SECCIÓN 4 ENFERMEADES DEL CORAZÓN

279	Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico	1500
	<i>Douglas L. Mann, Murali Chakinala</i>	
280	Insuficiencia cardíaca: tratamiento	1507
	<i>Mandeep R. Mehra</i>	
281	Trasplante de corazón y circulación asistida a largo plazo	1516
	<i>Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi</i>	
282	Cardiopatías congénitas del adulto	1519
	<i>Jamil A. Aboulhosn, John S. Child</i>	
283	Valvulopatía aórtica	1528
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
284	Valvulopatía mitral	1539
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
285	Valvulopatía tricuspídea y pulmonar	1547
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
286	Valvulopatía múltiple y mixta	1550
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
287	Miocardiopatía y miocarditis	1553
	<i>Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo</i>	
288	Enfermedades del pericardio	1571
	<i>Eugene Braunwald</i>	
289e	Tumores y traumatismos cardíacos	1577
	<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	
290e	Manifestaciones cardíacas de enfermedades sistémicas	1577
	<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	

SECCIÓN 5 ENFERMEDAD CORONARIA Y VASCULAR PERIFÉRICA

291e	Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis	1578
	<i>Peter Libby</i>	
292e	Atlas de aterosclerosis	1578
	<i>Peter Libby</i>	

293	Cardiopatía isquémica	1578
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
294	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST)	1593
	<i>Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald</i>	
295	Infarto del miocardio con elevación del segmento ST	1599
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
296e	Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas	1611
	<i>David P. Faxon, Deepak L. Bhatt</i>	
297e	Atlas de revascularización percutánea	1611
	<i>Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon</i>	
298	Vasculopatía hipertensiva	1611
	<i>Theodore A. Kotchen</i>	
299	Enfermedad renovascular	1627
	<i>Stephen C. Textor</i>	
300	Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar	1631
	<i>Samuel Z. Goldhaber</i>	
301	Enfermedades de la aorta	1637
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
302	Enfermedades arteriales de las extremidades	1643
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
303	Enfermedad venosa crónica y linfedema	1650
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
304	Hipertensión pulmonar	1655
	<i>Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo</i>	



PARTE 11 Trastornos del aparato respiratorio

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS

305	Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio	1661
	<i>Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi</i>	
306e	Trastornos de la función respiratoria	1663
	<i>Edward T. Naureckas, Julian Solway</i>	
307	Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias	1663
	<i>Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi</i>	
308e	Atlas de imágenes torácicas	1669
	<i>Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.</i>	

SECCIÓN 2 ENFERMEADES DEL APARATO RESPIRATORIO

309	Asma	1669
	<i>Peter J. Barnes</i>	
310	Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia	1681
	<i>Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler</i>	
311	Neumopatías de origen laboral y ambiental	1687
	<i>John R. Balmes, Frank E. Speizer</i>	
312	Bronquiectasias	1694
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>	
313	Fibrosis quística	1697
	<i>Eric J. Sorscher</i>	
314	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1700
	<i>John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro</i>	

xiv	315 Neumopatías intersticiales 1708 <i>Talmadge E. King, Jr.</i>
	316 Trastornos de la pleura 1716 <i>Richard W. Light</i>
	317 Trastornos del mediastino 1719 <i>Richard W. Light</i>
	318 Trastornos de la ventilación 1720 <i>John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway</i>
	319 Apnea del sueño 1723 <i>Andrew Wellman, Susan Redline</i>
	www 320e Trasplante pulmonar 1727 <i>Elbert P. Trulock</i>

PARTE 12 Cuidados intensivos

SECCIÓN 1 CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS

321 Valoración del paciente con enfermedad grave 1729 <i>John P. Kress, Jesse B. Hall</i>
322 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 1736 <i>Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi</i>
323 Apoyo ventilatorio mecánico 1740 <i>Bartolome R. Celli</i>

SECCIÓN 2 ESTADO DE CHOQUE Y PARO CARDIACO

324 Tratamiento del paciente en estado de choque 1744 <i>Ronald V. Maier</i>
325 Septicemia y estado de choque séptico 1751 <i>Robert S. Munford</i>
326 Estado de choque cardiogénico y edema pulmonar 1759 <i>Judith S. Hochman, David H. Ingbar</i>
327 Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita 1764 <i>Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos</i>

SECCIÓN 3 CUIDADOS INTENSIVOS EN NEUROLOGÍA

328 Coma 1771 <i>Allan H. Ropper</i>
www 329e Exploración del paciente comatoso 1777 <i>S. Andrew Josephson</i>
330 Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea 1777 <i>J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress</i>

SECCIÓN 4 URGENCIAS ONCOLÓGICAS

331 Urgencias oncológicas 1787 <i>Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher</i>

PARTE 13 Trastornos renales y de vías urinarias

www 332e Biología celular y molecular de los riñones 1799 <i>Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson</i>
www 333e Adaptación del riñón a la lesión 1799 <i>Joseph V. Bonventre</i>
334 Lesión aguda renal 1799 <i>Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre</i>

335 Nefropatía crónica 1811 <i>Joanne M. Bargman, Karl Skorecki</i>
336 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal 1822 <i>Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow</i>
337 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal 1825 <i>Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker</i>
338 Glomerulopatías 1831 <i>Julia B. Lewis, Eric G. Neilson</i>
339 Enfermedad renal poliquística y otros trastornos hereditarios del crecimiento y desarrollo tubulares 1850 <i>Jing Zhou, Martin R. Pollak</i>
340 Enfermedades tubulointersticiales del riñón 1856 <i>Laurence H. Beck, David J. Salant</i>
341 Lesión vascular del riñón 1863 <i>Nelson Leung, Stephen C. Textor</i>
342 Nefrolitiasis 1866 <i>Gary C. Curhan</i>
343 Obstrucción de vías urinarias 1871 <i>Julian L. Seifter</i>

PARTE 14 Trastornos del aparato digestivo

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

344 Estudio del paciente con enfermedades del tubo digestivo 1875 <i>William L. Hasler, Chung Owyang</i>
345 Endoscopia del tubo digestivo 1880 <i>Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian</i>
www 346e Videoatlas de endoscopia de tubo digestivo 1900 <i>Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian</i>
347 Enfermedades del esófago 1900 <i>Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano</i>
348 Úlcera péptica y trastornos relacionados 1911 <i>John Del Valle</i>
349 Trastornos de la absorción 1932 <i>Henry J. Binder</i>
www 350e Prueba de Schilling 1946 <i>Henry J. Binder</i>
351 Enfermedad intestinal inflamatoria 1947 <i>Sonia Friedman, Richard S. Blumberg</i>
352 Síndrome de colon irritable 1965 <i>Chung Owyang</i>
353 Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes 1971 <i>Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart</i>
354 Insuficiencia vascular mesentérica 1978 <i>Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas</i>
355 Obstrucción intestinal aguda 1981 <i>Danny O. Jacobs</i>
356 Apendicitis aguda y peritonitis 1985 <i>Danny O. Jacobs</i>

SECCIÓN 2 ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DEL ÁRBOL BILIAR

357 Estudio del paciente con hepatopatía 1989 <i>Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle</i>
358 Estudio de la función hepática 1995 <i>Daniel S. Pratt</i>

359	Hiperbilirrubinemias	1999
	<i>Allan W. Wolkoff</i>	
360	Hepatitis viral aguda	2004
	<i>Jules L. Dienstag</i>	
361	Hepatitis inducida por tóxicos y por fármacos	2023
	<i>William M. Lee, Jules L. Dienstag</i>	
362	Hepatitis crónica	2031
	<i>Jules L. Dienstag</i>	
363	Hepatopatía alcohólica	2052
	<i>Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell</i>	
364	Enfermedades por hígado graso no alcohólicas y esteatohepatitis no alcohólica	2054
	<i>Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl</i>	
365	Cirrosis y sus complicaciones	2058
	<i>Bruce R. Bacon</i>	
	366e Atlas de biopsias hepáticas	2067
	<i>Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan</i>	
	367e Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado	2067
	<i>Bruce R. Bacon</i>	
368	Trasplante hepático	2067
	<i>Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag</i>	
369	Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares	2075
	<i>Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner</i>	




SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

370	Estudio del paciente con enfermedad pancreática	2086
	<i>Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks</i>	
371	Pancreatitis aguda y crónica	2090
	<i>Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger</i>	





PARTE 15 Trastornos inflamatorios y reumatológicos mediados por inmunidad

SECCIÓN 1 EL SISTEMA INMUNITARIO EN SALUD Y ENFERMEDAD

	372e Introducción al sistema inmunitario	2103
	<i>Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci</i>	
	373e El complejo mayor de histocompatibilidad	2103
	<i>Gerald T. Nepom</i>	
374	Enfermedades por inmunodeficiencia primaria	2103
	<i>Alain Fischer</i>	
	375e Inmunodeficiencias primarias relacionadas (o secundarias) a otras enfermedades	2113
	<i>Alain Fischer</i>	

SECCIÓN 2 TRASTORNOS DE LA LESIÓN MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

376	Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica	2113
	<i>Joshua A. Boyce, K. Frank Austen</i>	
	377e Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias	2124
	<i>Betty Diamond, Peter E. Lipsky</i>	
378	Lupus eritematoso sistémico	2124
	<i>Bevra Hannahs Hahn</i>	
379	Síndrome antifosfolípidos	2134
	<i>Haralampos M. Moutsopoulos, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos</i>	
380	Artritis reumatoide	2136
	<i>Ankoor Shah, E. William St. Clair</i>	

381	Fiebre reumática aguda	2149
	<i>Jonathan R. Carapetis</i>	
382	Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos similares	2154
	<i>John Varga</i>	
383	Síndrome de Sjögren	2166
	<i>Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas</i>	
384	Espondiloartritis	2169
	<i>Joel D. Taurog, John D. Carter</i>	
385	Síndromes vasculíticos	2179
	<i>Carol A. Langford, Anthony S. Fauci</i>	
	386e Atlas de síndromes vasculíticos	2193
	<i>Carol A. Langford, Anthony S. Fauci</i>	
387	Síndrome de Behçet	2194
	<i>Haralampos M. Moutsopoulos</i>	
388	Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión	2194
	<i>Marinos C. Dalakas</i>	
389	Policondritis recurrente	2202
	<i>Carol A. Langford</i>	
390	Sarcoidosis	2205
	<i>Robert P. Baughman, Elyse E. Lower</i>	
	391e Enfermedad relacionada con IgG4	2212
	<i>John H. Stone</i>	
392	Fiebre mediterránea familiar y otras fiebres recurrentes hereditarias	2212
	<i>Daniel L. Kastner</i>	



SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LAS ARTICULACIONES Y TEJIDOS CIRCUNDANTES

393	Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos	2216
	<i>John J. Cush</i>	
394	Osteoartritis	2226
	<i>David T. Felson</i>	
395	Gota y otras artropatías por cristales	2233
	<i>H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen</i>	
396	Fibromialgia	2238
	<i>Leslie J. Crofford</i>	
397	Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis	2240
	<i>Carol A. Langford, Brian F. Mandell</i>	
398	Trastornos periarticulares de las extremidades	2247
	<i>Carol A. Langford</i>	



PARTE 16 Endocrinología y metabolismo

SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

399	Enfoque del paciente con trastornos endocrinos	2251
	<i>J. Larry Jameson</i>	
	400e Mecanismos de acción hormonal	2255
	<i>J. Larry Jameson</i>	
	401e Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias	2255
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	

xvi	402 Hipopituitarismo	2255
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
	403 Síndromes de tumores adenohipofisarios	2261
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
	404 Trastornos de la neurohipófisis	2274
	<i>Gary L. Robertson</i>	
	405 Trastornos de la glándula tiroides	2283
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
	406 Trastornos de la corteza suprarrenal	2309
	<i>Wiebke Arlt</i>	
	407 Feocromocitoma	2329
	<i>Hartmut P. H. Neumann</i>	
	408 Neoplasias endocrinas múltiples	2335
	<i>Rajesh V. Thakker</i>	
	409 Síndromes poliendocrinos autoinmunitarios	2344
	<i>Peter A. Gottlieb</i>	

SECCIÓN 2 ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

410 Trastornos del desarrollo sexual	2349
<i>John C. Achermann, J. Larry Jameson</i>	
411 Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino	2357
<i>Shalender Bhasin, J. Larry Jameson</i>	
412 Trastornos del aparato reproductor femenino	2375
<i>Janet E. Hall</i>	
413 Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico	2381
<i>JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk</i>	
414 Esterilidad y anticoncepción	2387
<i>Janet E. Hall</i>	

SECCIÓN 3 OBESIDAD, DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

415e Biología de la obesidad	2392
<i>Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier</i>	
416 Valoración y tratamiento de la obesidad	2392
<i>Robert F. Kushner</i>	
417 Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología	2399
<i>Alvin C. Powers</i>	
418 Diabetes mellitus: control y tratamiento	2407
<i>Alvin C. Powers</i>	
419 Diabetes mellitus: complicaciones	2422
<i>Alvin C. Powers</i>	
420 Hipoglucemia	2430
<i>Philip E. Cryer, Stephen N. Davis</i>	
421 Trastornos del metabolismo de lipoproteínas	2435
<i>Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs</i>	
422 El síndrome metabólico	2449
<i>Robert H. Eckel</i>	

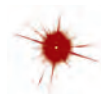
SECCIÓN 4 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

423 Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad	2454
<i>F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg</i>	
424 Trastornos de las glándulas paratiroides y la homeostasia de calcio	2466
<i>John T. Potts, Jr., Harald Jüppner</i>	
425 Osteoporosis	2488
<i>Robert Lindsay, Felicia Cosman</i>	

426e Enfermedad de Paget y otras displasias óseas	2504
<i>Murray J. Favus, Tamara J. Vokes</i>	

SECCIÓN 5 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

427 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo	2504
<i>Darwin J. Prockop, John F. Bateman</i>	
428 Hemocromatosis	2514
<i>Lawrie W. Powell</i>	
429 Enfermedad de Wilson	2519
<i>George J. Brewer</i>	
430 Las porfirias	2521
<i>Robert J. Desnick, Manisha Balwani</i>	
431e Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas	2533
<i>Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann</i>	
432e Enfermedades por almacenamiento lisosómico	2533
<i>Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski</i>	
433e Glucogenosis y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos	2534
<i>Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen</i>	
434e Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos	2534
<i>Nicola Longo</i>	
435e Defectos hereditarios en el transporte de membrana	2534
<i>Nicola Longo</i>	
436e Atlas de manifestaciones clínicas de metabolopatías	2534
<i>J. Larry Jameson</i>	



PARTE 17 Trastornos neurológicos

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

437 Abordaje del paciente con enfermedad neurológica	2535
<i>Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser</i>	
438e El examen neurológico de detección	2540
<i>Daniel H. Lowenstein</i>	
439e Videoteca de la exploración neurológica detallada	2540
<i>Martin A. Samuels</i>	
440e Neuroimágenes en trastornos neurológicos	2540
<i>William P. Dillon</i>	
441e Atlas de neuroimagen	2541
<i>Andre D. Furtado, William P. Dillon</i>	
442e Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG	2541
<i>Michael J. Aminoff</i>	
443e Técnica de punción lumbar	2541
<i>Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser</i>	
444e Biología de las enfermedades neurológicas	2541
<i>Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal</i>	

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

445 Convulsiones y epilepsia	2542
<i>Daniel H. Lowenstein</i>	

446	Enfermedades cerebrovasculares	2559
	<i>Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III</i>	
447	Migraña y otras cefaleas primarias	2586
	<i>Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin</i>	
448	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	2598
	<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
449	Enfermedad de Parkinson y otras discinesias	2609
	<i>C. Warren Olanow, Anthony H.V. Schapira, Jose A. Obeso</i>	
450	Ataxias	2626
	<i>Roger N. Rosenberg</i>	
	451e Clasificación de las ataxias espino-cerebelosas	2631
	<i>Roger N. Rosenberg</i>	
452	Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora	2631
	<i>Robert H. Brown, Jr.</i>	
	453e Enfermedades por priones	2637
	<i>Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller</i>	
454	Trastornos del sistema nervioso autónomo	2637
	<i>Phillip A. Low, John W. Engstrom</i>	
455	Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de pares craneales	2645
	<i>M. Flint Beal, Stephen L. Hauser</i>	
456	Enfermedades de la médula espinal	2650
	<i>Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper</i>	
	457e Conmoción y otras lesiones craneoencefálicas	2660
	<i>Allan H. Ropper</i>	
458	Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes	2661
	<i>Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin</i>	




SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE NERVIOS Y MÚSCULOS


459	Neuropatía periférica	2674
	<i>Anthony A. Amato, Richard J. Barohn</i>	
460	Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios	2694
	<i>Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato</i>	
461	Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neuromuscular	2701
	<i>Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato</i>	
	462e Distrofias musculares y otras enfermedades del músculo	2707
	<i>Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.</i>	
	463e Aspectos especiales de la consulta neurológica intrahospitalaria	2707
	<i>S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels</i>	

SECCIÓN 4 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

	464e Síndrome de fatiga crónica	2707
	<i>Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer</i>	



SECCIÓN 5 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y ADICCIONES

	465e Biología de los trastornos psiquiátricos	2708
	<i>Robert O. Messing, Eric J. Nestler</i>	
466	Trastornos mentales	2708
	<i>Victor I. Reus</i>	
467	Alcohol y alcoholismo	2723
	<i>Marc A. Schuckit</i>	
	468e Trastornos relacionados con los opiáceos	2728
	<i>Thomas R. Kosten, Colin N. Haile</i>	
	469e Cocaína y otras drogas de abuso frecuente	2729
	<i>Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson</i>	

470	Adicción a la nicotina	2729
	<i>David M. Burns</i>	
	471e Enfermedades neuropsiquiátricas en veteranos de guerra	2732
	<i>Charles W. Hoge</i>	



PARTE 18 Intoxicaciones, sobredosis de drogas y envenenamientos

	472e Intoxicación por metales pesados	2733
	<i>Howard Hu</i>	
	473e Intoxicaciones y sobredosis de fármacos y drogas	2733
	<i>Mark B. Mycyk</i>	
474	Trastornos causados por mordedura por víboras venenosas y exposición a animales marinos	2733
	<i>Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris</i>	
475	Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos	2744
	<i>Richard J. Pollack, Scott A. Norton</i>	



PARTE 19 Trastornos relacionados con exposiciones ambientales

	476e Enfermedad de las altitudes	2753
	<i>Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin</i>	
	477e Medicina hiperbárica y del buceo	2753
	<i>Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell</i>	
	478e Hipotermia y congelamiento	2753
	<i>Daniel F. Danzl</i>	
	479e Enfermedades causadas por calor	2753
	<i>Daniel F. Danzl</i>	
APÉNDICE: Valores de laboratorio de importancia clínica	2754	
	<i>Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein</i>	
	480e Laboratorio clínico en la atención médica moderna	2770
	<i>Anthony A. Killeen</i>	
	481e Demostración de procedimiento clínico: colocación de un catéter venoso central	2770
	<i>Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frendl, Kurt Fink</i>	
	482e Demostración de procedimiento clínico: toracocentesis	2770
	<i>Charles A. Morris, Andrea S. Wolf</i>	
	483e Demostración de procedimiento clínico: paracentesis abdominal	2770
	<i>Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King</i>	
	484e Demostración de procedimiento clínico: intubación endotraqueal	2770
	<i>Charles A. Morris, Emily Page Nelson</i>	
	485e Demostración de procedimiento clínico: gasometría arterial percutánea	2770
	<i>Christian D. Becker, Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff</i>	
	486e Demostración de procedimiento clínico: punción lumbar	2770
	<i>Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw</i> <i>Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff</i>	

Acrónimos	A-1
Índice	I-1

COLABORADORES

James L. Abbruzzese, MD

Chief, Division of Medical Oncology, Department of Medicine; Associate Director, Clinical Research, Duke Cancer Institute, Durham, North Carolina [120e]

Manal F. Abdelmalek, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Jamil Aboulhosn, MD

Assistant Professor of Medicine; Director Ahmanson/UCLA Adult Congenital Heart Disease Center, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [282]

John C. Achermann, MD, PhD, MB

Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, University College London; Professor of Paediatric Endocrinology, UCL Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [410]

John W. Adamson, MD

Clinical Professor, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California at San Diego, San Diego, California [77, 126]

Rizwan Ahmed, MD

General Surgery Resident, Department of General Surgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [353, 354]

Praveen Akuthota, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [310]

Anthony A. Amato, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Vice-Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [459-462e]

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP

Professor of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [30, 31, 442e]

Neil M. Ampel, MD

Professor of Medicine, University of Arizona; Staff Physician, Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System, Tucson, Arizona [237]

Kenneth C. Anderson, MD

Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136, 138e]

Rosa M. Andrade, MD

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Diego, San Diego, California [247]

Elliott M. Antman, MD

Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Associate Dean for Clinical/Translational Research, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [293, 295]

Frederick R. Appelbaum, MD

Director, Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [139e]

Cesar A. Arias, MD, PhD, MSc

Associate Professor of Medicine, Microbiology and Molecular Genetics; Director, Laboratory for Antimicrobial Research, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Unit; Co-Director, International Center for Microbial Genomics, Universidad, El Bosque, Bogota, Colombia [174]

Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci

Professor of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [406]

Katrina Armstrong, MD, MS

Jackson Professor of Clinical Medicine, Physician in Chief, Massachusetts General Hospital, Boston Massachusetts [4]

Valder R. Arruda, MD, PhD

Associate Professor, Division of Hematology, Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [141]

Andrew W. Arstenstein, MD

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Adjunct Professor of Medicine and Health Services, Policy and Practice, Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island; Chair, Department of Medicine, Baystate Health, Springfield, Massachusetts [152e]

Anthony Atala, MD

Professor and Director, Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [92e]

John C. Atherton, MD, FRCP

Professor of Gastroenterology and Dean of the School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom [188]

Paul S. Auerbach, MD, MS, FACEP, FAWM

Redich Family Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

K. Frank Austen, MD

AstraZeneca Professor of Respiratory and Inflammatory Diseases, Director, Inflammation and Allergic Diseases Research Section, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Eric H. Awtry, MD

Cardiology Division, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Jamil Azzi, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Bruce R. Bacon, MD

James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, Saint Louis University Liver Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [365, 367e]

Lindsey R. Baden, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e]

Natalie J. Badowski, MD

Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

John R. Balmes, MD

Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Professor, School of Public Health, University of California, Berkeley; Chief, Division of Occupational and Environmental Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [311]

Manisha Balwani, MD, MS

Assistant Professor, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, New York [430]

Peter A. Banks, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [370, 371]

Robert L. Barbieri, MD

Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [8]

Alan G. Barbour, MD

Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics, University of California Irvine, Irvine, California [209]

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC

Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Nephrologist, University Health Network, Toronto, Canada [335]

Tamar F. Barlam, MD, MSc

Associate Professor of Medicine, Infectious Disease Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [147, 183e]

Peter J. Barnes, DM, DSc, FMedSci, FRs

Head of Respiratory Medicine, Imperial College, London, United Kingdom [309]

Richard J. Barohn, MD

Chairman, Department of Neurology; Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas [459]

Rebecca M. Baron, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Boston, Massachusetts [154, 312]

Miriam Baron Barshak, MD

Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [154, 159, 312]

Shehzad Basaria, MD

Men's Health: Aging and Metabolism, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7e]

Robert C. Basner, MD

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Apéndice]

Buddha Basnyat, MD, MSc, FACP, FRCP (Edinburgh)

Director, Oxford University Clinical Research Unit, Patan Academy of Health Sciences; Medical Director, Nepal International Clinic, Kathmandu, Nepal [476e]

Shari S. Bassuk, ScD

Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [413]

John F. Bateman, PhD

Director, Cell Biology, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia; Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia [427]

David W. Bates, MD, MSc

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Internal Medicine and Primary Care Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Quality Analysis, Partners HealthCare System, Inc., Boston, Massachusetts [12e]

Robert P. Baughman, MD

Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [390]

M. Flint Beal, MD

University Professor of Neurology and Neuroscience; Neurologist, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York [444e, 455]

Laurence H. Beck, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [340]

Christian D. Becker, MD, PhD, FCCP

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, New York [485e]

Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFM RCPS(Glasg), DCH, DTM&H

Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Director, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; NIHR Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Liverpool; Honorary Consultant, Public Health England and Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, United Kingdom [194e]

Doron Behar, MD, PhD

Institute of Genetics, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e]

Robert S. Benjamin, MD

P. H. and Faye E. Robinson Distinguished Professor of Medicine, Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

Michael H. Bennett, MD, MBBS, MM (Clin Epi)

Conjoint Associate Professor in Anesthesia and Hyperbaric Medicine; Faculty of Medicine, University of New South Wales; Academic Head of Department, Wales Anaesthesia, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia [477e]

Edward J. Benz, Jr., MD

Richard and Susan Smith Professor of Medicine; Professor of Genetics, Harvard Medical School; President and CEO, Dana-Farber Cancer Institute; Director and Principal Investigator, Dana-Farber/Harvard Cancer Center; Boston, Massachusetts [127]

Jean Bergounioux, MD, PhD, PhC

Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Raymond-Poincaré, Université de Versailles-Saint Quentin, Garches, France [191]

John L. Berk, MD

Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Clinical Director, Amyloidosis Center, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

Aaron S. Bernstein, MD, MPH

Instructor, Harvard Medical School; Associate Director, Center for Health and the Global Environment, Harvard School of Public Health; Pediatric Hospitalist, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [151e]

Joseph R. Betancourt, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Atul K. Bhan, MD, MBBS

Professor of Pathology, Harvard Medical School, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [366e]

Shalender Bhasin, MBBS

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Research Program in Men's Health: Aging and Metabolism; Director, Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center; Site Director, Harvard Catalyst Clinical Research Center at BWH, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7e, 411]

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of Cardiology, VA Boston Healthcare System; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Senior Investigator, TIMI Study Group, Boston, Massachusetts [296e, 297e]

Roby P. Bhattacharyya, MD, PhD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [146]

David R. Bickers, MD

Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, Columbia University Medical Center, New York, New York [75]

Henry J. Binder, MD

Professor Emeritus of Medicine, Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [349, 350e]

William R. Bishai, MD, PhD

Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [175]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [98e]

Martin J. Blaser, MD

Muriel and George Singer Professor of Medicine; Professor of Microbiology; Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New York, New York [188, 192]

Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [26]

Gijs Bleijenberg, PhD

Professor Emeritus, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [464e]

Clara D. Bloomfield, MD

Distinguished University Professor; William G. Pace, III Professor of Cancer Research; Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center; Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, Ohio [132]

Richard S. Blumberg, MD

Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [351]

Jean L. Bolognia, MD

Professor, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

Joseph V. Bonventre, MD, PhD

Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Renal Division; Chief, Division of Biomedical Engineering, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [333e, 334]

George J. Bosl, MD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Medicine; Patrick M. Byrne Chair in Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

Joshua A. Boyce, MD

Professor of Medicine and Pediatrics; Albert L. Sheffer Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Inflammation and Allergic Disease Research Section, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon), FRCP

Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [50, 288, 294]

Irwin M. Braverman, MD

Professor Emeritus; Senior Research Scientist, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

Otis W. Brawley, MD, FACP

Professor of Hematology, Medical Oncology, Medicine and Epidemiology, Emory University; Chief Medical and Scientific Officer, American Cancer Society, Atlanta, Georgia [100]

Joel G. Breman, MD, DTPH

Senior Scientific Advisor, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [248, 250e]

George J. Brewer, MD

Morton S. and Henrietta K. Sellner Emeritus, Professor of Human Genetics, Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Senior Vice President for Research and Development, Adeona Pharmaceuticals, Inc., Ann Arbor, Michigan [429]

Josephine P. Briggs, MD

Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) at the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland [14e]

F. Richard Bringham, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Steven M. Bromley, MD

Director, Outpatient Services, Virtua Neuroscience, Voorhees, New Jersey; Director, Bromley Neurology, PC, Audubon, New Jersey [42]

Darron R. Brown, MD

Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Division of Infectious Diseases, Simon Cancer Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Kevin E. Brown, MD, MRCP, FRCPATH

Virus Reference Department, Public Health England, London, United Kingdom [221]

Robert H. Brown, Jr., MD, PhD

Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [452, 462e]

Amy E. Bryant, PhD

Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [179]

Christopher M. Burns, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Section of Rheumatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [431e]

David M. Burns, MD

Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California [470]

Stephen B. Calderwood, MD

Morton N. Swartz, MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Michael Camilleri, MD

Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [55]

Christopher P. Cannon, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [294]

Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD, FRACP, FAFPHM

Director, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia [381]

Kathryn M. Carbone, MD

Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [231e]

Brian I. Carr, MD, PhD, FRCP

IRCCS de Bellis National Center for GI Diseases, Castellana Grotte, BA, Italy [111]

John D. Carter, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology; Director, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida [384]

Arturo Casadevall, MD, PhD

Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [239]

Agustin Castellanos, MD, FACC, FAHA

Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Cardiovascular Division, Miami, Florida [327]

Bartolome R. Celli, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [323]

Murali Chakinala, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [279]

Anil Chandraker, MBChB, FRCP

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Interim Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Lan X. Chen, MD, PhD

Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD

Duke University Medical Center, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Durham, North Carolina [433e]

Glenn M. Chertow, MD, MPH

Norman S. Coplson/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [336]

John S. Child, MD, FACC, FAHA, FASE

Streisand Professor of Medicine and Cardiology; Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Director, UCLA Adult Noninvasive Cardiodiagnostics Laboratory Ronald Reagan-UCLA Medical Center, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California [282]

Augustine M. K. Choi, MD

Chairman, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, Physician-in-Chief, New York-Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, New York [305, 307, 322]

Raymond T. Chung, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology and Liver Center; Vice Chief, Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [368]

Jeffrey W. Clark, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Clinical Trials Core, Dana-Farber Harvard Cancer Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [102e]

Jeffrey I. Cohen, MD

Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [218, 228]

Yehuda Z. Cohen, MD

Clinical Fellow, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [224]

Ronit Cohen-Paradosu, MD

Senior Physician, Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel [201]

Francis S. Collins, MD, PhD

Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [101e]

Wilson S. Colucci, MD, FAHA, FACC

Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief of Cardiovascular Medicine, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Laura K. Conlin, PhD

Scientific Director, CytoGenomics Lab, The Children's Hospital of Philadelphia, Assistant Professor of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Darwin L. Conwell, MD, MS

Professor of Medicine, The Ohio State University College of Medicine; Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio [370, 371]

Michael J. Corbel, PhD, DSc, FRCPath

Retired (previously Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom) [194e]

William E. Corcoran, V, MD

Staff Anesthesiologist, Allcare Clinical Associates; Medical Director of Analgesia and Sedation, Mission Health; Patient Safety Officer, Mission Health, Asheville, North Carolina [481e]

Kathleen E. Corey, MD, MPH

Clinical and Research Fellow, Harvard Medical School; Fellow, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [59]

Lawrence Corey, MD

Professor, Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington; President Emeritus, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Member, Vaccine and Infectious Disease Division; Principal Investigator, HIV Vaccine Trials Network, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [216]

Jorge Cortes, MD

D. B. Lane Cancer Research Distinguished Professor for Leukemia Research; Deputy Chairman; Section Chief of AML and CML, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Felicia Cosman, MD

Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [425]

Mark A. Creager, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [301-303]

Leslie J. Crofford, MD

Professor, Division of Rheumatology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; Chief, Division of Rheumatology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky [396]

Jennifer M. Crowell, MD, MPH

Medical Officer, Center for Oncology Prevention Trials Research Group, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Philip E. Cryer, MD

Professor of Medicine Emeritus, Washington University in St. Louis; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [420]

David Cunningham, MD, MB, ChB, FRCP

Professor, Head of Gastrointestinal/Lymphoma Unit; Director of Clinical Research, Royal Marsden NHS Trust, London, United Kingdom [112]

Gary C. Curhan, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Professor of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Channing Division of Network Medicine/Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [342]

Brendan D. Curti, MD

Director, Biotherapy Program, Robert W. Franz Cancer Research Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon [105]

John J. Cush, MD

Professor of Medicine and Rheumatology, Baylor University Medical Center; Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Dallas, Texas [393]

Charles A. Czeisler, MD, PhD

Frank Baldino, Jr., PhD Professor of Sleep Medicine, Professor of Medicine and Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep and Circadian Disorders, Departments of Medicine and Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Marinos C. Dalakas, MD

Professor of Neurology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania [388]

Josep Dalmau, MD, PhD

ICREA Professor, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [122]

Daniel F. Danzl, MD

University of Louisville, Department of Emergency Medicine, Louisville, Kentucky [478e, 479e]

Robert B. Daroff, MD

Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals-Case Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Charles E. Davis, MD

Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [245e]

Stephen N. Davis, MBBS, FRCP

Theodore E. Woodward Professor and Chairman of the Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [420]

Rafael de Cabo, PhD

Senior Investigator, Experimental Gerontology Section, TGB, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [94e]

Lisa M. DeAngelis, MD

Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [118]

John Del Valle, MD

Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [348]

Marie B. Demay, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Bradley M. Denker, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Beth Israel Deaconess Medical Center; Chief of Nephrology and Associate Chief of Medical Specialties, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, Massachusetts [61]

David W. Denning, MBBS, FRCP, FRCPath, FMedSci

Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [241]

Robert J. Desnick, MD, PhD

Dean for Genetics and Genomics, Professor and Chairman Emeritus, Department of Human Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [430]

Richard A. Deyo, MD, MPH

Kaiser Permanente Professor of Evidence-Based Family Medicine, Department of Family Medicine, Department of Medicine, Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Institute of Occupational Health Sciences; Oregon Health and Science University; Clinical Investigator, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon [22]

Betty Diamond, MD

The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore LIJ Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [377e]

Marcelo F. Di Carli, MD

Professor, Department of Radiology, Harvard Medical School; Chief, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Executive Director, Noninvasive Cardiovascular Imaging Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Anna Mae Diehl, MD

Florence McAlister Professor of Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Jules L. Dienstag, MD

Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [360-362, 366e, 368]

William P. Dillon, MD

Professor and Executive Vice-Chair; Chief, Section of Neuroradiology, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California [440e, 441e]

Charles A. Dinarello, MD

Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado; Professor of Experimental Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [23]

Raphael Dolin, MD

Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e, 223, 224]

Susan M. Domchek, MD

Basser Professor of Oncology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [84]

Richard L. Doty, PhD, MA

Director, Smell and Taste Center; Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [42]

Vanja C. Douglas, MD

Assistant Professor of Clinical Neurology and Sara and Evan Williams Foundation Endowed Neurohospitalist Chair, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Daniel B. Drachman, MD

Professor of Neurology and Neuroscience, W. W. Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [461]

David F. Driscoll, PhD

Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [98e]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP

Emeritus Professor of Internal Medicine and Nephrology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [64e, 66]

J. Stephen Dumler, MD

Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [211]

Andrea Dunaif, MD

Charles F. Kettering Professor of Endocrinology and Metabolism and Vice-Chair for Research, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [6e]

Samuel C. Durso, MD, MBA

Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [45, 46e]

Janice P. Dutcher, MD

Associate Director, Cancer Research Foundation of New York, Chappaqua, New York; Former Professor, New York Medical College, Valhalla, New York [331]

Johanna Dwyer, DSc, RD

Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Professor, Tufts Medical Center and Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [95e]

Jeffrey S. Dzieczkowski, MD

Physician, St. Alphonsus Regional Medical Center; Medical Director, Coagulation Clinic, Saint Alphonsus Medical Group, International Medicine and Travel Medicine, Boise, Idaho [138e]

Kim A. Eagle, MD

Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine; Chief of Clinical Cardiology; Director, Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [9]

James A. Eastham, MD

Chief, Urology Service, Florence and Theodore Baumritter/Enid Ancell Chair of Urologic Oncology, Department of Surgery, Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [115]

Robert H. Eckel, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Director Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [422]

John E. Edwards, Jr., MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California; Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/UCLA Medical Center, Torrance, California [235, 240]

David A. Ehrmann, MD

Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [68]

Andrew J. Einstein, MD, PhD

Victoria and Esther Aboodi Assistant Professor of Medicine; Director, Cardiac CT Research; Co-Director, Cardiac CT and MRI, Department of Medicine, Cardiology Division, Department of Radiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Apéndice]

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, Levy University Professor, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [10]

John W. Engstrom, MD

Betty Anker Fife Distinguished Professor and Vice-Chairman; Neurology Residency Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco, California [22, 454]

Moshe Ephros, MD

Clinical Associate Professor, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [197]

Jonathan A. Epstein, MD

William Wikoff Smith Professor; Chair, Department of Cell and Developmental Biology; Scientific Director, Penn Cardiovascular Institute, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [265e]

Aaron C. Ermel, MD

Assistant Research Professor; Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Disease, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Tim Evans, MD, PhD

Senior Director, Health, Nutrition and Population, The World Bank Group, Washington, DC [13e]

Christopher H. Fanta, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital; Director, Partners Asthma Center, Boston, Massachusetts [48]

Paul Farmer, MD, PhD

Kolokotronis University Professor, Harvard University; Chair, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital; Co-Founder, Partners In Health, Boston, Massachusetts [2]

Anthony S. Fauci, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 225e, 226, 261e, 372e, 385, 386e]

Murray J. Favus, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Director Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [426e]

David P. Faxon, MD

Vice Chair of Medicine for Strategic Planning, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Senior Lecturer, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [272, 296e, 297]

Darren R. Feldman, MD

Associate Professor in Medicine, Weill Cornell Medical Center; Assistant Attending, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

David T. Felson, MD, MPH

Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [394]

Luigi Ferrucci, MD, PhD

Scientific Director, National Institute of Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Howard L. Fields, MD, PhD

Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [18]

Gregory A. Filice, MD

Professor of Medicine, Medical School, and Adjunct Professor of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Healthcare System, Minneapolis, Minnesota [199]

Robert W. Finberg, MD

Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [104, 169]

Joyce Fingerroth, MD

Professor of Medicine and MAPS, Division of Infectious Disease, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [169]

Kurt Fink, MD

Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California [481e]

Alain Fischer, MD, PhD

Director of INSERM U768; Director of Imagine Institute; Professor of Immunology and Pediatric Hematology; Université Paris Descartes, Paris, France [374, 375e]

Jeffrey S. Flier, MD

Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [415e]

Agnes B. Fogo, MD

John L. Shapiro Professor of Pathology; Professor of Medicine and Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [62e]

Larry C. Ford, MD

Clinical Infectious Diseases, Intermountain Healthcare, Provo, Utah [44]

Jane E. Freedman, MD

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [142]

Roy Freeman, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [27]

Gyorgy Frendl, MD, PhD, FCCM

Assistant Professor; Director of Surgical Critical Care Research Center, Department of Anesthesiology, Perioperative Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e]

Carl E. Freter, MD, PhD, FACP

Professor of Medicine; Director, Division of Hematology and Oncology; Associate Director, Cancer Center, Saint Louis University, St. Louis, Missouri [125]

Lawrence S. Friedman, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Anton R. Fried, MD Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [59]

Sonia Friedman, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [351]

Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Pulmonary and Critical Care Division; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

Andre D. Furtado, MD

Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [441e]

Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH

Assistant Clinical Professor, Surgical Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

John I. Gallin, MD

Director, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80]

Charlotte A. Gaydos, DrPh

Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, Baltimore, Maryland [213]

J. Michael Gaziano, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology Center, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [266e]

Thomas A. Gaziano, MD, MSc

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Professor, Health Policy and Management, Center for Health Decision Sciences, Harvard School of Public Health; Faculty Co-Leader, Chronic and Cardiovascular Diseases Working Group, Harvard Institute for Global Health, Harvard University; Associate Physician in Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [266e]

Susan L. Gearhart, MD

Associate Professor, Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [353]

Robert H. Gelber, MD

Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [203]

Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS

Assistant Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Alfred L. George, Jr., MD

Magerstadt Professor and Chair, Department of Pharmacology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [332e]

Dale N. Gerding, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Edward Hines Jr. Veterans Affairs Hospital, Hines, Illinois [161]

Michael D. Geschwind, MD, PhD

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

Marc G. Ghany, MD, MHSC

Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

Michael Giladi, MD, MSc

Associate Professor of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; The Infectious Disease Unit and the Bernard Pridan Laboratory for Molecular Biology of Infectious Diseases, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel [197]

Roger I. Glass, MD, PhD

Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [227]

Eli Glatstein, MD

Professor and Vice Chairman, Department of Radiation Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACp, FRCP

Professor, NIHR-Wellcome Trust Clinical Research Facility, King's College, London, United Kingdom; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Morton F. Goldberg, MD, FACS, FAOS

Director Emeritus and Joseph Green Professor of Ophthalmology, Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine and Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [40e]

Ary L. Goldberger, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [268, 269e, 278e]

David Goldblatt, MB, ChB, PhD

Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [171]

Samuel Z. Goldhaber, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Thrombosis Research Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [300]

Ralph Gonzales, MD, MSPH

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [44]

Douglas S. Goodin, MD

Professor, Department of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [458]

Jeffrey I. Gordon, MD

Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor and Director, Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [86e]

Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD

Professor, Department of Neurology; Language Neurobiology Lab, Memory and Aging Center; Dyslexia Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Peter A. Gottlieb, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [409]

Gregory A. Grabowski, MD

Adjunct Professor of Pediatrics and Molecular Genetics, Biochemistry, and Microbiology, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; Chief Scientific Officer, Synageva BioPharma Corp., Lexington, Massachusetts [432e]

Yonatan H. Grad, MD, PhD

Assistant Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [146]

Christine Grady, RN, PhD

Chief, Department of Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland [17e]

Alexander R. Green, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Norton J. Greenberger, MD

Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [369-371]

Michael F. Greene, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Vincent Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [124e]

Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM, FNCS

Associate Professor of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [330]

Rasim Gucalp, MD

Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [331]

Kalpna Gupta, MD, MPH

Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [162]

John G. Haaga, PhD

Deputy Associate Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

Chadi A. Hage, MD

Assistant Professor of Medicine, Thoracic Transplant Program, Indiana University Health, Indianapolis, Indiana [236]

Bevra Hannahs Hahn, MD

Professor Emerita Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [378]

Colin N. Haile, MD, PhD

Assistant Professor, Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine; Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas [468e]

Janet E. Hall, MD, MSc

Professor of Medicine, Harvard Medical School and Associate Chief, Reproductive Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69, 412, 414]

Jesse B. Hall, MD, FCCP

Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

Scott A. Halperin, MD

Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology Head, Pediatric Infectious Diseases, Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

R. Doug Hardy, MD

Infectious Diseases Specialists, PA; Medical City Dallas Hospital and Medical City Children's Hospital, Dallas; Baylor Regional Medical Center, Plano, Texas [212]

Rudy A. Hartskeerl, PhD

Director WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

William L. Hasler, MD

Professor, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [54, 344]

Stephen L. Hauser, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [1, 437, 443e, 444e, 455, 456, 458, 460]

Barton F. Haynes, MD

Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [372e]

Douglas C. Heimbarger, MD, MS

Professor of Medicine, Associate Director for Education and Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [97]

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS

Professor of Neurology and Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Chief of Neurology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [330, 446]

Patrick H. Henry, MD

Clinical Adjunct Professor of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [79]

Katherine A. High, MD

William H. Bennett Professor of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [91e, 141]

Christine E. Hill-Kayser, MD

Assistant Professor of Radiation Oncology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Ikuo Hirano, MD

Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [53, 347]

Martin S. Hirsch, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [219]

Helen H. Hobbs, MD

Professor, Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Dallas, Texas [421]

Judith S. Hochman, MD

Harold Snyder Family Professor of Cardiology, Clinical Chief, Leon Charney Division of Cardiology, Co-Director, NYU-HHC Clinical and Translational Science Institute; Director, Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, New York, New York [326]

A. Victor Hoffbrand, DM

Emeritus Professor of Haematology, University College, London; Honorary Consultant Haematologist, Royal Free Hospital, London, United Kingdom [128]

L. John Hoffer, MD, PhD

Professor, Faculty of Medicine, McGill University; Senior Physician, Divisions of Internal Medicine and Endocrinology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada [98e]

Charles W. Hoge, MD

Senior Scientist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland [471e]

Elizabeth L. Hohmann, MD

Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [176]

Steven M. Holland, MD

Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80, 204]

King K. Holmes, MD, PhD

Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [163]

Jay H. Hoofnagle, MD

Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

David C. Hooper, MD

Professor, Harvard Medical School; Chief, Infection Control Unit; Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Robert J. Hopkin, MD

Associate Professor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [432e]

Leora Horn, MD, MSc

Assistant Professor, Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Jonathan C. Horton, MD, PhD

William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [39]

Howard Hu, MD, MPH, ScD

Dean; Professor of Environmental Health, Epidemiology and Global Health, Dalla Lana School of Public Health; Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [472e]

Deborah T. Hung, MD, PhD

Associate Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Co-director, Infectious Disease Initiative, Broad Institute of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts [146]

Sharon A. Hunt, MD, FACC

Professor of Medicine, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto, California [281]

Charles G. Hurst, MD

Chief, Chemical Casualty Care Division, United States Medical Research Institute of Chemical Defense, APG-Edgewood Area, Maryland [262e]

Ashraf S. Ibrahim, PhD

Professor, Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California [242]

David H. Ingbar, MD

Professor of Medicine, Pediatrics, and Physiology; Director, Pulmonary Allergy, Critical Care and Sleep Division, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [326]

Alan C. Jackson, MD, FRCPC

Professor of Medicine (Neurology) and of Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [232]

Lisa A. Jackson, MD, MPH

Senior Investigator, Group Health Research Institute, Seattle, Washington [148]

Danny O. Jacobs, MD, MPH, FACS

Executive Vice President, Provost, and Dean of the School of Medicine; Thomas N. and Gleaves T. James Distinguished Chair, The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas [20, 355, 356]

Richard F. Jacobs, MD

Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [195]

J. Larry Jameson, MD, PhD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [1, 56, 82, 84, 121, 399-403, 405, 410, 411, 436e]

Robert T. Jensen, MD

Chief, Cell Biology Section, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [113]

Roy M. John, MBBS, PhD, FRCP

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [277]

Savio John, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York [58]

David H. Johnson, MD

Donald W. Seldin Distinguished Chair in Internal Medicine; Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern School of Medicine, Dallas, Texas [107]

James R. Johnson, MD

Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [186]

Stuart Johnson, MD

Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [161]

S. Clairborne Johnston, MD, PhD

Dean, Dell Medical School; Frank Denius Distinguished Dean's Chair in Medical Leadership; Vice President for Medical Affairs, University of Texas, Austin, Texas [446]

S. Andrew Josephson, MD

Associate Professor; Vice Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [34, 329e, 463e]

Harald Jüppner, MD

Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

Peter J. Kahrilas, MD

Gilbert H. Marquardt Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [53, 347]

Gail Kang, MD

San Francisco, California [33e]

Hagop Kantarjian, MD

Chairman, Leukemia Department; Professor of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Adolf W. Karchmer, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [155]

Dennis L. Kasper, MD, MA

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunobiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 144, 147, 159, 183e, 201]

Lloyd H. Kasper, MD

Professor of Microbiology/Immunology and Medicine, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire [253]

Daniel L. Kastner, MD, PhD

Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [392]

Carol A. Kauffman, MD

Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [243]

Elaine T. Kaye, MD

Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

Kenneth M. Kaye, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

John A. Kessler, MD

Davee Professor of Stem Cell Biology, Department of Neurology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [90e]

Jay S. Keystone, MD, FRCPC, MSc(CTM)

Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [149]

Sundeep Khosla, MD

Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [65]

Elliott Kieff, MD, PhD

Harriet Ryan Albee Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [214e]

Anthony A. Killeen, MD, PhD

Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [480e]

Kami Kim, MD

Professor, Departments of Medicine, Pathology, and Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [253]

Charles H. King, MD, MS

Professor, Center for Global Health and Diseases, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio [259]

Lindsay King, MD, MPH

Advanced Transplant/Hepatology Fellow, Department of Medicine, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Talmadge E. King, Jr., MD

Professor and Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [315]

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH

Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa [252]

Priya S. Kishnani, MD

Professor of Pediatrics, Division Chief, Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [433e]

Rob Knight, PhD

Professor, Howard Hughes Medical Institute; Departments of Chemistry and Biochemistry and Computer Science, Biofrontiers Institute, University of Colorado, Boulder, Colorado [86e]

Minoru S. H. Ko, MD, PhD

Mitsunada Sakaguchi Professor and Chair, Department of Systems Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan [88]

Barbara A. Konkle, MD

Professor of Medicine, Hematology, University of Washington; Director, Translational Research, Puget Sound Blood Center, Seattle, Washington [78, 140]

Peter Kopp, MD

Associate Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science and Center for Genetic Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [82]

Walter J. Koroshetz, MD

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Thomas R. Kosten, MD

J. H. Waggoner Professor of Psychiatry, Pharmacology, Immunology, Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [468e]

Theodore A. Kotchen, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine; Associate Dean for Clinical Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [298]

Camille Nelson Kotton, MD, FIDSA

Clinical Director, Transplant and Immunocompromised Host Infectious Diseases, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [219]

Phyllis E. Kozarsky, MD

Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [149]

Barnett S. Kramer, MD, MPH, FACP

Director, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Joel Kramer, PsyD

Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Stephen M. Krane, MD

Persis, Cyrus and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Alexander Kratz, MD, MPH, PhD

Associate Professor of Clinical Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center and the New York Presbyterian Hospital; Director, the Allen Hospital Laboratory, New York, New York [Apéndice]

Peter J. Krause, MD

Senior Research Scientist, Yale School of Public Health; Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut [249]

John P. Kress, MD

Professor of Medicine, Director, Medical Intensive Care Unit, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

Stephen Krieger, MD

Assistant Professor, Department of Neurology; Director, Neurology Residency Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Attending Physician, The Corinne Goldsmith Dickinson Center for MS, New York, New York [486e]

Patricia A. Kritek, MD, EdM

Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [48, 305, 308e]

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Jens H. Kuhn, MD, PhD, MS

Principal, Tunnell Government Services (TGS), Inc.; Lead Virologist, Integrated Research Facility at Fort Detrick (IRF-Frederick); TGS IRF-Frederick Team Leader, NIH/NAID/DCR, Fort Detrick, Frederick, Maryland [233, 234]

Robert F. Kushner, MD, MS

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [416]

Raymond Y. Kwong, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Loren Laine, MD

Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut [57]

Neil K. Lakdawala, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; Boston VA Healthcare; Boston, Massachusetts [287]

Anil K. Lalwani, MD

Professor and Vice Chair for Research; Director, Division of Otolaryngology, Neurotology and Skull Base Surgery; Director, Columbia Cochlear Implant Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [43]

H. Clifford Lane, MD

Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [226, 261e]

Carol A. Langford, MD, MHS

Harold C. Schott Endowed Chair; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [385, 386e, 389, 397, 398]

Regina C. LaRocque, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Wei C. Lau, MD, FAHA

Emeritus Associate Professor, Department of Anesthesiology, Section Cardiovascular Anesthesiology, University of Michigan Health System Cardiovascular Center, Ann Arbor, Michigan [9]

Leslie P. Lawley, MD

Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia [71]

Thomas J. Lawley, MD

William P. Timmie Professor of Dermatology, Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [70, 71, 73, 76e]

David G. Le Couteur, MD, PhD, FRACP

Professor of Geriatric Medicine, Director of the Centre for Education and Research on Ageing, University of Sydney and Sydney Research, Sydney, Australia [94e]

William M. Lee, MD

Professor of Internal Medicine; Meredith Mosle Chair in Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [361]

Charles Lei, MD

Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [474]

Jane A. Leopold, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [272, 297e]

Nelson Leung, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota [341]

Bruce D. Levy, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [322]

Julia B. Lewis, MD

Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [338]

Peter Libby, MD

Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [265e, 291e, 292e]

Richard W. Light, MD

Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [316, 317]

Julie Lin, MD, MPH

Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Boston, Massachusetts [61]

Yusen E. Lin, PhD, MBA

Professor and Director, Center for Environmental Laboratory Services; National Kaohsiung Normal University, Kaohsiung, Taiwan [184]

Robert Lindsay, MD, PhD

Chief, Internal Medicine; Professor of Clinical Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [425]

Marc E. Lippman, MD, MACP, FRCP

Kathleen and Stanley Glaser Professor, Department of Medicine, Deputy Director, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [108]

Peter E. Lipsky, MD

Charlottesville, Virginia [377e]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS

Associate Professor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [336]

Bernard Lo, MD

President, The Greenwall Foundation, New York; Professor of Medicine Emeritus and Director Emeritus of the Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [17e]

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*, Boston, Massachusetts [1, 77, 79, 81e, 89e, 99, 102e, 103e, 121, 123e, 124e, 125, 134, 135e, 136, 225e]

Nicola Longo, MD, PhD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Pathology; Medical Co-Director, Biochemical Genetics Laboratory, ARUP Laboratories, University of Utah, Salt Lake City, Utah [434e, 435e]

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 49-52, 87e, 142, 264, 265e, 267, 283-287, 293, 295, 301-304]

Christine M. Lovly, MD, PhD

Academic, Vanderbilt Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Phillip A. Low, MD, FRACP, FRCP (Hon)

Robert D. and Patricia E. Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota [454]

Daniel H. Lowenstein, MD

Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [437, 438e, 445]

Elyse E. Lower, MD

Medical Oncology and Hematology, University of Cincinnati, Oncology Hematology Care, Inc., Cincinnati, Ohio [390]

Franklin D. Lowy, MD

Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [172]

Sheila A. Lukehart, PhD

Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [206, 207e]

Lucio Luzzatto, MD, FRCP, FRCPATH

Professor of Hematology, University of Genova, Genova; Scientific Director, Istituto Toscano Tumori, Florence, Italy [129]

Lawrence C. Madoff, MD

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [157, 166e, 167e]

Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD

Professor in Molecular Biology and Public Policy, Princeton University, Princeton, New Jersey [259]

Ronald V. Maier, MD

Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice-Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [324]

Mark E. Mailliard, MD

Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [363]

Mahmoud Malas, MD, MHS, FACS

Associate Professor of Surgery, Johns Hopkins University; Director of Endovascular Surgery; Director of The Vascular and Endovascular Clinical Research Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [354]

Hari R. Mallidi, MD

Associate Professor of Surgery and Chief, Division of Transplant and Assist Devices; Lester and Sue Smith Endowed Chair in Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [281]

Susan J. Mandel, MD, MPH

Professor of Medicine; Associate Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [405]

Brian F. Mandell, MD, PhD

Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [397]

Lionel A. Mandell, MD, FRCPC

Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [153]

Douglas L. Mann, MD

Lewin Chair and Chief, Cardiovascular Division; Professor of Medicine, Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, Cardiologist-in-Chief, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [279]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH

Professor of Medicine and the Elizabeth Fay Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [413]

Eleftheria Maratos-Flier, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [415e]

Guido Marcucci, MD

Professor of Medicine; John B. and Jane T. McCoy Chair in Cancer Research; Associate Director of Translational Research, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio [132]

Daniel B. Mark, MD, MPH

Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina [3]

Alexander G. Marneros, MD, PhD

Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School; Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [75]

Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH

Professor of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington [163]

Thomas Marrie, MD

Dean, Faculty of Medicine; Professor, Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [211]

Gary J. Martin, MD

Raymond J. Langenbach, MD Professor of Medicine; Vice Chairman for Faculty Affairs, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4]

Joseph B. Martin, MD, PhD

Edward R. and Anne G. Lefler Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [437]

Susan Maslanka, PhD

Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Henry Masur, MD

Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [244]

Jeremy Matloff, MD

Fellow, Department of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [485e, 486e]

Robert J. Mayer, MD

Faculty Vice President for Academic Affairs, Dana-Farber Cancer Institute; Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [109, 110]

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts [150e]

Calvin O. McCall, MD

Associate Professor, Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia; Chief, Dermatology Section, Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia [71, 76e]

John F. McConville, MD

Associate Professor of Medicine and Director, Internal Medicine Residency Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

Corey A. McGraw, MD

Assistant Professor, The Saul R. Korey Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, New York [486e]

Kevin T. McVary, MD, FACS

Professor and Chairman, Division of Urology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois [67]

Mandeep R. Mehra, MD, FACC, FACP

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Advanced Heart Disease, Brigham and Women's Hospital; Co-Director, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [280]

Nancy K. Mello,† PhD

Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director, Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts [469e]

Shlomo Melmed, MD

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [401e-403]

Jack H. Mendelson,† MD

Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts [469e]

Robert O. Messing, MD

Professor, Division of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy; Associate Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas [465e]

M.-Marsel Mesulam, MD

Professor of Neurology, Psychiatry and Psychology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [36]

Gregory F. Michaud, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [276]

Susan Miesfeldt, MD

Medical Oncology, Medical Director, Cancer Risk and Prevention Clinic, Maine Medical Center, Scarborough, Maine [84]

Edgar L. Milford, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Bruce L. Miller, MD

A. W. and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [34, 35, 37e, 448, 453e]

Samuel I. Miller, MD

Professor, Departments of Microbiology, Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington [190]

Simon J. Mitchell, MB ChB, PhD, FUHM, FANZCA

Associate Professor, Department of Anaesthesiology, University of Auckland and Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand [477e]

Babak Mokhlesi, MD, MSc

Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care; Director, Sleep Disorders Center and Sleep Fellowship Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

Thomas A. Moore, MD, FACP, FIDSA

Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [246e]

Pat J. Morin, PhD

Senior Director, Scientific Review and Grants Administration, American Association for Cancer Research, Philadelphia, Pennsylvania [101e]

Alison Morris, MD, MS

Associate Professor, Departments of Medicine and Immunology; Director, University of Pittsburgh HIV Lung Research Center, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania [244]

Charles A. Morris, MD, MPH

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [482e, 484e]

David A. Morrow, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Levine Cardiac Intensive Care Unit; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [19]

William J. Moss, MD, MPH

Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [229]

Robert J. Motzer, MD

Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University D. Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 116]

David B. Mount, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Renal Division, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [63, 64e]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP(hc), Master ACR

Professor and Director, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379, 383, 387]

Robert S. Munford, MD

Senior Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [325]

Nikhil C. Munshi, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Boston VA Healthcare System; Director of Basic and Correlative Sciences; Associate Director, Jerome Lipper Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136]

John R. Murphy, PhD

Professor of Medicine and Microbiology; Director ad interim, National Emerging Infectious Diseases Laboratories Institute, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [175]

Timothy F. Murphy, MD

SUNY Distinguished Professor; Director, Clinical and Translational Research Center, University at Buffalo, the State University of New York, Buffalo, New York [182]

Barbara E. Murray, MD

J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [174]

Joseph A. Murray, MD

Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [55]

Mark B. Mycyk, MD

Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Rush University School of Medicine; Research Director, Toxikon Consortium; Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois [473e]

Robert J. Myerburg, MD

Professor, Departments of Medicine and Physiology, Division of Cardiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [327]

Avindra Nath, MD

Chief, Section of Infections of the Nervous System; Clinical Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Edward T. Naureckas, MD

Professor of Medicine, and Director, Pulmonary Function Laboratory, and Adult Cystic Fibrosis Laboratory, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e]

Eric G. Neilson, MD

Lewis Landsberg Dean, and Vice President, Medical Affairs, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [62e, 332e, 338]

Emily Page Nelson, MD

Clinical Instructor, Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [484e]

Gerald T. Nepom, MD, PhD

Professor (Affiliate), University of Washington School of Medicine; Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Director, Immune Tolerance Network, Seattle, Washington [373e]

† Fallecido.

Eric J. Nestler, MD, PhD

Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [465e]

Hartmut P. H. Neumann, MD

Universitaet Freiburg, Medizinische Universitaetsklinik, Freiburg im Breisgau, Germany [407]

Joseph P. Newhouse, PhD

John D. MacArthur Professor of Health Policy and Management, Department of Health Care Policy, Harvard Medical School; Faculty, John F. Kennedy School of Government, Harvard School of Public Health, Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, Boston, Massachusetts [15e]

Jonathan Newmark, MD

Colonel, Medical Corps, U.S. Army; Deputy Joint Program Executive Officer, Medical Systems, Joint Program Executive Office for Chemical/Biological Defense, U.S. Department of Defense, Falls Church, Virginia; Adjunct Professor of Neurology, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland [262e]

Rathel L. Nolan, III, MD

Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [238]

Robert L. Norris, MD

Professor, Department of Surgery; Chief, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

Scott A. Norton, MD, MPH, MSc

Chief of Dermatology, Children's National Health Systems, Washington, DC [475]

Thomas B. Nutman, MD

Head, Helminth Immunology Section, Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [257, 258]

Jose A. Obeso, MD

Professor of Neurology and Director, CIINAC, Hospital de Madrid; Medical School, CEU-San Pablo, Madrid, Spain [449]

Katherine L. O'Brien, MD, MPH

Professor, Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [171]

Max R. O'Donnell, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York [205e]

Nigel O'Farrell, MD, MSc, FRCP

Ealing Hospital, London, United Kingdom [198e]

Jennifer Ogar, MS CCC-SLP

Speech-Language Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Patrick T. O'Gara, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [51e, 267, 283-286]

C. Warren Olanow, MD, FRCPC, FRCP(hon)

Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chairman Emeritus, Department of Neurology; Professor, Department of Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [449]

Andrew B. Onderdonk, PhD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [150e]

Chung Owyang, MD

H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [344, 352]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH

Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [227]

Shreyaskumar R. Patel, MD

Robert R. Herring Distinguished Professor of Medicine; Center Medical Director, Sarcoma Center, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

David L. Paterson, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [187]

Gustav Paumgartner, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [369]

M. Luisa Pedro-Botet, MD, PhD

Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Infectious Diseases Section (Senior Consultant), Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Barcelona, Spain [184]

David A. Pegues, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [190]

Anton Y. Peleg, MBBS, PhD, MPH, FRACP

Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [187]

Florencia Pereyra, MD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [166e, 167e]

Michael A. Pesce, PhD

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Biochemical Genetics Laboratory, Columbia University Medical Center, New York Presbyterian Hospital, New York, New York [Apéndice]

Clarence J. Peters, MD

John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Microbiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [233]

Gerald B. Pier, PhD

Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Division of Infectious Diseases, Boston, Massachusetts [145e]

Richard J. Pollack, PhD

Instructor, Department of Immunology and Infectious Disease, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; Senior Environmental Public Health Officer, Department of Environmental Health and Safety, Harvard University, Cambridge, Massachusetts; President and Chief Scientific Officer, IdentifyUS LLC, Newton, Massachusetts [475]

Martin R. Pollak, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [339]

Andrew J. Pollard, PhD, FRCPC

Professor of Paediatric Infection and Immunity, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [180]

Reuven Porat, MD

Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [23]

Daniel A. Portnoy, PhD

Professor, Department of Molecular and Cell Biology and the School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California [176]

John T. Potts, Jr., MD

Jackson Distinguished Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School; Physician-in-Chief and Director of Research Emeritus, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

Lawrie W. Powell, MD, PhD

Professor of Medicine, The University of Queensland; Director, Centre for the Advancement of Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [428]

Alvin C. Powers, MD

Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [417-419]

Daniel S. Pratt, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [58, 358]

Michael B. Prentice, MB ChB, PhD, MRCP(UK), FRCPath, FFPRCP

Professor of Medical Microbiology, Departments of Microbiology and Pathology, University College Cork, Cork, Ireland [196]

Darwin J. Prockop, MD, PhD

Director and Professor, Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine at Scott & White, Temple, Texas [427]

Stanley B. Prusiner, MD

Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [444e, 453e]

Thomas C. Quinn, MD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [213]

Gil Rabinovici, MD

Associate Professor in Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Daniel J. Rader, MD

Seymour Gray Professor of Molecular Medicine; Chair, Department of Genetics; Chief, Division of Translational Medicine and Human Genetics, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [421]

Kaitlin Rainwater-Lovett, PhD, MPH

Research Fellow, Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [229]

Sanjay Ram, MBBS

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Reuben Ramphal, MD

Adjunct Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [189]

Agam K. Rao, MD

Medical Officer, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Beth Rapaport, MD

Attending Physician, Elmhurst Hospital Center, Mount Sinai Medical Affiliate, Elmhurst, New York [486e]

Kumanan Rasanathan, MBChB, MPH, FAFPHM

Technical Officer, Department of Ethics, Equity, Trade, and Human Rights, World Health Organization, Geneva, Switzerland [13e]

Neil H. Raskin, MD

Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Anis Rassi, Jr., MD, PhD, FACC, FACP, FAHA

Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [252]

James P. Rathmell, MD

Henry Knowles Beecher Professor of Anesthesiology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair and Chief, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [18]

Mario C. Raviglione, MD

Director, Global TB Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland [202]

Divya Reddy, MBBS, MPH

Faculty, Department of Medicine, Pulmonary Division, Albert Einstein College of Medicine; Montefiore Medical Center, Bronx, New York [205e]

Susan Redline, MD, MPH

Peter C. Farrell Professor of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [319]

Sharon L. Reed, MD, MSCTM, D(ABMM)

Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology Laboratory, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [245e, 247]

Susan E. Reef, MD

Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

John J. Reilly, Jr., MD

Jack D. Myers Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine; Vice Chair for Clinical Affairs, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [308e, 314]

John T. Repke, MD, FACOG

University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine; Obstetrician-Gynecologist In-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania [8]

Victor I. Reus, MD

Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Langley Porter Neuropsychiatric Institute, San Francisco, California [466]

Joseph J. Rhatigan, MD

Assistant Professor, Harvard Medical School, Harvard School of Public Health; Associate Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

Peter A. Rice, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Elizabeth Robbins, MD

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [443e]

Gary L. Robertson, MD

Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University School of Medicine, Chicago, Illinois [404]

Russell G. Robertson, MD

Professor of Family Medicine, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Chicago, Illinois [56]

Dan M. Roden, MD

William Stokes Professor of Experimental Therapeutics; Professor of Medicine and Pharmacology, Assistant Vice-Chancellor for Personalized Medicine, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [5]

James A. Romano, Jr., PhD, DABT

Principal Senior Life Scientist Advisor, Tunnell Government Services, Inc., Rockville, Maryland [262e]

Karen L. Roos, MD

John and Nancy Nelson Professor of Neurology; Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [164]

Allan H. Ropper, MD, FRCP, FACP

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Raymond D. Adams Master Clinician; Executive Vice Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [328, 456, 457e]

Jonathan E. Rosenberg, MD

Associate Attending; Section Chief, Non-Prostate Program, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114]

Roger N. Rosenberg, MD

Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [450, 451e]

Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD

Department of Neurology, Hospital Clínic/IDIBAPS, Barcelona, Spain [122]

Michael A. Rubin, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [44]

Steven A. Rubin, PhD

Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [231e]

Robert M. Russell, MD

Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston, Massachusetts; Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [96e]

Thomas A. Russo, MD, CM

Staff Physician, Western New York VA Healthcare System; Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Vice Chair of Medicine; Head, Division of Infectious Disease, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [186, 200]

Anna E. Rutherford, MD, MPH

Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Edward T. Ryan, MD, FACP, FIDSA, FASTMH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Global Infectious Diseases, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160, 193]

Sean Sadikot, MD

Department of Internal Medicine, Critical Care and Pulmonary Disease, Hackensack University Medical Center, Hackensack, New Jersey [485e, 486e]

David J. Salant, MD

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [340]

Martin A. Samuels, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [439e, 463e]

Philippe J. Sansonetti, MD

Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [191]

Clifford B. Saper, MD, PhD

James Jackson Putnam Professor of Neurology and Neuroscience, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [38]

Jussi J. Saukkonen, MD

Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [205e]

Edward A. Sausville, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Associate Director for Clinical Research, Marlene and Stewart Greenbaum Cancer Center, Baltimore, Maryland [103e]

Mohamed H. Sayegh, MD

Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Professor of Medicine and Immunology; Vice President of Medical Affairs, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; Senior Lecturer, Harvard Medical School; Schuster Family Transplantation Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

David T. Scadden, MD

Gerald and Darlene Professor of Medicine; Co-Chair, Harvard Stem Cell Institute; Co-chair, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Medical School; Director, Center for Regenerative Medicine; Chief, Hematologic Malignancies, Cancer Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [89e]

Thomas E. Scammell, MD

Professor, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Anthony H. V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci

Chair and Professor of Clinical Neurosciences, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom [449]

Howard I. Scher, MD

Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Attending Physician and Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 115]

Anne Schuchat, MD

RADM, U.S. Public Health Service; Assistant Surgeon General, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [148]

Marc A. Schuckit, MD

Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [467]

H. Ralph Schumacher, Jr., MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Gordon E. Schutze, MD, FAAP

Professor of Pediatrics; Vice-Chairman for Educational Affairs; Martin I. Lorin, MD Chair in Medical Education, Department of Pediatrics, Section of Retrovirology, Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas [195]

Richard M. Schwartzstein, MD

Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and Medical Education, Harvard Medical School; Associate Division Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [47e]

William W. Seeley, MD

Associate Professor of Neurology and Pathology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [35, 448]

Michael V. Seiden, MD, PhD

Chief Medical Officer, McKesson Specialty Health, The Woodlands, Texas [117]

Julian L. Seifter, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [343]

David C. Seldin, MD, PhD

Professor, Departments of Medicine and Microbiology; Chief, Section of Hematology-Oncology; Director, Amyloidosis Center, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

Ankoo Shah, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Steven D. Shapiro, MD

Jack D. Myers Professor and Chair, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [314]

Erica S. Shenoy, MD, PhD

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant Chief, Infection Control Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Kanade Shinkai, MD, PhD

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

William Silen, MD

Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [20]

Edwin K. Silverman, MD, PhD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [314]

Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN

Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology; Director of Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e, 335]

Wade S. Smith, MD, PhD

Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, California [330, 446]

Elizabeth Smyth, MB BAO, MSc

Department of Gastrointestinal Oncology, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [112]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH

Associate Director, Duke Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology-Immunogen Discovery, Duke Human Vaccine Institute, Duke University, Durham, North Carolina [372e]

Scott D. Solomon, MD

Professor, Harvard Medical School; Director, Noninvasive Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Julian Solway, MD

Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e, 318]

Michael F. Sorrell, MD

Robert L. Grissom Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [363]

Eric J. Sorscher, MD

Professor, Departments of Medicine and Genetics, Gwaltney Chair for Medical Research; Director, Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [313]

Frank E. Speizer, MD

E. H. Kass Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Professor of Environmental Science, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [311]

Brad Spellberg, MD

Professor of Medicine; Associate Medical Director for Inpatient Services, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California [242]

Nancy B. Spinner, PhD, FACMG

Professor of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Chief, Division of Genomic Diagnostics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Jerry L. Spivak, MD

Professor of Medicine and Oncology, Hematology Division, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [131]

David D. Spragg, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Johns Hopkins University; Director, Electrophysiology Laboratory, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [273e-275]

E. William St. Clair, MD

Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Allen C. Steere, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [210]

Robert S. Stern, MD

Carl J. Herzog Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Chair, Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [74]

Dennis L. Stevens, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [156, 179]

Lynne Warner Stevenson, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Heart Failure Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [287]

William G. Stevenson, MD

Brigham and Women's Hospital; Cardiovascular Division, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [276, 277]

John H. Stone, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [391e]

Stephanie Studenski, MD, MPH

Director, Longitudinal Studies Section, Intramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Lewis Sudarsky, MD

Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [32]

Donna C. Sullivan, PhD

Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [238]

Shyam Sundar, MD, FRCP, FNA

Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [251]

Neeraj K. Surana, MD, PhD

Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [144]

Paolo M. Suter, MD, MS

Professor, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [96e]

Richard M. Suzman, PhD

Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

Robert A. Swerlick, MD

Alicia Leizman Stonecipher Professor and Chair of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [76e]

Homayoun Tabandeh, MD

Retina-Vitreous Associates Medical Group, Los Angeles, California [40e]

Geoffrey Tabin, MD

John and Marva Warnock Presidential Professor, University of Utah School of Medicine; Director, International Ophthalmology Division, John A. Moran Eye Center; Director, Himalayan Cataract Project, Salt Lake City, Utah [476e]

Maria Carmela Tartaglia, MD

Assistant Professor, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [37e]

Joel D. Taurog, MD

Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [384]

Ayalew Tefferi, MD

Professor of Medicine and Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [135e]

Stephen C. Textor, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [299, 341]

Rajesh V. Thakker, MD, FMedSci, FR

May Professor of Medicine, Academic Endocrine Unit, University of Oxford; O.C.D.E.M., Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom [408]

C. Louise Thwaites, MD, MBBS

Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

Zelig A. Tochner, MD

Professor of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine; Medical Director, Proton Therapy Center, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Gordon F. Tomaselli, MD

Michel Mirowski, MD Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Cellular and Molecular Medicine; Chief, Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [273e-275]

Karina A. Top, MD, MS

Assistant Professor of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

Mark Topazian, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Barbara W. Trautner, MD, PhD

Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [162]

Jeffrey M. Trent, PhD, FACMG

President and Research Director, Translational Genomics Research Institute, Phoenix, Arizona; Van Andel Research Institute, Grand Rapids, Michigan [101e]

Elbert P. Trulock, III, MD

Rosemary and I. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [320e]

Kenneth L. Tyler, MD

Reuler-Lewin Family Professor and Chair of Neurology; Professor of Medicine, Immunology, and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Neurologist, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado [164]

Athanasios G. Tzioufas, MD

Professor, Department of Pathophysiology, School of Medicine, National University of Athens, Athens, Greece [383]

Walter J. Urba, MD, PhD

Director of Research, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland, Oregon [105]

Jos W. M. van der Meer, MD, PhD

Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [26, 464e]

Edouard G. Vannier, PharmD, PhD

Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, Tufts Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [249]

Gauri R. Varadhachary, MD

Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [120e]

John Varga, MD

John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [382]

Christy A. Varughese, PharmD

Infectious Disease Specialist, Department of Pharmacy, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, MD

Professor of Medicine-Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379]

Bert Vogelstein, MD

Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Director, Ludwig Center at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Clayton Professor of Oncology and Pathology; Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [101e]

Everett E. Vokes, MD

John E. Ulmann Professor; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois [106]

Tamara J. Vokes, MD

Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [426e]

Jiří F. P. Wagenaar, MD, PhD

Senior Scientist, WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

Sushrut S. Waikar, MD, MPH

Associate Professor, Harvard Medical School; Director, Renal Ambulatory Services, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [334]

Matthew K. Waldor, MD, PhD

Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [193]

David H. Walker, MD

The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [211]

Mark F. Walker, MD

Associate Professor, Neurology, Case Western Reserve University; Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Fred Wang, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [214e, 220e]

John W. Warren, MD

Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [60e]

Aaron B. Waxman, MD, PhD, FACP, FCCP

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Pulmonary-Heart Diseases, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [304]

Michael E. Wechsler, MD, MMSc

Professor of Medicine; Director, Asthma Program, National Jewish Health, Denver, Colorado [310]

Anthony P. Weetman, MD, DSc

University of Sheffield, School of Medicine Sheffield, United Kingdom [405]

Robert A. Weinstein, MD

The C. Anderson Hedberg, MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Chief Academic Officer, Cook County Health and Hospitals System, Chicago, Illinois [168]

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP

Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada [143]

Peter F. Weller, MD

Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [254-258, 260]

Andrew Wellman, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [319]

Patrick Y. Wen, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Neuro-Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [118]

Michael R. Wessels, MD

John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [173]

L. Joseph Wheat, MD

President and Medical Director, MiraVista Diagnostics, LLC, Indianapolis, Indiana [236]

A. Clinton White, Jr., MD

Paul R. Stalnaker Distinguished Professor; Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [260]

Nicholas J. White, DSc, MD, FRCP, F Med Sci, FRS

Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mahidol-Oxford Research Unit, Bangkok, Thailand [248, 250e]

Richard J. Whitley, MD

Distinguished Professor of Pediatrics; Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Microbiology, Medicine and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [217]

Bruce U. Wintroub, MD

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

Andrea S. Wolf, MD, MPH

Assistant Professor, and Director, Women's Lung Cancer Program, Mt. Sinai Medical Center, New York, New York [482e]

Allan W. Wolkoff, MD

The Herman Lopata Chair in Liver Disease Research; Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases; Director, Marion Bessin Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [359]

John B. Wong, MD

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Clinical Decision Making, Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [3]

Louis Michel Wong Kee Song, MD

Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Robert L. Wortmann, MD, FACP, MACR

Professor Emeritus, Department of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire [431e]

Shirley H. Wray, MD, PhD, FRCP

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Master Clinician, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [41e]

Richard G. Wunderink, MD

Professor, Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [153]

Kim B. Yancey, MD

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, Dallas, Texas [70, 73]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH

Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland [46e]

Lam Minh Yen, MD

Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

Maria A. Yialamas, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Program Director, Internal Medicine Residency, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e, 483e]

Neal S. Young, MD

Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute; Director, NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [130]

Victor L. Yu, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [184]

Jing Zhou, MD, PhD, FASN

Director, Laboratory of Molecular Genetics and Developmental Biology of Disease, Renal Division; Director, Center for Polycystic Kidney Disease Research, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [339]

Werner Zimmerli, MD

Professor of Medicine, Basel University; Interdisciplinary Unit of Orthopaedic Infection, Kantonsspital Baselland, Liestal, Switzerland [158]

Laura A. Zimmerman, MPH

Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

PREFACIO

Es una gran satisfacción para los encargados editoriales presentar la 19a. edición de Harrison *Principios de Medicina Interna*, obra que cumple su 65o. aniversario, y reconocer que en ese lapso este texto recogió todos los conocimientos que se sucedieron en los campos de la medicina y la enseñanza médica, y también que en ese periodo aparecieron y se consolidaron nuevas especialidades.

La edición presente, con base en los preceptos fundacionales de la edición original, ha modificado extensamente su presentación, ante la gran diversidad de necesidades e intereses de los lectores y con arreglo a los muchos métodos y formatos de generación y difusión de los conocimientos. Los objetivos de la enseñanza médica a nivel mundial están en una fase de cambio de un enfoque clásico de estructura, función y enfermedad, a otro basado en los casos individuales, integrado con las ciencias básicas y poblacionales, y vinculado específicamente con el diagnóstico y tratamiento prácticos de las enfermedades. Muchas de las actualizaciones y modificaciones incluidas en esta obra se realizaron tomando en consideración los entornos educativos y clínicos actuales.

Esta edición incluye una exposición actualizada en grado máximo de las bases fisiopatológicas clásicas de la medicina clínica y muestra los métodos y herramientas más nuevos con que se cuenta para la valoración de síntomas y la erradicación eficaz de enfermedades en el entorno asistencial actual. Complementan el texto materiales nuevos que incluyen fotografías, radiografías, ilustraciones, atlas, algoritmos clínicos, cuadros y videos con demostraciones prácticas.

Para obtener el formato más ventajoso posible en esta edición usamos un nuevo sistema de referencias. En la edición directa (on-line) se incluyen listas bibliográficas detalladas, con resúmenes de aspectos importantes de los artículos para aplicarlos en la práctica, y con ello se sustituyen los conjuntos generales y limitados de bibliografías y lecturas sugeridas que eran parte de las ediciones impresas anteriores.

El diseño de la 19a. edición de Harrison *Principios de Medicina Interna* se orienta al acceso fácil al texto y la flexibilidad del mismo. El libro de texto impreso está disponible en dos volúmenes. El volumen 1 se enfoca en los principios de la medicina y el conocimiento y la valoración de las manifestaciones cardinales de las enfermedades. El volumen 2 se ocupa de enfermedades específicas por órganos y sistemas. Tal división funcional es útil para estudiantes que intentan captar en detalle los fundamentos de la medicina clínica y para los médicos cuyos intereses se centran en la obtención de conocimientos avanzados y las medidas asistenciales correspondientes en enfermedades específicas. En el caso de los medios digitales, la edición actual del Harrison, está plasmada en una aplicación, como un apéndice elaborado especialmente para tablets y teléfonos inteligentes que poseen resolución y definición grandes y contenidos multimedia y características interactivas, y ser una edición actualizada directa (on-line). Con las opciones se puede tener acceso a múltiples capítulos electrónicos, así como a videos y atlas. Entre los recursos adicionales están la sección de *Autoevaluación* y *material para revisión de auditorías profesionales*, una guía de estudio útil basada en los conocimientos de la 19a. edición, y el *Manual de Medicina de Harrison*, versión de bolsillo de la obra completa. Se puede disponer de una nueva colección de resúmenes de casos en que se destacan las consideraciones para el diagnóstico diferencial en la valoración de las manifestaciones cardinales de las enfermedades.

Los progresos en la medicina clínica en los siglos xx y xxi han sido impresionantes desde que salió a la luz la primera edición de esta obra en 1949. En esa fecha se pensaba que la ulceropatía péptica era causada por estrés, que casi todas las neoplasias no extirpadas culminaban en la muerte, que había una gran prevalencia de cardiopatía reumática, y que eran desconocidas las infecciones de hepatitis B y por VIH. En los años siguientes se identificaron la causa infecciosa y la cura de la ulceropatía péptica; hubo avances en el diagnóstico y el tratamiento que permitieron curar a 66% de los cánceres; en diversos países desapareció virtualmente la cardiopatía reumática; la arteriopatía aterosclerótica coronaria tuvo auge para después disminuir poco a poco su frecuencia (cuando menos en

parte, gracias al tratamiento de factores de riesgo modificables); fue posible evitar por medio de una vacuna la hepatitis B y sus consecuencias, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, y la infección por VIH, considerada en el principio como una enfermedad siempre mortal a nivel mundial, se transformó en una enfermedad crónica tratable. Como aspecto notable, las enfermedades de aparición reciente y las que resurgieron han constituido problemas importantes en la investigación y la práctica médicas, en tanto que conceptos novedosos a nivel de sistemas como el microbioma, plantean posibilidades nuevas y atrayentes para la comprensión y la erradicación de enfermedades y el control de la salud, como no se tenía en épocas pasadas.

Un punto particular destacable en la presente edición es la actualización crítica del capítulo clásico sobre VIH/sida que plantea una posición pragmática clínicamente y ofrece un esquema integral analítico de la patogenia de tal enfermedad. La actualización incluye los más recientes protocolos terapéuticos y la combinación de modalidades profilácticas, al grado que dicho capítulo se vuelve una fuente informativa actual y completa sobre el tema.

En forma similar, en otros capítulos se advierte la rapidez con que se suceden las innovaciones en el campo de las enfermedades de origen inmunitario y su tratamiento.

Sobre ese punto particular, el capítulo 372e “Introducción al sistema inmunitario” se desempeña como un manual mínimo sobre inmunología que puede ser útil en los cursos de esa materia. Además, un nuevo capítulo sobre enfermedades mediadas por IgG4 abarca en forma concisa al grupo de enfermedades de identificación reciente de gran importancia.

El tema de las enfermedades neurodegenerativas fue ampliado; en él se destacan los progresos en la clasificación y tratamiento de dichas entidades, y se definen los datos recientes sobre los mecanismos que explican el depósito y la diseminación de agregados proteínicos patógenos en los trastornos en cuestión. El capítulo que expone todo lo referente a la hepatitis crónica se ocupa en detalle de los descubrimientos recientes e impresionantes en el aprovechamiento de antivirales de acción directa para tratar la hepatitis por virus C. Los fármacos de esta categoría han representado hoy día uno de los hitos terapéuticos más relevantes en medicina.

En muchos capítulos se exponen los datos sobre la aplicación cada vez más amplia de los conocimientos de genética en medicina clínica e incluyen un capítulo sobre genómica microbiana y enfermedades infecciosas, capítulos actualizados en grado sumo sobre el microbioma humano y trastornos genéticos surgidos de cromosomas.

Otros capítulos se ocupan puntualmente de temas como los efectos del cambio climático en las enfermedades, las infecciones de veteranos estadounidenses que retornan de guerras en el extranjero, y los adelantos habidos en el campo de los anticonceptivos y el tratamiento de la infertilidad. Otro tema de interés cada vez mayor es el de los efectos del envejecimiento en la salud y la enfermedad, y se expone en varios capítulos, incluido uno de un autor recién incorporado, sobre los aspectos biológicos de la senectud. Otro capítulo sobre la salud de los varones complementa el que se ocupa de un tema similar, pero en las mujeres. Capítulos nuevos exponen temas diversos como el campo de aparición reciente de la bioingeniería tisular, las exploraciones en el comatoso, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, las características destacables de los helmintos y las infecciones por ellos producidas, valvulopatías cardíacas específicas, enfermedades venosas y linfáticas de las extremidades, enfermedades renovasculares, complicaciones tardías de la diabetes, leucemia mieloide crónica, enfermedades por el calor, fatiga, síndrome de insuficiencia poliglandular, estatorrea y esteatohepatitis no alcohólicas.

Los nuevos videos incluidos en el texto como complemento de contenido y actualización sobre enfermedades y atención del paciente, se ocupan de los trastornos del sueño, bioingeniería tisular, métodos imagenológicos cardíacos no penetrantes, exploración del paciente comatoso, y datos sobre la miastenia grave y otras enfermedades en que hay afectación de la unión neuromuscular. Los atlas nuevos en esta edición se ocupan de los

estudios imagenológicos no penetrantes, la revascularización percutánea, y la endoscopia del tubo digestivo.

Expresamos nuestro agradecimiento a las muchas personalidades que aportaron su esfuerzo para la elaboración de este libro. En primer lugar, los autores hicieron un trabajo magnífico al redactar capítulos magistrales que sintetizan amplísimos datos clínicos y científicos y que constituyen una imagen del estado actual de los conocimientos de los trastornos que son parte de la medicina interna. Hoy día, en que priva la información desmesurada y todo se materializa en un entorno en evolución rápida, los datos incluidos son vigentes. Colegas de diversos campos han aportado sugerencias útiles y críticas constructivas, entre las que resaltan notablemente las de Chung Owyang, en la sección de gastroenterología. Agradecemos cumplidamente la labor de nuestros colegas del departamento editorial que siguieron un orden riguroso en la edición y de sus fases, y que facilitaron la comunicación con los autores, y los miembros del personal del Departamento de Enseñanza de McGraw-Hill, y entre los encargados de la edición sobresalen Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodríguez y Stephanie Tribune.

Destacamos en este punto el apoyo constante y la experiencia del personal del Departamento de Enseñanza de McGraw-Hill, y en particular la participación encomiable de James Shanahan, Asociado de la División de Publicaciones Profesionales de la empresa mencionada, y su colaboración juiciosa y excelente con los demás encargados de la edición, que orientaron en forma certera los esfuerzos para la elaboración del libro y los productos accesorios en los nuevos formatos. Destaca la labor expedita y eficiente de Kim Davis, Editora Gerencial Asociada en la producción compleja de esta obra, fruto del trabajo de múltiples autores. Dominik Pucek supervisó la producción de nuevos videos sobre técnicas. Jeffrey Herzich demostró su gran capacidad como gerente de producción de esta edición nueva.

Los coordinadores editoriales tuvimos el privilegio de haber reunido el material de esta edición y sentimos entusiasmo al reconocer la utilidad que tendrá para los lectores. Ampliamos notablemente nuestros conocimientos al coordinar esta obra, y tenemos la firme convicción de que servirá como un recurso educativo fructífero para nuestros destinatarios.

LOS COORDINADORES DE LA EDICIÓN

1 La práctica de la medicina clínica

Los editores

EL MÉDICO EN EL SIGLO XXI

No hay mayor oportunidad, responsabilidad u obligación que pueda tocarle a un ser humano que convertirse en médico. En la atención del sufrimiento, el médico necesita habilidades técnicas, conocimientos científicos y comprensión de los aspectos humanos... Del médico se espera tacto, empatía y comprensión, ya que el paciente es algo más que un cúmulo de síntomas, signos, trastornos funcionales, daño de órganos y perturbación de emociones. El enfermo es un ser humano que tiene temores, alberga esperanzas y por ello busca alivio, ayuda y consuelo.

—Harrison's Principles of Internal Medicine, 1950

El ejercicio de la medicina ha cambiado de manera significativa desde la primera edición de esta obra, hace 60 años. El advenimiento de la genética, la biología y la fisiopatología moleculares, de nuevas y complejas técnicas de imagenología, así como los adelantos en la bioinformática y la tecnología de la información, han propiciado una expansión espectacular de la información científica, que ha modificado de manera fundamental las formas en que los médicos definen, diagnostican, tratan y previenen las enfermedades. Esta proliferación de los conocimientos científicos es incesante y acelerada.

El uso generalizado de expedientes médicos electrónicos y de Internet ha modificado la manera en que los médicos practican la medicina, así como la forma en que obtienen e intercambian información (fig. 1-1). Es muy importante que el médico actual, al tiempo que busca integrar en su práctica diaria los volúmenes impresionantes de conocimientos científicos, no pierda de vista que la finalidad primordial de la medicina radica en dos factores: el primero, prevenir la enfermedad y tratar a las personas enfermas; y el segundo, que a pesar de más de 60 años de adelantos científicos desde la primera edición de esta obra, es crucial destacar que, todavía en la actualidad, el fundamento de la atención clínica óptima consiste en cultivar la relación cercana entre el médico y el enfermo.

LA CIENCIA Y EL ARTE DE LA MEDICINA

El razonamiento deductivo y la tecnología aplicada constituyen los cimientos para solucionar muchos problemas clínicos. Los progresos impresionantes en bioquímica, biología celular y genómica, junto con las nuevas técnicas imagenológicas, permiten llegar a las partes más recónditas de la célula y abrir una ventana a los sitios más profundos del organismo. Las revelaciones sobre la naturaleza de los genes y células aisladas han permitido plantear una nueva base molecular que explique el funcionamiento de órganos y sistemas. Cada vez con más frecuencia, el médico aprende sobre cómo cambios sutiles de muchos genes modifican el funcionamiento de células y organismos. Los investigadores han comenzado a descifrar los mecanismos complejos que regulan a los genes. Los médicos miran con ojos nuevos la importancia de las células madre en el funcionamiento normal de los tejidos y en la génesis del cáncer, de las enfermedades degenerativas y de otros trastornos, así como la importancia que adquieren en el tratamiento de determinadas enfermedades. Algunas áreas de investigación del todo nuevas, incluidos los estudios del microbioma humano, han alcanzado importancia para comprender la salud y la enfermedad. Los conocimientos derivados de la *ciencia médica* ya permiten que los médicos comprendan mejor los cuadros patológicos complejos y también ofrecen nuevas vías para el tratamiento y la prevención de enfermedades. No obstante, la sola aplicación especializada de técnicas de laboratorio y el empleo de las últimas modalidades terapéuticas no bastan para formar a un buen médico.

El médico eficiente, cuando se enfrenta a un problema clínico difícil, debe estar en condiciones de identificar los elementos cruciales de la anamnesis y la exploración física complejas, ordenar estudios adecuados de laboratorio y extraer los resultados fundamentales de las decenas de hojas de computadora para saber si emprende un tratamiento o asume una actitud expectante. Conforme aumenta el número de pruebas, también se eleva la probabilidad de algún signo incidental sin relación alguna con el problema clínico en cuestión. Todo médico calificado, muchas veces en el día,

debe aplicar su criterio y tomar decisiones definitivas, como saber si conviene rastrear un signo clínico o si sería mejor no concederle gran atención, así como si una prueba propuesta, una medida preventiva o un tratamiento conllevan mayor riesgo que la propia enfermedad. Esta combinación de conocimientos médicos con la intuición, experiencia y criterio personal define al *arte de la medicina*, indispensable para ejercerla con la solidez de los conocimientos científicos.

HABILIDADES CLÍNICAS

Anamnesis Al elaborar los antecedentes de una enfermedad, es necesario incluir todos los acontecimientos de la vida del paciente que tienen importancia clínica. En general, debe prestarse mayor atención a los hechos recientes. En algún momento, el paciente debe tener la oportunidad de contar su propia historia de la enfermedad sin interrupciones frecuentes y al mismo tiempo, cuando sea apropiado, recibir expresiones de interés, ánimo y empatía por parte del médico. Cualquier hecho vinculado con el paciente, por insignificante o distante que parezca, podría ser la clave de la solución de su problema clínico. En términos generales, sólo los pacientes que se sienten cómodos aportarán información completa; por ello, ganarse la mayor confianza posible contribuye de manera decisiva a obtener información adecuada en la anamnesis.

La anamnesis fructífera es algo más que el señalamiento ordenado de síntomas; el médico, al escuchar a su paciente y percatarse de la forma en que describe sus síntomas, podrá obtener datos muy valiosos sobre el problema. Las inflexiones de la voz, la expresión facial, los gestos y la postura (p. ej., “lenguaje corporal”) pueden aportar pistas valiosas del significado que tienen los síntomas para el enfermo. La cultura médica y la capacidad de recordar hechos varían con cada individuo, por ello todos los datos señalados en la anamnesis deben corroborarse en la medida de lo posible. Los antecedentes sociales también aportan pistas valiosas respecto de los tipos de enfermedades que se deben considerar. Los antecedentes familiares, además de identificar trastornos mendelianos raros, también señalan a menudo factores de riesgo de problemas comunes como cardiopatía coronaria, hipertensión o asma. La descripción minuciosa de los datos de la familia puede obligar a solicitar la colaboración de múltiples familiares para que la historia sea completa y exacta. Después del registro inicial habrá que actualizarla sin demora. Esta fase del interrogatorio constituye una oportunidad para observar el comportamiento de la persona y buscar indicios que habrán de analizarse con mayor detalle durante la exploración física.

El simple hecho de obtener los datos de la anamnesis ofrece al médico la oportunidad de establecer o reforzar un vínculo peculiar que siente las bases de la relación ideal entre él y el enfermo. Dicho proceso permite al médico apreciar la manera como el paciente percibe su padecimiento, las expectativas que tiene del médico y del sistema de salud, y las consecuencias económicas y sociales que le impone la enfermedad. Si bien en la actualidad las instalaciones en que se brinda asistencia pueden imponer limitaciones de tiempo a las consultas, es importante no acelerar la fase de anamnesis porque el paciente podría tener la impresión de que lo que le relata al médico carece de importancia, y de este modo podría omitir datos que en realidad son importantes. Nunca se insistirá demasiado en el carácter confidencial de la relación entre el médico y su paciente.

Exploración física Mediante la exploración física se intenta identificar los signos físicos de la enfermedad. La importancia de tales manifestaciones objetivas se refuerza cuando confirman un cambio funcional o estructural ya sugerido por los datos aportados por el enfermo. Sin embargo, en ocasiones los signos físicos son la única evidencia de la enfermedad.

La exploración física debe realizarse de forma metódica y rigurosa, teniendo en cuenta la comodidad y el pudor del paciente. Si bien muchas veces se dirige la atención hacia el órgano o parte del cuerpo lesionado, sobre la base de los antecedentes, la exploración física de un nuevo paciente debe extenderse de la cabeza a los pies en una búsqueda objetiva de anomalías. Se necesita proceder de manera sistemática y consistente con cada paciente porque, de otro modo, es fácil pasar por alto aspectos importantes. Los resultados de la exploración, al igual que los detalles de los antecedentes, deben registrarse en el momento mismo en que se obtienen, no horas después, cuando pueden resultar susceptibles a distorsiones de la memoria. La habilidad en el diagnóstico físico se adquiere a través de la experiencia, pero no es sólo la técnica la que determina el éxito de la detección de signos clínicos. Para la detección de petequias aisladas, de so-

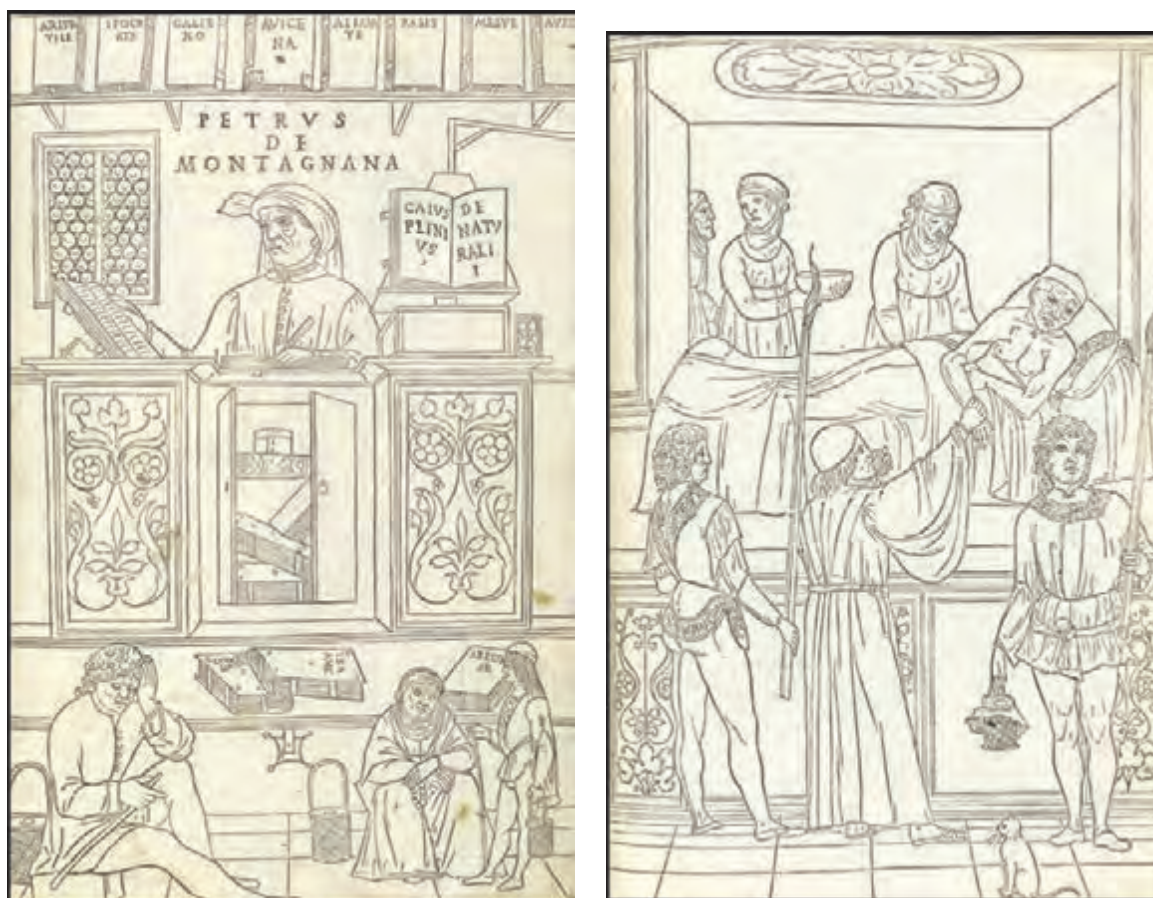


FIGURA 1-1. Grabados en madera del *Fasciculus Medicinae* de Johannes de Ketham, el primer texto médico ilustrado que se imprimió; se muestran los métodos de acceso e intercambio de información en la práctica médica durante el primer Renacimiento. Se publicó por primera vez en 1491 para consulta de estudiantes de la medicina, y en los 25 años siguientes se hicieron seis ediciones de *Fasciculus Medicinae*. **Izquierda:** Petrus de Montagnana, un conocido médico, maestro en la Universidad de Padua y autor de una antología de estudios de casos instructivos, consulta textos médicos que datan desde la antigüedad hasta el primer Renacimiento. **Derecha:** un médico y sus ayudantes atienden a un paciente con peste. (Cortesía de U.S. National Library of Medicine.)

plos diastólicos leves o de pequeñas tumefacciones en el abdomen no se necesitan ojos u oídos agudos o dedos muy sensibles y sí, en cambio, una mente alerta ante la posibilidad de tales descubrimientos. Los signos físicos están sujetos a cambios, por lo que es importante repetir la exploración física tantas veces como la situación clínica lo exija.

Dadas las múltiples pruebas diagnósticas con elevada sensibilidad disponibles ahora (sobre todo técnicas de imágenes), puede ser tentador reducir el énfasis en la exploración física. De hecho, el clínico atiende por primera vez a innumerables pacientes después de que se les han realizado diversas pruebas diagnósticas y se conocen sus resultados; tal situación no debe ser obstáculo para que realice una exploración física minuciosa, porque no es raro que subsistan signos clínicos que no se detectaron en los estudios diagnósticos previos a la exploración. El acto de explorar (tocar) al paciente también brinda la oportunidad de establecer comunicación, y puede ejercer efectos tranquilizadores que fomenten la relación entre paciente y médico.

Estudios diagnósticos Los médicos dependen cada vez más de innumerables pruebas de laboratorio para dilucidar problemas clínicos. Sin embargo, el cúmulo de los datos de laboratorio no exime al médico de la responsabilidad de una observación, exploración y estudio cuidadosos del paciente. También es esencial tener en cuenta las limitaciones de tales pruebas. Debido a su carácter impersonal, complejidad y precisión aparente, a menudo adquieren un halo de autoridad con independencia de su propia confiabilidad, de los errores humanos de quienes las realizan e interpretan, y de las deficiencias de los instrumentos utilizados. Los médicos deben, además, ponderar los riesgos y gastos derivados de las pruebas de laboratorio que prescriben, en relación con la información que pueden proporcionar.

Casi nunca se ordena una sola prueba de laboratorio. Más bien, en general los médicos solicitan una serie de diversas combinaciones de pruebas que suelen ser muy útiles. Por ejemplo, pueden proporcionar la clave para síntomas inespecíficos como debilidad generalizada y fatiga, al mos-

trar anomalías en la función hepática, lo que sugiere el diagnóstico de hepatopatía crónica. En ocasiones, basta un solo dato anormal, como puede ser la existencia de concentraciones altas de calcio sérico, para indicar la presencia de enfermedades determinadas, como el hiperparatiroidismo o una neoplasia oculta.

Puede ser útil el empleo juicioso de pruebas de detección (p. ej., la medición del colesterol de lipoproteínas de baja densidad). De manera conveniente, se pueden hacer valoraciones de laboratorio con una sola muestra a un precio relativamente bajo. Las pruebas de detección aportan más información cuando se dirigen a enfermedades o trastornos comunes y cuando sus resultados indican la necesidad de realizar otras pruebas o intervenciones quirúrgicas útiles, pero a menudo costosas. Por otra parte, los análisis bioquímicos junto con pruebas de laboratorio sencillas como la biometría hemática, análisis urinario y velocidad de eritrosedimentación, a menudo proporcionan mayores indicios sobre la presencia de un proceso patológico. Por el otro lado, el médico debe aprender a valorar anomalías ocasionales identificadas con las pruebas de detección sistemática que no indican necesariamente la existencia de una enfermedad importante. No hay nada más costoso e improductivo que realizar estudios ulteriores basados tan sólo en la detección del laboratorio, de una anomalía aislada en alguien que, por lo demás, está sano. Debido a que se realizan pruebas de manera sistemática con fines de detección, suele haber una o dos que tengan valores un poco anormales. No obstante, incluso si no hay razón para sospechar una enfermedad subyacente, las pruebas con resultados anormales casi siempre se repiten para descartar un error de laboratorio. En caso de confirmarse la anomalía, es importante considerar su posible importancia en el contexto del cuadro que presenta el enfermo y de los resultados de las demás pruebas.

El desarrollo de los estudios imagenológicos, que poseen ahora mayor sensibilidad y especificidad técnica, avanza a buen ritmo. Estas pruebas aportan información anatómica muy detallada que puede ser un factor central para la toma de decisiones médicas. La ecografía, diversos gammagramas con isótopos, la tomografía computarizada (CT, *computed tomo-*

graphy), las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y la tomografía por emisión de positrones han sustituido a técnicas antiguas con más penetración corporal y han ampliado las posibilidades diagnósticas. Ante su capacidad innegable y la rapidez con la que se puede confirmar un diagnóstico, el médico puede ceder a la tentación de ordenar una serie de estudios de ese tipo. Todo médico sabe de situaciones en las que después de estudios imagenológicos se obtuvieron datos que llevaron al establecimiento de un diagnóstico inesperado. Sin embargo, los pacientes deben soportar la práctica de tales estudios, sin contar con el costo adicional cuando se aplican métodos innecesarios. Además, investigar un signo anormal inesperado a veces se acompaña de riesgos o gastos y puede culminar en el diagnóstico de un problema poco importante. El médico hábil debe saber utilizar con juicio y parquedad estos potentes recursos diagnósticos, y plantearse siempre la interrogante de si sus resultados modificarán el tratamiento y redundarán en beneficios para el enfermo.

PRINCIPIOS DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE

Medicina basada en evidencias La *medicina basada en evidencia* se refiere a la toma de decisiones clínicas con un apoyo formal de datos, de preferencia de estudios clínicos controlados, con asignación al azar y diseño prospectivo. Este planteamiento es por completo diferente de la experiencia anecdótica, a menudo plagada de errores sistemáticos. Incluso los médicos con mayor experiencia pueden verse influidos por encuentros recientes con pacientes escogidos, a menos que conozcan en detalle la importancia de utilizar estudios de mayor tamaño y objetividad para fundamentar sus decisiones. La medicina basada en evidencias ha asumido importancia cada vez mayor en la práctica médica diaria y ello ha contribuido a la publicación de diversas guías para el ejercicio de la profesión.

Guías para el ejercicio de la profesión Muchas organizaciones profesionales e instituciones gubernamentales han desarrollado guías para el ejercicio de la medicina que facilitan a los médicos y otro personal asistencial, la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencias, con eficacia proporcional a su costo y adaptadas de modo adecuado al paciente y a la situación clínica particular. Al ampliar el número de datos médicos, las guías pueden servir de marco para tratar a los individuos con diagnósticos o síntomas particulares. Las guías clínicas pueden proteger a los pacientes contra una atención inferior a la estándar, en especial a aquellos sin los beneficios adecuados para atención de salud. Estas guías también protegen a personal escrupuloso contra demandas inadecuadas por negligencia profesional, y a la sociedad, de los costos excesivos que conlleva el abuso de recursos clínicos. Sin embargo, las guías para la práctica clínica tienen algunos inconvenientes y uno de ellos es que simplifican de manera excesiva las complejidades de la medicina. Además, hay grupos con perspectivas diferentes que pueden plantear recomendaciones distintas en cuanto a situaciones tan básicas como la necesidad de realizar de forma sistemática la mamografía a mujeres de entre 40 y 49 años, o la determinación del antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) en varones mayores de 50 años. Por último, las guías no toman en consideración (ni cabe que lo hagan) la singularidad de cada persona y la de su enfermedad. El gran problema para el médico es integrar dentro de la práctica clínica las recomendaciones útiles brindadas por expertos sin aceptarlas a ciegas ni ser limitados de modo inapropiado por ellas.

Decisiones médicas La decisión médica es una responsabilidad importante del profesional y surge en cualquier etapa de la valoración diagnóstica y terapéutica. El proceso de toma de decisiones incluye la solicitud de pruebas adicionales, solicitudes de consultas y decisiones sobre tratamientos y predicciones pronósticas. Este proceso requiere un conocimiento profundo de la fisiopatología y la evolución natural de la enfermedad. Como se explicó antes, la toma de decisiones médicas debe basarse en evidencias para que los pacientes obtengan el mayor beneficio del conocimiento científico disponible. Plantear un diagnóstico diferencial, además de obligar a contar con una base amplia de datos, exige la capacidad de valorar las probabilidades relativas de que surjan algunas enfermedades. La aplicación del método científico, en especial el planteamiento de hipótesis y la reunión de datos, es esencial en la tarea de aceptar o rechazar un diagnóstico particular. El análisis de los diagnósticos diferenciales es una situación reiterativa. Conforme se acumulan nuevos datos o resultados de estudios, el número de los cuadros patológicos por considerar puede disminuir o ampliarse de modo apropiado.

A pesar de la importancia de la medicina basada en evidencias, gran parte de las decisiones clínicas se basan en el buen criterio del médico, proceso que es difícil de cuantificar o incluso valorar de manera cualitati-

va. Sus conocimientos y experiencia tienen que servir de base para comparar factores conocidos, junto con las incertidumbres inevitables y la necesidad de usar un juicio intelectual firme. Esta síntesis de información es en particular importante cuando no se cuenta con una base de pruebas de gran peso. Algunos métodos cuantitativos pueden ser de enorme utilidad para sintetizar la información publicada, en especial pruebas diagnósticas, teorema de Bayes y modelos estadísticos multivariados. Los *métodos diagnósticos* disminuyen la incertidumbre respecto del diagnóstico o el pronóstico en una persona particular, y ayudan al médico a seleccionar el mejor tratamiento para la enfermedad. La serie de métodos diagnósticos complementa los datos de la anamnesis y de la exploración física. La precisión o exactitud de un estudio o prueba particular se valora al conocer su sensibilidad (cifra de resultados positivos verdaderos) y especificidad (cifra de resultados negativos verdaderos), y también el valor predictivo que tienen los resultados positivos o negativos. El *teorema de Bayes* utiliza información sobre la sensibilidad y especificidad de cada prueba o estudio, junto con la probabilidad del diagnóstico antes de practicar dicha prueba, para determinar en forma matemática la probabilidad del diagnóstico después de la prueba. Los problemas clínicos más complejos se pueden abordar con los *modelos estadísticos multivariados*, que generan información muy precisa, incluso si factores múltiples actúan de manera individual o conjunta para modificar el riesgo de que surja la enfermedad, su evolución o respuesta al tratamiento. Algunos estudios que compararon los resultados de los modelos estadísticos con los de médicos expertos, señalaron que su exactitud es similar, aunque los modelos tienden a ser más congruentes y constantes. Por eso, los modelos multivariados pueden ser muy útiles para médicos con poca experiencia. Véase el capítulo 3 para un análisis más completo de la toma de decisiones en la medicina clínica.

Registros médicos electrónicos Tanto la dependencia cada vez mayor en las computadoras como la fuerza de la tecnología de la información hoy desempeñan una función central en la medicina. Los datos de laboratorio se encuentran disponibles de manera universal a través de computadoras. En la actualidad, muchos centros clínicos poseen registros médicos electrónicos, entrada computarizada de prescripciones, rastreo de fármacos por códigos de barras. Algunos de los sistemas son interactivos y recuerdan o advierten con anticipación de posibles errores médicos.

Los registros electrónicos tienen la enorme capacidad de brindar acceso rápido a la información clínica, estudios de imágenes, resultados de laboratorio y registros de fármacos. Estos datos pueden usarse para vigilar y reducir las variaciones innecesarias en la atención, y para otorgar información en tiempo real sobre los procesos de atención y resultados clínicos. Lo ideal es que los expedientes del paciente se transfieran con facilidad dentro del sistema de salud. Sin embargo, limitaciones tecnológicas y problemas de confidencialidad y costos siguen frenando la utilización generalizada de registros médicos electrónicos en muchas situaciones clínicas.

Tan valiosa como lo es, la tecnología de la información es un mero instrumento y nunca sustituirá las decisiones clínicas que de preferencia debe tomar un médico. Los conocimientos clínicos y la comprensión de las necesidades del enfermo, junto con las determinaciones cuantitativas, todavía parecen representar la mejor manera de tomar una decisión médica.

Valoración de resultados Los médicos en general utilizan parámetros *objetivos* y que pueden medirse con facilidad para juzgar el resultado de una intervención terapéutica. Estas mediciones pueden simplificar demasiado la complejidad de un trastorno clínico, ya que los pacientes a menudo se presentan con un problema clínico sustancial en el contexto de múltiples enfermedades de fondo que lo complican. Por ejemplo, un paciente puede acudir con dolor precordial e isquemia cardiaca, pero con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal. Por esta razón, las mediciones de resultados como la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria o tasas de reingreso casi siempre se ajustan según el riesgo. Un punto importante es que los pacientes casi siempre buscan atención médica por razones *subjetivas*; desean obtener alivio al dolor, conservar o recuperar la función y disfrutar de la vida. Los componentes del estado de salud o de la calidad de vida del paciente pueden incluir el bienestar corporal, la capacidad para la actividad física, el desarrollo de las actividades personales y profesionales, la actividad sexual, la función cognitiva y la percepción global de la salud. Cada una de estas importantes áreas puede valorarse por medio de entrevistas estructuradas o cuestionarios diseñados para tal efecto. Estas valoraciones también proporcionan parámetros útiles para que el médico pueda juzgar la opinión subjetiva del paciente respecto de su incapacidad y de la respuesta al tratamiento, en particular en las enfermedades crónicas. El ejercicio de la medicina exige considerar e integrar los resultados objetivos y subjetivos.

La salud de las mujeres y sus enfermedades Los estudios epidemiológicos y clínicos que se hacían antes se orientaban más bien a varones, pero los más recientes han incluido a más mujeres, y algunos, como la llamada *Women's Health Initiative*, se han ocupado de manera exclusiva de los problemas de este sector de la población. Se advierten diferencias significativas de género en padecimientos que afectan tanto a varones como a mujeres. Queda mucho por aprender al respecto y los estudios que están en curso deben permitir que el médico comprenda mejor los mecanismos de las diferencias de género en la evolución y el desenlace de algunas enfermedades. **Para un análisis más completo de la salud de las mujeres, véase el capítulo 6e.**

Atención del paciente anciano En décadas recientes ha aumentado sobremanera la proporción relativa de ancianos en las poblaciones de países desarrollados, tendencia que no cesará. Las necesidades asistenciales de este grupo demográfico, cada vez más grande, influirán mucho en la práctica clínica. El médico debe conocer y advertir la disminución de la reserva fisiológica que conlleva el envejecimiento; las respuestas menos eficaces de los ancianos a vacunas como la de la gripe (influenza); las reacciones diferentes de ellos a enfermedades frecuentes y trastornos que aparecen a menudo con el envejecimiento, como depresión, demencia senil, debilidad, incontinencia urinaria y fracturas. **Para un análisis más completo de la atención médica del anciano, véanse capítulo 11 y la parte 5, capítulos 93e y 94e.**

Errores en la prestación de los servicios de salud Un informe de 1999 del *Institute of Medicine* exigía la elaboración de un programa ambicioso que disminuyera la frecuencia de errores médicos y mejorara la seguridad del paciente mediante el diseño y la aplicación de cambios fundamentales en los sistemas de atención de la salud. Se observan reacciones secundarias a fármacos en cuando menos 5% de los pacientes hospitalizados, y su incidencia aumenta cuando se usa un gran número de medicamentos. Cualquiera que sea la situación clínica, es responsabilidad del médico administrar con prudencia las poderosas medidas terapéuticas, y tomar en cuenta sus efectos, riesgos potenciales y costos. También es responsabilidad de los hospitales y organizaciones de la atención de la salud crear sistemas que disminuyan los riesgos y garanticen la seguridad del paciente. Los errores en el uso de fármacos disminuyen si se usan sistemas de prescripción basados en procedimientos electrónicos o, cuando no se encuentren disponibles tales opciones, que eliminen la posibilidad de interpretar mal una prescripción escrita a mano. Se pueden reducir al máximo las complicaciones de las infecciones intrahospitalarias si se practican sistemas de control de infecciones, protocolos de lavado de manos y supervisión cuidadosa de la administración de antibióticos. Las tasas de infección de catéteres centrales se han reducido de manera sustancial en muchos centros mediante el cumplimiento cuidadoso del personal capacitado a los protocolos estandarizados para introducir y mantener dichos dispositivos. Las tasas de infección quirúrgica y la cirugía en el sitio equivocado también pueden disminuirse con protocolos estandarizados y listas de verificación. Es posible minimizar las caídas de los pacientes con el uso prudente de sedantes y la asistencia apropiada para los cambios de la cama a la silla y de la cama al baño. Consideradas en conjunto, éstas y otras medidas salvan miles de vidas cada año.

La función del médico en el consentimiento informado Los principios fundamentales de la ética médica requieren que los médicos actúen en favor del mejor interés del paciente y respeten su autonomía. Estos requerimientos adquieren relevancia particular en cuanto al tema del consentimiento informado. Es necesario que los pacientes firmen un consentimiento informado para cualquier procedimiento diagnóstico y terapéutico. La mayoría de los individuos tiene conocimiento médico limitado y depende del médico para obtener un consejo. Al comunicarse de manera clara y comprensible, los médicos deben mantener una discusión completa sobre las alternativas de atención y deben explicar los riesgos, beneficios y consecuencias probables de cada alternativa. En todos los casos, el médico es responsable de asegurar que el paciente comprenda bien los riesgos y beneficios; la exhortación a las preguntas es parte importante de este proceso. Ésta es la definición misma de *consentimiento informado*. La explicación y discusión completas y claras de los procedimientos y tratamiento propuestos pueden mitigar mucho el temor a lo desconocido que a menudo acompaña a la hospitalización. Una comunicación excelente también resuelve malos entendidos en caso de existir alguna complicación en relación con la intervención. A menudo, la comprensión del paciente mejora con la discusión repetida de los temas, de manera que el paciente se siente apoyado y no amenazado, con respuesta a cualquier nueva pregunta que surja.

Debe tenerse especial cuidado de asegurar que el médico que solicita el consentimiento informado del paciente no tenga un conflicto de intereses real o aparente que implique un provecho personal.

Cómo abordar un pronóstico grave y la muerte Ninguna circunstancia causa mayor aflicción que establecer el diagnóstico de una enfermedad incurable, en especial cuando la muerte prematura es inevitable. ¿Qué se puede decir al paciente y a su familia? ¿Qué medidas deben tomarse para prolongar la vida del enfermo? ¿Qué hacer para mantener su calidad de vida?

La honestidad es en caso de una enfermedad terminal. El paciente debe tener la oportunidad de hablar con el médico y hacer preguntas. Un médico competente y perspicaz usa esta comunicación abierta como base para valorar qué desea saber el paciente y cuándo desea saberlo. Con base en las respuestas del individuo, el médico puede decidir el momento adecuado para compartir información. Al final, el paciente debe comprender la evolución anticipada de la enfermedad para poder hacer los planes y preparativos apropiados. También debe participar en las decisiones, y para ello conocer los objetivos terapéuticos (paliación), los efectos de la enfermedad y las posibles consecuencias del tratamiento. También deben tenerse en cuenta las creencias religiosas del individuo. A algunos enfermos les es más fácil compartir con su médico sus sentimientos respecto de la muerte, ya que es probable que sea más objetivo y menos emotivo que sus familiares.

El médico debe brindar al enfermo, o procurar que alguien lo haga, apoyo emocional, físico y espiritual, y debe ser compasivo, paciente y sincero. En muchos casos, se gana mucho dando una palmada en el hombro. Se procurará evitar el dolor, mantener la dignidad humana e impedir que el enfermo quede aislado de su familia. Estas dos últimas recomendaciones, en particular, suelen descuidarse en los hospitales, donde el empleo de aparatos para mantener la vida anula la atención integral y personal del enfermo para centrarse más bien en la enfermedad que amenaza su vida, y contra la cual la batalla terminará perdiéndose de cualquier manera. En el contexto de una enfermedad terminal, el objetivo de la medicina debe ser el de *asistir* más que el de *curar*, en el sentido más amplio del término. Un principio orientador debe ser: *ante todo, socorrer, es decir, auxiliar*. Al ofrecer asistencia al paciente moribundo, el médico debe estar preparado para proporcionar información a los familiares, así como aliviar su aflicción y a veces sus sentimientos de culpabilidad o incluso ira. Es importante que el médico asegure a la familia que se hizo todo lo posible para salvar al paciente. Un problema sustancial en estas circunstancias es que el médico a menudo no sabe cómo calcular el pronóstico. Además, es posible que varios miembros del equipo de salud ofrezcan distintas opiniones. La comunicación adecuada entre los profesionales es esencial para proporcionar información consistente a los pacientes. Esto es crucial cuando hay dudas sobre la mejor conducta a seguir. Debe solicitarse la asesoría de expertos en atención paliativa y terminal siempre que sea necesario para no generar expectativas poco realistas en el paciente. **En el capítulo 10 se ofrece una exposición más completa de la atención del enfermo terminal.**

RELACIÓN PACIENTE-MÉDICO

Nunca se insistirá demasiado en la trascendencia de la relación personal entre el médico y su paciente, porque un número extraordinariamente grande de situaciones diagnósticas y terapéuticas dependen en forma directa de ella. Una de las cualidades esenciales del médico es su interés por la humanidad pues el secreto de la atención al paciente reside en interesarse en el enfermo.

—Francis W. Peabody, octubre 21, 1925,
Conferencia en Harvard Medical School

El médico tendrá siempre presente que cada paciente es un ser humano, con problemas que trascienden sus síntomas físicos. No son “casos” ni “ingresos hospitalarios” ni “enfermedades”. Los pacientes no “fallan” en su tratamiento; son los tratamientos los que no benefician a los pacientes. El aspecto anterior asume importancia particular en esta época de alta tecnología en la medicina clínica. La mayoría de los enfermos tiene ansiedad y miedo. Los médicos deben transmitir confianza y tranquilidad, pero nunca deben volverse arrogantes o condescendientes. La actitud seria y profesional, junto con la franqueza y el calor humano, logran aliviar en gran medida la ansiedad y alientan al paciente a compartir todos los aspectos de sus antecedentes médicos. La empatía y la compasión son virtudes esenciales de un médico atento. El médico debe pensar en el entorno en el cual surgió la enfermedad, es decir, en términos del propio paciente y también del medio familiar, social y cultural. La relación ideal médico-paciente se basa en el conocimiento íntimo de la persona, en la confianza mutua y en la capacidad de comunicación.

La dicotomía de la medicina interna dentro y fuera de los hospitales El entorno hospitalario ha sufrido transformaciones impresionantes en las últimas décadas. Los servicios de urgencia y de medicina intensiva han evolucionado y ahora identifican y tratan a sujetos en estado crítico, lo que les permite sobrevivir a enfermedades que antes eran letales. Al mismo tiempo, hay una presión cada vez mayor para acortar la permanencia dentro del hospital y tratar enfermedades complejas en el entorno ambulatorio. No es sólo la disminución de costos lo que ha impulsado tal transición, sino también la posibilidad de utilizar nuevas tecnologías extrahospitalarias, como la imagenología y los catéteres de goteo percutáneo para la administración de antibióticos o soluciones nutricionales de largo plazo, los procesos quirúrgicos con mínima penetración corporal y las evidencias de que los resultados muy a menudo mejoran si se lleva al mínimo el tiempo de estancia en el hospital.

En estas circunstancias, surgen dos problemas importantes cuando los médicos enfrentan las complejidades de atender pacientes hospitalizados. Por una parte, los profesionales de la salud muy especializados son esenciales para la atención aguda óptima en el hospital; por la otra, es necesario que estos profesionales, con su entrenamiento, habilidades, responsabilidades, experiencias, lenguajes y “culturas” diversos, trabajen como equipo.

Además de los pabellones médicos usuales, ahora los hospitales abarcan múltiples niveles de atención distintos, como el servicio de urgencias, salas de procedimientos, unidades de observación nocturna, unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados paliativos. Una consecuencia de esta diferenciación ha sido el surgimiento de nuevas tendencias, incluso especialidades (p. ej., medicina de urgencias y atención al final de la vida), y la de atención intrahospitalaria a cargo de especialistas en medicina hospitalaria y en cuidados intensivos. La mayoría de los especialistas en *medicina hospitalaria* son internistas certificados que tienen la responsabilidad principal de atender a los pacientes hospitalizados y cuyo trabajo se limita por completo al hospital. La cortedad de la estancia hospitalaria usual en la actualidad significa que la mayoría de los pacientes sólo recibe atención aguda mientras permanece en el hospital. La mayor complejidad de la medicina intrahospitalaria hace que sea muy provechosa la presencia de un médico general con entrenamiento, habilidades y experiencia específicos en el ambiente hospitalario. Los *intensivistas* son médicos certificados por un consejo con calificación en medicina de cuidados intensivos, que dirigen las unidades de cuidados intensivos y atienden a los pacientes muy graves que están en ellas. Por tanto, queda claro que uno de los desafíos importantes de la medicina interna actual es asegurar la continuidad de la comunicación y el flujo de información entre el médico de atención primaria de un paciente y estos médicos que están a cargo de la atención hospitalaria del individuo. A menudo es complicado mantener estos canales de comunicación por las “entregas” del paciente; o sea, de la unidad ambulatoria al ambiente intrahospitalario, de la unidad de cuidados intensivos al pabellón de medicina general, y del hospital al ambiente ambulatorio. La participación de muchos profesionales médicos, aunada a estas transiciones, pone en riesgo la relación personal tradicional entre el paciente y el médico de atención primaria. Por supuesto, es muy conveniente para el paciente que haya una colaboración eficaz entre los diversos profesionales que lo atienden; sin embargo *es obligación del médico de cabecera o principal que atiende al paciente brindar orientación integral durante toda la enfermedad*. Para cumplir con esta necesidad, el médico de cabecera debe estar familiarizado con las técnicas, las habilidades y los objetivos de los especialistas y profesionales afines que atienden a sus pacientes en el hospital. Además, los médicos de atención primaria deben asegurar que sus pacientes se beneficien de los avances científicos y la pericia de los especialistas cuando se necesitan, fuera y dentro del hospital. Los médicos de atención primaria también pueden explicar la función de estos especialistas para tranquilizar a los pacientes al hacerles ver que están en manos de los médicos mejor entrenados para tratar una enfermedad grave. Sin embargo, el médico de atención primaria debe conservar la responsabilidad final de tomar decisiones cruciales para el diagnóstico y tratamiento, y debe asegurar al paciente y su familia que las decisiones se toman en consulta con estos especialistas, por parte de un médico que tiene la perspectiva general y completa del caso.

Un factor clave para mitigar los problemas relacionados con la diversidad de médicos es el compromiso con el trabajo en equipo interdisciplinario. A pesar de la diversidad en el entrenamiento, de las habilidades y responsabilidades entre los profesionales de la salud, es necesario reforzar los valores comunes para no perjudicar la atención del paciente. Este componente de atención médica efectiva está bien reconocido y varias escuelas de medicina han integrado el trabajo en equipo interprofesional dentro de sus planes de estudio. El nuevo concepto del “hogar médico” incorpora la

atención primaria en equipo con atención vinculada de especialistas en un ambiente integrador que asegure las transiciones fáciles de atención de manera rentable.

Apreciación de la experiencia que tuvo el paciente en el hospital El hospital es una institución cuyo entorno intimida a muchas personas. El sujeto hospitalizado queda dentro de un medio lleno de corrientes de aire, botones y luces muy intensas; su cuerpo es invadido por tubos y cables y es acosado por los integrantes del personal (personal del hospital, especialistas, enfermeras, sus ayudantes, asistentes de médicos, trabajadoras sociales, tecnólogos, fisioterapeutas, estudiantes de medicina, personal burocrático, los médicos personales y consultores, entre otros). Se le transporta a laboratorios especiales e instalaciones para la obtención de imágenes llenas de luces parpadeantes, ruidos raros y personal desconocido; puede quedar sin atención alguna durante periodos; a veces tiene que compartir una estancia con otros pacientes con sus propios problemas. No es raro que el enfermo pierda el sentido de la realidad. Es importante que el médico valore la experiencia desde la perspectiva del paciente e intente fomentar una relación personal sólida con él para así orientarlo durante tal experiencia y hacer más tolerable una situación agobiante.

Tendencias en la atención de la salud: obstáculos para el médico humanista En la atención de la salud, diversas tendencias pueden hacer que la atención se vuelva impersonal. Entre dichas tendencias, algunas de las cuales ya se mencionaron, se encuentran: 1) intentos decididos de reducir los costos cada vez mayores de la asistencia; 2) el número creciente de programas de control de la atención cuyo objetivo es disminuir los costos, pero en los que el paciente puede tener poca oportunidad para escoger un médico o acudir a él en forma constante; 3) depender cada vez más de progresos tecnológicos y computarizados para muchos aspectos del diagnóstico y el tratamiento, y 4) la necesidad de que participen innumerables médicos en la atención de muchos enfermos en grave estado.

Los cambios mencionados en el sistema clínico hacen que un objetivo muy difícil de alcanzar para los médicos sea conservar los aspectos *humanos* de la asistencia médica. En Estados Unidos, el *American Board of Internal Medicine*, junto con el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* y la *European Federation of Internal Medicine*, han publicado un *Charter on Medical Professionalism* que destaca los tres principios más importantes que los médicos deben cumplir con la sociedad: 1) la prioridad del bienestar del paciente, 2) la autonomía del enfermo y 3) la justicia social. Aunque las escuelas de medicina ponen un énfasis sustancial en el profesionalismo, los atributos personales del médico, incluida su integridad, respeto y compasión, también son en extremo importantes. Algunas de las características del médico humanitario son su disponibilidad constante, la expresión de su interés sincero, la voluntad de dedicar tiempo a explicar todos los aspectos de la enfermedad y una actitud objetiva y sin prejuicios cuando atiende a personas de diferentes culturas, modos de vida, actitudes y valores. Todos los médicos se enfrentarán, en algún momento, a enfermos que despierten intensas reacciones emocionales negativas o positivas. El médico debe estar atento a sus propias reacciones hacia estos sujetos y situaciones, así como vigilar y controlar de manera consciente su comportamiento para que en todo momento la motivación principal de sus actos sea el beneficio máximo del paciente.

Un aspecto importante de la asistencia comprende la apreciación de la “calidad de vida” de cada enfermo, que es una valoración subjetiva de lo que es más valioso para cada paciente. Dicha valoración obliga a conocer en detalle y a veces de manera muy personal al paciente, lo que se logra más bien con conversaciones deliberadas, calmadas y a menudo repetitivas. Cualquier apresuramiento entorpecerá tales interacciones, pero no por eso es menor la importancia de entender y satisfacer las prioridades de cada enfermo.

EXPANSIÓN DE FRONTERAS

La época de las “ómicas”: genómica, epigenómica, proteínómica, microbiómica, metagenómica, metabolómica, exposómica... En la primavera de 2003 se anunció de manera oficial la integración completa de las secuencias del genoma de los seres humanos y así comenzó la llamada era genómica. Sin embargo, incluso antes de tal progreso trascendental, el ejercicio de la medicina había evolucionado como consecuencia de los conocimientos obtenidos del análisis del genoma humano y también de genomas de otros microbios. Las implicaciones clínicas de estos avances se ilustran por la secuenciación del genoma completo del virus de influenza H1N1 en 2009 y la rápida identificación de la influenza H1N1 como una enfermedad pandémica con potencial letal, así como el rápido desarrollo y divulgación de una vacuna protectora efectiva. En la actualidad se utilizan perfiles de

expresión génica para orientar el tratamiento y conocer el pronóstico de diversas enfermedades; el empleo de la genotipificación constituye una nueva forma de valorar el peligro de algunas enfermedades y también la variación de la respuesta a diversos fármacos, y los médicos empiezan a comprender mejor la participación de algunos genes como causa de trastornos frecuentes, como la obesidad y las alergias. A pesar de estos progresos, el uso de las complejidades de la genómica en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades se encuentra todavía en sus primeras etapas. La tarea se complica por el hecho de que los fenotipos suelen depender no sólo de genes, sino de la interrelación de factores genéticos y ambientales. En realidad, los investigadores comienzan apenas a vislumbrar las posibilidades que brindará la genómica en el ejercicio de la medicina.

En otras áreas de la medicina molecular también ha habido progresos rápidos. La *epigenómica* es el estudio de las alteraciones de las proteínas cromatínicas e histónicas y la metilación de las secuencias de DNA que influyen en la expresión de los genes. Todas las células del cuerpo tienen secuencias de DNA idénticas; los distintos fenotipos que manifiestan las células de una persona son resultado de la regulación epigenética de la expresión génica. Las alteraciones epigenéticas se asocian a diversos cánceres y otras enfermedades. La *proteínómica*, el estudio de toda la biblioteca de proteínas elaboradas en una célula o un órgano y su compleja relación con las enfermedades, se amplía el repertorio de los 23 000 genes del genoma humano al alternar el corte y el empalme, así como los procesos postraduccionales, y también al aumentar el número de modificaciones postraduccionales, muchas con consecuencias funcionales únicas. Se explora para el diagnóstico y aplicaciones de detección de enfermedades la presencia o ausencia de proteínas particulares en la circulación o en las células. La *microbiómica* es el estudio de los microbios residentes en los humanos y otros mamíferos. El genoma humano haploide tiene ~20 000 genes, mientras que los microbios residentes sobre o dentro del cuerpo humano contienen más de tres o cuatro millones de genes; es probable que las contribuciones de estos microbios residentes tengan una gran relevancia para el estado de salud. En realidad, la investigación demuestra que los microbios que habitan las superficies mucosas y cutáneas humanas desempeñan una función crítica en la maduración del sistema inmunitario, el balance metabólico y la susceptibilidad a la enfermedad. Hay experimentos que vinculan diversos factores ambientales, como el uso y abuso de antibióticos, con trastornos como la obesidad, síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades inmunitarias en adultos y niños. La *metagenómica*, de la cual forma parte la microbiómica, es el estudio genómico de especies ambientales que tienen la capacidad de influir de manera directa o indirecta en la biología de los seres humanos. Un ejemplo es el estudio de exposiciones a microorganismos en granjas, que podrían causar la menor incidencia de asma en niños que crecieron en ellas. La *metabólica* es el estudio de los diversos metabolitos en células y órganos, y la forma en que se alteran en cuadros patológicos. El propio proceso de envejecimiento puede dejar huellas metabólicas reveladoras que permitan predecir (y tal vez evitar) las disfunciones de órganos y enfermedades. Es probable que también en lípidos, carbohidratos, membranas, mitocondrias y otros componentes vitales de células y tejidos, se puedan buscar perfiles propios de enfermedades. Por último, la *exposómica* se refiere a los esfuerzos para catalogar y capturar las exposiciones ambientales, como tabaquismo, luz solar, dieta, ejercicio, educación y violencia, que en conjunto tienen un enorme impacto en la salud. Toda esta nueva información pone en tela de juicio el estilo tradicional reduccionista del pensamiento médico. La variabilidad de los resultados en pacientes diferentes, junto con el gran número de variables que pueden valorarse, genera dificultades para identificar enfermedades desde la fase preclínica y definir inequívocamente estados patológicos. En consecuencia, se aplican los recursos de la biología de sistemas a miles de datos que se pueden obtener de cada paciente y con ello se puede contar con nuevas formas de clasificar las enfermedades. **En el capítulo 87e se ofrece un análisis más completo de dicha manera más compleja de abordar las enfermedades de los seres humanos.**

La rapidez con que se han sucedido tales progresos pudiera abrumar al médico en su práctica diaria. Sin embargo, él tiene la importante tarea de asegurar que se apliquen estas poderosas tecnologías y fuentes de nueva información con sensibilidad e inteligencia al paciente. Dado que las "ómicas" son un campo en evolución rápida, los médicos y profesionales encargados de la atención de la salud deben seguir preparándose para aplicar los nuevos datos en beneficio de la salud y el bienestar de sus pacientes. La práctica de métodos genéticos necesita un consejo inteligente basado en el conocimiento de la utilidad y las limitaciones de las pruebas y las consecuencias que tienen sus resultados en personas específicas. **Véase en**

el capítulo 84 un comentario más completo del empleo de las pruebas genéticas.

Globalización de la medicina Es importante que los médicos tengan conocimientos de enfermedades y servicios de salud de sitios distintos de la localidad en que viven. Los viajes internacionales repercuten en la propagación de enfermedades y, a veces, trastornos que son endémicos en algunas regiones aparecen en otras después que la persona viajó y volvió de ellas. Además, los factores como las guerras, migración de refugiados y cambio climático contribuyen a cambiar los perfiles de enfermedad en todo el mundo. Los pacientes tienen acceso más amplio a conocimientos especializados particulares o estudios clínicos en centros médicos distantes, y el costo del viaje se puede compensar con la calidad de la atención en dichos lugares. El uso de Internet ha transformado la manera de transferir información médica en todo el mundo. Dicho cambio se ha acompañado de la transferencia de información técnica por la telemedicina o la consulta internacional con imágenes radiológicas y muestras patológicas. **Para un comentario más amplio de los aspectos de la globalización, consúltese el capítulo 2.**

Medicina por Internet En conjunto, se podría decir que el uso de Internet ha tenido un efecto positivo en el ejercicio de la medicina porque los médicos y los pacientes, a través de computadoras personales, pueden contar casi en forma instantánea, en cualquier momento y lugar del mundo, con muy amplia información. El uso de Internet tiene un enorme potencial para suministrar información actualizada, guías de la práctica, las conferencias más recientes, el contenido de revistas y libros (incluido éste) y comunicación directa con otros médicos y especialistas, y por ello se expanden la profundidad y la amplitud de la información que llega al médico en cuanto al diagnóstico y la atención de pacientes. En la actualidad, se puede tener acceso a muchas de las revistas médicas y contar, así, con una fuente rápida e integral de información. Al poner en contacto directo y oportuno con los avances más recientes de la atención médica, este medio también sirve para reducir la brecha de información que ha obstaculizado a los médicos y profesionales de la salud en áreas remotas. Los individuos también recurren al uso de Internet cada vez más a menudo para obtener información de su enfermedad y tratamientos, y ponerse en contacto con grupos de apoyo. Los pacientes a menudo llegan a la consulta con información detallada sobre su enfermedad. En este sentido, es un estímulo positivo para que el médico se mantenga actualizado de la información más relevante, al tiempo que actúa como "editor" de los pacientes cuando éstos buscan en esta fuente, al parecer inagotable, información, cuya exactitud y validez no son uniformes.

Un inconveniente de gran importancia es que en Internet se publica prácticamente todo, y se esquivo con facilidad el proceso de revisión de los expertos, que es un requisito esencial para la calidad de las publicaciones. Tanto los médicos como los pacientes que buscan información médica en Internet deben estar conscientes de este peligro. A pesar de esta limitación, el uso apropiado de Internet ha revolucionado el acceso a la información para los médicos y pacientes; es un recurso notable que no estaba disponible para los médicos de la generación previa.

Expectativas del público y responsabilidad El nivel de conocimiento y sofisticación del público general acerca de temas de salud ha crecido con rapidez en las últimas décadas. En consecuencia, se han impuesto mayores expectativas al sistema de salud, en términos generales, y a los médicos en particular. Se espera que éstos dominen todos los campos en evolución rápida (*ciencia* de la medicina) sin olvidar las necesidades peculiares de cada paciente (*arte* de la medicina). Por ello, los médicos son responsables no sólo de los aspectos técnicos de su tarea, sino también de la satisfacción que obtiene el paciente con la atención y sus costos.

En muchas partes del mundo existe la expectativa cada vez mayor de que los médicos se responsabilicen de la forma en que ejercen la medicina mediante el cumplimiento de ciertos estándares prescritos por los gobiernos federal y estatal. La hospitalización de los pacientes cuyos costos de atención son reembolsados por el gobierno y por otros pagadores (como las compañías de seguros) se revisa de manera sistemática. Por tanto, el médico debe justificar la causa y la duración de la hospitalización del paciente cuando éstas se salen del "promedio". La autorización del reembolso depende de la documentación de la naturaleza y complejidad de la enfermedad, como la reflejan los elementos registrados de los antecedentes y la exploración física. Un movimiento cada vez más activo de "pago por rendimiento" que busca vincular los pagos con la calidad de la atención. El movimiento tiene como meta mejorar los estándares de la atención y frenar los costos cada vez más altos. En muchas partes de Estados Unidos, los contratos de

atención gestionados (por capitación) con las compañías de seguros sustituyeron la atención habitual de tarifa por servicio, lo que deja la responsabilidad de administrar el costo de toda la atención directamente a los proveedores y aumenta el énfasis en las estrategias preventivas. Además, los médicos deben aportar pruebas de que conservan su competencia profesional mediante programas obligatorios de formación continua, auditorías de los registros médicos de los pacientes, mantenimiento de la certificación o renovación de su licencia.

Ética médica y nuevas tecnologías La rapidez de los adelantos tecnológicos ha tenido repercusiones profundas en las aplicaciones médicas al grado de rebasar sus objetivos tradicionales de prevenir, tratar y curar enfermedades. Aspectos como la clonación, la bioingeniería, el tratamiento génico, las interfaces de seres humanos/computadoras, la nanotecnología y las drogas sintéticas tienen la posibilidad de modificar predisposiciones hereditarias a enfermedades, escoger las características deseadas en embriones, incrementar el rendimiento “normal” de los seres humanos, sustituir tejidos enfermos y prolongar de manera sustancial la vida. Debido a su entrenamiento único, los médicos tienen la responsabilidad de ayudar a delinear el debate sobre los usos apropiados y límites de estas nuevas técnicas, además de considerar con cuidado los problemas éticos relacionados con la implementación de tales intervenciones.

El médico como estudiante perpetuo Desde el momento en que se gradúa de la escuela de medicina, el médico se percató que deberá ser un “eterno estudiante” y que es inacabable el abanico de sus conocimientos y experiencias. Este concepto unas veces es estimulante y otras provoca angustia. Es estimulante porque será necesario ampliar siempre los conocimientos que se apliquen a los pacientes; provoca angustia porque el médico se da cuenta de que nunca podrá saber lo que quiere o necesita. De manera ideal, los clínicos se encargarán de transformar esta idea en voluntad para seguir mejorando su perfil profesional y materializar sus potencialidades como profesional. En este sentido, tiene la responsabilidad de ampliar siempre sus conocimientos por medio de la lectura, conferencias y cursos, consulta a sus colegas y el uso de Internet. Al médico saturado de actividades se le dificultará dicha tarea; sin embargo, es una obligación el aprendizaje continuo como parte integral de su trayectoria profesional y se le debe dar máxima prioridad.

El médico como ciudadano Ser médico es un privilegio. Es una noble vocación la capacidad de aplicar los conocimientos y las habilidades en beneficio de sus semejantes. Hay un desequilibrio inherente en la relación entre el médico y el paciente en lo que se refiere a la distribución del poder. En vista de la influencia que puede ejercer el médico, éste siempre deberá estar consciente de las repercusiones que puede tener lo que hace y dice, y deberá luchar en todo momento por eliminar prejuicios, errores y preferencias individuales a fin de obtener lo mejor para el enfermo. En la medida de lo posible, el médico también tratará de actuar al interior de su propia comunidad para favorecer la salud y aliviar el sufrimiento. El cumplimiento de estos objetivos se inicia con un ejemplo de vida sana y continúa con medidas que pueden tomarse para brindar la atención necesaria, incluso cuando no haya una remuneración económica de por medio.

Un objetivo de la medicina y de quienes la practican es luchar para ofrecer los medios por los cuales los pobres dejen de sentirse mal.

El aprendizaje de la medicina Ha transcurrido un siglo desde que se publicó el *Informe Flexner*, estudio trascendental que transformó la enseñanza médica y puso énfasis en los fundamentos científicos de la medicina, así como en la adquisición de habilidades clínicas. En una época de efervescencia de la información y acceso a la simulación e informática médicas, muchas escuelas han puesto en práctica nuevos planes de estudio que subrayan la importancia del aprendizaje permanente y la adquisición de competencias para el trabajo en equipo, habilidades de comunicación, práctica basada en sistemas y el profesionalismo. Éstas y otras características de los planes de estudio de las escuelas de medicina sientan las bases de muchos de los temas que se abordaron en este capítulo y se espera que permitan a los médicos evolucionar de la competencia al dominio perfecto y la maestría, conforme acumulen experiencia y conocimientos.

En una época en que la cantidad de información que una persona debe dominar para ejercer la medicina sigue ampliándose, las presiones cada vez mayores dentro y fuera de la profesión han generado restricciones en el tiempo que un médico en fase de preparación debe estar en el hospital. Como se considera que los beneficios relacionados con la continuidad de la atención médica y la observación del progreso de un paciente quedan rebasados por el estrés impuesto a los estudiantes de medicina por las largas horas y los errores derivados de la fatiga que cometen al atender a los

pacientes, se establecieron límites estrictos al número de pacientes simultáneos del que son responsables los médicos en entrenamiento, el número de pacientes nuevos que pueden valorar en un día de guardia y el de horas que pasan en el hospital. En 1980 los residentes de medicina trabajaban más de 90 h por semana en el hospital, en promedio. En 1989 se restringió tal lapso a no más de 80 h por semana. Las horas de los residentes todavía disminuyeron cerca de 10% entre 1996 y 2008, y en 2010, el *Accreditation Council for Graduate Medical Education* impuso más restricciones (p. ej., 16 h/turno) a las horas de guardia consecutivas para los residentes de primer año. El efecto de estos cambios se estudia en forma constante, pero hay pocas evidencias de que hayan repercutido en una disminución de los errores médicos. Una consecuencia inevitable del menor número de horas laborales es que se incrementa el número de veces que se delega la responsabilidad del paciente, de un médico a otro. A menudo estas transferencias implican que el paciente pase de manos de un médico que lo conoce bien porque lo valoró cuando ingresó al hospital, a otro que no lo conoce tanto. Es indispensable manejar con mucho cuidado y minuciosidad todas estas transiciones de responsabilidad, con intercambio y conocimiento de toda la información importante.

Investigación, docencia y práctica de la medicina El título de *doctor* procede de la palabra latina *docere*, que significa “enseñar”. Como los profesores, el médico debe compartir información y conocimientos con los colegas, los estudiantes de medicina y profesionales de ramas afines y con sus pacientes. La práctica de la medicina depende de la suma total de conocimientos que, a su vez, se basa en una cadena interminable de descubrimientos científicos, observaciones clínicas, análisis e interpretaciones. Los progresos de la medicina se deben a la obtención de nuevos datos a través de la investigación, y los avances obtenidos en el tratamiento médico obligan a transmitir dicha información. Una responsabilidad cada vez más amplia hacia la sociedad justifica la petición del médico a los enfermos para que participen en investigaciones clínicas éticas y debidamente aprobadas, siempre que no impliquen riesgos, incomodidades o inconvenientes. Por otra parte, los médicos dedicados a la investigación clínica deben estar muy conscientes de los posibles conflictos de intereses entre sus objetivos profesionales y sus obligaciones con cada uno de sus pacientes; siempre se concederá prioridad a los mejores intereses de los pacientes.

La ambición de todos los médicos es arrancar a la Naturaleza los secretos que han desconcertado a los filósofos de todos los tiempos; rastrear hasta sus orígenes las causas de las enfermedades, y correlacionar los grandes cúmulos de conocimientos que pudieran aplicarse en forma inmediata para evitar y curar enfermedades.

—William Osler, 1849-1919

2

Aspectos globales en medicina

Paul Farmer, Joseph Rhatigan

¿POR QUÉ SALUD GLOBAL?

La salud global no es una disciplina; más bien es un conjunto de problemas. Algunos investigadores definieron la salud global como el campo de estudio y práctica relacionados con la mejoría de la salud para todas las personas y para lograr una equidad de salud en todo el mundo, con énfasis en la atención de los problemas transnacionales. Ninguna revisión aislada puede hacer más que identificar los problemas aplicando la medicina basada en evidencias, en situaciones de gran pobreza o a través de las fronteras internacionales. Sin embargo, éste es un momento de oportunidad: sólo hasta fecha reciente, las epidemias persistentes, la mejoría en los métodos de medición y el interés creciente se han igualado con una inversión sin precedentes en la atención de los problemas de salud de las personas en pobreza en los países en vías de desarrollo. Para asegurar que esta oportunidad no se desperdicie, deben establecerse los hechos para especialistas en el tema y también para legos. En este capítulo se revisan los principales problemas de salud atendidos a nivel internacional; identifica las barreras más significativas para mejorar la salud de las personas, que a la fecha no tienen acceso a ella, y en gran medida que carecen de acceso a la medicina moderna; resume los datos poblacionales sobre los problemas de salud más comunes enfrentados por las personas que viven en pobreza. Se revisa

san problemas específicos, sobre todo VIH/sida (cap. 226), tuberculosis (cap. 202), paludismo (cap. 248) y algunas enfermedades crónicas “no transmisibles” de importancia con énfasis en el análisis de las barreras para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento así como de los mecanismos para superarlas. El capítulo concluye con un análisis de equidad de salud global, presentando nociones de justicia social que una vez fueron centrales para la salud pública internacional, pero que cayeron en descrédito durante las últimas décadas del siglo xx.

BREVE HISTORIA DE LAS INSTITUCIONES DE SALUD A NIVEL GLOBAL

La preocupación por la salud a través de las fronteras de los diversos países se remonta a muchos siglos, antes de la aparición de la peste bubónica y de otras pandemias. Una de las primeras organizaciones fundadas específicamente para abordar cuestiones transfronterizas relacionadas con la salud fue la Oficina Sanitaria Panamericana, que se fundó en el año 1902 con la participación de 11 países del continente americano. El objetivo primario de la organización que más tarde se transformó en la organización Panamericana de la salud, fue el control de las enfermedades infecciosas en el continente americano. De especial preocupación era la fiebre amarilla, la cual había seguido un trayecto letal en gran parte de Sudamérica y Centroamérica y que interrumpió la construcción del canal de Panamá. En 1948, la Organización de las Naciones Unidas formó la primera institución sanitaria verdaderamente global: la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1958, bajo el patrocinio de la OMS y alineado con un enfoque a largo plazo sobre las enfermedades transmisibles a través de las fronteras nacionales, los líderes en salud global iniciaron el esfuerzo que condujo a uno de los grandes éxitos en salud internacional: la erradicación de la viruela. Los pesimistas se sorprendieron cuando la campaña de erradicación de la viruela, en la que participaron funcionarios de salud pública de todo el mundo, demostró su éxito en 1979, pese a la amenaza continua de la Guerra Fría.

En la *International Conference on Primary Health Care en Alma-Ata* (en lo que hoy se conoce como Kazajistán) que se llevó a cabo en 1978, los funcionarios de salud pública de todo el mundo estuvieron de acuerdo en el compromiso de “Salud para todos para el año 2000”, una meta que se lograría al proporcionar acceso universal a la atención médica primaria en todo el mundo. Los críticos argumentaron que era imposible el logro de ese objetivo para esa fecha. En los años siguientes, surgió una estrategia para proporcionar servicios de salud primaria selectiva que incluyeron cuatro intervenciones de bajo costo que se conocieron en conjunto como la estrategia GOBI: vigilancia del crecimiento, rehidratación oral, alimentación al seno materno y vacunación para difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, tuberculosis y sarampión. La estrategia GOBI más tarde se amplió en GOBI-FFF, que también incluyó educación para las mujeres, alimentación y planificación familiar. Algunas figuras de salud pública mencionaron que la estrategia GOBI-FFF era una estrategia interina para lograr la “salud para todos”, pero otros la criticaron como un retroceso desde los compromisos realizados en Alma-Ata.

La influencia de la OMS disminuyó durante el decenio de 1980. Al inicio del decenio de 1990 muchos observadores argumentaron que, con los grandes recursos económicos y las estrechas relaciones con los gobiernos de los países pobres, el Banco Mundial había eclipsado a la OMS como la institución multilateral más importante que trabajaba en el área de la salud. Uno de los objetivos establecidos por el Banco Mundial fue ayudar a los países pobres a identificar intervenciones “rentables”, en las que valía la pena invertir fondos públicos y el apoyo internacional. Para la misma fecha, el Banco Mundial favoreció que muchas de estas naciones redujeran sus gastos públicos en salud y educación, a fin de estimular el crecimiento económico como parte de un programa de ajuste estructural (que más tarde fue desacreditado) cuyas restricciones se impusieron como condición para el acceso al crédito y para el apoyo a través de instituciones financieras internacionales, como el Banco Mundial y el Fondo Monetario Internacional. Hubo un resurgimiento de muchas enfermedades, lo que incluye paludismo, tripanosomiasis y esquistosomiasis en África. La tuberculosis, una enfermedad eminentemente curable, permaneció como la principal infección que causa la muerte en adultos en todo el mundo. Casi medio millón de mujeres fallecieron cada año por complicaciones relacionadas con el embarazo durante la última década en el siglo xx y unas cuantas organizaciones o fundaciones filantrópicas se centraron en la equidad de la salud global.

La enfermedad por VIH/sida, que se describió por primera vez en 1981, precipitó un cambio. En Estados Unidos, el advenimiento de esta infección letal descrita en fecha reciente marcó la culminación de una serie de eventos que desacreditaron el tema de “dar por terminada” la atención de

las enfermedades infecciosas. En África, que surgió como el epicentro global de la pandemia, la enfermedad por VIH limitó los programas de control de tuberculosis y el paludismo continuó ocasionando más muertes que nunca. Al inicio del siglo XXI, estas tres enfermedades causaron la muerte a casi 6 millones de personas por año. Se solicitaron nuevas investigaciones, nuevas políticas y nuevos mecanismos para obtener recursos económicos. El último decenio ha dado origen a importantes instituciones multilaterales que financian la salud global, como la *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria*; esfuerzos bilaterales como el *U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR); y organizaciones filantrópicas como la *Bill & Melinda Gates Foundation*. Con sus 193 países miembros y 147 oficinas nacionales, la OMS permanece como la institución más importante en lo relacionado con la diseminación de enfermedades infecciosas a través de las fronteras y de otras alertas sanitarias. A raíz de la epidemia de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave en el año 2003, se fortalecieron las regulaciones sanitarias internacionales de la OMS (que proporcionan en gran medida las bases legales para que la organización dirija la investigación en una amplia gama de problemas de salud global, lo que incluyó la pandemia de gripe [influenza] en cualquier país miembro) y adquirieron fuerza en mayo de 2007.

A pesar de que se han incrementado la atención y los recursos para los problemas de salud en países pobres, la falta de coherencia entre las instituciones de salud global puede socavar los esfuerzos para forjar una respuesta más amplia y más eficaz. La OMS permanece con fondos insuficientes pese a la necesidad creciente de proporcionar una gama más amplia y compleja de servicios de salud. En otro ejemplo de impacto de éxito paradójico, el rápido crecimiento de la fundación Gates, que es uno de los desarrollos más importantes en la historia de salud global, ha hecho surgir algunas dudas sobre la prudencia de continuar invirtiendo sus recursos en este campo. Esto que algunos podrían haber llamado “la edad de oro de la salud global” ha ocasionado que se manifiesten las principales organizaciones del mundo como la OMS, la *Global Fund*, el fondo de las Naciones Unidas para la infancia (Unicef), PEPFAR y la fundación Gates para diseñar una estructura eficaz que proporcione más oportunidades para vincular los nuevos recursos y los compromisos para una equidad en salud global con el surgimiento de la comprensión de la carga de la enfermedad y necesidades no satisfechas. Con este fin, los participantes nuevos y antiguos de la salud global deben invertir en investigación (ciencias básicas relevantes), el desarrollo de nuevas herramientas (preventivas, diagnósticas y terapéuticas) y los modos de suministro de la atención médica que aseguren la provisión equitativa de productos y servicios de salud a todos los individuos que lo necesiten.

ECONOMÍA DE LA SALUD GLOBAL

Las intervenciones de salud global a menudo son guiadas por aspectos políticos y económicos. Como se mencionó antes, los esfuerzos anteriores para controlar la fiebre amarilla estuvieron vinculados con la terminación del canal de Panamá. Sin embargo, la naturaleza precisa del vínculo entre la economía y la salud es aún motivo de debate. Algunos economistas y demógrafos argumentan que mejorar el estado de salud de la población debe iniciar con el desarrollo económico; otros sostienen que la atención de la salud es el punto de inicio para el desarrollo en los países pobres. En cualquier caso, la investigación en atención sanitaria, en especial para el control de enfermedades transmisibles, debe ocasionar incremento en la productividad. La cuestión es dónde encontrar los recursos necesarios para iniciar el “círculo virtuoso” esperado.

Durante los últimos dos decenios se ha incrementado de manera espectacular el gasto en salud en los países pobres. Con base en este estudio del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) en la *University of Washington*, los gastos totales para atención a la salud en todo el mundo aumentó a 28 200 millones de dólares en el año 2010 desde una cifra de 5 600 millones en el año 1990. Para el año 2010, los principales contribuyentes incluyeron agencias bilaterales estadounidenses como PEPFAR, *Global Fund*, organizaciones no gubernamentales, la OMS, el Banco Mundial y la fundación Gates. Sin embargo, parece que el gasto para asistencia para la salud alcanzó su meseta en el año 2010, y es poco claro si continuará creciendo en las décadas por venir.

Para lograr las Metas del desarrollo del milenio de las Naciones Unidas, que incluyen la reducción de la pobreza, educación primaria universal y equidad de género, el gasto en el sector sanitario debe incrementarse por arriba de las cifras del año 2010. Para determinar cuánto y por cuánto tiempo, es imperativo mejorar la capacidad de valorar la calidad global de la enfermedad y planificar intervenciones que satisfagan de manera más precisa las necesidades.

MORTALIDAD Y CARGA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD

El refinamiento de las mediciones es una actividad importante para la salud global: sólo hasta fechas recientes hubo valoraciones sólidas de la carga global de la enfermedad. El primer estudio que realizó seriamente este aspecto, en el año 1990, dio origen al primer reporte sobre prioridades en el *Control de Enfermedades en los Países en Desarrollo* y para el Banco Mundial en el año 1993, el reporte de desarrollo mundial *Inversión en Salud*. Estos esfuerzos representan un avance importante en la comprensión del estado de salud en los países en desarrollo. La publicación *Inversión en Salud* ha tenido influencia especial: se familiarizará con una amplia gama de análisis de rentabilidad para intervenciones sanitarias específicas y con la noción de años de vida ajustados en función de la incapacidad (DALY, *disability-adjusted life years*). Los DALY, que se han vuelto la medición estándar de impacto de enfermedades específicas en la población, combinan los años absolutos de vida perdidos y los años perdidos por incapacidad por una enfermedad (véanse la [fig. 2-1](#) y el [cuadro 2-1](#) para un análisis de la carga global de la enfermedad con base en los DALY).

En el año 2012, la IHME y las instituciones participantes publicaron los resultados del *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010* (GBD 2010). El GBD 2010 es el esfuerzo más amplio a la fecha para producir estimaciones longitudinales, globales completas y comparables de la carga de enfermedades, lesiones y factores de riesgo. Este reporte refleja la expansión de los datos disponibles sobre salud en los países más pobres y de la capacidad para cuantificar el impacto de enfermedades específicas en la población. Mide dos niveles actuales y las tendencias recientes en todas las principales enfermedades, lesiones y factores de riesgo entre las 21 regiones y para los 20 grupos de edad y para ambos sexos. El equipo del GBD 2010 revisa y mejora el sistema de valoración de la gravedad del estado de salud, clasifica los datos publicados y utiliza encuestas locales para mejorar la amplitud y precisión de los datos relacionados con la carga de la enfermedad. Conforme mejoran los datos analíticos y la calidad de los datos, pueden identificarse tendencias importantes en la comparación de las estimaciones de la carga de enfermedad global de 1990 a 2010.

MORTALIDAD GLOBAL

De las 52.8 millones de muertes en todo el mundo en el año 2010, 24.6% (13 millones) fueron ocasionadas por enfermedades transmisibles, enfermedades maternas y perinatales y deficiencias nutricionales; una reducción notable en comparación con las cifras para el año 1990, cuando estas enfermedades representaron 34% de la mortalidad global. Entre la fracción de todas las muertes relacionadas con enfermedades transmisibles, enfermedades maternas y perinatales y deficiencias nutricionales, 76% ocurrieron en el África subsahariana y en el sur de Asia. Pese a que la proporción de muertes por estas enfermedades ha disminuido de manera significativa en la última década, ha habido un incremento notable en el número de muertes por enfermedades no transmisibles, las cuales representan las cinco principales causas de muerte en el año 2010. La principal causa de muerte en adultos en el año 2010 fue la cardiopatía isquémica, que ocasionó 7.3 millones de defunciones (13.8% del total de muertes) en todo el mundo. En países con alto poder adquisitivo la cardiopatía isquémica representa 17.9% del total de muertes, mientras que en países en desarrollo (ingresos bajos a medios) representó 10.1%. Cabe hacer notar que la cardiopatía isquémica causó 2.6% del total de muertes en el África subsahariana ([cuadro 2-2](#)). En segundo lugar (ocasionando 11.1% de la mortalidad global) se encontró la enfermedad cerebrovascular (apoplejía), que representó 9.9% de las muertes en los países con alto poder adquisitivo, 10.5% en países en desarrollo y 4.0% en el África subsahariana. Aunque la tercera causa de muerte en países con alto poder adquisitivo fue el cáncer pulmonar (que representó 5.6% de todas las defunciones), esta enfermedad no figura entre las 10 principales causas de muerte en países con ingresos bajos a medios. Entre las 10 principales causas de muerte en el África subsahariana, seis fueron enfermedades infecciosas, con predominio del paludismo e infección por VIH/sida como los principales contribuyentes a la carga de la enfermedad. Sin embargo, en países con alto poder adquisitivo, sólo una enfermedad infecciosa (infección de vías respiratorias bajas) se encontró entre las 10 principales causas de muerte.

El GBD 2010 encontró que la tasa de mortalidad en todo el mundo en niños menores de cinco años de edad disminuyó de 16.39 millones en el año 1970 a 11.9 millones en el año 1990 y 6.8 millones en el año 2010, una reducción que sobrepasa las predicciones. De las muertes infantiles en el año 2010, 3.1 millones (40%) ocurrió en el periodo neonatal. Casi una tercera parte de las defunciones en niños menores de cinco años de edad ocurrió en el sur de Asia y casi 50% en el África subsahariana; menos de 1% ocurrió en países con alto poder adquisitivo.

La carga global de muertes por VIH/sida y paludismo se encontraba al alza hasta el año 2004; desde entonces se ha documentado una mejoría significativa. Las muertes globales por infección con VIH disminuyeron de 1.7 millones en el año 2006 a 1.5 millones en el año 2010, mientras que las muertes por paludismo disminuyeron de 1.2 millones a 0.98 millones en el mismo periodo. Pese a estas mejoras, el paludismo y la infección por VIH/sida continúan como una de las principales cargas en regiones particulares, con implicaciones mundiales. Aunque ha tenido un impacto menor en la mortalidad fuera del África subsahariana y en el sur de Asia, el paludismo es la undécima causa de muerte en todo el mundo. La infección por VIH, posicionada en el lugar 33 en los DALY globales en el año 1990, fue la quinta causa de carga de enfermedad en el año 2010; África subsahariana es la que tiene la mayor parte de esta carga ([fig. 2-1](#)).

La población de todo el mundo está viviendo más: la esperanza global de vida se incrementó de manera significativa en los últimos 40 años, de 58.8 años en 1970 a 70.4 años en el año 2010. Este cambio demográfico, acompañado por el hecho de que se incrementa la prevalencia de enfermedades no transmisibles con la edad, ha modificado de manera significativa la carga de la enfermedad hacia las enfermedades no transmisibles, que han sobrepasado la mortalidad por enfermedades transmisibles, muerte materna, trastornos nutricionales y neonatales. Para el año 2010, 65.5% del total de muertes de todas las edades y 54% de todos los DALY fueron ocasionados por enfermedades no transmisibles. Cada vez más, la carga global de la enfermedad incluye enfermedades y lesiones que causan incapacidad más que muerte.

En todo el mundo, aunque la esperanza de vida y los años de vida con buen estado de salud se han incrementado, también han aumentado los años de vida con incapacidad. Pese a la elevada prevalencia de enfermedades comunes en población de edad avanzada (p. ej., demencia y enfermedades musculoesqueléticas) en países desarrollados y con altos ingresos, los mejores cálculos de 2010 revelaron que las incapacidades como consecuencia de enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y el impacto a largo plazo de las enfermedades transmisibles fueron más elevados en países con ingresos bajos y medios. En la mayor parte de los países en vías de desarrollo, las personas viven vidas más cortas y experimentan incapacidad y mal estado de salud en una mayor proporción de sus vidas. Además, 50% de la carga global de la enfermedad ocurre en el sur de Asia y en el África subsahariana, que en conjunto representan sólo 35% de la población mundial.

SALUD Y RIQUEZA

Las claras disparidades en la carga de enfermedad (por trastornos transmisibles y no transmisibles) a través de los niveles de ingreso de los países son indicadores fuertes de pobreza y la salud tiene un vínculo inherente. La pobreza permanece como una de las causas más importantes de salud deficiente en todo el mundo y la carga global de la pobreza continúa incrementándose. Entre los 6700 millones de personas vivas en el año 2008, 19% (1 290 millones) viven con menos de 1.25 dólares estadounidenses por día (un indicador estándar de extrema pobreza) y 1 180 millones viven con 1.25 a 2.00 dólares estadounidenses por día. Casi 600 millones de niños (más de 30% ubicados en países con bajos ingresos) vivían en pobreza extrema para el año 2005. La comparación de los indicadores nacionales de salud con el producto interno bruto per cápita entre las naciones muestra una clara relación entre el producto interno bruto y una mejor salud, con sólo unos cuantos valores atípicos. Numerosos estudios terminan documentando el vínculo entre la pobreza y la salud en naciones y también entre ellas.

FACTORES DE RIESGO PARA LA CARGA DE LA ENFERMEDAD

El estudio GBD 2010 encontró que los tres principales factores de riesgo para la carga global de la enfermedad en el año 2010 fueron (en orden de frecuencia) la hipertensión arterial, tabaquismo (incluyendo al tabaquismo pasivo) y consumo de alcohol, un cambio sustancial de las tasas de 1990, cuando la desnutrición infantil ocupaba el primer lugar. Aunque se encuentra ubicada en el octavo lugar para el año 2010, la desnutrición infantil permanece como el principal factor de riesgo para la muerte en niños menores de cinco años en todo el mundo. En una época en que la obesidad parece ser un motivo importante de preocupación en salud en muchos países desarrollados (que ocupa el sexto lugar como factor de riesgo en todo el mundo) la persistencia de desnutrición es con seguridad la causa de una gran consternación. El bajo peso corporal es aún el factor de riesgo dominante para la carga de enfermedad en África subsahariana. La incapacidad para alimentar a los hambrientos refleja muchos años de proyectos de desarrollo fallidos, los cuales deben atenderse como un problema

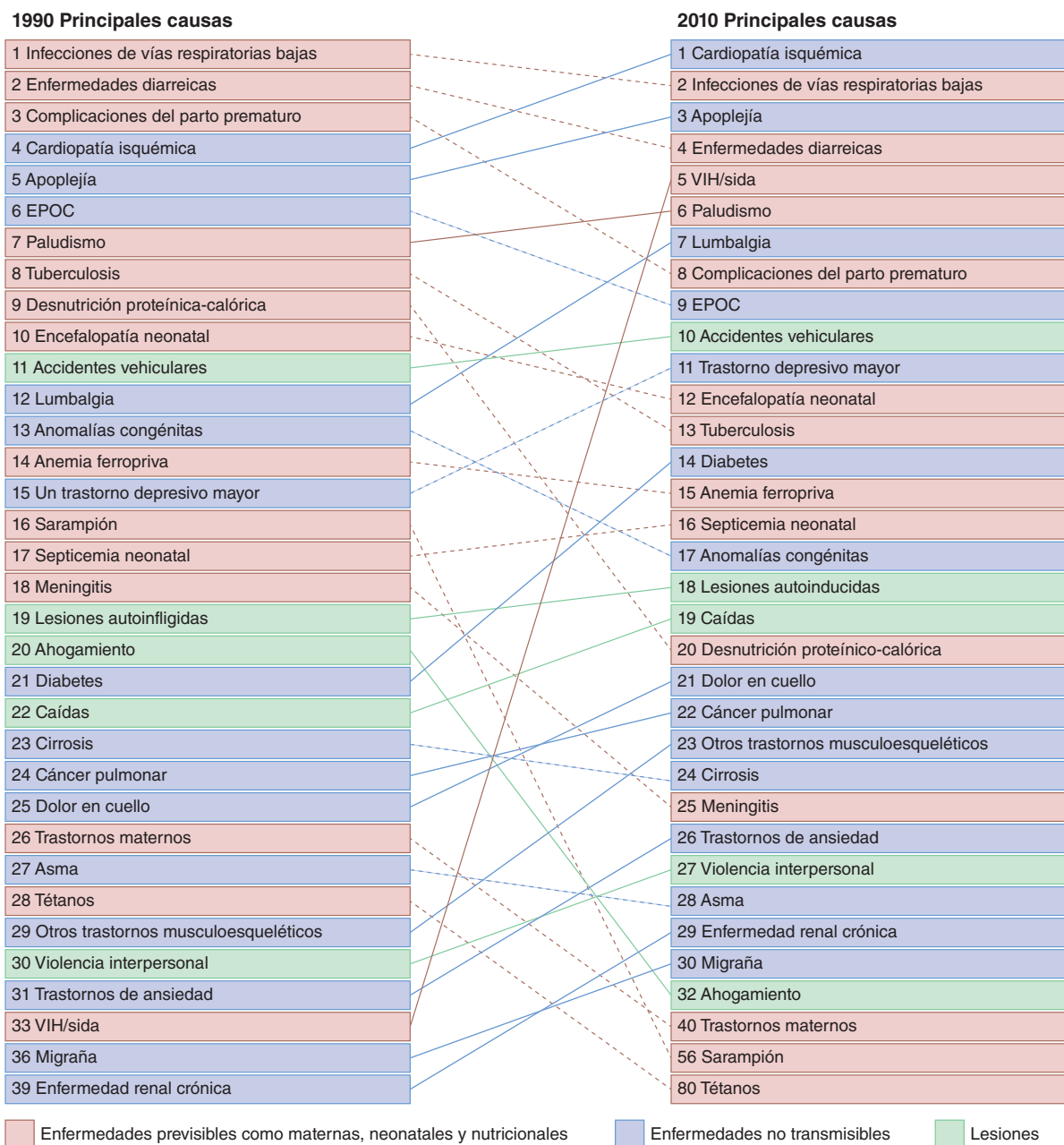


FIGURA 2-1. Clasificación global de los DALY (años de vida ajustados en función de la discapacidad) para las principales causas de enfermedad en los años 1990 y 2010. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Reproducido con autorización de C Murray et al., *Disability-adjusted life years [DALYs] for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380:2197-2223, 2012.*)

de la mayor prioridad. De hecho, ninguna iniciativa de atención sanitaria será eficaz sin una nutrición adecuada.

En una publicación del año 2006 que examinó la forma en que enfermedades y lesiones específicas eran afectadas por el riesgo ambiental, la OMS estimó que en términos generales 25% de la carga global total de la enfermedad, cerca de 33% de la carga global de enfermedad en niños y 23% de todas las defunciones eran consecuencia de factores ambientales susceptibles de modificación. Muchos de estos factores ocasionaron la muerte por enfermedades infecciosas; otras ocasionaron defunciones por cánceres.

Las causas y nosología cada vez son más difíciles de analizar. Hasta 94% de las enfermedades diarreicas, que están relacionadas con el consumo de agua insegura y malas medidas sanitarias, pueden atribuirse a factores ambientales. Los factores de riesgo como la contaminación del aire en interiores por el uso de combustibles sólidos, exposición al tabaquismo pasivo y la contaminación del aire ambiental representa 20% de las infecciones de las vías respiratorias bajas en países desarrollados y hasta 42% en países en vías de desarrollo. Varias formas de lesiones accidentales y el paludismo ocupan los primeros lugares en la lista de problemas sanitarios en los cuales participan factores ambientales. Casi 4 millones de niños fallecen cada

año por causas relacionadas con ambientes poco sanos y el número de muertes infantiles por factores ambientales en países en vías de desarrollo es 12 veces más elevado en comparación con los países desarrollados.

La segunda edición de la obra *Disease Control Priorities in Developing Countries*, publicada en el año 2006, es un documento de gran amplitud y ambición, que proporciona análisis de rentabilidad para más de 100 intervenciones, el cual incluye 21 capítulos dirigidos a estrategias para el fortalecimiento de los sistemas de salud. Se necesitan análisis de rentabilidad que comparen intervenciones relativamente equivalentes y que faciliten las mejores elecciones bajo situaciones de restricción presupuestaria; sin embargo, estos análisis a menudo se basan en análisis incompletos del costo y de la evidencia creciente de la eficacia. Conforme los recursos y los objetivos para la salud global aumentan, los análisis de rentabilidad (en particular aquellos que se basan en evidencia antigua) no deberían obstaculizar el mayor compromiso a nivel global para proporcionar recursos y servicios de salud accesibles a todos aquellos que los necesitan. Esto explica por qué se utiliza el término *equidad sanitaria global*. Para ilustrar estos puntos, vale la pena analizar el caso de la infección por VIH/sida, que a lo largo de tres decenios se ha vuelto la principal causa de muerte en adultos en todo el mundo.

CUADRO 2-1 Principales causas de enfermedad, 2010

Enfermedad o lesión	DALY (millones)	Porcentaje del total de DALY	Enfermedad o lesión	DALY (millones)	Porcentaje del total de DALY
A nivel mundial			Países con altos ingresos^b		
1 Cardiopatía isquémica	129.8	5.2	1 Cardiopatía isquémica	21.8	8.2
2 Infecciones de vías respiratorias bajas	115.2	4.7	2 Lumbalgia	17.0	6.4
3 Apoplejía	102.2	4.1	3 Apoplejía	11.3	4.2
4 Enfermedades diarreicas	89.5	3.6	4 Trastorno depresivo mayor	9.7	3.7
5 VIH/sida	81.5	3.3	5 Cáncer pulmonar	9.2	3.5
6 Paludismo	82.7	3.3	6 EPOC	8.6	3.2
7 Lumbalgia	80.7	3.2	7 Otros trastornos musculoesqueléticos	8.2	3.1
8 Complicaciones del parto prematuro	77.0	3.1	8 Diabetes mellitus	7.3	2.8
9 EPOC	76.8	3.1	9 Dolor en el cuello	7.2	2.7
10 Accidentes vehiculares	75.5	3.1	10 Caídas	6.8	2.5
Países en vías de desarrollo^a			África subsahariana		
1 Infecciones de vías respiratorias bajas	109.0	5.2	1 Paludismo	76.6	13.3
2 Enfermedad diarreica	88.0	4.2	2 VIH/sida	57.8	10.1
3 Cardiopatía isquémica	85.5	4.1	3 Infecciones de vías respiratorias bajas	43.5	7.6
4 Paludismo	82.7	3.9	4 Enfermedades diarreicas	39.2	6.8
5 Apoplejía	79.4	3.8	5 Desnutrición proteínico-calórica	22.3	3.9
6 VIH/sida	77.0	3.7	6 Complicaciones del parto prematuro	20.0	3.5
7 Complicaciones del parto prematuro	74.4	3.5	7 Septicemia neonatal	18.9	3.3
8 Accidentes vehiculares	66.2	3.2	8 Meningitis	16.3	2.8
9 EPOC	65.6	3.1	9 Encefalopatía neonatal	14.9	2.6
10 Lumbalgia	58.4	2.8	10 Accidentes vehiculares	13.9	2.5

^a El término *países en vías de desarrollo* se refiere a las economías con ingresos bajos y medios. Véase data.worldbank.org/about/country-classifications. ^b El Banco Mundial clasifica los países con altos ingresos como aquellos con Producto Interno Bruto per cápita de \$12 476 o más. Véase data.worldbank.org/about/country-classifications

Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DALY, años de vida ajustados en función de la incapacidad.

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2013). Datos disponibles en la página electrónica www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country.

CUADRO 2-2 Principales causas de defunción en todo el mundo, 2010

Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje del total de muertes	Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje del total de muertes
A nivel mundial			Países con altos ingresos^b		
1 Cardiopatía isquémica	7.3	13.3	1 Cardiopatía isquémica	1.6	17.9
2 Apoplejía	5.9	11.1	2 Apoplejía	0.9	9.9
3 EPOC	2.9	5.5	3 Cáncer pulmonar	0.5	5.6
4 Infecciones de vías respiratorias bajas	2.8	5.3	4 Infecciones de vías respiratorias bajas	0.4	4.7
5 Cáncer pulmonar	1.5	2.9	5 EPOC	0.4	4.5
6 VIH/sida	1.5	2.8	6 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	0.4	4.0
7 Enfermedades diarreicas	1.4	2.7	7 Cáncer de colon y recto	0.3	3.3
8 Accidentes viales	1.3	2.5	8 Diabetes	0.2	2.6
9 Diabetes	1.3	2.4	9 Otras enfermedades cardiovasculares y circulatorias	0.2	2.5
10 Tuberculosis	1.2	2.3	10 Enfermedad renal crónica	0.2	2.0
Países en vías de desarrollo^a			África subsahariana		
1 Apoplejía	4.2	10.5	1 Paludismo	1.1	12.7
2 Cardiopatía isquémica	4.0	10.1	2 VIH/sida	1.0	12.0
3 EPOC	2.4	6.1	3 Infecciones de vías respiratorias bajas	0.8	9.3
4 Infecciones de vías respiratorias bajas	2.3	5.9	4 Enfermedades diarreicas	0.5	6.6
5 Enfermedades diarreicas	1.4	3.6	5 Apoplejía	0.3	4.0
6 VIH/sida	1.4	3.4	6 Desnutrición proteínico-calórica	0.3	4.0
7 Paludismo	1.2	2.9	7 Tuberculosis	0.3	3.6
8 Accidentes viales	1.2	2.9	8 Accidentes viales	0.2	2.8
9 Tuberculosis	1.1	2.9	9 Complicaciones del parto prematuro	0.2	2.8
10 Diabetes	1.0	2.6	10 Meningitis	0.2	2.6

^a El término *países en vías de desarrollo* se refiere a las economías con ingresos bajos y medios. Véase data.worldbank.org/about/country-classifications. ^b El Banco Mundial clasifica los países con altos ingresos como aquellos con Producto Interno Bruto per cápita de \$12 476 o más. Véase data.worldbank.org/about/country-classifications

Abreviatura: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2013). Datos disponibles en la página electrónica www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country.

INFECCIÓN POR VIH/SIDA

En el **capítulo 226** se proporciona una revisión de la epidemia de la infección por VIH en el mundo hoy en día. En este capítulo la revisión se limita a dicha infección en los países en vías de desarrollo. Las lecciones aprendidas por enfrentarse a la infección por VIH/sida en situaciones con limitación de recursos son de gran importancia para analizar otras enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades no transmisibles, para las cuales se han desarrollado tratamientos eficaces.

Casi 34 millones de personas en todo el mundo vivían con la infección por VIH en el año 2011; más de 8 millones de ellas, que vivían en países con ingresos bajos a medios recibían tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*), un número que representa un incremento de 20 veces en comparación con la cifra correspondiente para el año 2003. Para el final del año 2011, 54% de las personas que eran elegibles para tratamiento recibía ART. (Aún no se establece cuántas de esas personas recibían ART de manera regular y con apoyo social.)

En Estados Unidos, la disponibilidad de ART ha transformado la infección con VIH/sida de una destrucción de la inmunidad celular letal y de la cual no se puede escapar a una enfermedad crónica, susceptibles de tratamiento. En países con altos ingresos, la mejoría en el ART ha prolongado la vida en un promedio calculado de 35 años por paciente (en comparación con 6.8 años en 1993 y con 24 años en el año 2006). Este éxito supera el obtenido con casi cualquier tratamiento para cánceres en adultos o para complicaciones de la arteriopatía coronaria. En países en vías de desarrollo, el tratamiento se ha ofrecido ampliamente sólo desde el año 2003 y para el año 2009 el número de pacientes que recibían tratamiento excedía 40% de la cifra de pacientes que lo necesitaban. Antes del año 2003, surgían muchos argumentos para justificar que no se iniciaba con rapidez el ART para personas que vivían con VIH/sida en situaciones de recursos limitados. Los pretextos habituales incluían el precio del tratamiento en comparación con la pobreza del paciente, la complejidad de las intervenciones, falta de infraestructura para vigilancia por laboratorio y la falta de personal sanitario capacitado. Los argumentos relacionados con la estrecha rentabilidad crearon falsas dicotomías (elegir entre prevención o tratamiento, en lugar de ambos) que a menudo no fueron puestas en duda. Como resultado acumulado de los retrasos para enfrentar estas disparidades en salud, hubo millones de muertes prematuras.

La disparidad en el acceso al tratamiento de la infección por VIH ha ocasionado que surja una indignación moral extendida y un nuevo tipo de activismo para la salud. En varios países de ingresos medios, lo que incluye Brasil, los programas públicos han ayudado a facilitar el acceso. Otros proyectos innovadores, liderados por organizaciones no gubernamentales internacionales en diversos ámbitos, como Haití y Ruanda, han establecido un método simple para el tratamiento antirretroviral, el cual se basa en la participación intensiva de la comunidad, el cual puede lograr resultados notables (**fig. 2-2**).

Durante la última década, la disponibilidad de ART se ha incrementado en países con ingresos bajos y medios, lo que ha ocasionado una gran carga por la pandemia de VIH/sida. En el año 2000, pocas de las personas que vivían en esas naciones con VIH/sida tenían acceso al ART, mientras en 2011, como se mencionó antes, 8 millones de personas, de las cuales la mayor parte de ellas eran elegibles para tratamiento, recibían ART en esos países. Este incremento ha sido posible por diversos desarrollos: una reducción escalonada en el costo del ART, el desarrollo de métodos estandarizados por el tratamiento, inversiones sustanciales y por el compromiso político de los gobernantes para que exista disponibilidad de ART. Muchos de estos esfuerzos fueron impulsados por activistas de la sociedad civil.

A partir del inicio del decenio del año 2000, una combinación de factores que incluyó el trabajo de la iniciativa de la fundación Clinton para VIH/sida y la sociedad *Médicos sin fronteras* ocasionó la disponibilidad de fármacos genéricos antirretrovirales. Mientras que los antirretrovirales de primera línea tenían costos superiores a 10 000 dólares estadounidenses por paciente por año durante 2000, los tratamientos de primera línea en países con ingreso bajo y medio están disponibles por menos de 100 dólares por año. Al mismo tiempo, los fármacos con combinaciones en dosis fijas han facilitado la administración y esas presentaciones se encuentran más disponibles.

También para esas fechas, la OMS recomendó un método de salud pública para el tratamiento de personas con sida en situaciones de recursos limitados. Este método, derivado de modelos de atención liderados por la organización no gubernamental *Partners In Health* y por otros grupos, propuso regímenes terapéuticos de primera línea estándar con base en un formulario simple con cinco medicamentos, con opciones de segunda línea más complejas (y más costosas) en reserva. Los protocolos clínicos se estandarizaron y se desarrollaron programas de capacitación intensiva

para profesionales de la salud y trabajadores de salud comunitaria, los cuales implementaron en muchos países. Estos esfuerzos fueron apoyados por nuevos recursos económicos provenientes del Banco Mundial, del Global Fund y PEPFAR. En el año 2003, la OMS y la UNAIDS declararon la falta de acceso a los ART como una emergencia global de salud pública y lanzaron la iniciativa “tres por cinco”, un proyecto ambicioso que consistía en proporcionar el tratamiento a 3 millones de personas en países en vías de desarrollo para finales del año 2005. Los recursos mundiales para el tratamiento de VIH/sida se incrementaron de manera espectacular durante este periodo, elevándose de 300 millones en 1996 a más de 150 000 millones para el año 2010.

Muchos países establecieron sus objetivos nacionales correspondientes y trabajaron para integrar el ART a sus programas nacionales para atención al sida y a su sistema de salud y para aprovechar las sinergias entre el tratamiento del sida y las actividades de prevención. También se obtuvieron lecciones adicionales con implicaciones para las políticas y acciones que ahora se están desarrollando en países con bajos ingresos. Un ejemplo lo proporciona Ruanda: en la última década, la mortalidad por VIH disminuyó en más de 78% a nivel nacional, que pese a su producto interno bruto relativamente bajo (**fig. 2-3**) ha proporcionado acceso casi universal al ART. Las razones para este éxito incluyen un liderazgo nacional fuerte, políticas basadas en evidencias, colaboración intersectorial, atención comunitaria y atención deliberada del sistema de salud que incluye el tratamiento y prevención de VIH/sida en su plataforma de suministro de servicios de salud primaria. Como se revisa más adelante en este capítulo, estos principios pueden aplicarse a otras enfermedades, lo que incluye enfermedades no transmisibles.

TUBERCULOSIS

En el **capítulo 202** se proporciona una revisión concisa de la fisiopatología y tratamiento de la tuberculosis. Se calcula que durante el año 2011, casi 12 millones de personas vivían con tuberculosis activa y que ésta fue la causa de la muerte en 1.4 millones de personas. La enfermedad tiene relación estrecha con la infección por VIH en gran parte del mundo: de los 8.7 millones de nuevos casos calculados de tuberculosis en el año 2011, 1.2 millones ocurrieron en personas con VIH. Una proporción sustancial del resurgimiento de la tuberculosis registrada en el norte de África se atribuye a la coinfección con VIH. Se calcula que incluso antes del advenimiento del VIH, se diagnosticaban menos de la mitad de todos los casos de tuberculosis en países en vías de desarrollo y una proporción mucho menor de los casos recibía tratamiento.

Principalmente por los errores comunes para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, las autoridades internacionales desarrollaron una estrategia única para reducir la carga de la enfermedad. A inicios del decenio de 1990, el Banco Mundial, la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones internacionales favorecieron la estrategia DOTS (tratamiento bajo observación directa utilizando ciclos cortos con isonia-



FIGURA 2-2. Paciente de Ruanda coinfectado con VIH/tuberculosis antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de seis meses de tratamiento.

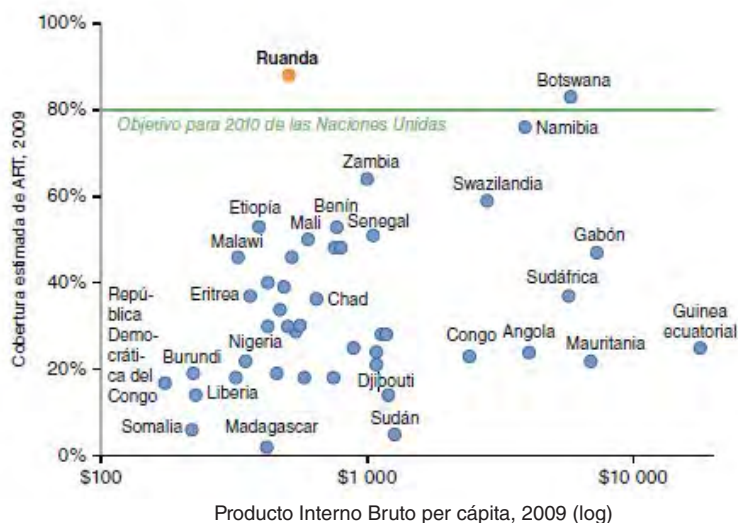


FIGURA 2-3. Cobertura de tratamiento antirretroviral (ART) en el África subsahariana, 2009.

zida y rifampicina), un tratamiento muy rentable. La estrategia central fue encontrar casos pasivos de pacientes con resultados positivos en las pruebas de tinción, la administración ininterrumpida del fármaco que llevaba casi de forma necesaria a la curación.

La estrategia DOTS fue muy eficaz en la mayor parte de casos no complicados de tuberculosis susceptible a los fármacos, pero se identificaron numerosos inconvenientes. En primer lugar, el diagnóstico de tuberculosis basado sólo en el estudio microscópico del frotis de esputo (un método que se originó a finales del siglo XIX) no es sensible. Muchos casos de tuberculosis pulmonar y todos los casos de tuberculosis exclusivamente extrapulmonar se pasan por alto por el estudio microscópico del frotis, al igual que la mayor parte de los casos de enfermedad activa en niños. En segundo lugar, la detección pasiva de los casos depende de la disponibilidad de servicios de salud, que son irregulares en los sitios donde la tuberculosis es más prevalente. En tercer lugar, los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos están infectados por definición con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida y rifampicina; por tanto, no es una opción confiar exclusivamente en estos fármacos en situaciones en las cuales un problema conocido es la resistencia a los fármacos.

La crisis de resistencia a los antibióticos registrada en hospitales estadounidenses no se limita a los países industrializados o a las infecciones bacterianas comunes. La mayor parte de los pacientes enfermos con tuberculosis y que fallecen por esta infección son afectados por cepas susceptibles a los fármacos de primera línea. Sin embargo, en algunas circunstancias una minoría sustancial de pacientes con tuberculosis están infectados con cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a un fármaco antituberculoso de primera línea. Un artículo publicado en el año 2012 en una revista médica importante reportó que, en China, 10% de todos los pacientes con tuberculosis y 26% de todos los pacientes con tratamiento previo estaban infectados con cepas de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos. La mayor parte de estos casos fueron consecuencia de transmisión primaria. Para mejorar las respuestas basadas en la estrategia DOTS en casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos, las autoridades sanitarias a nivel mundial adoptaron un esquema DOTS-Plus que añade los estudios diagnósticos y fármacos necesarios para tratar la enfermedad resistente a fármacos. Aunque se han realizado estudios piloto de la estrategia DOTS-Plus en situaciones de escasos recursos, nuevas cepas de *M. tuberculosis* con resistencia extensa a múltiples fármacos (XDR) (resistentes a isoniazida y rifampicina, cualquier fluoroquinolona y al menos un fármaco inyectables de segunda línea) ya han amenazado el éxito de los programas de control para tuberculosis en Sudáfrica, por ejemplo, donde las elevadas tasas de infección por VIH han ocasionado una duplicación en la incidencia de tuberculosis en la última década. Pese a la baja capacidad de detección de tuberculosis resistente a múltiples fármacos y con resistencia extendida en la mayor parte de situaciones con escasos recursos, se calcula que en el año 2011 ocurrieron alrededor de 630 000 nuevos casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Casi 9% de estos casos fueron causados por cepas con resistencia extrema a los antibióticos. Es claro que el control de la infección en clínicas y hospitales de países pobres se asocia con epidemias explosivas y letales por estas cepas, ya que los pacientes pueden infectarse con varias cepas.

TUBERCULOSIS Y SIDA COMO ENFERMEDADES CRÓNICAS: LECCIONES APRENDIDAS

Las estrategias eficaces contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos tienen implicaciones para el tratamiento de la infección por VIH resistente a fármacos e incluso el paludismo farmacoresistente, que a través de infecciones repetidas y la falta de un tratamiento eficaz, se ha vuelto una enfermedad crónica en partes de África (véase la sección “Paludismo”, más adelante). Conforme se disponga de nuevos tratamientos, ya sea para la tuberculosis o para la hepatitis C, muchos de los problemas encontrados en el pasado ocurrirán. Analizar el sida y la tuberculosis como enfermedades crónicas (en lugar de considerarlas simplemente como enfermedades transmisibles) hace posible obtener varias conclusiones, muchas de ellas relacionadas con la salud global en general.

En primer lugar, las infecciones crónicas, que se revisan en este capítulo se tratan mejor con regímenes con múltiples fármacos a los cuales son susceptibles las cepas infectantes. Esto es cierto para muchas infecciones crónicas ocasionadas por bacterias, hongos, parásitos o virus; incluso las infecciones agudas como las causadas por parásitos del género *Plasmodium* no se tratan con fiabilidad con un solo fármaco.

En segundo lugar, los costos de la prevención y tratamiento del sida plantean problemas difíciles de superar para personas que viven en la pobreza, muchas de las cuales no pueden pagar cantidades incluso pequeñas por servicios médicos o tratamiento. De la misma forma que los esfuerzos para combatir la transmisión por aire de la tuberculosis, tales servicios podrían ser considerados como un bien público para favorecer la salud pública. Al inicio, un método basado en subsidios requerirá contribuciones sostenidas de contribuyentes, pero muchos países africanos han establecido objetivos para incrementar las inversiones nacionales en materia de salud, una promesa que podría hacer que programas ambiciosos se vuelvan sostenibles a largo plazo, como lo sugiere la experiencia en Ruanda. Mientras tanto, conforme las inversiones locales se incrementan, el precio del tratamiento del sida disminuye. El desarrollo de fármacos genéricos significa que los ART hoy en día tienen un costo <0.25 dólares estadounidenses por día y los costos continúan disminuyendo.

En tercer lugar, el fortalecimiento eficaz de los proyectos piloto requiere fuerza y en ocasiones la reconstrucción de los sistemas de salud, incluidos aquellos que se encargan de suministrar atención primaria para la salud. En el pasado, la falta de infraestructura sanitaria ha sido citada como barrera para proporcionar tratamiento antirretroviral en las regiones más pobres del mundo; sin embargo, los recursos económicos destinados para el sida, que si bien son considerables, pueden dirigir la reconstrucción de los sistemas de salud pública en el África subsahariana y en otras regiones con alta prevalencia de infección por VIH, es decir, precisamente en las regiones donde está resurgiendo la tuberculosis.

En cuarto lugar, debe atenderse la falta de personal sanitario capacitado, sobre todo médicos y enfermeras, en situaciones con escasos recursos. Esta deficiencia de personal se ha mencionado como una razón para la incapacidad para el tratamiento del sida en países pobres. En lo que se conoce como *fuga de cerebros*, muchos médicos y enfermeras migran de sus países de origen para buscar mejores oportunidades, dejando atrás sistemas de salud que carecen de personal, que están mal equipados y que tienen que enfrentar enfermedades epidémicas que devastan a la población local. La OMS recomienda un mínimo de 20 médicos y 100 enfermeras por 100 000 habitantes, pero reportes recientes de la organización y de otras fuentes confirman que muchos países, en especial del África subsahariana, están muy lejos de alcanzar esas cifras ideales. En específico, más de la mitad de aquellos países registran menos de 10 médicos por 100 000 habitantes. Por el contrario, en Estados Unidos y Cuba se registran 279 y 596 médicos por 100 000 habitantes, respectivamente. De la misma forma, la mayor parte de los países del África subsahariana no satisfacen incluso 50% del número mínimo recomendado de enfermeras por la OMS. Hacia el interior de los países todavía existen desequilibrios en la existencia de personal sanitario. Las disparidades de personal sanitario en entornos rural/urbano son similares a la distribución de la riqueza y la salud. Por ejemplo, casi 90% de la población de Malawi vive en áreas rurales, pero más de 95% del personal sanitario trabaja en instalaciones urbanas y 47% de las enfermeras trabaja en instalaciones de alta especialidad. Incluso los trabajadores comunitarios de salud, capacitados para proporcionar servicios básicos de salud a la población rural a menudo son transferidos a distritos urbanos.

Una razón por la que los médicos y enfermeras abandonan el África subsahariana y otras regiones pobres es que carecen de las herramientas

para practicar su profesión. Pueden utilizarse recursos de programas “verticales” (específicos para una enfermedad) para fortalecer los sistemas de salud y para reclutar y capacitar a médicos y enfermeras para regiones donde a su vez, pueden ayudar a capacitar y trabajar con personal sanitario comunitario en la atención supervisada para pacientes con sida y con muchas otras enfermedades en sus comunidades. Tal capacitación debe ser llevada a cabo incluso donde abundan los médicos, ya que la supervisión comunitaria estrecha representa el estándar de atención más elevado para las enfermedades crónicas, ya sea en países desarrollados o en vías de desarrollo. Estados Unidos ha aprendido mucho de Ruanda.

En quinto lugar, las barreras para una atención sanitaria adecuada y el apego terapéutico del paciente que se origina de la pobreza extrema puede eliminarse sólo con el desarrollo de “servicios integrales”: complementos de alimentos para combatir el hambre, ayuda de transporte hacia las clínicas, guarderías y vivienda. La pobreza extrema hace difícil para muchos pacientes cumplir con el tratamiento para enfermedades crónicas, sean o no transmisibles. De hecho, la pobreza, en sus múltiples dimensiones, es con mucho el principal obstáculo para la ampliación de los programas de tratamiento y prevención. En muchas regiones rurales de África el hambre es la principal enfermedad coexistente en pacientes con sida o tuberculosis y estas enfermedades consuntivas no se pueden tratar de manera eficaz sin un consumo calórico adecuado. Por último, hay una necesidad para un compromiso renovado de las ciencias básicas para el descubrimiento y desarrollo de vacunas; para la creación de herramientas diagnósticas más fiables y menos costosas y para la creación de nuevas clases de agentes terapéuticos. Esta necesidad se aplica no sólo a las tres principales causas de muerte de tipo infeccioso (contra ninguna de las cuales existe una vacuna eficaz) sino también para la mayor parte de las otras enfermedades relacionadas con la pobreza y que no son atendidas de forma apropiada.

PALUDISMO

En el capítulo 248 se revisa la etiología, patogenia y tratamiento del paludismo, la tercera causa de muerte de tipo infeccioso en todo el mundo. Los costos del paludismo para los seres humanos son enormes, con la tarifa más alta en niños (en especial en niños africanos) que viven en la pobreza. En el año 2010 hubo alrededor de 219 millones de casos de paludismo y se cree que la enfermedad mató a alrededor de 660 000 personas; 86% de estas defunciones (alrededor de 568 000) ocurrieron en niños menores de cinco años de edad. Los pobres experimentan una carga desproporcionada de paludismo: más de 80% de las muertes estimadas por paludismo ocurrieron en 14 países y las tasas de mortalidad fueron más elevadas en África subsahariana. La República Democrática del Congo y Nigeria constituyen más de 40% de las muertes estimadas de paludismo al nivel global.

Los análisis microeconómicos dirigidos a los costos directos e indirectos calculan que el paludismo puede consumir más de 10% del ingreso doméstico anual. Un estudio rural realizado en Kenia demostró que el costo directo varía entre las temporadas de lluvias y estiaje (7.1 y 5.9% del costo doméstico total, respectivamente) y que esta proporción es >10% en los hogares más pobres en ambas temporadas. Un estudio realizado en Kenia clasificó la población por grupo de ingresos y demostró la naturaleza regresiva de estos costos: la atención del paludismo consumió sólo 1% de los ingresos en una familia acaudalada, pero correspondió a 34% para hogares pobres.

El análisis macroeconómico estima que el paludismo puede reducir el producto interno bruto per cápita de países con enfermedades endémicas en 50% con respecto a los países en los cuales el paludismo no es endémico. Las causas de este retraso incluyen alteración del desarrollo cognitivo en niños, disminución de la escolarización, menor ahorro, menor inversión extranjera y menor movilidad de los trabajadores. A la luz de este costo enorme, no es de sorprender que una revisión importante de los economistas Sachs y Malaney haya concluido que “donde prolifera el paludismo, la sociedad humana prospera menos”.

Cómo vencer al paludismo En parte por diferencias en la distribución de los vectores y el clima, los países ricos ofrecen unos cuantos planes para el control y tratamiento del paludismo, que son aplicables en entornos tropicales (y con pocos recursos). En el año 2001, los jefes de Estado africano avalaron la campaña de la OMS *Roll Back Malaria* (RBM), que prescribe estrategias apropiadas para los países de África subsahariana. En el año 2008, los participantes del programa RBM lanzaron el plan de acción global contra el paludismo (GMAP, *Global Malaria Action Plan*). Esta estrategia *integra la prevención y tratamiento* y recomienda evitar los regímenes de dosis única y estar conscientes de la existencia de resistencia farmacológica. El GMAP recomienda diversas herramientas para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con paludismo: uso de mosquiteros tratados con insecticidas, fumigación en interiores y el tratamiento combi-

nado que incluya artemisinina, así como tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo, el diagnóstico temprano y otras medidas de control de vectores como destrucción de larvas y medidas ambientales.

MOSQUITEROS TRATADOS CON INSECTICIDA Los mosquiteros tratados con insecticida (ITN, *insecticide-treated bed nets*) son intervenciones de salud pública eficaces y rentables. Un metaanálisis de estudios clínicos con grupo testigo en siete países de África subsahariana indicó que la prevalencia de parasitemia se redujo en 24% en niños <5 años de edad que dormían con ITN en comparación con aquellos que no aplicaban dicha medida. Incluso sin aplicación de insecticidas, los mosquiteros reducen la incidencia de paludismo en 25%. A nivel individual, la utilidad de los ITN se extiende más allá de la protección del paludismo. Varios estudios sugieren que el uso de ITN reduce la mortalidad por todas las causas en niños <5 años de edad y en un grado mayor del que puede atribuirse a la reducción sólo del paludismo. La morbilidad (en específico por anemia), que predispone a los niños a enfermedades diarreicas y respiratorias y a las mujeres embarazadas a tener productos con bajo peso al nacimiento, también se redujo en la población que utilizó ITN. En algunas áreas, los ITN ofrecen beneficios complementarios al prevenir la transmisión de filariasis linfática, leishmaniasis cutánea, enfermedad de Chagas y fiebre recurrente transmitida por garrapatas. Al nivel comunitario, los investigadores sugieren que el uso de un ITN en sólo un hogar puede reducir el número de picaduras de mosquito en los hogares hasta en un centenar de metros de distancia, reduciendo la densidad de mosquitos. El costo de ITN tratados con insecticida por DALY ahorrado (que se calcula en 29 dólares estadounidenses) hace de los ITN una buena inversión en salud pública.

La OMS recomienda que todos los individuos que viven en regiones en las cuales el paludismo es endémico duerman bajo la protección de ITN. Casi 140 millones de ITN de larga duración se distribuyeron en países africanos con elevada carga de paludismo entre los años 2006 a 2008 y los valores de propiedad de las casas que poseían mosquiteros aumentaron en 31%. Aunque la asociación RBM ha tenido un pequeño éxito, el reporte mundial de paludismo del año 2009 de la OMS estableció que el porcentaje de niños <5 años de edad que utilizaban ITN (24%) permanecía muy por debajo del objetivo de 80% establecido en la Asamblea Mundial de la Salud. El éxito limitado para incrementar el empleo de ITN refleja el conocimiento inadecuado de las barreras económicas que evitan que los enfermos indigentes tengan acceso a las medidas preventivas críticas y a los desafíos que enfrentan en el diseño e implementación de mecanismos de suministro eficaz para estos productos. En otras palabras, es un error de mecanismos más que falta de conocimiento sobre la mejor manera para reducir las muertes por paludismo.

FUMIGACIÓN EN INTERIORES La fumigación en interiores es una de las intervenciones más comunes para evitar la transmisión del paludismo en regiones endémicas. El control del vector utilizando insecticidas aprobados por la OMS, lo que incluye Alderete, puede reducir de manera eficaz o incluso interrumpir la transmisión de paludismo. Sin embargo, los estudios han indicado que la aplicación de insecticidas es eficaz para controlar la transmisión del paludismo sólo si se tratan la mayor parte de las estructuras de la comunidad (casi 80%). Además, dado que un programa exitoso depende de equipos de fumigación bien capacitados así como de una vigilancia y planificación eficaces, la fumigación en interiores es difícil de emplear y a menudo depende de los sistemas de salud con infraestructura fuerte. Sin importar las limitaciones de la fumigación residual en interiores, la OMS recomienda su uso en combinación con mosquiteros tratados con insecticidas. Ninguna intervención aislada es suficiente para evitar por completo la transmisión del paludismo.

TRATAMIENTO COMBINADO CON ARTEMISININA (ACT) El surgimiento y diseminación de la resistencia a la cloroquina ha incrementado la necesidad del tratamiento antipalúdico combinado. Para limitar la diseminación de la resistencia, la OMS recomienda que se utilice sólo ACT (en lugar de la monoterapia con artemisinina) para la infección no complicada por *Plasmodium falciparum*. Al igual que otras intervenciones antipalúdicas, el uso de ACT se ha incrementado en los últimos años, pero las tasas de cobertura permanecen muy bajas en varios países en África subsahariana. La organización RBM ha invertido en medidas significativas para incrementar el acceso al ACT al facilitar su suministro a través del sector de salud pública y de mecanismos innovadores de financiamiento (p. ej., *Affordable Medicines Facility-malaria*) que reduce su costo de manera significativa de forma que pueden eliminarse del comercio las monoterapias ineficaces.

En los últimos años, la resistencia a los fármacos antipalúdicos e insecticidas se ha vuelto un problema más grande que en el pasado. En el año 2009 se confirmó la presencia de casos resistentes a la artemisinina. Aun-

que la OMS recomendó evitar el uso de monoterapia con artemisinina, en muchos países continúan la comercialización de tales tratamientos. El uso continuo de monoterapia con artemisinina incrementa la probabilidad de resistencia farmacológica, una perspectiva letal que hace más difícil el tratamiento del paludismo.

Entre los años 2001 y 2011 las muertes por paludismo en todo el mundo se redujeron en casi 38%, con reducciones $\geq 50\%$ en 10 países africanos así como en la mayor parte de países endémicos en otras regiones. Una vez más, la experiencia en Ruanda es instructiva: de 2005 a 2011 las defunciones por paludismo disminuyeron en más de 85% por las mismas razones mencionadas antes al analizar el éxito de dicho país en la lucha contra el VIH.

El reto del control del paludismo requerirá un cuidadoso estudio de las estrategias preventivas y terapéuticas apropiadas en el contexto de una comprensión más refinada del patógeno al nivel molecular, del vector y aspectos relacionados con el costo. Sin embargo, apreciar la devastación económica y social causada por el paludismo (de la misma forma que la ocasionada por la diarrea, sida y tuberculosis) en las poblaciones más vulnerables debe incrementar el nivel de compromiso para el análisis crítico de las formas para implementar estrategias probadas para la prevención y tratamiento.

El financiamiento proveniente del *Global Fund*, la *Gates Foundation*, la *World Bank's International Development Association* y la *U.S. President's Malaria Initiative*, junto con el liderazgo de autoridades de salud pública, es fundamental para sostener los beneficios de la prevención y tratamiento. La construcción del momento de crecimiento en la última década con el apoyo financiero adecuado, estrategias de innovación y herramientas eficaces para la prevención, diagnóstico y tratamiento podrían hacer que un día se logre el objetivo de un mundo sin paludismo.

ENFERMEDADES CRÓNICAS "NO TRANSMISIBLES"

Aunque la carga de enfermedades transmisibles (en especial la infección por VIH, tuberculosis y paludismo) aún representa la mayor parte de muertes en las regiones pobres, como en África subsahariana, 63% de todas las muertes en todo el mundo en el año 2008 fueron ocasionadas por enfermedades no transmisibles. Aunque se emplea este término para describir a las enfermedades cardiovasculares, cánceres, diabetes y neumopatías crónicas, dicho término oculta distinciones importantes. Por ejemplo, dos enfermedades no permisibles de importancia en países pobres, la cardiopatía reumática y el cáncer cervicouterino representan las secuelas de infecciones por estreptococo del grupo A y por el virus del papiloma humano, respectivamente. En estos países, la carga de la enfermedad por enfermedades no transmisibles se está incrementando con rapidez. Casi 80% de las muertes atribuibles a enfermedades no transmisibles ocurren en países con ingresos bajos o medios, donde vive casi 86% de la población del mundo. La OMS reporta que aproximadamente 25% de las defunciones relacionadas con enfermedades no transmisibles tienen lugar antes de los 60 años de edad, una cifra que representa a casi 5.7 millones de personas y que excede el número total de defunciones por sida, tuberculosis y paludismo, combinadas. En casi todos los países con ingresos elevados, la OMS reportó que las muertes por enfermedades no transmisibles representaron casi 70% del total de muertes para el año 2008. Para el año 2020, las enfermedades no transmisibles representarán casi 80% de la carga global de enfermedad y siete de cada 10 muertes en países en vías de desarrollo. El incremento reciente en recursos y la atención de enfermedades transmisibles es bienvenida y esperada desde hace mucho tiempo, pero los países en vías de desarrollo llevan "una doble carga" de enfermedades transmisibles y no transmisibles.

Diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer: una perspectiva global A diferencia de la tuberculosis, de la infección por VIH y del paludismo (enfermedades causadas por patógenos que lesionan múltiples órganos), las enfermedades cardiovasculares reflejan la lesión a un solo aparato con diversas lesiones, tanto infecciosas como no infecciosas. Algunas de estas lesiones son consecuencia de cambios rápidos en el régimen alimentario y en las condiciones laborales.

Otras lesiones son menos recientes. La carga de enfermedad cardiovascular en países pobres representa una consecuencia de décadas de responsabilidad de los sistemas de salud. Además, la investigación e inversión cardiovasculares se han dirigido en gran medida a enfermedades isquémicas que se han vuelto más comunes en países con ingresos altos y medios. Pese a la conciencia del impacto de salud a principios del siglo xx, el daño cardiovascular en respuesta a las infecciones y desnutrición se ha pasado por alto hasta fechas recientes.

La percepción inapropiada de que las enfermedades cardiovasculares son un problema principalmente de poblaciones de edad avanzada en países con ingresos medios y elevados ha contribuido a la desatención de estos trastornos por las instituciones mundiales de salud. Incluso en el oriente de Europa

y Asia central, donde el colapso de la Unión Soviética se continuó con un surgimiento catastrófico en las defunciones por causa cardiovascular (tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica cercanas al doble entre 1991 y 1994 en Rusia, por ejemplo), el escaso flujo de asistencia en el desarrollo en el extranjero para el sector salud se dirigió a las causas transmisibles, las cuales representaban <1 en comparación con 20 muertes para dicho periodo.

DIABETES La Federación internacional de diabetes reportó que se esperaba que el número de pacientes diabéticos en el mundo se incrementara de 366 millones en 2011 a 552 millones en el año 2030. Una proporción significativa de pacientes diabéticos vive en países en vías de desarrollo donde las complicaciones microvasculares y macrovasculares constituyen una mayor proporción porque los individuos afectados con frecuencia se encuentran entre los 40 y 59 años de edad. En conjunto, estas complicaciones son la principal causa de incapacidad y de disminución de la calidad de vida. Una concentración de glucosa plasmática en ayuno elevada incrementa siete veces el riesgo de incapacidad y es la sexta causa como factor de riesgo para mortalidad global. La GBD 2010 estima que los diabéticos representaron 1.28 millones de defunciones en el año 2010, de las cuales casi 80% ocurrieron en países con ingresos bajos y medios.

El pronóstico del incremento inminente en la proporción de muertes e incapacidad por enfermedades no transmisibles en países en desarrollo han llevado a recomendar políticas preventivas para mejorar la dieta, incrementar el ejercicio y restringir el uso de tabaco, junto con la prescripción de regímenes con múltiples fármacos para personas con alto riesgo cardiovascular. Aunque este método podría hacer mucho para prevenir la pandemia de enfermedades no transmisibles, hará poco para ayudar a personas con cardiopatía establecida causada por patologías no aterogénicas.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Como sólo hasta fecha reciente ha iniciado la investigación sistemática de las causas de apoplejía e insuficiencia cardíaca en el África subsahariana, poco se sabe acerca del impacto de la hipertensión arterial en esta porción del continente. La elevación leve en la presión arterial en ausencia de consumo de tabaco en poblaciones con bajas tasas de obesidad puede conferir poco riesgo de efectos adversos a corto plazo. Por el contrario, la elevación persistente de la presión arterial $>180/110$ que no se ha detectado por periodos prolongados y que no se trata, se encuentra fuera de control en esa parte del mundo. En un grupo de varones valorados en el Framingham Heart Study, la prevalencia de presiones arteriales $>210/120$ (hipertensión grave) disminuyó de 1.8% en el decenio de 1950 a 0.1% en el decenio de 1960 con la introducción de fármacos antihipertensivos eficaces. Aunque continúa el debate con respecto a las estrategias apropiadas de detección y los umbrales de tratamiento, los centros de salud rural atendidos principalmente por enfermeras deben obtener un rápido acceso a fármacos antihipertensivos esenciales.

La epidemiología de la insuficiencia cardíaca refleja inequidades en la prevalencia de factores de riesgo y en el tratamiento. La carga reportada de esta enfermedad ha permanecido sin cambios desde el decenio de 1950, pero las causas de insuficiencia cardíaca y la edad de las personas afectadas varían en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca como consecuencia de lesiones pericárdicas, miocárdicas, endocárdicas o valvulares representa hasta 5% de todas las hospitalizaciones en todo el mundo. En países con altos ingresos, la arteriopatía coronaria y la hipertensión en personas de edad avanzada representan la mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en Estados Unidos la arteriopatía coronaria está presente en 60% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y la hipertensión en 70% de los casos. Sin embargo, entre los 1 000 millones de personas más pobres de todo el mundo, la insuficiencia cardíaca refleja la exposición a cepas reumatógenas de estreptococo de niños y adultos (con exposición favorecida por la pobreza) y por otros microorganismos cardiótropos (p. ej., VIH, *Trypanosoma cruzi*, enterovirus, *M. tuberculosis*), hipertensión arterial no tratada y deficiencia nutricional. Aún se desconocen los mecanismos subyacentes para otras causas de insuficiencia cardíaca común en estas poblaciones (como la miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía periparto y la fibrosis endomiocárdica).

Es notable el contraste con la duración extraordinaria con la cual los médicos en países desarrollados tratan la miocardiopatía isquémica, a diferencia de la poca atención que reciben los pacientes jóvenes con miocardiopatías no isquémicas en situaciones de bajos recursos económicos. Las miocardiopatías isquémicas, como las ocasionadas por hipertensión, cardiopatía reumática y neumopatía crónica, representan $>90\%$ de los casos de insuficiencia cardíaca en África subsahariana e incluyen entidades mal comprendidas como la miocardiopatía periparto (que tiene una incidencia en la población rural de Haití de un caso/300 nacidos vivos) y la miocardiopatía relacionada con infección por VIH. El régimen de múltiples

fármacos que incluye bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros fármacos puede reducir el riesgo de mortalidad de manera espectacular y mejorar la calidad de vida para estos pacientes. Las lecciones aprendidas en la atención de enfermedades crónicas para la infección por VIH y tuberculosis pueden ser ilustrativas de la forma de progresar para establecer mecanismos para suministrar tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Algunas de las lecciones aprendidas de las infecciones crónicas antes realizadas, por supuesto son relevantes para las enfermedades cardiovasculares, en especial para las clasificadas como enfermedades no transmisibles, pero que son causadas por patógenos infecciosos. La integración de prevención y atención permanecen como importantes hoy en día como en 1960, cuando Paul Dudley White *et al.*, encontraron poca evidencia de infarto miocárdico en la región cercana al hospital Albert Schweitzer en Lambaréné, Gabón, sin embargo reportaron que “era sorprendente la elevada prevalencia de estenosis mitral... nosotros creemos que es una obligación ayudar a estos individuos para que obtengan los beneficios de la profilaxia con penicilina y la cirugía cardíaca cuando esté indicado. Existe la misma responsabilidad para aquellos con cardiopatías congénitas susceptibles de corrección”.

La cardiopatía reumática afecta a más de 15 millones de personas en todo el mundo, con más de 470 000 nuevos casos cada año. Entre los 2.4 millones de casos anuales de cardiopatía reumática pediátrica, se calcula que 42% de los casos ocurren en África subsahariana. Esta enfermedad, que puede causar endocarditis o apoplejía, ocasiona >345 000 muertes por año y casi todas ocurren en países en vías de desarrollo. Investigadores en Etiopía han reportado tasas de muerte anual de hasta 12.5% en regiones rurales. En parte porque la prevención de la cardiopatía reumática no ha avanzado desde la desaparición de la enfermedad en países ricos, ninguna región del África subsahariana ha erradicado la cardiopatía reumática pese a ejemplos de éxito en Costa Rica, Cuba y en algunas naciones del Caribe. Una encuesta de insuficiencia cardíaca aguda en África subsahariana demostró que aproximadamente 14.3% de estos casos fueron ocasionados por cardiopatía reumática.

Las estrategias para eliminar la cardiopatía reumática pueden depender de encontrar casos activos, con confirmación por ecocardiografía entre grupos de alto riesgo, así como de los esfuerzos para incrementar el acceso a las intervenciones quirúrgicas entre niños con daño valvular avanzado. La colaboración entre programas quirúrgicos establecidos y regiones con instalaciones limitadas o ausentes puede ayudar a incrementar la capacidad para proporcionar intervenciones que salven la vida de pacientes que podrían morir de otra forma de manera temprana y dolorosa. Un objetivo a largo plazo es el establecimiento de centros regionales de excelencia, equipados para proporcionar servicios consistentes, accesibles y de alta calidad. Los médicos de centros de alta especialidad en África subsahariana y en otros sitios han continuado solicitando medidas preventivas y terapéuticas para las enfermedades cardiovasculares en individuos pobres. La reconstrucción de los servicios de salud en respuesta a las enfermedades infecciosas pandémicas ofrece una oportunidad para identificar y tratar a pacientes con daño orgánico y realizar la prevención de enfermedades cardiovasculares y de otras enfermedades crónicas de la pobreza.

CÁNCER El cáncer representa casi 5% de la carga global de enfermedad. Los países con ingresos bajos y medios representaron más de dos terceras par-

tes de los 12.6 millones de casos y de las 7.6 millones de defunciones por cáncer en 2008. Para el año 2030, la tasa de mortalidad anual por cáncer se incrementará en 4 millones; los países en vías de desarrollo experimentarán un aumento más notable que las naciones desarrolladas. Las modificaciones del estilo de vida “occidental” será la causa del incremento en la incidencia de cánceres de mama, colon y próstata entre las poblaciones de países con ingresos bajos y medios pero los factores históricos, socioculturales y conductuales, aspectos genéticos y la pobreza por sí misma también tienen un impacto profundo en las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer. Al menos 2 millones de casos de cáncer por año (18% de la carga global de cáncer) son atribuibles a causas infecciosas, las cuales causan menos de 10% de los cánceres en países desarrollados pero que representan hasta 20% de todos los cánceres en los países con ingresos bajos y medios. Las causas infecciosas de cáncer como la infección por virus del papiloma humano, virus de la hepatitis B y *Helicobacter pylori* continúan teniendo gran impacto en los países en vías de desarrollo. Los factores dietéticos y ambientales, como la contaminación del aire en interiores y las dietas ricas en sal también contribuyen al incremento de las tasas de ciertos cánceres (p. ej., cánceres pulmonar y gástrico). El consumo de tabaco (tanto masticado como inhalado) es la fuente más importante de incremento de la tasa de mortalidad por cánceres pulmonar y bucal. A diferencia de la reducción en el consumo de tabaco en muchos países desarrollados, el número de personas que consumen tabaco se ha incrementado en países en vías de desarrollo, en especial en mujeres y personas jóvenes.

Por muchas razones, los resultados del cáncer son mucho peores en los países en vías de desarrollo que en las naciones desarrolladas. Como son financiados en la actualidad, los sistemas de salud rebasados en los países pobres no tienen la capacidad de realizar detección temprana; la mayor parte de los pacientes ya tiene cáncer incurable al momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer en los países pobres se encuentra disponible sólo para un número pequeño de ciudadanos (en su mayor parte con recursos económicos altos) e incluso, cuando el tratamiento se encuentra disponible, la disponibilidad y calidad de los servicios a menudo no satisfacen los estándares. Sin embargo, esto no tiene que ocurrir a futuro. Hace sólo una década la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y la infección por VIH eran considerados trastornos intratables en situaciones de pobreza. Es clara la factibilidad de crear programas innovadores que reduzcan las barreras técnicas y económicas para la provisión de atención médica para cánceres tratables entre las poblaciones más pobres del mundo (fig. 2-4). Varios países con ingresos medios, lo que incluye a México, han ampliado los recursos públicos para la atención del cáncer para que se alcance a las poblaciones más pobres. Este compromiso de recursos ha mejorado de manera espectacular los resultados para cánceres desde la leucemia infantil hasta el cáncer cervicouterino.

Prevención de las enfermedades no transmisibles Los falsos debates, que incluyen aquellos que alegan contra las medidas preventivas, continúan reflejándose en la salud global y muestran, al menos en parte, modelos anticuados o una comprensión parcial de la carga de la enfermedad y de sus causas, así como de variaciones notables en el riesgo en una misma nación. Además, en ocasiones los debates se politizan como resultado de intereses creados. Por ejemplo, en el año 2004 la OMS publicó la *Global Strategy on Diet, Physical Activity, and Health*, que se centró en la promo-



FIGURA 2-4. Paciente de 11 años de edad originario de Ruanda con rhabdomiocarcinoma embrionario, antes (izquierda) y después (derecha) de 48 semanas de quimioterapia más cirugía. Cinco años más tarde, la paciente está sana y sin evidencia de la enfermedad.

ción de un régimen alimentario saludable y actividad física regular, en un esfuerzo por reducir el problema global creciente de la obesidad. Adelantando esta estrategia a la Asamblea Mundial de Salud fue difícil por la fuerte oposición de la industria alimentaria y de diversos miembros estados de la OMS, lo que incluyó a Estados Unidos. Aunque la globalización tiene muchos efectos positivos, uno de los efectos negativos ha sido el crecimiento de grupos de presión que han fomentado cambios alimentarios poco saludables y que han favorecido el consumo de alcohol y tabaco tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. En el año 2010, la inversión directa en tabaco, bebidas y alimentos en los países en vías de desarrollo alcanzó la cifra de 90.3 miles de millones, una cifra que es casi 490 veces más elevada que los 185 millones gastados durante el año para la atención de enfermedades no transmisibles por agencias que reciben financiamiento bilateral, la OMS, el Banco Mundial y otras fuentes de asistencia para la salud. La inversión para reducir las enfermedades no transmisibles sigue siendo desproporcionadamente baja pese al plan de la OMS 2008-2013 *Action Plan Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*.

La OMS estima que 80% de todos los casos de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2 así como 40% de todos los cánceres pueden prevenirse a través del consumo de dietas más saludables, incremento de la actividad física y evitar el consumo de tabaco. Estas estimaciones ocultan grandes variaciones locales. Aunque cierta evidencia indica que las medidas poblacionales pueden tener algún impacto en estas conductas, es aleccionador observar que el incremento en las cifras de obesidad no se ha corregido en ninguna población. Evitar el consumo de tabaco puede ser la modificación conductual más importante y más difícil. En el siglo xx fallecieron más de 100 millones de personas en todo el mundo por enfermedades relacionadas con el tabaco; se calcula que en el siglo XXI fallecerán más de 1 000 millones de personas por estas enfermedades, la mayor parte de lo cual ocurrirá en países en vías de desarrollo. La *WHO's 2003 Framework Convention on Tobacco Control* representó un avance importante, comprometiendo a todos sus signatarios a establecer medidas políticas para reducir el consumo de tabaco. Hoy en día, casi 80% de los 1 000 millones de fumadores viven en países con ingresos medios y bajos. Si la tendencia continúa, las muertes relacionadas con tabaco se incrementarán en 8 millones por año para el año 2030, con 80% de estas defunciones en países con ingresos bajos y medios.

SALUD MENTAL

La OMS reporta que casi 450 millones de personas en el mundo están afectadas por problemas mentales, neurológicos o conductuales en cualquier momento dado y que casi 877 000 personas fallecen por suicidio cada año. La depresión mayor es la principal causa de pérdidas de años por incapacidad en todo el mundo hoy en día. Uno de cada cuatro pacientes que acuden a los servicios de salud tiene al menos un trastorno mental, neurológico o conductual, pero la mayor parte de estos trastornos no se diagnostican ni reciben tratamiento. La mayoría de los países con ingresos bajos y medios dedican menos de 1% de sus gastos en salud a la salud mental.

Cada vez existen tratamientos más eficaces para muchos de los principales trastornos mentales. Tales tratamientos para muchas enfermedades neurológicas, incluidos los trastornos convulsivos, han estado disponibles desde hace mucho tiempo. Una de las mayores barreras para el suministro de tales tratamientos es la falta de personal capacitado. Por ejemplo, la mayor parte de los países del África subsahariana cuentan con sólo un puñado de psiquiatras; la mayor parte de ellos ejerce la medicina en ciudades y no están disponibles en el sector público o para pacientes que viven en la pobreza.

Entre los pocos pacientes que son lo suficientemente afortunados para buscar a un psiquiatra o neurólogo, pocos pueden adherirse al régimen terapéutico: varias encuestas de pacientes diagnosticados que reciben tratamiento diario han revelado que, entre los individuos pobres, múltiples barreras evitan que los pacientes reciban los fármacos prescritos. En un estudio realizado en Kenia, ningún paciente valorado en la clínica de epilepsia tenía concentraciones terapéuticas de los fármacos anticonvulsivos, incluso aunque tuvieran todos los fármacos prescritos. Además, muchos pacientes no tienen concentraciones detectables en sangre de los fármacos. Las mismas barreras que evitan que los individuos pobres tengan acceso fiable a la insulina o al ART evitan que obtengan beneficios por los antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos. Para aliviar este problema, algunas autoridades han propuesto la capacitación de personal sanitario para proporcionar servicios de asesoría para apoyo comunitario con el fin de mejorar el apego terapéutico y los envíos al especialista cuando se necesiten servicios de salud mental. Uno de tales programas instituidos en la ciudad de Goa, India, utilizaron "asesores legos" lo que ocasionó una reducción significativa en los síntomas de trastornos mentales comunes entre la población atendida.

La obra *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries* ofrece un análisis amplio de la carga de problemas mentales, conductuales y sociales en países con bajos ingresos y relaciona las consecuencias en la salud mental con problemas sociales como la violencia, la migración, la pobreza y la privación de derechos para las mujeres a las preocupaciones económicas, políticas y ambientales actuales. En los años transcurridos desde la publicación de este reporte, se han iniciado varios proyectos piloto diseñados para proporcionar atención comunitaria a pacientes con enfermedades crónicas en diversas ciudades como Goa, India, Banda Aceh, Indonesia; regiones rurales de China; Haití después del sismo y Fiji. Algunos de estos programas han sido escolarizados y han buscado vincular la prevención con atención médica.

CONCLUSIÓN: HACIA LA CIENCIA DE IMPLEMENTACIÓN

Las estrategias de salud publicadas se basan en gran medida en métodos cuantitativos: epidemiología, bioestadística y economía. La práctica clínica, lo que incluye la práctica de la medicina interna, presenta una rápida expansión del conocimiento, pero aún se dirige a la atención de pacientes individuales; las intervenciones clínicas rara vez tienen implicaciones hacia la población en general. La equidad global para la salud depende de evitar falsos debates del pasado: ni la salud pública de manera aislada ni la atención clínica por sí sola son adecuadas para corregir los problemas de la salud global. Existe un largo camino por recorrer antes que se aplique la medicina interna basada en evidencias de manera eficaz en los países pobres. Las enfermedades infecciosas complejas como VIH/sida y tuberculosis han demostrado ser difíciles de tratar, pero no imposibles; la resistencia farmacológica así como la falta de sistemas de salud eficaces han complicado dicha actividad. Más allá de lo que por lo general se conoce como "enfermedades transmisibles" (es decir, en el área de enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares y trastornos mentales) la salud global es un esfuerzo naciente. Los intentos para atender uno de estos problemas en casos de gran escasez de recursos necesitan integrarse a esfuerzos amplios para fortalecer los sistemas de salud fallidos y aliviar la crisis creciente de personal en estos sistemas.

Tales esfuerzos deben incluir la construcción de una "plataforma" para suministrar atención médica que sea lo suficientemente fuerte para incorporar con rapidez nuevas tecnologías para prevención, diagnóstico y tratamiento en respuesta a los cambios en la carga de la enfermedad y en las necesidades para satisfacer paradigmas dominantes y en los sistemas para el suministro de salud. Los centros académicos médicos han intentado atender esta brecha de "saber cómo" conforme se introducen nuevas tecnologías y éstas se valoran mediante estudios clínicos, pero el alcance de estas instituciones en situaciones de pobreza es limitada tanto en países ricos como en países pobres. Cuando tales centros vinculan sus capacidades de manera eficaz con las instituciones públicas, las cuales se encargan de suministrar servicios de salud a la población pobre, pueden realizarse grandes progresos.

Por estas razones, el trabajo en aulas y la práctica clínica de lo que alguna vez se conoció como "salud internacional" y que ahora se conoce como "equidad sanitaria global" están cambiando con rapidez. Este trabajo aún recibe la información bajo la presión de la práctica clínica y las intervenciones basadas en la población; entre el análisis y la acción y entre la prevención y la atención curativa. Cuando se hayan refinado los mecanismos de medición, ¿cómo podrían informar los esfuerzos para reducir la morbilidad y mortalidad prematuras entre los países pobres del mundo? Al igual que en el siglo XIX, las perspectivas de derechos humanos han demostrado ser de utilidad al poner atención a los problemas de los enfermos indigentes; tales perspectivas también deben informar de estrategias para suministrar con equidad atención médica.

Varios hospitales universitarios están desarrollando programas de capacitación para médicos con interés en la salud global. En las escuelas de medicina de Estados Unidos y en otros países con recursos económicos altos ha surgido interés en la salud global. Un estudio demostró que más de 25% de los estudiantes de medicina toman parte en al menos una experiencia de salud internacional antes de su graduación. Hace medio siglo o incluso hace una década, tales niveles de interés serían inimaginables.

Se calcula que cada año fallecen 12 millones de personas, simplemente porque viven en la pobreza. Una mayoría absoluta de estas muertes prematuras ocurre en África, aunque las regiones pobres de Asia no se quedan atrás. La mayor parte de estas defunciones ocurre porque las regiones más pobres del mundo no tienen acceso a los beneficios de la ciencia. Se incluyen muertes por enfermedades evitables con vacunación, muertes durante la infancia, muertes por enfermedades infecciosas que podrían curarse con acceso a los antibióticos y a otros fármacos esenciales, muertes por paludismo que pudieron haberse evitado con mosquiteros y acceso al

tratamiento y muertes por enfermedades transmitidas a través del agua. Otra mortalidad excesiva es atribuible a esfuerzos inadecuados para desarrollar nuevas herramientas de prevención, diagnósticas y terapéuticas. Los que financian el desarrollo y descubrimiento de nuevas herramientas por lo general pasan por alto la necesidad de crear estrategias para poner esas herramientas a disposición de los individuos pobres.

Algunos podrían argumentar que el mayor reto al que se enfrentan los que intentan llenar este vacío es la falta de mecanismos prácticos de distribución en la mayor parte de las regiones muy afectadas.

El desarrollo de herramientas debe continuarse con rapidez con una distribución equitativa. Cuando se desarrollen nuevas herramientas de prevención y tratamiento sin la atención al suministro o implementación, se encontrará lo que a veces se conoce como *efecto perverso*: aunque se desarrollen nuevas herramientas, se incrementarán las desigualdades en la obtención de resultados (menores tasas de morbilidad y mortalidad entre aquellos que pueden tener acceso a estos mecanismos, continuando las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad entre los que no pueden alcanzarla) en ausencia de un plan para suministrar las herramientas a aquellos que se encuentran en mayor riesgo. Evitar tal futuro es el objetivo más importante de la salud global.

3 Toma de decisiones en la medicina clínica

Daniel B. Mark, John B. Wong

INTRODUCCIÓN

Para el estudiante de medicina que requiere horas para obtener los antecedentes del paciente y la exploración física y para organizar dicha información en una presentación coherente, la capacidad de un médico con experiencia para decidir el diagnóstico y plan terapéutico en cuestión de minutos podría parecer extraordinaria. Lo que separa al médico experto del novato se llama "experiencia". En la primera parte de este capítulo se proporciona una revisión de la comprensión actual de la experiencia en el razonamiento clínico, qué es, y cómo puede desarrollarse.

El uso apropiado de las pruebas diagnósticas y la integración de los resultados en la valoración clínica del paciente también puede ser igualmente desconcertante para los estudiantes. Con la esperanza de acertar un diagnóstico desconocido, los médicos novatos podrían aplicar el método de "escopetazo" para la realización de las pruebas. En cambio, el médico experto por lo general dirige sus pruebas hacia una hipótesis diagnóstica específica. En la segunda parte del capítulo se revisan los conceptos estadísticos básicos útiles para la interpretación de pruebas diagnósticas y las herramientas cuantitativas útiles para la toma de decisiones clínicas.

La *medicina basada en evidencias* (EBM, *evidence-based medicine*) constituye la integración de la mejor evidencia disponible mediante la investigación, con aplicación del juicio clínico a la atención de los pacientes individuales. La tercera parte del capítulo proporciona una revisión de las herramientas de la EBM.

BREVE INTRODUCCIÓN AL RAZONAMIENTO CLÍNICO

Experiencia clínica La definición de la "experiencia clínica" es sorprendentemente difícil. El ajedrez tiene un sistema de clasificación objetivo basado en la capacidad del individuo y en criterios de desempeño. De la misma forma, los deportistas tienen sistemas de clasificación para diferenciar a los novatos de los deportistas olímpicos. Pero en medicina, después que los médicos han completado su capacitación y son aprobados por sus respectivos consejos, ninguna prueba adicional identifica a aquellos que han logrado los niveles más altos de desempeño clínico. Por supuesto, los médicos a menudo consultan a una pequeña "élite" de médicos "para resolver los problemas particularmente difíciles" cuando se enfrentan a casos desconcertantes. Sin embargo, pese a su capacidad, incluso los médicos con gran experiencia típicamente no pueden explicar sus métodos y procesos de manera exacta, con lo que se limita la adquisición y diseminación de la experiencia utilizada para lograr sus resultados impresionantes. Además, la virtuosidad del médico parece no ser generalizable; es decir, un experto en miocardiopatía hipertrófica podría no ser mejor (y posiblemente sería peor) en comparación con un residente de primer año para el diagnóstico y tratamiento de un paciente con neutropenia, fiebre e hipotensión.

En el sentido amplio, la experiencia clínica incluye no sólo las dimensiones cognitivas y la integración de la información verbal y visual, sino que también incluye habilidades motoras finas complejas necesarias para la realización de procedimientos con y sin penetración corporal y la realización de pruebas. Además, el "paquete completo" de la experiencia en medicina incluye la capacidad de comunicarse de manera eficaz con pacientes y trabajar con miembros del equipo médico. La investigación sobre experiencia médica es relativamente escasa y la mayor parte de los trabajos se han dirigido al razonamiento diagnóstico y se ha puesto mucho menos atención a las decisiones terapéuticas o habilidades técnicas necesarias para la realización de procedimientos. Así, en este capítulo se realizarán principalmente los elementos cognitivos del razonamiento clínico.

Como el razonamiento clínico tiene lugar en la cabeza de los médicos, no es fácilmente observable, lo que hace evidentemente difícil el estudio. Un método de investigación sobre las actividades de razonamiento médico es "pensar en voz alta" conforme reciben información clínica, en una forma de estimular un encuentro clínico. Otro método de investigación se ha dirigido a la forma en que los médicos deben razonar para llegar a un diagnóstico más que en la forma en que en realidad razonan. Gran parte de este conocimiento sobre el razonamiento clínico proviene de estudios empíricos de conductas de resolución de problemas numéricos. Por las diversas perspectivas que contribuyen a esta área, con la importante contribución de la psicología cognitiva, sociología, educación médica, economía, informática y ciencias de toma de decisiones, no existe ningún modelo integrado de razonamiento clínico y es muy común que diferentes términos y modelos describan fenómenos similares.

Razonamiento intuitivo en comparación con razonamiento analítico Un modelo contemporáneo de razonamiento, la *teoría de procesamiento dual* distingue dos sistemas generales de procesos cognitivos. La *intuición* (sistema 1) proporciona juicios rápidos y sin esfuerzo de asociaciones memorísticas utilizando un patrón de reconocimiento y otras simplificaciones que se basan en "reglas simples" (método heurístico). (Un ejemplo muy simple que podría ser útil en ciertas situaciones es "las mujeres estadounidenses de raza negra con adenopatía hiliar sufren sarcoidosis".) Como no existe un esfuerzo para recordar el patrón, típicamente los médicos son incapaces de decir de qué forma se formularon estos juicios. Por el contrario, el *análisis* (sistema 2), la otra forma de razonamiento en un modelo de proceso dual, es lento, metódico, deliberado y requiere esfuerzo. Por supuesto, éstos corresponden a extremos idealizados del continuo cognitivo. La forma en que estos sistemas interactúan en diferentes problemas de decisión y cómo la utilizan los expertos de manera diferente a los novatos y cuándo su uso puede llevar a errores de juicio es un tema que es motivo de estudio y debate considerable.

El *reconocimiento de patrones* es un proceso cognitivo complejo que parece en gran medida que no requiere esfuerzo. Una persona puede reconocer la cara de las personas, la raza de un perro o el modelo de un automóvil sin necesidad de mencionar las características específicas que lo llevaron a dicho reconocimiento. De la misma forma, los médicos con experiencia a menudo reconocen con rapidez patrones diagnósticos familiares. En ausencia de un repertorio extenso de patrones diagnósticos, los estudiantes (así como los médicos más expertos que actúan fuera de su área de experiencias) a menudo utilizan el método analítico más laborioso del sistema 2, junto con la recolección más intensiva y amplia de datos para llegar al diagnóstico.

A continuación se presentan tres escenarios clínicos breves de pacientes con hemoptisis que demuestran tres diferentes patrones:

- Un varón de 48 años de edad acude con su médico internista refiriendo hemoptisis como síntoma principal. Es un individuo por lo demás sano, no fumador, que se encuentra en recuperación de una aparente bronquitis viral. Este patrón de presentación sugiere que la pequeña cantidad de sangre que manche de esputo es consecuencia de la bronquitis aguda, de forma que la radiografía de tórax proporcionará información suficiente para descartar un trastorno más grave.
- Un paciente de 46 años de edad que tiene el mismo síntoma principal, pero con antecedente de tabaquismo de 100 cajetillas al año, tos matutina productiva y episodios de expectoración con estrias sanguinolentas que hacen pensar en carcinoma de pulmón. En consecuencia, junto con la radiografía de tórax, el médico solicita examen de citología de esputo y solicita una tomografía computarizada de tórax.
- Un varón de 46 años de edad con hemoptisis que inmigró de un país en vías de desarrollo es enviado también a ecocardiografía porque el médico auscultó soplo diastólico con retumbo en el vértice cardíaco, lo que sugiere estenosis mitral reumática y tal vez hipertensión pulmonar.

El rápido patrón de reconocimiento utilizado sin la reflexión suficiente puede ocasionar una alta prematura; el llegar a una conclusión errónea una vez que se conoce el diagnóstico correcto representa un error en la obtención completa de datos clínicos que podrían demostrar que el patrón inicial seleccionado era incorrecto. Por ejemplo, un varón de 45 años que acude con antecedente de tres semanas de evolución de infección de vías respiratorias altas “similar a un resfriado común”, con síntomas de disnea y tos productiva. Con base en los datos del padecimiento actual, el médico utiliza “un formato para valoración de infección de vías respiratorias altas” a fin de mejorar la calidad y eficiencia de la atención mediante la estandarización de la información obtenida. Después de llenar con rapidez el formato estructurado y al notar en particular la ausencia de fiebre y encontrar auscultación normal de los campos pulmonares, el médico prescribe fármacos para bronquitis aguda y envía al paciente a su domicilio informándole que la enfermedad no era grave. Después de una noche de insomnio con disnea significativa, el paciente desarrolla náusea y vómito y se torna grave. Acude a la sala de urgencias con paro cardíaco donde no responde a las maniobras de reanimación. La autopsia mostró un infarto miocárdico en la pared posterior y un trombo reciente en la arteria coronaria derecha, la cual presentaba datos de aterosclerosis. ¿Qué estuvo mal? El médico decidió, con base en el aspecto del paciente, incluso antes de iniciar la anamnesis, que los síntomas del paciente no eran graves. Por tanto se sintió cómodo con la realización de un examen abreviado y dirigido utilizando un protocolo de valoración para infección de vías respiratorias altas en lugar de considerar las posibilidades diagnósticas más amplias y realizar las pruebas apropiadas para confirmar o refutar su hipótesis inicial. En particular, al concentrarse en la infección de vías respiratorias altas, el médico no realizó una investigación completa sobre la disnea, la cual habría sugerido un trastorno mucho más grave y tampoco buscó otros síntomas que lo podrían haber dirigido al diagnóstico correcto.

La heurística, también conocida como conjunto de reglas simples, son estrategias de decisión simplificadas que ignoran parte de los datos disponibles, de forma que proporcionan una vía eficiente hacia el juicio deseado. Por lo general son parte de las herramientas de un sistema intuitivo. Dos programas importantes de investigación han obtenido conclusiones diferentes sobre la utilidad de la heurística en el juicio clínico. Los programas de “heurística y sesgos” se dirigen a la comprensión de la forma en que la heurística puede presentar sesgos en la resolución de problemas mediante pruebas de intuición numérica de estudiantes de psicología en comparación con las reglas de la estadística. Por el contrario, los programas de investigación “heurísticos rápidos y frugales” exploran cómo y cuándo los tomadores de decisiones dependen de conductas heurísticas simples que pueden proporcionar buenos resultados. Aunque muchos métodos heurísticos pueden tener relevancia en el razonamiento clínico, en este capítulo sólo se mencionarán cuatro.

Cuando se valora un paciente en particular, el médico a menudo considera la similitud de los síntomas, signos y factores de riesgo del paciente contra los de sus representaciones mentales de las hipótesis diagnósticas consideradas. En otras palabras, entre las posibilidades diagnósticas, el médico identifica el diagnóstico para el cual el paciente parece ser un ejemplo representativo. Análogo al patrón de reconocimiento, estos atajos cognitivos se conocen como *representatividad heurística*. Sin embargo, los médicos que utilizan esta última pueden alcanzar conclusiones erróneas si no consideran la prevalencia subyacente (es decir, las probabilidades antes o después de las pruebas) de dos diagnósticos que podrían explicar los síntomas del paciente. Considérese a un paciente con hipertensión, cefalea, palpitaciones y diaforesis. Los médicos sin experiencia podrían establecer la posibilidad de feocromocitoma, con base en la representatividad heurística ya que esta tríada de síntomas clásicos sugiere feocromocitoma. Hacerlo de esta forma sería incorrecto, dado que otras causas de hipertensión son mucho más comunes que el feocromocitoma y esta tríada de síntomas puede ocurrir en pacientes que no tienen feocromocitoma. La falta de experiencia con un diagnóstico en particular y con manifestaciones clínicas variables (p. ej., enfermedades que afectan varios aparatos y sistemas, como la sarcoidosis) puede ocasionar errores.

Un segundo atajo cognitivo utilizado a menudo, la *disponibilidad heurística*, implica juicios basados en la facilidad con la que pueden recordarse casos previos o resultados similares. Por ejemplo, un médico con experiencia podría recordar a 20 pacientes que haya valorado en los últimos años que presentaron disnea indolora de inicio agudo y que sufrían infarto agudo de miocardio. Un médico novato podría consumir tiempo valioso buscando una causa pulmonar para los síntomas antes de considerar y confirmar el diagnóstico de enfermedad cardíaca. En esta situación, el patrón clínico del paciente no se ajusta al patrón más común de infarto

agudo de miocardio, pero la experiencia con esta presentación atípica, junto con la capacidad de recordarla, dirige al médico al diagnóstico.

Los errores en la disponibilidad heurística se originan de varias fuentes de sesgos en la memoria. Las catástrofes poco comunes probablemente serán recordadas con claridad y obligan de manera desproporcionada a que se sospeche de ellas para los diagnósticos futuros (p. ej., un paciente con faringodinia que finalmente tuvo una leucemia o un deportista joven con dolor en una extremidad inferior que tuvo un sarcoma) y los publicados en los medios de comunicación o que ocurrieron en fecha reciente, por supuesto son más fáciles de recordar y por tanto, tendrán más influencia en el juicio clínico.

El tercer atajo cognitivo utilizado a menudo es el *anclaje heurístico*, que incluye valorar la probabilidad de una enfermedad (ancla) y después ajustar la probabilidad a la alza o a la baja (en comparación con la regla de Bayes) cuando se interpretan nuevos datos sobre el paciente, es decir que se añaden al diagnóstico inicial. Por ejemplo, un médico podría juzgar la probabilidad de arteriopatía coronaria (CAD) como elevada pese a contar con una prueba de esfuerzo con talio negativa y solicitar un cateterismo cardíaco (véase la sección “Cuantificación de la probabilidad de enfermedades y regla de Bayes”, más adelante).

El cuarto estado heurístico establece que el médico debe utilizar la explicación más simple posible que exponga de manera adecuada los síntomas o datos clínicos del paciente (navaja de Occam o *simplicidad heurística*). Aunque éste es un principio atractivo y utilizado a menudo, es importante recordar que no existe base biológica para esta afirmación. Los errores de la simplicidad heurística incluyen el cierre prematuro lo que ocasiona que no se analicen síntomas o datos clínicos significativos inexplicados.

Cualquier médico con experiencia utiliza el proceso de razonamiento analítico (sistema 2) cuando se reconoce que el problema al que se enfrenta es complejo o que involucra elementos o características importantes con las que no está familiarizado. En tales situaciones, los médicos proceden de una forma mucho más metódica en lo que se conoce como modelo de razonamiento hipotético-deductivo. Desde el inicio, los médicos con experiencia trabajan de manera analítica para generar, refinar y descartar hipótesis diagnósticas. Las hipótesis dirigen las preguntas realizadas durante la anamnesis y pueden cambiar con base en la hipótesis de trabajo del momento. Incluso la exploración física se dirige con base en las hipótesis de trabajo. ¿Hay esplenomegalia? ¿Cuál es el tamaño del hígado? ¿Hay dolor a la palpación? ¿Hay tumoraciones o nódulos palpables? Cada pregunta debe responderse antes de que el médico pueda pasar a la siguiente pregunta específica. Cada hipótesis diagnóstica proporciona predicciones susceptibles de comprobación y establece un contexto para la siguiente pregunta o paso a seguir. Por ejemplo, si hay hepatomegalia muy dolorosa durante la exploración física se sospecha hepatitis aguda (la hipótesis), en cuyo caso ciertas pruebas de función hepática específicas deben estar notablemente elevadas (predicción). Si las pruebas son normales, la hipótesis podría descartarse o modificarse de manera sustancial.

Los datos negativos a menudo se pasan por alto, pero son tan importantes como los positivos, porque a menudo reduce la probabilidad de hipótesis diagnósticas que se tienen en mente. El dolor torácico que no es provocado o que empeora con el esfuerzo en un paciente activo reduce la probabilidad de cardiopatía isquémica crónica como causa subyacente. La ausencia de taquicardia en reposo y aumento de tamaño de la glándula tiroides reduce la probabilidad de hipertiroidismo en un paciente con fibrilación auricular paroxística.

La gravedad de la enfermedad del paciente puede invalidar consideraciones de prevalencia y otros problemas antes descritos. Los “imperativos diagnóstico” reconocen la importancia de un diagnóstico relativamente poco común pero potencialmente catastrófico si no se diagnostica o si se trata de manera inapropiada. Por ejemplo, se ha enseñado a los médicos que consideren la disección aórtica de manera sistemática siempre que sea posible en casos de dolor torácico agudo grave. Aunque las manifestaciones clínicas típicas de la disección aórtica difieren de las del infarto miocárdico, la disección es menos prevalente, de forma que diagnosticar la disección es difícil a menos que se le considere de manera explícita y sistemática como un imperativo diagnóstico (**cap. 301**). Si el médico no detecta alguna de las características clínicas de la disección aórtica por medio de la anamnesis y encuentra presiones arteriales iguales en ambas extremidades superiores, sin déficit de pulsos, podría eliminar con seguridad la hipótesis de disección aórtica. Sin embargo, si la radiografía de tórax muestra probable ensanchamiento del mediastino, debería continuarse con la hipótesis y solicitar estudios adicionales de imagen (ECG CT de tórax, ecocardiografía transesofágica) para una valoración más completa. En situaciones que no implican urgencia, la prevalencia de diagnósticos

potenciales alternativos debe desempeñar una función más prominente en la producción de hipótesis diagnósticas.

Los científicos cognitivos que estudian el proceso de pensamiento de médicos expertos han observado que los médicos agrupan la información en “paquete” que se almacena en la memoria de corto plazo o “memoria de trabajo” y que la manipula para generar hipótesis diagnósticas. Como la memoria a corto plazo por lo general conserva sólo cinco a nueve elementos por vez, el número de paquetes que pueden integrarse de manera activa en las actividades de producción de hipótesis se limita de la misma forma. Por esta razón, los atajos cognitivos antes mencionados desempeñan una función importante en la generación de hipótesis diagnósticas, muchas de las cuales se descartan con tanta rapidez como se forman (con lo que se demuestra que la distinción entre el razonamiento analítico y el intuitivo es una representación arbitraria y simplista, pero sin embargo útil, del estado cognitivo).

La investigación en el modelo hipotético-deductivo de razonamiento ha identificado de manera sorprendentemente difícil los elementos del proceso de razonamiento que distinguen a los expertos de los novatos. Esto ha llevado a una modificación del análisis del proceso de resolución de problemas de los expertos para analizar la organización de su conocimiento. Por ejemplo, el diagnóstico puede basarse en la similitud de los nuevos casos con casos individuales anteriores (ejemplares). Los expertos tienen una cantidad mucho mayor de casos memorizados, por ejemplo en la memoria visual a largo plazo para radiología. Sin embargo, los médicos no dependen simplemente de recordar de manera literal casos específicos sino que han construido redes conceptuales elaboradas para memorizar información o modelos de enfermedad como ayuda para llegar a sus conclusiones. Es decir, el experto involucra una mayor capacidad para conectar los síntomas, signos y factores de riesgo uno con otro de manera significativa; relaciona esos datos con los posibles diagnósticos e identifica información adicional necesaria para confirmar el diagnóstico.

Ninguna teoría aislada explica todas las características fundamentales de la experiencia en el diagnóstico médico. Los expertos tienen más conocimientos sobre más cosas y un repertorio mayor de herramientas cognitivas para emplearlas en la resolución de problemas en comparación con los novatos. Una definición de experiencia resalta la capacidad para realizar distinciones fuertes. En este sentido, la experiencia involucra el conocimiento de trabajo de posibilidades diagnósticas y de qué características diferencian una enfermedad de otra. La memorización por sí sola es insuficiente. Memorizar un libro de texto de medicina no hace a un individuo experto. Sin embargo, tener acceso a información relevante, detallada y específica es de importancia fundamental. Los médicos del pasado se basaban en su propia experiencia recordada. Los médicos del futuro serán capaces de tener acceso a la experiencia de un gran número de médicos utilizando herramientas electrónicas, pero, al igual que en la memorización de libros de textos, los datos por sí solos no crearán un experto al instante. El experto añade éstos a una base de datos interna amplia de conocimientos y experiencias que no está disponible para los novatos (y para los no expertos).

Pese a todo el trabajo que se ha realizado para comprender la experiencia, tanto en medicina como en otras disciplinas, no existe la certeza de que exista algún programa didáctico que puede acelerar la progresión desde novato a experto o desde un médico con experiencia a un maestro con gran experiencia. La práctica deliberada y que requiere esfuerzo (sobre un período prolongado, que se dice en ocasiones puede ser de 10 años o 10 000 horas de práctica) y la asesoría personal son dos estrategias que menudo se utilizan fuera de la medicina (p. ej., música, deportes, ajedrez) para favorecer la experiencia. Su uso en el desarrollo de experiencia médica o bien, para conservarla o incrementarla, no se ha explorado de manera adecuada.

DIAGNÓSTICO Y TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

El ideal moderno de toma de decisiones terapéuticas médicas consiste en “personalizar” la recomendación. En términos abstractos, personalizar el tratamiento involucra combinar la mejor evidencia disponible sobre lo que funciona con las características singulares del paciente individual (p. ej., factores de riesgo), sus preferencias y objetivos de salud para elaborar una recomendación terapéutica óptima para el paciente. Desde el punto de vista operacional, hay dos niveles diferentes y complementarios de personalización posibles: individualizar la evidencia para pacientes específicos con base en las características clínicas relevantes y de otro tipo, y personalizar la interacción con el paciente al incorporar sus valores, lo que a menudo se conoce como toma de decisiones compartidas, que son de importancia clínica pero que rebasan los objetivos de este capítulo.

La individualización de la evidencia con respecto al tratamiento **no** significa depender de la impresión del médico de lo que funciona con base en

su experiencia personal. Por el pequeño tamaño de las muestras y de eventos poco comunes, la posibilidad de obtener inferencias causales erróneas a partir de la propia experiencia del médico es muy elevada. Para la mayor parte de enfermedades crónicas, la eficacia terapéutica sólo se puede demostrar de manera estadística en poblaciones de pacientes. Sería incorrecto inferir con cualquier certeza, por ejemplo, que el tratamiento de los pacientes hipertensos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) necesariamente evita que ocurra apoplejía durante el tratamiento o que un paciente no tratado o uno que no ha recibido tratamiento habría evitado una apoplejía si se le hubiera suministrado el tratamiento. Para muchas enfermedades crónicas, la mayor parte de los pacientes permanece sin eventos pese a las opciones terapéuticas; algunos tendrán eventos sin importar el tratamiento elegido y aquellos en quienes se habría evitado un evento por medio del tratamiento no pueden identificarse de manera individual. La reducción de la presión arterial, un punto de valoración fácilmente observable, no tiene una relación estrecha con la prevención de apoplejías. En consecuencia, demostrar la eficacia terapéutica no puede depender simplemente de la observación de los resultados de un paciente individual, sino que debe basarse en grupos grandes de pacientes cuidadosamente y analizados de manera apropiada.

Por tanto, la toma de decisiones terapéuticas se basa en la mejor evidencia disponible obtenida de estudios clínicos y de los resultados de estudios bien realizados. Las guías de práctica clínica autorizadas, bien elaboradas, que sintetizan tal evidencia deben estar fácilmente disponibles, ser fiables y contar con información confiable relevante para muchas de las decisiones terapéuticas que el médico enfrenta. Sin embargo, todas las guías reconocen que no existen “guías apropiadas para todos”, que podrían no ser apropiadas para un paciente individual. Se ha puesto mayor atención en la comprensión de cómo ajustar el nivel de evidencia clínica de los tratamientos nocivos y los beneficios para considerar el nivel de riesgo que enfrentan subgrupos e incluso pacientes individuales utilizando, por ejemplo, calificaciones de riesgo clínico validadas.

INFLUENCIAS NO MÉDICAS EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Más de una década de investigación en las variaciones en los patrones de práctica clínica ha dado mucha luz sobre las fuerzas que constituyen la toma de decisiones clínicas. Estos factores pueden agruparse, desde el punto de vista conceptual, en tres categorías que se superponen: 1) factores relacionados con las características personales del médico y su estilo de práctica médica, 2) factores relacionados con el entorno en el que realizan su práctica médica y 3) factores relacionados con incentivos económicos.

Factores relacionados con el estilo de la práctica médica Para asegurar que se proporcione la atención médica necesaria con un alto nivel de calidad, los médicos satisfacen una función fundamental en la atención médica al servir como agentes de sus pacientes. Los factores que influyen en el desempeño de esta función incluyen el conocimiento del médico, su capacitación y experiencia. Los médicos no pueden practicar la EBM (descrita más adelante en este capítulo) si no están familiarizados con la evidencia. Como sería de esperarse, los especialistas por lo general conocen la evidencia en sus campos mejor que los médicos generales. Más allá de la evidencia publicada y de las guías de práctica clínica, un grupo importante de influencias sobre la práctica médica pueden incluirse bajo el concepto general de “estilo de práctica médica”. El estilo de la práctica médica sirve para definir las normas de conducta clínica. Las creencias sobre eficacia de los diferentes tratamientos y los patrones preferidos de pruebas diagnósticas utilizadas son ejemplos de diferentes facetas de estilos de práctica. Las creencias del médico que llevan a estos diferentes estilos de práctica pueden basarse en la experiencia personal, obtención e interpretación de la evidencia médica disponible. Por ejemplo, los especialistas en insuficiencia cardíaca tienen mucha mayor probabilidad en comparación con los médicos generales de administrar dosis más elevadas de inhibidores de la ACE en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, porque están más familiarizados con los objetivos terapéuticos (definidos por estudios clínicos grandes), porque utilizan con mayor frecuencia fármacos específicos (lo que incluye los efectos secundarios) y tienen menos probabilidad de reaccionar de manera excesiva a problemas predecibles en el tratamiento, como el incremento de las concentraciones de creatinina o hipotensión asintomática.

Más allá del bienestar del paciente, las percepciones del médico sobre los riesgos de demandas por mala práctica médica ocasionada por decisiones erróneas o malos resultados pueden favorecer las decisiones clínicas y crear una práctica conocida como *medicina defensiva*. Esta práctica incluye utilizar pruebas y tratamientos con muy poco margen de beneficios presuntamente para impedir críticas a futuro en caso de que se produzca un resultado adverso. Sin ningún conocimiento consciente de la conexión

con el riesgo de demandas, con el paso del tiempo estos patrones de atención pueden aceptarse como parte de la práctica habitual, con lo que se perpetúa su abuso, por ejemplo, la realización de pruebas cardíacas de esfuerzo en pacientes asintomáticos.

Factores relacionados con el entorno de la práctica médica Los factores en esta categoría se relacionan con los recursos físicos disponibles para la práctica del médico y el entorno de trabajo. El término *demanda inducida por un médico* se refiere a la observación repetida de que una vez que se dispone de instalaciones y tecnologías médicas, éstas serán utilizadas. Otros factores ambientales que pueden influir en la toma de decisiones incluyen disponibilidad local de especialistas para consultas y procedimientos; instalaciones para estudios de imagen o procedimientos avanzados “de alta tecnología” como equipos de resonancia magnética nuclear y centros de tratamiento con haz de protones y la fragmentación de la atención médica.

Incentivos económicos Los incentivos económicos tienen relación estrecha con las otras dos categorías de factores que modifican la práctica médica. Los aspectos financieros pueden ejercer influencia estimuladora e inhibidora sobre la práctica clínica. En términos generales, a los médicos se les paga una cuota por servicio, por aseguramiento o por salario. Cuando se paga por cuota o por servicio, los médicos que trabajan más cobran más, con lo que se fomenta la sobreutilización, de manera consciente o inconsciente. Cuando se reducen las cuotas (reembolso con descuentos), los médicos tienden a incrementar el número de servicios proporcionados para conservar sus ingresos. Por el contrario, cuando se cobra por aseguramiento, se obtiene un pago fijo por paciente por año para favorecer que los médicos tomen en consideración el presupuesto para la población general en el tratamiento de pacientes individuales y que de manera ideal, reduzcan el uso de intervenciones con un pequeño margen de beneficio. A diferencia de los servicios preventivos poco costosos, es más probable que este tipo de incentivo afecte el incremento de las intervenciones. Para desalentar la utilización excesiva por volumen, la compensación por salario fijo es la misma cuota para los médicos sin importar el esfuerzo consumido, esto puede ser un incentivo para valorar menos pacientes.

INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL CONTEXTO DE TOMA DE DECISIONES

Pese a los grandes avances tecnológicos en medicina en el último siglo, permanecen ciertos aspectos difíciles en la toma de decisiones en medicina. Un factor en esta dificultad es la sobrecarga masiva de información que caracteriza a la medicina moderna. Hoy en día el médico necesita tener acceso a casi 2 millones de piezas de información para la práctica de la medicina. Con base en una estimación, los médicos se han inscrito en promedio a siete revistas, lo que representa más de 2 500 nuevos artículos cada año. Para que esta información sea de utilidad debe ser filtrada para su aplicabilidad y después integrarse con los datos específicos de los pacientes. Aunque las computadoras parecen ofrecer una solución obvia para el manejo de la información y para la cuantificación de las dudas de atención médica, deben resolverse muchos problemas prácticos antes que la toma de decisiones con apoyo de la computadora puedan incorporarse de manera sistemática en el proceso de razonamiento clínico en una forma que mejore de manera demostrable la calidad de la atención médica. A la fecha, la comprensión de la información sobre la naturaleza de las pruebas diagnósticas puede ayudar a los médicos a volverse usuarios más eficientes en el uso de tales datos. La siguiente sección revisa conceptos importantes relacionados con las pruebas diagnósticas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: MEDICIÓN DE LA PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS

El objetivo de realizar una prueba en un paciente es reducir la falta de certeza con respecto al diagnóstico y pronóstico del individuo a fin de facilitar el tratamiento óptimo. Aunque las pruebas diagnósticas por lo general se consideran como exámenes de laboratorio (p. ej., biometría hemática) o procedimientos (p. ej., colonoscopia o broncoscopia, cualquier tecnología que cambie la comprensión del médico del problema del paciente califica como prueba diagnóstica. Así, incluso la anamnesis y la exploración física pueden considerarse como una forma de prueba diagnóstica. En la medicina clínica, es común reducir los resultados de la prueba a un resultado dicotómico, como positivo o negativo, normal o anormal. Aunque esta simplificación ignora información útil (como el grado de la anomalía), tal simplificación facilita demostrar los principios fundamentales de la interpretación de las pruebas analizadas a continuación.

La precisión de las pruebas diagnósticas se define en relación con un “método ideal” aceptado, que define el presunto estado real del paciente (cuadro 3-1). Identificar el desempeño diagnóstico de una nueva prueba requiere

CUADRO 3-1 Mediciones de la precisión de pruebas diagnósticas

Resultado de la prueba	Estado de la enfermedad	
	Presente	Ausente
Positivo	Positivo verdadero (TP)	Positivo falso (FP)
Negativo	Negativo falso (FN)	Negativo verdadero (TN)
Características de la prueba en pacientes con enfermedad		
Tasa de positivos verdaderos (sensibilidad) = $TP/(TP + FN)$		
Tasa de negativos verdaderos = $FN/(TP + FN)$		
Tasa de positivos verdaderos = $1 - \text{tasa de negativos falsos}$		
Características de la prueba en pacientes sin enfermedad		
Tasa de negativos verdaderos = $TN/(TN + FP)$		
Tasa de positivos falsos = $FP/(TN + FP)$		
Tasa de negativos verdaderos = $1 - \text{tasa de positivos falsos}$		

identificar la población apropiada (idealmente, en pacientes en quienes debe utilizarse la nueva prueba) y aplicar los métodos nuevos y los métodos ideales a todos los sujetos. La estimación del sesgo de la realización de la prueba puede ocurrir al utilizar una población inapropiada o en quienes se aplique de manera incompleta el método ideal. Al comparar las dos pruebas, se determinan las características de la nueva prueba. La *sensibilidad* o *tasa de resultados positivos verdaderos* de una nueva prueba es la proporción de pacientes con la enfermedad (definida por el método ideal) que tienen un resultado positivo en la prueba (nueva prueba). Esta medición refleja que también la nueva prueba identifica a los pacientes con enfermedad. La proporción de pacientes con enfermedad que tienen una prueba negativa es la *tasa de resultados negativos falsos*, que se calcula como $1 - \text{sensibilidad}$. Entre los pacientes sin enfermedad, la proporción de casos con pruebas negativas corresponde a la *especificidad* o *tasa de resultados negativos verdaderos*. Esta medición refleja que también las nuevas pruebas identifican de manera correcta a los pacientes sin enfermedad. Entre los pacientes sin enfermedad, la proporción de aquellos que tienen pruebas positivas es la *tasa de falsos positivos*, calculada como $1 - \text{especificidad}$. Una prueba perfecta tendría una sensibilidad de 100% con especificidad de 100% y diferenciaría por completo a los pacientes con o sin enfermedad.

El cálculo de la sensibilidad y especificidad requiere la selección de un valor umbral o punto de referencia por arriba del cual la prueba se considere “positiva”. Al hacer que el valor de referencia sea más “estricto” (p. ej., al incrementar el valor) se reduce la sensibilidad, pero se mejora la especificidad mientras que establecer un punto de referencia “más laxo” (p. ej., al reducir el valor) incrementa la sensibilidad pero reduce la especificidad. Esta compensación dinámica entre una identificación más precisa de sujetos con enfermedad en comparación con aquellos sin enfermedad a menudo se muestra gráficamente con una curva ROC (*receiver operating characteristic*) (fig. 3-1) al graficar la sensibilidad (eje y) en comparación con $1 - \text{especificidad}$ (eje x). Cada punto de la curva representa un valor potencial con una cifra de sensibilidad y especificidad asociada. El área bajo la curva ROC a menudo se utiliza como medición cuantitativa de la información contenida en la prueba. El intervalo de valores va de 0.5 (información no diagnóstica en lo absoluto (la prueba es equivalente a lanzar una moneda al aire) a 1.0 (prueba perfecta). La elección del punto de referencia depende de los riesgos y beneficios relativos del tratamiento para aquellos con y sin enfermedad. Por ejemplo, si el tratamiento es seguro con beneficios sustanciales, entonces se elige un punto de referencia con alta sensibilidad (porción superior derecha de la curva ROC) que podría ser apropiado para una prueba con bajo riesgo (p. ej., detección de fenilcetonuria en recién nacidos); pero si el tratamiento conlleva un riesgo sustancial de lesión, entonces podría ser apropiado elegir un punto de referencia con gran especificidad (cuadrante inferior izquierdo de la curva ROC) (p. ej., amniocentesis que podría ocasionar aborto terapéutico en un feto sano). La elección del punto de referencia también podría depender de la probabilidad de la enfermedad, con bajas probabilidades de poner un elevado énfasis en los riesgos de tratar a pacientes con pruebas falsas positivas y elevadas probabilidades de poner mayor énfasis en los beneficios pasados por alto al no dar tratamiento a las pruebas con resultados negativos falsos.

MEDIDAS DE PROBABILIDAD DE LA ENFERMEDAD Y REGLA DE BAYES

Por desgracia, no existe la prueba perfecta. Después de que se completa cada prueba, persiste la falta de certeza con respecto al verdadero estado del paciente. La cuantificación de esta falta de certeza residual puede realizarse con la prueba de Bayes, que proporcionó una forma simple de calcular la probabilidad de enfermedad después del resultado de una prueba o la probabilidad después de una prueba a partir de tres parámetros: la probabilidad de la

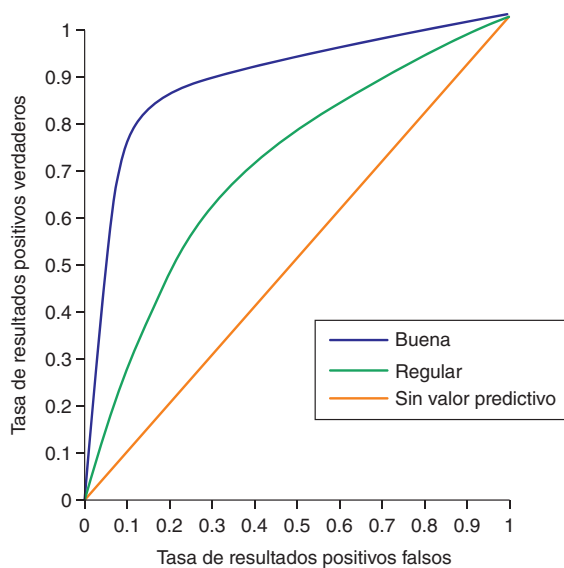


FIGURA 3-1. La curva ROC ilustra las combinaciones que pueden ocurrir entre la mejoría de la sensibilidad de una prueba (detección precisa de pacientes con enfermedad) y mejoría de la especificidad de la prueba (detección precisa de pacientes sin enfermedad) porque el valor de la prueba se define cuando la prueba cambia de “negativa” a “positiva”. Una línea de 45° indica una prueba sin valor predictivo (sensibilidad igual a especificidad con el mismo resultado de la prueba). El área bajo la curva ROC es una medición de la información contenida de la prueba. Así, un área de ROC grande significa incremento de la precisión diagnóstica.

enfermedad antes de la prueba, la sensibilidad de la prueba y la especificidad de la prueba. La probabilidad antes de la prueba es una estimación cuantitativa de la probabilidad del diagnóstico antes de realizar la prueba y suele ser la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, aunque en ocasiones puede ser la incidencia de la enfermedad. Para algunas enfermedades comunes, como la arteriopatía coronaria, los nomogramas y modelos estadísticos generan cálculos de la probabilidad antes de la prueba que toman en consideración los antecedentes, exploración física y resultados de la prueba. La probabilidad después de la prueba (también conocida como valor predictivo de la prueba) es un estado realizado de la probabilidad del diagnóstico, tomando en cuenta la probabilidad antes de la prueba y los resultados de ésta. Para la probabilidad de la enfermedad después de una prueba positiva (valor predictivo positivo), la regla de Bayes se calcula como:

$$\text{Probabilidad después de la prueba} = \frac{\text{Probabilidad antes de la prueba} \times \text{sensibilidad}}{\text{Probabilidad antes de la prueba} \times \text{sensibilidad} + (1 - \text{probabilidad antes de la prueba}) \times \text{tasas de resultados positivos falsos}}$$

Por ejemplo, con una probabilidad antes de la prueba de 0.50 y un resultado positivo en la prueba diagnóstica (sensibilidad de la prueba = 0.90 y especificidad = 0.90):

$$\text{Probabilidad después de la prueba} = \frac{0.50 \times 0.90}{0.50 \times 0.90 + (1 - 0.50) \times 0.10} = 0.90$$

El término *valor predictivo* a menudo se utiliza como sinónimo para la probabilidad después de la prueba. Por desgracia, los médicos a menudo reportan de manera equivocada valores predictivos como mediciones intrínsecas de precisión de una prueba. Los estudios de las pruebas de diagnóstico incrementan la confusión al calcular cifras predictivas con la misma muestra utilizada para medir la sensibilidad y especificidad. Como la probabilidad después de la prueba está en función de la prevalencia de la enfermedad en toda la población estudiada, tales cálculos pueden ser erróneos a menos que la prueba se aplique de manera subsecuente a poblaciones con la misma prevalencia de la enfermedad. Por tales razones, es mejor evitar el término *valor predictivo* en favor de un término más informativo como *probabilidad después de la prueba*, seguido de un resultado de prueba positivo o negativo.

La versión en nomogramas de la regla de Bayes (fig. 3-2) ayuda a que se comprenda desde el punto de vista conceptual cómo se calcula la probabilidad de la enfermedad después de la prueba. En este nomograma, el im-

pacto del resultado de la prueba diagnóstica se resume como la *razón de probabilidad*, que se define como la proporción de probabilidad de un resultado dado (p. ej., “positivo” o “negativo”) en un paciente con enfermedad con la probabilidad del resultado en un paciente sin enfermedad, con lo que se proporciona una medición de que también la prueba diferencia entre aquellos con y sin enfermedad.

Para una prueba positiva, la razón de probabilidad positiva se calcula como la razón de resultados positivos verdaderos/resultados positivos falsos (o sensibilidad/[1 – especificidad]). Por ejemplo, una prueba con sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.90 tiene una razón de probabilidades de 0.90/(1 – 0.90) o 9. Así, para esta prueba hipotética, el resultado “positivo” es nueve veces más probable en un paciente con enfermedad que en un paciente sin ésta. La mayor parte de las pruebas en medicina tienen razones de probabilidad para un resultado positivo entre 1.5 y 20. Mientras más elevada sea la cifra relacionada con la prueba, más sustancial es el incremento en la probabilidad de la enfermedad después de realizada la prueba. Una razón de probabilidades positiva muy elevada (de más de 10) por lo general implica gran especificidad, de forma que una prueba con especificidad muy positiva ayuda a “descartar” la enfermedad. Si la sensibilidad es excelente pero la especificidad no lo es, la razón de probabilidades se reduce de manera sustancial (p. ej., con sensibilidad de 90% y especificidad de 55%, la razón de probabilidades es de 2.0).

Para una prueba negativa, la razón de probabilidades negativas correspondiente es la razón de la tasa de resultados negativos falsos con resultados negativos verdaderos (o [1 – sensibilidad]/especificidad). Mientras más baja sea la cifra de la razón de probabilidades más baja será la probabilidad de la enfermedad después de la prueba. Una razón de probabilidades negativas muy baja (por debajo de 0.10) por lo general implica una gran sensibilidad, de forma que una prueba negativa con sensibilidad elevada ayuda a “descartar” la enfermedad. La prueba hipotética considerada antes con sensibilidad de 0.9 y especificidad de 0.9 tendría una razón de probabilidades para un resultado negativo de (1 – 0.9)/0.9 o 0.11, lo que significa que el resultado negativo se acompaña de una probabilidad de una décima parte en pacientes con enfermedad en comparación con los individuos que no la padecen (o sea, 10 veces más probable en individuos sin enfermedad que en aquellos que la padecen).

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ARTERIOPATÍA CORONARIA

Considérense dos pruebas utilizadas a menudo en el diagnóstico de arteriopatía coronaria; una prueba de esfuerzo en banda sin fin y la prueba de imagen miocárdica con perfusión y tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission CT*) (cap. 270e). Los metaanálisis han demostrado que una respuesta positiva sobre el segmento de CT en la banda sin fin tiene una sensibilidad en promedio de 66% y una especificidad en promedio de 84%, lo que da origen a una razón de probabilidades de 4.1 (0.66/[1 – 0.84]) (consistente con una cifra de discriminación pequeña, pero que se encuentra entre 2 y 5). Para un paciente con una probabilidad de arteriopatía coronaria antes de la prueba, la probabilidad de la enfermedad después de la prueba con un resultado positivo se incrementa en sólo casi 30%. Si un paciente con probabilidad de 80% de arteriopatía coronaria antes de la prueba tiene un resultado positivo, la probabilidad de la enfermedad después de la prueba es de casi 95 por ciento.

Por el contrario, la prueba de perfusión miocárdica con SPECT durante el esfuerzo es más precisa para arteriopatía coronaria. Con fines de simplicidad, asume que el resultado del defecto de perfusión inducido por el esfuerzo y que es reversible tiene sensibilidad y especificidad de 90%, lo que da origen a una razón de probabilidades para una prueba positiva de 9.0 (0.90/[1 – 0.90]) (compatible con capacidad discriminatoria moderada porque se encuentra entre 5 y 10). Para el mismo paciente con probabilidad de 10% antes de la prueba, una prueba positiva incrementa la probabilidad de arteriopatía coronaria a 50% (fig. 3-2). Sin embargo, pese a las diferencias en las probabilidades después de la prueba entre estas dos pruebas (30 en comparación con 50%), la prueba diagnóstica más precisa puede no mejorar la probabilidad diagnóstica lo suficiente para modificar el tratamiento del paciente (p. ej., tomar la decisión de enviar al paciente a cateterismo cardíaco) porque la prueba más precisa ha incrementado sólo ligeramente la certeza de que el paciente no tiene arteriopatía coronaria a una posibilidad de 50/50. En un paciente con probabilidad de 80% antes de la prueba, la prueba SPECT incrementa la probabilidad después de la prueba a 97% (en comparación con 95% para la prueba en banda sin fin). Una vez más, las pruebas más precisas no proporcionan una mejoría suficiente en la confianza después de la realización de la prueba para modificar el tratamiento y ninguna de ambas pruebas ha mejorado mucho lo que se sabía sólo con base en los datos clínicos.

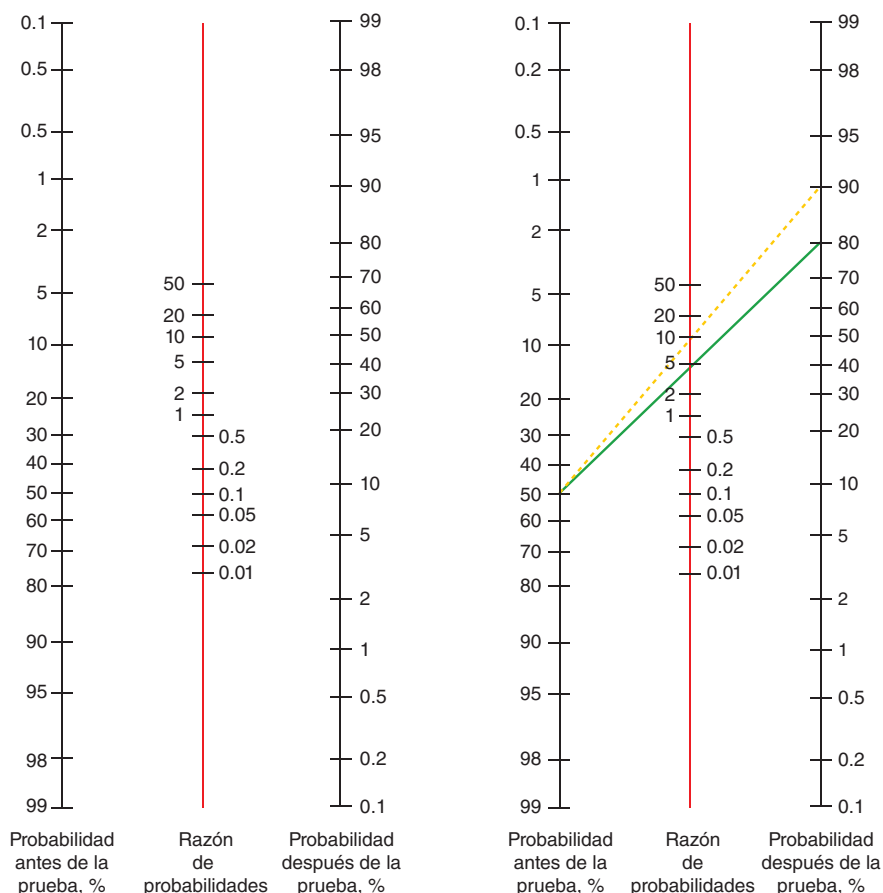


FIGURA 3-2. Versión en nomogramas de la regla de Bayes utilizada para predecir la probabilidad de una enfermedad después de realizada la prueba (*escala del lado derecho*) utilizando la probabilidad de la enfermedad antes de la prueba (*escala del lado izquierdo*) y la razón de probabilidades para una prueba positiva (*escala intermedia*). Véase el texto para información sobre el cálculo de las razones de probabilidad. Para utilizarla, coloque una regla que conecta la probabilidad antes de la prueba con la razón de probabilidades y lea la probabilidad después de haber realizado la prueba. La segunda parte del gráfico ilustra la cifra de una prueba positiva de esfuerzo en banda sin fin (razón de probabilidades de 4, *línea verde*) y un estudio de tomografía por emisión de fotón único contrario (razón de probabilidades de 9, *línea amarilla punteada*) en un paciente con una probabilidad de arteriopatía coronaria de 50%. (Adaptado de Centre for Evidence-Based Medicine: Likelihood ratios. Disponible en la dirección electrónica <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1043>.)

En general, un resultado positivo con una prueba precisa (p. ej., razón de probabilidades positivas de 10) cuando la probabilidad antes de la prueba es baja (p. ej., 20%) no modifica la probabilidad después de la prueba de incrementarse lo suficiente para descartar la enfermedad (p. ej., 80%). En situaciones de detección, las probabilidades antes de la prueba a menudo son particularmente bajas porque los pacientes cursan asintomáticos. En tales casos, la especificidad se vuelve en particular importante. Por ejemplo, para la detección en mujeres que donan sangre por primera vez sin factores de riesgo para VIH, una prueba positiva incrementa la probabilidad de infección por VIH en sólo 67%, pese a una especificidad de 99.995%, porque la prevalencia para ese momento era de 0.01%. Por el contrario, con una probabilidad elevada antes de la prueba, una prueba negativa no descarta la enfermedad de manera adecuada si no tiene la sensibilidad suficiente. Así, la mayor probabilidad diagnóstica después de una prueba ocurre cuando el médico tiene la menor certeza (p. ej., probabilidad antes de la prueba de 30 a 70%). Por ejemplo, si un paciente tiene una probabilidad de arteriopatía coronaria antes de la prueba de 50% una prueba de esfuerzo en banda sin fin modificará la probabilidad después de la prueba a 80% y una prueba de perfusión SPECT de esfuerzo positiva la modificará a 90% (fig. 3-2).

Como se mencionó antes, la regla de Bayes emplea diversas simplificaciones importantes que deben considerarse. En primer lugar, sólo unas cuantas pruebas tienen sólo resultados positivos o negativos y muchas pruebas proporcionan múltiples resultados (p. ej., depresión del segmento ST y duración del ejercicio con la prueba de esfuerzo). Aunque la regla de Bayes puede adaptarse a este formato de resultado de prueba más detallado, también es más complejo desde el punto de vista operativo. De la misma forma, cuando se realizan múltiples pruebas, la probabilidad después de la prueba puede utilizarse como la probabilidad antes de la prueba para interpretar la segunda prueba. Sin embargo, esta simplificación asume independencia condicional (es decir, que el resultado de la primera prueba no afecta la probabilidad del resultado de la segunda prueba) lo que a menudo no es cierto.

Por último, se ha afirmado desde hace mucho tiempo que la sensibilidad y especificidad son parámetros de precisión de la prueba independientes de la prevalencia y muchos textos aún realizan esta afirmación. Ésta es una suposición útil en estadística, aunque es simplista desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, una prueba de esfuerzo en banda sin fin tiene sensibilidad en una población de pacientes con arteriopatía coronaria de un vaso de casi 30%, mientras que la sensibilidad en pacientes con afeción de tres vasos se acerca a 80%. Así, la mejor estimación de la sensibilidad para utilizarla en una decisión en particular puede variar, dependiendo de la gravedad de la enfermedad en la población local. Una población de pacientes hospitalizada, sintomática o referida de otra unidad médica por lo general tiene mayor prevalencia de la enfermedad y, en particular, una mayor prevalencia de enfermedad más avanzada que la población ambulatoria de pacientes. En consecuencia, la sensibilidad de la prueba es más elevada en los pacientes hospitalizados y la especificidad es más alta en pacientes ambulatorios.

MODELOS DE PREDICCIÓN ESTADÍSTICA

La regla de Bayes, que es ilustrativa como se mencionó antes, proporciona una solución simple poco realista a la mayor parte de los problemas que enfrenta el médico. Las predicciones que se basan en modelos estadísticos de múltiples variables pueden atender con precisión estos problemas más complejos al tomar en consideración características específicas del paciente. En particular, estos modelos toman en cuenta de manera explícita múltiples partes de información específica del paciente que posiblemente se sobreponen y que asignan un peso relativo a cada una con base en su contribución singular a la predicción en cuestión. Por ejemplo, un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de arteriopatía coronaria considera todos los factores independientes relevantes obtenidos de la exploración clínica y pruebas diagnósticas así como su importancia, en lugar de los datos limitados que los médicos pueden manejar en su cabeza o con la regla de Bayes. Sin embargo, pese a su fortaleza, los modelos de predicción por lo general son muy complejos desde el punto de vista operativo

CUADRO 3-2 Regla de predicción clínica de Wells para embolia pulmonar

Manifestación clínica	Puntos
Signos clínicos de trombosis venosa profunda	3
El diagnóstico alternativo es menos probable que la embolia pulmonar	3
Frecuencia cardíaca >100 latidos/min	1.5
Inmovilización ≥ 3 días o cirugía en las cuatro semanas previas	1.5
Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer (con tratamiento en los seis meses previos) o tratamiento paliativo	1
Interpretación	
Calificación >6.0	Alta probabilidad
Calificación 2.0 a 6.0	Probabilidad intermedia
Calificación <2.0	Baja probabilidad

para utilizarlos sin una calculadora o computadora (aunque esta limitación podría superarse una vez que la medicina se practique por completo a través de una plataforma computarizada).

A la fecha, sólo unos cuantos modelos de predicción han sido validados de manera apropiada (p. ej., criterios de Wells para la embolia pulmonar) (cuadro 3-2). No puede pasarse por alto la importancia de la validación independiente en una población diferente de la utilizada para desarrollar el modelo. Un modelo de predicción no validado debe ser percibido con el escepticismo apropiado para cualquier nuevo fármaco o dispositivo médico que no ha sido sometido a pruebas clínicas rigurosas.

Cuando los modelos estadísticos se han comparado directamente con médicos expertos, se ha encontrado que son más consistentes, como sería de esperarse, pero no significativamente más precisos. Su mayor promesa puede ser para ayudar a los médicos con menor experiencia en la identificación de pacientes críticos y lograr una mayor precisión en su pronóstico.

HERRAMIENTAS DE APOYO PARA LA TOMA FORMAL DE DECISIONES**SISTEMAS DE APOYO PARA LA TOMA DE DECISIONES**

En los últimos 40 años, se han realizado múltiples intentos para desarrollar sistemas computacionales a fin de ayudar en la toma de decisiones clínicas y en el tratamiento de los pacientes. Esto es atractivo desde el punto de vista conceptual porque las computadoras ofrecen acceso fácil a la gran cantidad de información disponible para el médico hoy en día, la cual puede ser utilizada para apoyar la toma de decisiones, para elaborar predicciones precisas de los resultados y simular el proceso completo de toma de decisiones o al proporcionar un algoritmo como guía. Las predicciones con computadora utilizando modelos bayesianos o de regresión estadística informan una decisión clínica pero en realidad no llegan a una "conclusión" o "recomendación". Los sistemas de inteligencia artificial intentan simular o sustituir el razonamiento del ser humano con un análogo por computadora. A la fecha, tales métodos han logrado éxito limitado. Los recordatorios o los protocolos dirigidos por computadora no realizan predicciones, sino que utilizan algoritmos existentes, como guías de práctica clínica, para guiar la toma de decisiones. Sin embargo, en términos generales los sistemas de apoyo a la toma de decisiones han tenido poco impacto en la práctica. Los sistemas de recordatorio, aunque no se usan ampliamente, han mostrado ser los más promisorios, en particular para corregir la dosificación farmacológica y favorecer el apego a las guías terapéuticas. La lista de verificación, por ejemplo como la que utilizan los pilotos, ha obtenido apoyo reciente como método para evitar o reducir errores.

ANÁLISIS DE DECISIONES

En comparación con los métodos de apoyo antes mencionados para la toma de decisiones, el análisis de decisiones representa un método de prescripción para la toma de decisiones cuando se enfrentan a situaciones de falta de certeza. Su principal aplicación es en la toma de decisiones complejas que involucran riesgo sustancial, en situaciones de falta de certeza notable, compensaciones en los resultados haciendo énfasis en la participación de las preferencias o falta de evidencia por características idiosincrásicas. En la figura 3-3 se muestra un árbol de decisiones como ejemplo para la salud pública con el fin

de valorar estrategias para detectar la infección por VIH. Los individuos infectados que desconocen padecer la enfermedad pueden representar hasta 20 000 nuevos casos de infección por VIH por año en Estados Unidos y casi 40% de los pacientes positivos para VIH progresan a sida un año después del diagnóstico inicial por el retraso en el diagnóstico. La identificación temprana ofrece la oportunidad de evitar la progresión hacia sida a través del recuento de células CD4 y vigilancia de la carga viral y la combinación de tratamiento antirretroviral para reducir la diseminación y mediante la reducción del riesgo por inyecciones o por conductas sexuales.

En el año 2003, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) propusieron que debía incorporarse la prueba universal de VIH a la atención médica estándar de los adultos y, en parte, citarse como un modelo de análisis de decisiones para comparar la detección de VIH con la atención habitual. Asumiendo una prevalencia de 1% de infección por VIH no identificada en la población, la detección sistemática de un grupo de varones y mujeres de 43 años de edad incrementó la esperanza de vida en 5.5 días y costos de por vida de 194 dólares estadounidenses por persona analizada, resultando en un incremento de la razón de rentabilidad para la detección en comparación con la atención habitual de 15078 dólares estadounidenses por año de vida ajustado a la calidad (el costo adicional para la sociedad de incrementar la salud de la población por un año de salud perfecta). Los factores que influyeron en los resultados incluyeron la suposición de la eficacia de la modificación de las conductas sobre la conducta sexual subsiguiente, los beneficios del tratamiento temprano de la infección por VIH y la prevalencia e incidencia de infección por VIH en la población estudiada. Este modelo, que requiere más de 75 datos puntuales separados, proporciona información novedosa para el problema de salud pública en ausencia de estudios clínicos con asignación al azar y ayuda a sopesar los aspectos a favor y en contra de tales recomendaciones de política de salud. Aunque se han desarrollado tales modelos para problemas clínicos selectos, aún debe demostrarse su beneficio y aplicación al tratamiento clínico individual en tiempo real.

DIAGNÓSTICO COMO UN ELEMENTO DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN MÉDICA

La atención médica de alta calidad inicia con un diagnóstico preciso. En fechas recientes se han visualizado los errores diagnósticos de una manera diferente: la percepción antigua era que se originaban por la falta de capacidad suficiente de un médico individual; la nueva percepción es que representan un problema de calidad de la atención relacionada con la seguridad del paciente, que es susceptible de rastreo para detectar las fallas en el sistema de salud. Aún no se sabe si la modificación conceptual ocasionará nuevas formas para mejorar el diagnóstico. A menudo se cita una tasa anual de errores diagnósticos de 10 a 15%, que tal vez cause 40000 muertes en Estados Unidos, pero estas cifras son imprecisas.

Las soluciones para los "errores diagnósticos como un sistema de atender los problemas" se han dirigido a métodos de niveles del sistema, como el apoyo a la toma de decisiones y otras herramientas integradas en los expedientes médicos electrónicos. Se ha propuesto el uso de una lista de verificación como mecanismo para reducir algunos de los errores cognitivos comentados en este capítulo, como el cierre prematuro de la valoración médica. Aunque las listas de verificación han mostrado ser de utilidad en ciertos contextos médicos, como en la sala de operaciones y unidades de cuidados intensivos, aún debe demostrarse su utilidad para evitar errores diagnósticos que ocasionen eventos adversos en el paciente.

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

La medicina clínica se define de manera tradicional como una práctica que combina el conocimiento médico (que incluye la evidencia científica),

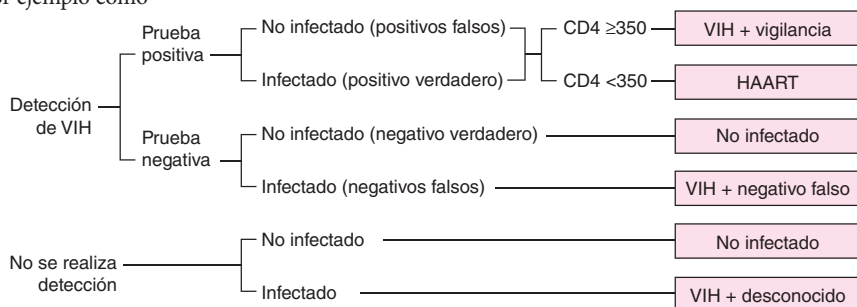


FIGURA 3-3. Estructura básica del modelo de toma de decisiones utilizado para analizar las estrategias para la detección de VIH en la población general. HAART, tratamiento antirretroviral de alta actividad. (Cortesía de G. Sanders, con autorización.)

la intuición y juicio en la atención de pacientes (cap. 1). La medicina basada en evidencias (EBM, *evidence based medicine*) actualiza este concepto al poner mucho mayor énfasis en el proceso por medio del cual los médicos obtienen conocimiento de las investigaciones clínicas más relevantes y actualizadas para determinar si las intervenciones médicas alteran la evolución de la enfermedad y mejoran la duración o la calidad de vida. El significado de practicar EBM se hace más claro a través del análisis de sus cuatro pasos fundamentales:

1. Formular una pregunta de tratamiento que debe responderse.
2. Investigación en las publicaciones médicas y bases de datos electrónicas para datos de investigaciones aplicables.
3. Análisis de la información recopilada con respecto a su validez y relevancia.
4. Integrar esta valoración con el conocimiento sobre aspectos singulares del paciente (lo que incluye preferencias del paciente con respecto a los posibles resultados).

El proceso de búsqueda de publicaciones internacionales y de analizar la calidad y relevancia de los estudios identificados o de consumir bastante tiempo, requiere conocimiento y capacitación que la mayor parte de los médicos no posee. Así, identificar revisiones sistemáticas recientes de problemas en cuestión (cuadro 3-3) puede ofrecer el mejor punto de inicio para las búsquedas de EBM.

En términos generales, las herramientas de EBM enumeradas en el cuadro 3-3 proporcionan acceso a información de investigación en una de dos formas. En primer lugar, los reportes de investigación primaria consisten en investigaciones originales realizadas por pares que son publicadas en revistas médicas y que están disponibles a través de MEDLINE en forma de resumen. Sin embargo, sin capacitación en el uso de MEDLINE, puede ser difícil localizar con rapidez y eficacia reportes en un mar de información irrelevante o citas de poca utilidad y podrían pasarse por alto estudios importantes. La segunda forma, las revisiones sistemáticas, tienen el más alto nivel jerárquico de evidencia porque resumen de manera amplia la evidencia disponible sobre un tema particular hasta cierta fecha. Para evitar sesgos potenciales en la revisión de los artículos, se utilizan estrategias de búsqueda explícitas predefinidas y se utilizan criterios de inclusión y exclusión para encontrar toda la información científica relevante y su grado de calidad. El prototipo para recursos de este tipo son las Cochrane Database of Systematic Reviews. Cuando sea apropiado, los metaanálisis resumen de manera cuantitativa los hallazgos de la revisión sistemática. En las siguientes dos secciones se explican los principales tipos de reportes de investigación clínica disponibles en las publicaciones médicas y el proceso de agregar los datos en metaanálisis.

FUENTES DE EVIDENCIA: ESTUDIOS CLÍNICOS Y REGISTROS

La noción del aprendizaje por observación de los pacientes es tan antigua como la medicina misma. En los últimos 50 años la comprensión de los médicos de cómo convertir la observación simple en evidencia útil ha evolucionado de manera considerable. Hoy en día se reconoce que los reportes de casos, experiencias anecdóticas personales y series de casos de centros médicos pequeños tienen graves limitaciones en cuanto a validez y aplicación general; y aunque pueden generar hipótesis o ser los primeros reportes de efectos adversos, no son de utilidad para formular los estándares moder-

nos de la práctica médica. Las principales herramientas utilizadas para desarrollar evidencia fiable consisten de estudios clínicos con asignación al azar y registros observacionales grandes. Un registro o base de datos por lo general se dirige a una enfermedad o síndrome (p. ej., cáncer, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca), un procedimiento clínico (p. ej., trasplante de médula ósea, revascularización coronaria) o a un proceso administrativo (p. ej., datos de las demandas utilizadas para reembolso de gastos).

Por definición, en los datos observacionales, el investigador no controla la atención del paciente. Los datos observacionales *prospectivos*, reunidos con gran cuidado, pueden lograr un nivel de calidad de evidencia que se acerque al de los estudios clínicos importantes. En el otro extremo del espectro, los datos obtenidos de manera retrospectiva (p. ej., revisión de expedientes) son limitados en forma y contenido a lo que registraron los observadores previos, los cuales podrían no haber incluido los datos específicos de investigación que se buscan, por ejemplo, datos sobre inconformidades sobre la atención médica. La ventaja de los datos observacionales incluye la inclusión de una población más amplia de la que se encuentra en la práctica que típicamente se ve representada en los estudios clínicos, por sus criterios de inclusión y exclusión restrictivos. Además, los datos observacionales proporcionan evidencia primaria para preguntas de investigación cuando no pueden realizarse estudios clínicos con asignación al azar. Por ejemplo, podría ser difícil asignar a las pacientes para realizar pruebas diagnósticas o estrategias terapéuticas que no han sido probadas pero que se aceptan ampliamente en la práctica y que podría ser poco ético asignarlas al azar con base en el género, grupo étnico, estado socioeconómico o país de residencia para asignarlas en forma aleatoria a intervenciones potencialmente peligrosas como tabaquismo o consumo excesivo y deliberado de alimentos para desarrollar obesidad.

Un estudio observacional prospectivo bien realizado de una estrategia terapéutica particular difiere de los estudios clínicos bien realizados con asignación al azar sobre todo por su falta de protección de la selección de sesgo terapéutico. El uso de datos observacionales para comparar estrategias diagnósticas y terapéuticas asume que existe suficiente falta de certeza en la práctica clínica para asegurar que pacientes similares serán tratados de manera diferente por diferentes médicos. De manera abreviada, el análisis supone que existe un elemento aleatorio suficiente en el tratamiento clínico (en el sentido del trastorno más que de un sentido estadístico formal). En tales casos, los modelos estadísticos intentan ajustarse a desequilibrios importantes para “nivelar el campo de juego” de forma que se realice una comparación justa entre las opciones terapéuticas que pueden llevarse a cabo. Cuando el tratamiento claramente no se asigna de manera aleatoria (p. ej., todos los pacientes con CAD de la arteria coronaria izquierda elegibles son enviados para cirugía de derivación coronaria), el problema puede ser confuso (con sesgo) para la corrección estadística y los datos de la observación podrían no proporcionar evidencia fiable.

En términos generales, el uso de grupo testigo se prefiere en gran medida al del grupo testigo histórico. Por ejemplo, la comparación del tratamiento quirúrgico actual de la arteriopatía de la coronaria principal izquierda con pacientes que recibían tratamiento médico por la misma patología durante 1970 (la última ocasión en que los pacientes fueron tratados sólo con fármacos) sería extremadamente confuso porque el “tratamiento médico” ha mejorado sustancialmente en ese intervalo.

Los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo incluyen características de diseño prospectivo cuidadoso de los mejores datos ob-

CUADRO 3-3 Herramientas selectas para encontrar datos de medicina basada en evidencias (EBM)

Nombre	Descripción	Dirección electrónica	Disponibilidad
Revisiones de medicina basada en evidencias	Bases de datos electrónicas amplias que combinan e integran: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	www.ovid.com	Se requiere suscripción. Está disponible a través de bibliotecas en unidades médicas y en otras instituciones
Librería Cochrane	Colección de bases de datos de EBM, lo que incluye The Cochrane Database of Systematic Reviews; artículos completos que revisan temas específicos de salud	www.cochrane.org	Se requiere suscripción. Los resúmenes de las revisiones sistemáticas se encuentran disponibles en línea de forma gratuita. Algunos países han financiado el acceso para todos los residentes de medicina
ACP Journal Club	Colección de resúmenes de estudios originales y revisiones sistemáticas. Se publica de manera trimestral. Están disponibles todos los datos desde 1991 en la página electrónica, con actualizaciones cada año	www.acpj.org	Se requiere suscripción
Clinical Evidence	Directorio actualizado de manera mensual con revisiones concisas de intervenciones clínicas comunes	www.clinicalevidence.com	Se requiere suscripción. Acceso gratuito desde el Reino Unido y países en vías de desarrollo
MEDLINE	Base de datos de la National Library of Medicine con información desde 1966	www.nlm.nih.gov	Gratuito a través de la Internet

servacionales de estudios, pero también incluye el uso de asignación aleatoria para el tratamiento. Este diseño proporciona la mejor protección contra los factores de confusión medidos y no medidos relacionados con el sesgo de selección de tratamiento (un aspecto importante de validez interna). Sin embargo, los estudios clínicos con asignación al azar podrían no tener buena validez externa (aplicación general) si el proceso de reclutamiento en el estudio clínico fue consecuencia de la exclusión de muchos pacientes valorados en la práctica clínica.

Los consumidores de evidencia clínica necesitan estar conscientes de que los estudios clínicos con asignación al azar varían ampliamente en cuanto a su calidad y la posibilidad de ser llevados a la práctica. El proceso de diseño de tales estudios clínicos a menudo conlleva muchos compromisos. Por ejemplo, aquellos diseñados para obtener la aprobación de la *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) para un fármaco o dispositivo en investigación deben satisfacer requerimientos reguladores que pueden ocasionar que la población estudiada y el diseño difiera sustancialmente de lo que los médicos podrían encontrar en la práctica clínica más habitual.

METAANÁLISIS

El prefijo griego *meta* significa algo en una etapa de desarrollo superior o más elevada. Los metaanálisis son la investigación que combina y resume de manera cuantitativa la evidencia disponible. Aunque en ocasiones se utiliza para examinar estudios clínicos sin asignación al azar, los metaanálisis se utilizan más a menudo para resumir todos los estudios clínicos con asignación al azar que examinen un tratamiento en particular. De manera ideal, deberían incluirse e identificarse estudios clínicos no publicados para evitar sesgos de publicación (p. ej., estudios clínicos “con resultados negativos” pasados por alto que podrían no ser publicados). Además, los mejores metaanálisis obtienen y analizan datos individuales del paciente de todos los estudios clínicos más que trabajar sólo con los datos resumidos en los reportes publicados por cada investigación clínica. Sin embargo, ninguno de los metaanálisis publicados proporciona evidencia fiable para un problema en particular, de forma que la metodología debe ser analizada cuidadosamente para asegurar un diseño y análisis apropiados del estudio. El resultado de un metaanálisis bien realizado probablemente sea más persuasivo e incluye al menos varios estudios clínicos con asignación al azar, a gran escala y realizados de manera apropiada. Los metaanálisis pueden ser en particular útiles para detectar beneficios cuando los estudios clínicos individuales no tienen la potencia estadística suficiente (p. ej., los beneficios del tratamiento trombolítico con estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio demostrado por el estudio ISIS-2 publicado en 1988 se hicieron evidentes a inicios del decenio de 1970 a través de metaanálisis). Sin embargo, en los casos en que los estudios clínicos son pequeños o se realizan mal, los metaanálisis no serán percibidos como un remedio para la deficiencia en los datos de los estudios clínicos primarios. Los metaanálisis por lo general se dirigen a resúmenes de mediciones de beneficios relativos de los tratamientos, como razón de probabilidades o riesgo relativo. Los médicos también deben examinar que la reducción absoluta del riesgo (ARR) puede esperar de un tratamiento. Un resumen útil de medición del beneficio absoluto del tratamiento es el número necesario a tratar (NNT, *number needed to treat*) para evitar un evento adverso (p. ej., de muerte, apoplejía). El NNT se obtiene al dividir $1/ARR$. Por ejemplo, si un tratamiento hipotético reduce las tasas de mortalidad en un periodo de vigilancia a cinco años en 33% (beneficio relativo del tratamiento) a partir de una cifra de 12% (grupo testigo) hasta 8% (grupo con tratamiento), la ARR debería ser $12\% - 8\% = 4\%$ y el NNT debería ser de $1/0.04$ o 25. Así, sería necesario tratar a 25 pacientes por cinco años para evitar una muerte. Si el tratamiento hipotético se aplica a población de bajo riesgo, digamos, con una tasa de mortalidad de 6% a cinco años, el tratamiento relativo de 33% reduciría la mortalidad absoluta en 2% (de 6 a 4%) y el NNT para el mismo tratamiento en grupos de bajo riesgo de pacientes podría ser de 50. Aunque no siempre se realiza de manera explícita, las comparaciones de NNT de diferentes estudios deben considerar la duración de la vigilancia utilizada para crear cada cálculo.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

De acuerdo con la definición de 1990 del *Institute of Medicine*, las guías de práctica clínica son “declaraciones desarrolladas de manera sistemática para ayudar a los médicos practicantes y pacientes sobre las tomas de decisiones con respecto a la atención de salud apropiada para circunstancias clínicas específicas”. Esta definición hace énfasis en varias características cruciales del desarrollo de las guías de práctica clínica modernas. En primer lugar, las guías se crean utilizando herramientas de EBM. En particular, el centro del proceso de desarrollo es una búsqueda sistemática en publicaciones médicas, seguida de una revisión de las publicaciones médicas realizadas por pares. En segundo lugar, las guías por lo general se diri-

gen a un trastorno clínico (p. ej., diabetes en adultos, angina de pecho estable) o a una intervención de salud (p. ej., detección de cáncer). En tercer lugar, el objetivo primario de las guías es mejorar la calidad de la atención médica al identificar prácticas de salud que podrían implementarse de manera sistemática, con base en evidencia de alta calidad y con proporción elevada de riesgo/beneficio para las intervenciones. Las guías tienen por objeto “colaborar” en el proceso de toma de decisiones, no para definir de manera explícita qué decisiones deben tomarse en una situación en particular, en parte porque la evidencia por sí misma nunca es suficiente para la toma de decisiones clínicas (p. ej., decidir intubar a un paciente y administrar antibióticos por neumonía en individuos con enfermedad terminal, en individuos con demencia o en una mujer sana de 30 años de edad).

Las guías son documentos narrativos elaborados por un grupo de expertos cuya composición con frecuencia es determinada por organizaciones profesionales interesadas. Estos grupos de expertos varían en el grado en el cual representan a todos los grupos de interés relevantes. Las guías de práctica clínica consisten de un grupo de recomendaciones específicas de tratamiento, un resumen de indicaciones de la calidad y cantidad de evidencia que apoye cada recomendación y la valoración de la proporción de riesgo/beneficio de las recomendaciones, así como un análisis de las mismas. Muchas de las recomendaciones simplemente reflejan el consenso de los expertos que participaron en la elaboración de la guía, que carece de evidencia basada en publicaciones médicas. El paso final en una elaboración de guías de práctica clínica es la revisión por pares, seguida por una revisión final en respuesta a las críticas obtenidas. Para mejorar la fiabilidad y confianza de las guías, el *Institute of Medicine* ha elaborado recomendaciones metodológicas para el desarrollo de guías.

Las guías tienen vinculación estrecha con el proceso de mejora de la calidad en la medicina a través de la identificación de las mejores prácticas con base en evidencia. Tales prácticas pueden utilizarse como indicadores de calidad. Los ejemplos incluyen la proporción de pacientes con infarto agudo del miocardio que reciben ácido acetilsalicílico hasta la hospitalización y la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca que tuvieron reducción de la fracción de expulsión cuando fueron tratados con inhibidores de la ACE.

CONCLUSIONES

En espera de EBM, es tentador pensar que todas las decisiones difíciles a las cuales se enfrentan los médicos pronto se resolverán y que se incluirán en las guías de práctica clínica y en recordatorios por computadora. Sin embargo, la EBM proporciona al médico un grupo de herramientas ideales con las cuales tratar al paciente. Además, incluso con tal evidencia, siempre vale la pena recordar que la respuesta al tratamiento del paciente “promedio” que se presenta en los resúmenes de los resultados de los estudios clínicos podría no ser lo que se esperara para un paciente específico que se encuentre frente al médico en una clínica u hospital. Además, los metaanálisis no pueden generar evidencia cuando no existen estudios clínicos adecuados con asignación al azar y la mayor parte de lo que los médicos enfrentan en su práctica cotidiana nunca será analizado a través de estudios clínicos con asignación al azar. Para un futuro previsible, una habilidad de razonamiento clínico excelente, la experiencia complementada con herramientas cuantitativas bien diseñadas y la consideración de la utilidad de las preferencias individuales del paciente en la atención a la salud serán aspectos de importancia fundamental en la práctica de la medicina clínica.

4

Detección y prevención de enfermedades

Katrina Armstrong, Gary J. Martin

Uno de los objetivos principales de la atención a la salud es prevenir la enfermedad o detectarla en etapas lo suficientemente tempranas de forma que la intervención sea más eficaz. En los últimos 50 años se han realizado notables progresos hacia este objetivo. Están disponibles pruebas de detección para muchas enfermedades comunes, lo que incluye pruebas bioquímicas (p. ej., colesterol, glucosa), pruebas fisiológicas (p. ej., medición de la presión arterial, curvas de crecimiento), estudios radiológicos (p. ej., mastografía, densitometría ósea) y pruebas citológicas (p. ej., estudio de Papanicolaou). Las intervenciones preventivas eficaces han ocasionado una reducción notable en la mortalidad por muchas enfermedades, sobre

todo en aquellas de tipo infeccioso. Las medidas preventivas incluyen el asesoramiento con respecto a las conductas de riesgo, vacunaciones, fármacos y en situaciones poco comunes, intervenciones quirúrgicas. Los servicios preventivos (que realizan pruebas de detección, intervenciones preventivas, asesoramiento) son diferentes de otras intervenciones médicas porque se aplican de manera proactiva a individuos sanos en lugar de utilizarse en respuesta a un síntoma, signo o a un diagnóstico. Así, la decisión de recomendar pruebas de detección o intervenciones preventivas requiere de evidencia particularmente amplia de que las pruebas e intervenciones son prácticas y eficaces.



Como las estrategias poblacionales de detección y prevención deben tener un riesgo extremadamente bajo y una razón aceptable de beneficios/riesgo, la capacidad de dirigir dichas pruebas a individuos que con mayor probabilidad desarrollaron enfermedad podría permitir la aplicación de métodos potencialmente más amplios, con mayor eficacia. A la fecha, existen varios tipos de datos que predicen la incidencia de la enfermedad en un individuo asintomático. Asimismo, los datos del genoma humano han recibido la mayor atención, al menos en parte porque las mutaciones en los genes de alta penetrancia tienen implicaciones notables para la atención preventiva (cap. 84). Las mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, los dos principales genes de susceptibilidad para el cáncer mamario identificados hasta la fecha, tienen un incremento significativo en el riesgo de cáncer mamario y ovárico (de cinco a 20 veces). Las recomendaciones para detección y prevención incluyen ooforectomía profiláctica y resonancia magnética nuclear de mama, pero ambos procedimientos se consideran como causantes de lesión para las mujeres con riesgo promedio de cáncer. Algunas mujeres optan por la mastectomía profiláctica para reducir de manera espectacular su riesgo de cáncer mamario. Aunque la proporción de enfermedad común explicada por genes de alta penetrancia parece ser relativamente pequeña (5 a 10% de la mayor parte de las enfermedades), las mutaciones son poco comunes cuando tienen relación con genes de penetrancia moderada y con variantes de genes de baja penetrancia, lo que también contribuye a la predicción del riesgo de la enfermedad. El advenimiento de la secuenciación del exoma/genoma completo puede acelerar la diseminación de estas pruebas a la práctica clínica y transformar la aplicación de la medicina preventiva.

Otras formas de datos genómicos también tienen el potencial de proporcionar información pronóstica importante, lo que incluye la proteómica y la metabolómica. Éstos son campos que se encuentran en etapas tempranas del desarrollo y que aún no se han incluido en la práctica clínica. Los estudios de imagen y otros datos clínicos también pueden integrarse al modelo de estratificación del riesgo, conforme se incrementa la evidencia con respecto a la capacidad predictiva de esta información y la factibilidad de su recolección. Todos estos datos también pueden ser útiles para predecir el riesgo de lesiones por la detección o prevención, como el riesgo de una mamografía con un resultado positivo falso. Hasta el grado en que esta información pueda incorporarse en la detección personalizada y estrategias de prevención, también podría mejorarse su aplicación y eficiencia.

Además de los avances en la predicción del riesgo, existen otros factores que probablemente favorecerán la importancia de la detección y prevención en el futuro cercano. Se han desarrollado nuevas modalidades de imagen que prometen la detección de cambios a niveles celulares y subcelulares, lo que incrementa en gran medida la probabilidad de detección temprana con mejoría de los resultados. La comprensión rápida y creciente de las vías biológicas subyacentes al inicio y progresión de muchas enfermedades comunes tienen la posibilidad de transformar el desarrollo de intervenciones preventivas, lo que incluye a la quimioprevención. Además, la detección y prevención ofrece la promesa de mejorar la salud y reducir los costos del tratamiento de las enfermedades, un aspecto que ha ganado la atención nacional con el crecimiento continuo de los costos en los servicios de salud.

En este capítulo se revisan los principios básicos de detección y prevención en la atención médica primaria. Las recomendaciones para trastornos específicos, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer se presentan en los capítulos dedicados a dichos temas.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA DETECCIÓN

Los principios básicos de detección de enfermedades en la población fueron publicados por la Organización Mundial de la Salud en 1968 (cuadro 4-1).

En términos generales, la detección es más eficaz cuando se aplica a enfermedades relativamente comunes que representan la mayor carga de la enfermedad (cuadro 4-2). Las cinco principales causas de mortalidad en Estados Unidos son cardiopatías, neoplasias malignas, accidentes, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva cróni-

CUADRO 4-1 Principios de la detección

- La enfermedad debe ser un problema de salud importante
- Debe existir un tratamiento para la enfermedad
- Debe contarse con instalaciones para el diagnóstico y tratamiento
- Debe existir una etapa latente de la enfermedad
- Debe existir una prueba o examen para detectar la enfermedad
- La prueba debe ser aceptable para la población
- La evolución de la enfermedad debe comprenderse de manera adecuada
- Debe existir una política sobre los pacientes a los que se debe tratar
- El costo de encontrar un caso debe equilibrarse con el gasto médico total

ca. Así, muchas estrategias de detección se dirigen a estas enfermedades. Desde una perspectiva de salud global, tales trastornos son prioridades, pero el paludismo, desnutrición, sida, tuberculosis y violencia también representan una carga significativa de enfermedades (cap. 2).



Contar con un tratamiento eficaz para las enfermedades en etapas tempranas ha demostrado ser difícil para algunos trastornos comunes. Por ejemplo, aunque la enfermedad de Alzheimer es la sexta causa de muerte en Estados Unidos, no existen tratamientos curativos y no hay evidencia de que el tratamiento temprano mejore los resultados. La falta de centros para el diagnóstico y tratamiento constituye un reto particular para los países en vías de desarrollo, los cuales pueden cambiar las estrategias de detección, lo que comprende el desarrollo de métodos para “valorar y tratar” como los utilizados para la detección de cáncer cervicouterino en algunos países. Un periodo de latencia largo con la fase preclínica al momento de iniciar el tratamiento temprano incrementa la posibilidad de curación, un dato que es una característica distintiva de muchos cánceres; por ejemplo, la polipectomía evita la progresión a cáncer de colon. De la misma forma, la identificación temprana de hipertensión o hiperlipidemia permite las intervenciones terapéuticas que reducen el riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Por el contrario, la detección de cáncer pulmonar ha demostrado ser más difícil porque la mayor parte de los tumores no son curables en el momento en que se detectan con radiografía de tórax. Sin embargo, la duración de la fase preclínica también depende del nivel de resolución de las pruebas de detección y esta situación ha cambiado con el desarrollo de la tomografía computarizada (CT). La CT torácica con dosis bajas de radiación permite detectar tumores en etapas más tempranas y en fechas recientes se demostró que reduce la mortalidad por cáncer pulmonar en 20% en individuos con antecedente de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año. El breve intervalo entre la capacidad para detectar la enfermedad con pruebas de detección y el desarrollo de la enfermedad incurable también contribuye a la limitada eficacia de la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer mamario en mujeres premenopáusicas. De la misma forma, la detección temprana de cáncer de próstata podría no ocasionar diferencia en las tasas de mortalidad, porque la enfermedad a menudo es de lenta evolución y otras enfermedades, como la arteriopatía coronaria, finalmente podrían causar la muerte (cap. 100). Esta falta de certeza con respecto a la evolución natural también se refleja en la controversia con respecto al tratamiento del cáncer prostático lo que contribuye más a la dificultad para la detección de esta enfermedad. Por último, los programas de detección pueden representar costos económicos significativos, que deben considerarse en el contexto de los recursos disponibles y estrategias alternativas para la mejoría de los resultados para la salud.

MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD

Como las intervenciones de detección y prevención se recomiendan para individuos asintomáticos, se mantienen elevados estándares para demostrar una relación favorable de riesgo/beneficio antes de su implementación. En términos generales, para demostrar la eficacia de las pruebas de detección e intervenciones preventivas, se aplican los principios de la medicina basada en evidencias, donde el método ideal son los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo (RCT, *randomized controlled trials*) con resultados de mortalidad. Sin embargo, como a menudo no es factible rea-

CUADRO 4-2 Riesgo acumulado de por vida

Cáncer de mama para la mujer	10%
Cáncer de colon	6%
Cáncer cervicouterino para mujeres ^a	2%
Violencia intrafamiliar para mujeres	Hasta 15%
Fractura de cadera para mujeres caucásicas	16%

^a Asumiendo una población no sometida a detección.

lizar RCT, se han utilizado estudios observacionales, como los diseños de caso/testigo, para valorar la eficacia de algunas intervenciones, como la detección de cáncer colorrectal. Para algunas estrategias, como la detección de cáncer cervicouterino, los únicos datos disponibles son las observaciones ecológicas que demuestran una reducción notable en la mortalidad.

Sin importar el diseño del estudio utilizado para valorar la eficacia de la detección, es fundamental que la incidencia o mortalidad por enfermedad sea el objetivo de valoración principal, más que la duración de la supervivencia con enfermedad. Esto es un factor importante porque los sesgos por el tiempo y por la duración pueden crear la apariencia de mejoría en la supervivencia con enfermedad por una prueba de detección, cuando en realidad no existe un efecto. El sesgo por el tiempo ocurre porque los métodos de detección identifican un caso antes de lo que se presentaría clínicamente, con lo que se crea la percepción de que el paciente vive más después del diagnóstico simplemente al modificar la fecha de diagnóstico a una etapa más temprana en comparación con la fecha en que ocurre una muerte tardía. El sesgo por el tiempo ocurre porque la detección tiene más probabilidades de identificar una enfermedad de progresión lenta que enfermedad rápidamente progresiva. Así, con un periodo fijo, la población sometida a detección tendrá una mayor proporción de casos de progresión lenta, lo que favorecerá la sensación de haber mejorado la supervivencia por la enfermedad en comparación con la población no sometida a detección.

Se utilizan diferentes puntos de valoración para conocer los posibles beneficios por la detección y por las intervenciones preventivas.

1. *Impacto absoluto y relativo de la detección en la incidencia de la enfermedad o en la mortalidad.* La diferencia absoluta en la incidencia de enfermedad o en la mortalidad entre los grupos con y sin detección permite la comparación de los beneficios mediante los servicios preventivos. Un metaanálisis llevado a cabo en Suecia con mamografías (en mujeres de 40 a 70 años) encontró que aproximadamente 1.2 menos mujeres por 100 000 habitantes fallecería por cáncer mamario si se realizaba la detección a lo largo de un periodo de 12 años. En comparación, se evitarían tres defunciones por 100 000 habitantes por cáncer de colon en una población (con edades entre 50 y 75 años) sometida a detección con prueba de sangre oculta en heces a lo largo de un periodo de 13 años. Con base en este análisis, la detección del cáncer de colon hoy en día salva más vidas de mujeres que la mamografía. Sin embargo, el impacto relativo de la detección de sangre oculta en heces (reducción de 30% en las muertes por cáncer de colon) es similar al impacto relativo de la mamografía (reducción de 14 a 32% en la muerte por cáncer mamario), lo que hace énfasis en la importancia de las comparaciones absolutas y relativas.
2. *El número de sujetos sometidos a detección para prevenir una enfermedad o la muerte en un individuo.* El inverso de la diferencia absoluta en la mortalidad es el número de sujetos que deberían ser sometidos a detección o recibir intervenciones preventivas para evitar una defunción. Por ejemplo, debe realizarse detección en 731 mujeres de 65 a 69 años con absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA) y debe brindarse el tratamiento apropiado para prevenir una fractura de cadera por osteoporosis.
3. *Incremento de la esperanza de vida para la población.* El incremento pronosticado en la esperanza de vida para varias detecciones e intervenciones preventivas se muestra en el **cuadro 4-3**. Cabe hacer notar que el aumento en la esperanza de vida es un promedio que se aplica a la población, no a un individuo. En realidad, la mayor parte de la población no obtiene beneficios por las pruebas de detección o intervenciones preventivas. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes obtendrá grandes beneficios. Por ejemplo, el estudio de Papanicolaou no beneficia a 98% de las mujeres que nunca habrían desarrollado cáncer cervicouterino. Sin embargo, para 2% que desarrollará cáncer cervicouterino, el estudio de Papanicolaou añade hasta 25 años a sus vidas. Algunos estudios sugieren que un objetivo razonable es el incremento de un mes en la esperanza de vida para una población con base en las estrategias de detección o prevención.

VALORACIÓN DE LOS RIESGOS DE LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN

Al igual que con la mayor parte de los aspectos de la atención médica, la detección e intervenciones preventivas también se acompañan de la posibilidad de resultados adversos. Tales resultados adversos incluyen efectos secundarios por los fármacos preventivos y vacunas, pruebas de detección con resultados positivos falsos, diagnóstico excesivo de enfermedades por pruebas de detección, ansiedad, exposición a radiación por algunas pruebas de detección, molestias con algunas intervenciones y pruebas de detección. Los riesgos de los efectos secundarios por los medicamentos preventivos es simi-

CUADRO 4-3 Incremento promedio estimado en la esperanza de vida para una población

Intervención de detección o prevención	Incremento promedio
Mamografía:	
Mujeres de 40 a 50 años	0-5 días
Mujeres de 50 a 70 años	Un mes
Estudio de Papanicolaou en mujeres de 18 a 65 años	Dos a tres meses
Interrumpir el tabaquismo en un adulto de 35 años	Tres a cinco años
Iniciar ejercicio regular para un varón de 40 años de edad (30 minutos, tres veces por semana)	Nueve meses a dos años

lar al uso de fármacos con fines terapéuticos y son sometidos a procesos de aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA). Los efectos secundarios por las vacunas recomendadas a la fecha se limitan principalmente a molestias y reacciones inmunitarias menores. Sin embargo, la preocupación con respecto a las asociaciones entre las vacunas y efectos secundarios graves continúa limitando la aceptación de elegir muchas vacunas pese a la falta de datos que sustenten la naturaleza causal de estas asociaciones.

La posibilidad de pruebas positivas falsas ocurre con casi todas las pruebas de detección, aunque la definición de lo que constituye una prueba positiva falsa con frecuencia varía dependiendo de la situación. Para algunas pruebas, como la mamografía de detección y la CT de tórax de detección, ocurre un resultado positivo falso cuando se identifica una anomalía que no es maligna, lo que requiere de biopsia diagnóstica o vigilancia a corto plazo. Para otras pruebas, como el estudio de Papanicolaou, ocurre un resultado positivo falso porque la prueba identifica una amplia variedad de estados potencialmente premalignos, con sólo un pequeño porcentaje de lesiones que progresan a cáncer invasivo. Este riesgo tiene relación estrecha con la posibilidad de sobrediagnóstico, en la cual la prueba de detección identifica enfermedades que no podrían haberse presentado clínicamente a lo largo de la vida del paciente. La valoración del riesgo de sobrediagnóstico por pruebas de detección es muy difícil dada la necesidad de vigilancia a largo plazo de una población no sometida a detección con el fin de establecer la verdadera incidencia de enfermedad con el paso del tiempo. Estimaciones recientes sugieren que hasta un 15 a un 25% de los cánceres mamaros identificados por mamografía de detección y un 15 a un 37% de los cánceres de próstata identificados con antígeno prostático específico nunca se habrían manifestado clínicamente. Las pruebas de detección también tienen la posibilidad de crear ansiedad innecesaria, en particular en combinación con resultados positivos falsos. Aunque varios estudios han documentado el incremento de la ansiedad a lo largo del proceso de detección, pocos datos sugieren que esta ansiedad tenga consecuencias adversas a largo plazo, lo que incluye las conductas en detecciones subsiguientes. Las pruebas de detección que incluyen radiación (p. ej., mamografía, CT de tórax) añaden exposición acumulada de radiación para el paciente estudiado. La cantidad absoluta de radiación es muy pequeña para esta prueba, pero aún debe establecerse el impacto general de exposiciones repetidas de múltiples orígenes. Algunas intervenciones preventivas (p. ej., vacunas) y pruebas de detección (p. ej., mamografía) suelen ocasionar molestias al momento de la administración, pero existe poca evidencia de consecuencias a largo plazo.

SOPESANDO LOS RIESGOS Y BENEFICIOS

La decisión de implementar detecciones y estrategias preventivas poblacionales requiere sopesar los beneficios y riesgos, lo que incluye el impacto económico de la estrategia. Los costos incluyen no sólo los gastos por la intervención en sí misma, sino también el tiempo destinado al trabajo, los costos consecuencia de resultados positivos falsos o de eventos adversos y los riesgos potenciales. La rentabilidad típicamente se valora al calcular el costo por año de vida salvado, con ajustes para el impacto en la calidad de vida de diferentes intervenciones y estados patológicos (p. ej., calidad de vida ajustada por años). Por lo general se considera rentable una estrategia que tiene un costo inferior a 50 000 a 100 000 dólares estadounidenses por año de vida salvado ajustado para la calidad de vida (**cap. 3**).

La *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) es un grupo independiente de expertos en atención preventiva que proporciona recomendaciones basadas en evidencias para la detección y estrategias de prevención con base en la valoración de la proporción entre el riesgo y beneficios (**cuadros 4-4 y 4-5**). Como existen varias organizaciones que proporcionan recomendaciones para servicios preventivos, los acuerdos entre las organizaciones varían entre los diferentes servicios. Por ejemplo, todos los grupos de expertos apoyan la detección para la hiperlipidemia y cáncer colorrectal, mientras que existe menor consenso para la detección de cáncer mamario

CUADRO 4-4 Pruebas de detección recomendadas por la U.S. Preventive Services Task Force para adultos con riesgo promedio

Enfermedad	Prueba	Población	Frecuencia	Capítulo
Aneurisma de aorta abdominal	Ecografía	Varones de 65 a 75 años de edad que han fumado en algún momento de su vida	Una vez	
Consumo inapropiado de alcohol	Prueba para la identificación de trastornos en el consumo de alcohol	>18 años	Desconocida	467
Cáncer mamario	Mastografía con o sin exploración clínica de la mama	Mujeres de 50 a 75 años	Cada dos años	
Cáncer cervicouterino	Estudio de Papanicolaou	Mujeres de 21 a 65 años	Cada tres años	100
	Estudio de Papanicolaou y prueba para HPV	Mujeres de 30 a 65 años	Cada cinco años si la prueba de HPV es negativa	
Clamidia/gonorrea	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en orina o en muestra cervicouterina	Mujeres con vida sexual activa <25 años	Desconocida	213
Cáncer colorrectal	Sangre oculta en heces	50 a 75	Cada año	100, 110
	Sigmoidoscopia	50 a 75	Cada cinco años	
	Colonoscopia	50 a 75	Cada 10 años	
Depresión	Cuestionario de detección	Todos los adultos	Periódico	
Diabetes	Glucosa en ayuno	Adultos con hipertensión	Cada tres años	417
Hepatitis C	Anticuerpos contra HCV seguido de prueba confirmatoria con PCR	Adultos nacidos entre 1945 y 1965	Una vez	
VIH	Inmunoanálisis reactivo o prueba rápida de VIH seguida de prueba confirmatoria	15 a 65	Una vez	
Hiperlipidemia	Colesterol	Varones >35	Cada cinco años	291e
		Mujeres >45	Cada cinco años	
Hipertensión	Presión arterial	Todos los adultos	Periódicamente	298
Violencia intrafamiliar	Cuestionario de detección	Mujeres en edad fértil	Desconocido	
Obesidad	Índice de masa corporal	Todos los adultos	Desconocido	
Osteoporosis	DEXA	Mujeres >65 o >60 con factores de riesgo	Desconocido	425

Abreviaturas: DEXA, absorciometría radiográfica con doble energía; HCV, virus de la hepatitis C; HPV, virus del papiloma humano; PCR, reacción en cadena de polimerasa.

Fuente: Adaptado de U.S. Preventive Services Task Force 2013. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm>

en mujeres en la quinta década de la vida y casi no existe consenso para la detección del cáncer de próstata. Como las guías se actualizan periódicamente, las diferencias entre los grupos de recomendación también reflejan los datos que estaban disponibles cuando se publicaron las guías. Por ejemplo, múltiples organizaciones han publicado en fecha reciente recomendaciones que apoyan la detección de cáncer pulmonar en individuos con tabaquismo intenso, con base en los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST) publicados en 2011, mientras que en la USPSTF no se revisó la detección de cáncer pulmonar sino hasta el año 2014.

Para muchas pruebas de detección e intervenciones preventivas, el equilibrio entre los beneficios y daños puede ser incierto para la población promedio en riesgo, pero es más favorable para individuos con elevado riesgo de la enfermedad. Aunque la edad es el factor de riesgo utilizado más a

menudo para determinar las recomendaciones de detección y prevención, la USPSTF también recomienda algunas pruebas de detección en poblaciones con otros factores de riesgo para la enfermedad (p. ej., sífilis). Además, tener un riesgo elevado para la enfermedad a menudo apoya el inicio de la detección en edades más tempranas de las recomendadas para la población general en riesgo. Por ejemplo, cuando hay antecedentes familiares de cáncer de colon, es prudente iniciar la detección 10 años antes de la edad a la cual el miembro más joven de la familia fue diagnosticado con cáncer.

El consentimiento informado es importante para todos los aspectos de la atención médica, y la toma de decisiones compartidas puede ser en particular importante para decidir sobre los servicios preventivos cuando la relación riesgo/beneficio es incierta para una población específica. Por ejemplo, muchos grupos de expertos, lo que incluye a la USPSTF, reco-

CUADRO 4-5 Intervenciones preventivas recomendadas para adultos con riesgo promedio

Intervención	Prueba	Población	Frecuencia	Capítulo
Vacunación en adultos				148, 149
Tétanos-difteria		>18 años	Cada 10 años	
Varicela		Sólo susceptibles como >18	Dos dosis	
Sarampión-parotiditis-rubeola		Mujeres en edad fértil	Una dosis	
Neumocócica		>65	Una dosis	
Gripe		>50	Cada año	
Virus del papiloma humano		Varones >21 Mujeres >26	Si no se administró previamente	
Herpes zóster		>60	Una vez	
Quimioprevención				
Ácido acetilsalicílico	Enfermedades cardiovasculares	Varones de 45 a 79 Mujeres de 55 a 79		
Ácido fólico	Efectos en el tubo neural en recién nacidos	Mujeres que planifican un embarazo o que se encuentran en edad fértil		
Tamoxifeno/raloxifeno	Cáncer mamario	Mujeres con alto riesgo de cáncer mamario		
Vitamina D	Fracturas/caídas	>65 años con incremento en el riesgo para recaídas		

miendan una revisión personalizada sobre la detección de cáncer de próstata, porque el proceso de toma de decisiones es complejo y depende en gran medida de aspectos personales. Algunos varones pueden rechazar la detección, mientras que otros pueden estar más dispuestos a aceptar los riesgos de una estrategia de detección temprana. Análisis recientes sugieren que para muchos varones sería mejor no realizar la detección de cáncer de próstata, porque esperar podría considerarse la estrategia preferida cuando se consideran los años de vida ajustados a la calidad de vida. Otro ejemplo de toma de decisiones compartidas involucra la elección de las técnicas para detección de cáncer de colon (**cap. 100**). En estudios con grupo testigo, el uso anual de la prueba de sangre oculta en heces reduce las defunciones por cáncer de colon en 15 a 30%. La sigmoidoscopia flexible reduce las muertes por cáncer de colon en casi 60%. La colonoscopia ofrece los mismos beneficios o incluso mayores en comparación con la sigmoidoscopia flexible, pero su uso representa costos y riesgos adicionales. Los procedimientos de detección no se han comparado directamente en las mismas poblaciones, pero el costo calculado para la sociedad es similar: 10 000 a 25 000 dólares estadounidenses por año de vida salvado. Así, aunque un paciente podría preferir la facilidad de la preparación, el consumo de menor tiempo y los riesgos más bajos de la sigmoidoscopia flexible, otros podrían preferir la sedación y la colonoscopia completa.

ASESORAMIENTO SOBRE CONDUCTAS SALUDABLES

Al considerar el impacto de los servicios preventivos, es importante reconocer que el consumo de tabaco y alcohol, la dieta y el ejercicio constituyen la mayor parte de los factores que influyen en las muertes susceptibles de prevención en los países desarrollados. Quizá la medida sanitaria preventiva más importante es ayudar a los pacientes a evitar el tabaquismo (**cap. 470**). Sin embargo los esfuerzos en estas áreas a menudo involucran cambios de conducta (p. ej., pérdida de peso, ejercicio, cinturones de seguridad para automóviles) o el tratamiento de adicciones (p. ej., consumo de tabaco y alcohol) que a menudo son resistentes a las intervenciones. Aunque éstos son problemas difíciles, la evidencia apoya fuertemente la participación del asesoramiento por el personal sanitario (**cuadro 4-6**) para efectuar cambios conductuales para la salud. Las campañas educativas, cambios en las políticas públicas e intervenciones comunitarias han demostrado ser partes importantes de la estrategia para corregir esos factores en algunas situaciones. Aunque la USPSTF se ha encontrado que la evidencia fue concluyente para recomendar un grupo relativamente pequeño de actividades de asesoramiento, la asesoría en áreas como la actividad física y prevención de lesiones (lo que incluye el uso de cinturones de seguridad en automóviles y el uso de cascos de seguridad al conducir bicicletas y motocicletas) se han vuelto parte de sistemática de la práctica de la atención preventiva.

IMPLEMENTACIÓN DE LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES Y DETECCIÓN

La implementación de la prevención de enfermedades y estrategias de detección en la práctica es muy difícil. Varias técnicas pueden ayudar a los

CUADRO 4-6 Asesoramiento preventivo recomendado por la USPSTF

Tema	Capítulo de referencia
Consumo de alcohol y drogas	467, 468e
Asesoramiento genético para pruebas de <i>BRCA1/2</i> en mujeres con incremento en el riesgo por mutaciones nocivas	
Nutrición y dieta	
Infecciones de transmisión sexual	163, 226
Exposición al sol	75
Consumo de tabaco	470

médicos para suministrar estos servicios. Un expediente electrónico configurado de manera apropiada puede registrar recordatorios que faciliten al médico seguir y satisfacer las guías. Algunos sistemas proporcionan a los pacientes acceso seguro a sus registros médicos, proporcionando mecanismos adicionales para incrementar el apego a la detección sistemática. Los sistemas que proporcionan enfermeras y otro personal con órdenes permanentes son eficaces para la prevención del tabaquismo y las inmunizaciones. La *Agency for Healthcare Research and Quality* y los *Centers for Disease Control and Prevention* han desarrollado diagramas y herramientas electrónicas como parte de su programa “Put Prevention into Practice” (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tools.htm>). Muchas de estas herramientas utilizan categorías de edades para guiar la implementación. Las recomendaciones específicas para detección y asesoramiento con base en la edad se resumen en el **cuadro 4-7**.

Muchos pacientes acuden al médico para atención continua de enfermedades crónicas y esta visita proporciona una oportunidad para incluir “medidas preventivas” para otros problemas de salud. Por ejemplo, una paciente que acude para tratamiento de hipertensión o diabetes puede ser incluida en los programas de detección de cáncer de mama en una de sus consultas y para revisar la detección de cáncer de colon en la siguiente consulta. Otro paciente podría responder de manera más favorable a una consulta claramente definida que atiende a todas las intervenciones relevantes de detección y prevención. Por la edad o por enfermedades asociadas, podría ser apropiado para algunos pacientes abandonar ciertas actividades de prevención y detección, aunque existen pocos datos de cuándo evitar estos servicios. Para muchas pruebas de detección, los beneficios de ésta no se hacen evidentes hasta después de cinco a 10 años de periodo de vigilancia y por lo general hay pocos datos que apoyen la detección continua para la mayor parte de las enfermedades después de los 75 años. Además, para pacientes con enfermedades avanzadas y esperanza limitada de vida, existen beneficios considerables sobre modificar los procedimientos de detección para enfermedades e intervenciones que con mayor probabilidad podrían afectar la calidad y duración de vida.

CUADRO 4-7 Mortalidad por causas específicas para la edad y acciones preventivas correspondientes

Grupo de edad	Causas principales de mortalidad específicas para la edad	Detección y medidas preventivas a considerar para cada población específica
15 a 24 años	<ol style="list-style-type: none"> Accidente Homicidio Suicidio Cáncer Cardiopatía 	<ul style="list-style-type: none"> Asesoramiento sobre el uso sistemático de cinturones de seguridad, cascos al utilizar bicicletas/motocicletas/ATV (1) Asesoramiento sobre dieta y ejercicio (5) Analizar los riesgos del consumo de alcohol mientras se conducen vehículos, al nadar, al emplear botes (1) Valorar y actualizar el estado de vacunación (tétanos, difteria, hepatitis B, MMR, rubeola, varicela, meningitis, HPV) Interrogar sobre el uso de armas de fuego, posesión de las mismas o ambas (2, 3) Valorar los antecedentes de abuso de sustancias, incluido el alcohol (2, 3) Detección de violencia intrafamiliar (2, 3) Detección de depresión o ideación suicida homicida (2, 3) Estudio de Papanicolaou para detección de cáncer cervicouterino después de los 21 años de edad (4) Evitar la exposición a luz ultravioleta y recomendar el uso habitual de protectores solares (4) Medición de la presión arterial, peso, talla e índice de masa corporal (5) Analizar los factores de riesgo para la salud por el consumo de tabaco; hacer énfasis en los aspectos estéticos y económicos para mejorar las tasas de interrupción del tabaquismo en fumadores jóvenes (4, 5) Detección de infecciones por clamidia y gonorrea y asesoramiento anticonceptivo para mujeres con vida sexual activa; análisis de la prevención de enfermedades de transmisión sexual Pruebas para hepatitis B y sífilis si existen conductas sexuales de alto riesgo o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual Prueba para VIH Vacunación anual contra la gripe (influenza)

(Continúa)

CUADRO 4-7 Mortalidad por causas específicas para la edad y acciones preventivas correspondientes (Continuación)

Grupo de edad	Causas principales de mortalidad específicas para la edad	Detección y medidas preventivas a considerar para cada población específica
25 a 44 años	<ol style="list-style-type: none"> Accidente Cáncer Cardiopatía Suicidio Homicidio VIH 	<p><i>Los antes mencionados más:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Valorar el estado del tabaquismo, fomentando la interrupción del mismo en cada consulta (2, 3) Obtener antecedentes familiares detallados sobre cánceres e iniciar los programas de detección/prevención tempranos si el paciente se encuentra en incremento significativo del riesgo (2) Valorar todos los factores de riesgo cardiaco (incluida la detección de diabetes e hiperlipidemia) y considerar la prevención primaria con ácido acetilsalicílico para pacientes con >3% de riesgo a cinco años de evento vascular (3) Valorar el abuso crónico de alcohol, factores de riesgo para hepatitis viral u otros factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía crónica Considerar la detección individualizada de cáncer mamario con mastografía a los 40 años de edad (2)
45 a 64 años	<ol style="list-style-type: none"> Cáncer Cardiopatía Accidente Diabetes mellitus Apoplejía Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas Hepatopatía crónica y cirrosis Suicidio 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar la detección de cáncer prostático, PSA y tacto rectal a los 50 años de edad (o posiblemente antes en estadounidenses de raza negra o pacientes con antecedentes familiares) (1) Iniciar la detección de cáncer colorrectal a los 50 años de edad con prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia (1) Revalorar y actualizar el estado de vacunación a los 50 años de edad y vacunar a todos los fumadores contra <i>S. pneumoniae</i> a los 50 años de edad (6) Considerar la detección de arteriopatía coronaria en pacientes con alto riesgo (2, 5) Considerar la detección de hepatitis C en adultos nacidos entre 1945 y 1965 (7) Vacunación contra herpes zóster a los 60 años de edad Iniciar la detección con mastografía a los 50 años de edad
≥65 años	<ol style="list-style-type: none"> Cardiopatía Cáncer Apoplejía Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas Enfermedad de Alzheimer Gripe y neumonía Diabetes mellitus Nefropatías Accidentes Septicemia 	<p><i>Los antes mencionados más:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Revalorar el estado del tabaquismo, fomentando la interrupción del mismo en cada consulta (1, 2, 3, 4) Ecografía en una ocasión para detección de aneurisma de la aorta torácica en varones de 65 a 75 años de edad con antecedentes de tabaquismo Valorar la realización de pruebas de función pulmonar para todos los individuos que han fumado por periodos prolongados con el fin de valorar el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4, 6) Detección en todas las mujeres posmenopáusicas (y en todos los varones con factores de riesgo) para osteoporosis Continuar con la vacunación anual contra influenza y vacunar contra <i>S. pneumoniae</i> a los 65 años de edad (4, 6) Detección de demencia y depresión (5) Detección de problemas visuales y auditivos, aspectos de seguridad en el hogar y abuso de personas de edad avanzada (9)

Nota: Los números en paréntesis se refieren a áreas de riesgo en la columna de mortalidad afectadas por una intervención específica.

Abreviaturas: ATV, vehículos todoterreno; HPV, virus del papiloma humano; MMR, sarampión-parotiditis-rubeola; PSA, antígeno prostático específico; UV, ultravioleta.

5

Principios de farmacología clínica

Dan M. Roden

Los fármacos constituyen la piedra angular de la terapéutica moderna. Sin embargo, médicos y legos reconocen que los resultados de la farmacoterapia varían sobremanera con cada persona. Aunque esta variabilidad se ha percibido como un concomitante impredecible y, por tanto, inevitable de la farmacoterapia, en realidad no es así. El objetivo de este capítulo consiste en describir los principios de la farmacología clínica que pueden aplicarse para lograr un uso inocuo y óptimo de los fármacos existentes y de los nuevos.

Los fármacos interactúan con moléculas específicas para producir efectos tanto beneficiosos como adversos. La sucesión de fenómenos que media entre la administración de un producto farmacológico y la aparición de sus efectos en el organismo se divide en dos componentes importantes, que contribuyen a la variabilidad de las acciones medicamentosas. El primer componente abarca los fenómenos que determinan la llegada del fármaco a las moléculas con que interactúan y su separación de ellas. La descripción resultante de la relación entre la concentración del medicamento y tiempo recibe el nombre de *farmacocinética*. El segundo componente de la variabilidad que presenta la acción de los fármacos comprende los fenómenos que determinan la variabilidad de las acciones medicamen-

tosas a pesar de la equivalencia en el suministro del principio farmacológico a los sitios en que ejercerá su efecto. La descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y efecto se denomina *farmacodinámica*. Como se expone más adelante en este capítulo, la variabilidad farmacodinámica puede deberse a la variabilidad de la función de la propia molécula farmacoeffectora o a la variabilidad del amplio contexto biológico en que se produce la interacción fármaco-blanco para producir los efectos medicamentosos.

Dos objetivos importantes de la farmacología clínica como disciplina son: 1) describir las condiciones en que varían las acciones medicamentosas con el sujeto y 2) conocer los mecanismos que explican dicha variabilidad, para mejorar el tratamiento con los fármacos disponibles y también esclarecer los mecanismos de nuevos fármacos que pudieran ser eficaces para tratar enfermedades en el ser humano. En los comienzos de esta disciplina se hicieron descripciones empíricas de la influencia de la enfermedad sobre la acción farmacológica y de las personas o las familias con sensibilidades infrecuentes a los efectos secundarios de los fármacos. Tales hallazgos descriptivos, aunque importantes, se están sustituyendo ahora por el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican la variabilidad de las acciones farmacológicas. Por tanto, ahora pueden reinterpretarse los efectos moduladores de la enfermedad, la coadministración de fármacos o los factores familiares sobre la acción medicamentosa como una variabilidad en la expresión o la función de genes específicos, cuyos productos determinan la farmacocinética y la farmacodinámica. No obs-

tante, es la interacción personal del paciente con su médico u otros profesionales de la salud lo que primero permite identificar una variabilidad poco usual en las acciones farmacológicas; para mejorar la seguridad de los fármacos, es fundamental estar siempre alerta a la aparición de respuestas farmacológicas insólitas.

Desde hace décadas se reconocen respuestas farmacológicas inusuales, que se aíslan en familias, y en un principio definieron el campo de la *farmacogenética*. Ahora que se conocen cada vez mejor los polimorfismos frecuentes en todo el genoma humano, existe la oportunidad de reinterpretar los mecanismos descriptivos de la variabilidad del efecto farmacológico como consecuencia de variantes de DNA específicas, o conjuntos de variantes, entre los individuos. Este planteamiento define el naciente campo de la *farmacogenómica*, que podría permitir a los profesionales integrar los conocimientos moleculares de las bases de la enfermedad con la constitución genómica de la persona, para así poder prescribir tratamientos personalizados, muy eficaces y seguros.

IDENTIFICACIÓN DE BLANCOS FARMACOLÓGICOS

La farmacoterapia es un elemento ancestral de la cultura humana. Los primeros tratamientos eran extractos de plantas con eficacia descubierta de manera empírica para indicaciones como la fiebre, dolor o disnea. Esta estrategia basada en síntomas para el desarrollo farmacológico fue sustituida en el siglo xx por la identificación de compuestos dirigidos hacia los procesos biológicos más fundamentales, como el crecimiento bacteriano o el aumento de la presión sanguínea. El término “bala mágica” acuñado por Paul Ehrlich para describir la búsqueda de compuestos eficaces para la sífilis captura la esencia de la esperanza de que la comprensión de los procesos biológicos básicos conduzca a tratamientos nuevos muy efectivos. Un paso integral en el desarrollo moderno de fármacos viene después de la identificación de un indicio químico con actividad biológica, con modificaciones estructurales basadas en la química medicinal cada vez más sofisticada para desarrollar compuestos con especificidad por el objetivo elegido, la falta de efectos “fuera del blanco” y propiedades farmacocinéticas adecuadas para uso en seres humanos (p. ej., biodisponibilidad consistente, semivida de eliminación prolongada, ausencia de las características farmacocinéticas de alto riesgo descritas más adelante).

Un punto inicial común para el desarrollo farmacológico contemporáneo es el descubrimiento biológico básico de blancos moleculares potenciales: los ejemplos de estos objetivos moleculares incluyen la HMG-CoA reductasa o la mutación *BRAF V600E* en muchos melanomas malignos. El desarrollo de compuestos dirigidos contra estas moléculas no sólo ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades como la hipercolesterolemia o el melanoma maligno, sino también reveló nuevas características biológicas de la enfermedad. Por tanto, por ejemplo los espectaculares éxitos iniciales con vemurafenib (dirigido contra *BRAF V600E*) fueron seguidos por la recidiva tumoral casi universal, lo que sugiere que la inhibición de esta vía sola es insuficiente para controlar la neoplasia. A su vez, dicho razonamiento apoya la noción de que muchas enfermedades complejas no podrán curarse con el efecto de una sola bala mágica, sino que se necesitarán fármacos individuales o combinaciones para atacar múltiples vías cuya alteración conduce a la enfermedad. El uso del tratamiento combinado en situaciones como la hipertensión, tuberculosis, infección por VIH y muchos cánceres resalta el potencial de esta visión de “biología de sistemas” en el tratamiento farmacológico.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En todas las culturas y enfermedades es cierto que factores como la observancia, las variantes genéticas que afectan la farmacocinética o la farmacodinámica y las interacciones entre los fármacos contribuyen a las respuestas farmacológicas. También participan factores culturales o étnicos específicos. Por ejemplo, la frecuencia de variantes genéticas específicas que modulan las respuestas farmacológicas a menudo varía según los ancestros del individuo, como se describe más adelante. Los problemas de costos y los factores culturales pueden determinar la probabilidad de que se prescriban fármacos específicos, combinaciones farmacológicas o productos que se obtienen sin prescripción médica (OTC, *over-the-counter*). Los principios generales de la farmacología clínica enunciados aquí pueden usarse para analizar los mecanismos subyacentes al tratamiento exitoso o fallido con cualquier medicamento.

INDICACIONES DE LA FARMACOTERAPIA: RIESGO FRENTE A BENEFICIO

Es obvio que los beneficios de la farmacoterapia deberían ser mayores que sus riesgos. Los efectos beneficiosos pueden dividirse en dos grandes categorías: los orientados a aliviar un síntoma y los que pretenden prolongar la

vida útil del paciente. Cada vez se pone más énfasis en los principios de la medicina basada en evidencias y en técnicas como los estudios clínicos grandes y los metaanálisis, lo que permite explicar los beneficios del tratamiento farmacológico en poblaciones amplias de pacientes. No siempre es sencillo establecer el equilibrio entre el riesgo y el beneficio. Cada vez son más los datos que respaldan la idea, muy conocida para los médicos, de que cada paciente puede presentar respuestas que no se esperan en los estudios de población grandes y a menudo tienen enfermedades concomitantes que casi siempre los excluyen de los estudios clínicos. Además, es probable que se administren tratamientos que alivien los síntomas, pero acortan la vida, en sujetos con enfermedades graves y con síntomas intensos, como insuficiencia cardíaca o cáncer. Estas decisiones ilustran la naturaleza personal que posee la relación entre el médico que prescribe y el paciente.

Efectos secundarios Algunos efectos adversos son tan frecuentes, y acompañan con tanta facilidad a la farmacoterapia, que se les identifica en cuanto se inicia el uso clínico de un fármaco. Por otra parte, algunas reacciones adversas graves pueden ser lo suficientemente raras como para no ser detectadas hasta muchos años después de haberse generalizado el empleo de un fármaco. No se ha resuelto del todo el problema de cómo identificar los efectos secundarios que son infrecuentes pero graves (y que pueden modificar de una manera profunda la percepción del riesgo/beneficio en determinados enfermos). Las posibles estrategias van desde conocer mejor las bases moleculares y genéticas de la variabilidad de las acciones medicamentosas, hasta ampliar los mecanismos de vigilancia posteriores a la comercialización. Ninguna de estas estrategias ha sido por completo eficaz, por lo que los profesionales deben permanecer en alerta constante ante la posibilidad de que los síntomas poco usuales estén relacionados con los fármacos específicos o las combinaciones de fármacos que reciben sus enfermos.

Índice terapéutico Las reacciones beneficiosas y adversas a la farmacoterapia pueden describirse mediante una serie de relaciones de dosis/respuesta (fig. 5-1). Los fármacos bien tolerados poseen un margen amplio, llamado *cociente terapéutico*, *índice terapéutico* o *ventana terapéutica*, entre las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico y las que son tóxicas. En los casos en que la relación entre la concentración plasmática del fármaco y sus efectos sea similar, la medición seriada de dicha concentración puede ser un elemento muy eficaz para orientar y controlar la farmacoterapia porque permite que se mantengan las concentraciones por encima del mínimo necesario para obtener un efecto y por debajo del límite que pueda originar efectos tóxicos. Esta vigilancia seriada se ha empleado sobre todo para orientar el tratamiento con determinados fármacos, como ciertos antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. En este terreno se han acuñado muchos de los principios de farmacología clínica y de los ejemplos

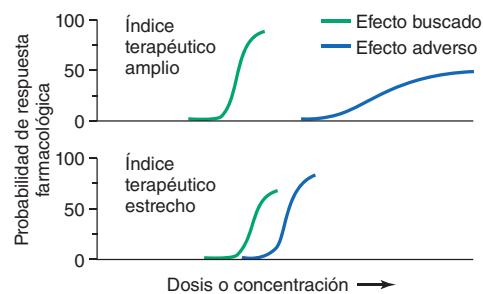


FIGURA 5-1. Concepto de índice terapéutico. Cada gráfico ilustra la relación entre el incremento de la dosis y la probabilidad acumulada de que surja un efecto buscado o adverso del fármaco. **Recuadro superior:** fármaco con un amplio índice terapéutico, es decir, una gran separación entre las dos curvas. **Abajo:** fármaco con un índice terapéutico estrecho; en este caso aumenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con las dosis terapéuticas, porque las curvas no están perfectamente separadas. Además, no es nada deseable que exista una curva semivertical de dosis-respuesta, ya que significa que cualquier incremento de la dosis, por pequeño que sea, hará que se intensifique de manera pronunciada la posibilidad de efectos tóxicos. Cuando hay una relación definida entre la concentración del fármaco (que por lo común se mide en el plasma) y las curvas de efectos buscados y adversos, es posible utilizar dicha concentración en el eje de abscisas. Advirtase que no todos los pacientes muestran necesariamente una respuesta terapéutica (o efecto adverso) con cualquier dosis, y que algunos efectos (sobre todo adversos) pueden surgir de manera independiente de la dosis.

que se exponen a continuación, y que pueden aplicarse de manera generalizada a la terapéutica.

PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (llamados en conjunto *disposición farmacológica*) son los que determinan la concentración de fármaco que llega a las moléculas farmacoeefectoras.

ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

Después de administrar un fármaco por vía oral, subcutánea, intramuscular, rectal, sublingual o en forma directa en los sitios buscados de acción, es posible que la cantidad que penetra realmente en la circulación general sea menor que la que se logra con el uso de la vía intravenosa (fig. 5-2A). Recibe el nombre de *biodisponibilidad* la fracción de fármaco que llega a la circulación general por otras vías. Puede ser menor de 100% por dos razones: 1) disminuye la absorción, o 2) el fármaco se metaboliza o elimina antes de llegar a la circulación general. En ocasiones, la formulación del fármaco administrado es inconsistente o se degradó con el tiempo; por ejemplo, el anticoagulante dabigatrán se degrada con rapidez (en cuestión de semanas) una vez que se expone al aire, por lo que la cantidad administrada puede ser menor a la prescrita.

Si el fármaco se administra por vía no intravenosa, la concentración máxima aparece después y es menor que cuando se administra la misma dosis por inyección intravenosa rápida, lo cual refleja la absorción desde el sitio de administración (fig. 5-2). La magnitud de la absorción puede disminuir porque el fármaco es liberado de modo incompleto desde su forma de presentación, pues pasa por una fase de destrucción en el propio sitio de administración o por sus propiedades fisicoquímicas como la insolubilidad, lo que impide la absorción completa en el sitio en que es administrado. Hay productos de "liberación lenta" o "sostenida" fabricados así de manera deliberada para llevar al mínimo la variación de las concentraciones plasmáticas en el intervalo que media entre la administración de una y otra dosis.

Efecto de "primer paso" Después de la administración oral un fármaco debe cruzar el epitelio de las vías intestinales, el sistema venoso portal y

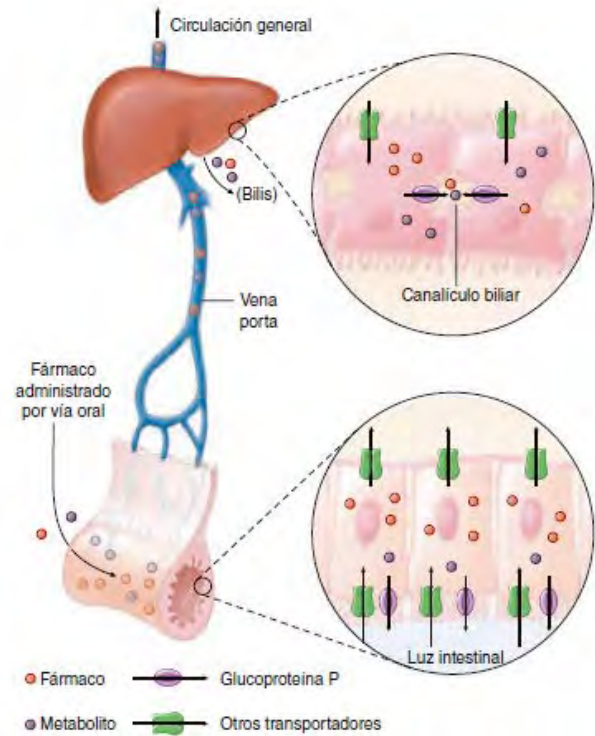


FIGURA 5-3. Mecanismo de eliminación presistémica. Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, se somete al metabolismo, excreción hacia la luz intestinal o transporte por la vena porta. Asimismo, el fármaco puede metabolizarse en el hepatocito y excretarse en la bilis antes de alcanzar, él y sus metabolitos, la circulación general. [Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]

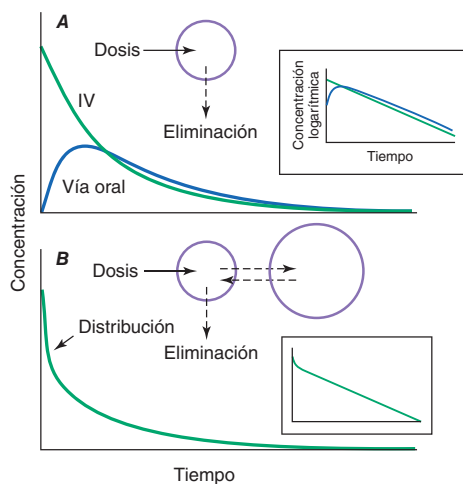


FIGURA 5-2. Curvas idealizadas de tiempo-concentración plasmática después de una sola dosis de fármaco. **A.** Se muestra la evolución cronológica de la concentración de un fármaco después de administrarlo de forma instantánea por vía intravenosa (IV) o de administrarlo por vía oral en un modelo monocompartimental. El área bajo la curva de tiempo/concentración es claramente menor después de usar el fármaco por vía oral que después de administrarlo por vía IV, lo que denota una biodisponibilidad incompleta. Advértase que, a pesar de esta biodisponibilidad incompleta, la concentración después de la dosis oral puede ser mayor que después de la dosis IV en algunos puntos de corte. El recuadro del ángulo superior derecho muestra que la disminución de las concentraciones con el paso del tiempo es lineal en un gráfico logarítmico (signo que es característico de la eliminación de primer orden) y que la evolución cronológica de la eliminación (paralela) es igual con los fármacos oral e intravenoso. **B.** Disminución de la concentración del compartimiento central cuando hay distribución del fármaco hacia y desde un compartimiento periférico, y se elimina del compartimiento central. La disminución inicial rápida de la concentración refleja no sólo la eliminación del fármaco, sino su distribución.

llegar al hígado antes de incorporarse en la circulación general (fig. 5-3). Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, puede metabolizarse, transportarse en la sangre de la vena porta o excretarse al pasar otra vez al interior del intestino. La excreción al interior de las asas entéricas y el metabolismo disminuyen la biodisponibilidad sistémica. Cuando el producto pasa la barrera del enterocito, puede ser captado por el hepatocito, célula en la cual puede haber una mayor limitación de la biodisponibilidad, por acción del metabolismo, o ser excretado en la bilis. Dicha eliminación en el intestino y el hígado, que aminora la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica, recibe el nombre de *eliminación presistémica* o de *primer paso*.

El desplazamiento del fármaco por la membrana de cualquier célula, incluidos enterocitos y hepatocitos, tiene lugar gracias a una combinación de difusión pasiva y transporte activo, mediado por moléculas de captación y salida específicas de cada fármaco. La glucoproteína P es una molécula transportadora de fármacos muy estudiada, es producto del gen *MDR1*; se expresa en la cara apical del enterocito y en la cara canalicular del hepatocito (fig. 5-3). En ambos sitios sirve como bomba de salida, limita la disponibilidad del compuesto en la circulación sistémica. La salida de un fármaco mediada por la glucoproteína P de los capilares cerebrales limita la penetración de la sustancia al cerebro y es un componente importante de la barrera hematoencefálica.

El metabolismo de los fármacos genera compuestos mucho más polares, mecanismo por el que se excretan con mayor facilidad que el fármaco original; ocurre sobre todo en el hígado, pero puede efectuarse en cualquier otro sitio como riñones, epitelio del intestino, pulmones y plasma. El metabolismo de "fase I" comprende la modificación química, muy a menudo la oxidación, que realizan miembros de la superfamilia de monooxigenasa del citocromo P450 (CYP, *cytochrome P450*). Los componentes del citocromo que asumen importancia especial en el metabolismo de fármacos se muestran en el cuadro 5-1, y cada fármaco puede servir de sustrato para una o más de estas enzimas. El metabolismo de "fase II" consiste en la conjugación de compuestos endógenos específicos, con fármacos y sus metabolitos. Las enzimas encargadas de las reacciones de fase II son glucuronil-, acetil-, sulfo- y metiltransferasa. Los metabolitos de medicamen-

CUADRO 5-1 Vías moleculares que median en la disposición farmacológica		
Molécula	Sustratos ^a	Inhibidores ^a
CYP3A	Antagonistas de los conductos del calcio	Amiodarona
	Antiarrítmicos (lidocaína, quinidina, mexiletina)	Cetoconazol; itraconazol
	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas"; véase el texto)	Eritromicina, claritromicina
	Ciclosporina, tacrolímús	Ritonavir
CYP2D6 ^b	Indinavir, saquinavir, ritonavir	
	Timolol, metoprolol, carvedilol	Quinidina (incluso con dosis ultrapequeñas)
	Fenformina	Antidepresivos tricíclicos
	Codeína	Fluoxetina, paroxetina
	Propafenona, flecainida	
	Antidepresivos tricíclicos	
CYP2C9 ^b	Fluoxetina, paroxetina	
	Warfarina	Amiodarona
	Difenilhidantoinato	Fluconazol
	Glipizida	Difenilhidantoinato
CYP2C19 ^b	Losartán	
	Omeprazol	Omeprazol
	Mefenitoína	
CYP2B6 ^b	Clopidogrel	
	Efavirenz	
Tiopurina	6-Mercaptopurina, azatioprina	
S-metiltransferasa ^b		
N-acetiltransferasa ^b	Isoniazida	
	Procainamida	
	Hidralazina	
	Algunas sulfonamidas	
UGT1A1 ^b	Irinotecán	
Pseudocolinesterasa ^b	Succinilcolina	
Glucoproteína P	Digoxina	Quinidina
	Inhibidores de la proteasa del VIH	Amiodarona
	Muchos sustratos del CYP3A	Verapamilo
		Ciclosporina
		Itraconazol
		Eritromicina
SLCO1B1 ^b	Simvastatinas y algunas otras estatinas	

^a Los inhibidores modifican la vía molecular y con ello pueden afectar el sustrato. ^b Se han descrito variantes genéticas de importancia clínica. Véase cuadro 5-2.

Nota: Para conocer la lista de sustratos, inhibidores e inductores de los CYP, véase <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

tos pueden poseer notable actividad farmacológica, como se expondrá más adelante.

Consecuencias clínicas de la alteración de la biodisponibilidad Algunos fármacos experimentan un metabolismo presistémico casi completo, por lo que no pueden administrarse por vía oral. La nitroglicerina no puede emplearse por vía oral, pues resulta extraída en su totalidad antes de llegar a la circulación sistémica. Por tal razón, este fármaco se utiliza por vías sublingual y transdérmica, con las que se esquivo el metabolismo presistémico.

Algunos fármacos con muy extenso metabolismo presistémico pueden administrarse por vía oral si para ello se utilizan dosis más altas de las que se usan por vía intravenosa. Por tanto, la dosis intravenosa de verapamilo es normalmente de 1 a 5 mg, mientras que la dosis oral única habitual es de 40 a 120 mg. La administración de dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico puede dar lugar a que el fármaco quede expuesto a la ciclooxigenasa de las plaquetas en la vena porta, pero también a falta de incorporación sistémica por una desacilación de primer paso en el hígado. Éste es un ejemplo de cómo puede aprovecharse el metabolismo presistémico con fines terapéuticos.

CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS

Muchos de los procesos farmacocinéticos, tales como la eliminación, son de primer orden, es decir, la velocidad con que ocurren depende de la

cantidad de fármaco presente. En ocasiones, la eliminación puede ser de orden cero (cantidad fija eliminada por unidad de tiempo) y esto tiene importancia clínica (véase "Principios de selección de dosis"). En el modelo farmacocinético más sencillo (fig. 5-2A) un "bolo" del fármaco se administra de manera instantánea y llega a un compartimiento central, desde el cual la eliminación sigue un proceso de primer orden. En ocasiones, el compartimiento central y otros corresponden a espacios fisiológicos (p. ej., el volumen plasmático), en tanto que en otras son tan sólo funciones matemáticas que se utilizan para describir la disposición del fármaco. La naturaleza de primer orden que tiene esta eliminación conduce directamente a la fórmula que describe la concentración de medicamento (C) en cualquier momento (tiempo) (t) después de su administración:

$$C = \frac{\text{dosis}}{V_c} \bullet e^{(-0.69t/t_{1/2})}$$

en la que V_c es el volumen del compartimiento al que llegó el medicamento y $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación. Como consecuencia de esta relación, la expresión gráfica del logaritmo de concentración frente al tiempo es una línea recta (fig. 5-2A, recuadro). La *semivida* es el tiempo necesario para que se complete 50% de un proceso de primer orden. Sobre tal base, la mitad de la eliminación del fármaco se produce después de una semivida de eliminación; 75% se elimina después de dos semividas, 87.5% después de tres, y así sucesivamente. En la práctica, los procesos de primer orden, como la eliminación, se completan casi en su totalidad al cabo de cuatro a cinco semividas.

En algunos casos, el fármaco es retirado del compartimiento central no sólo por eliminación, sino también por su distribución hacia compartimientos periféricos. En tal situación, la gráfica de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración de un bolo de medicamento, muestra dos componentes exponenciales (o más) (fig. 5-2B). En términos generales, la disminución rápida inicial de la concentración de un medicamento no depende de su eliminación, sino de su distribución hacia y desde los tejidos periféricos (procesos también de primer orden), en tanto que el componente más lento sí representa la eliminación del fármaco; la disminución muy rápida inicial suele observarse con la administración intravenosa, pero no con otras vías. Las concentraciones de fármaco en sitios periféricos dependen del equilibrio entre su distribución y su redistribución a partir de dichos sitios periféricos, así como de su eliminación. Una vez concluida casi en su totalidad la distribución (cuatro a cinco semividas de distribución), disminuyen en forma correspondiente (en paralelo) las concentraciones plasmática e hística.

Consecuencias clínicas de las mediciones de la semivida La semivida de eliminación no sólo determina el tiempo necesario para que las concentraciones de fármaco disminuyan a niveles apenas mensurables después de la administración de un solo bolo, sino que también constituye el factor que establece el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de cualquier modificación de la dosis del fármaco (fig. 5-4). Esto ocurre igual al comienzo de una farmacoterapia de largo plazo (ya sea con múltiples dosis orales o por goteo intravenoso continuo), al cambiar la dosis o el intervalo de dosificación de un tratamiento a largo plazo o cuando se interrumpe el medicamento.

El *estado de equilibrio* describe la situación, en la administración de un fármaco por largo tiempo, en que la cantidad del medicamento administrado por unidad de tiempo es igual al eliminado en ese mismo lapso. Con los goteos endovenosos continuos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio permanecen estables, mientras que, después de la administración crónica por vía oral, las concentraciones plasmáticas varían durante el intervalo de dosificación, aunque el perfil de tiempo-concentración entre dichos intervalos permanece estable (fig. 5-4).

DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

En un sujeto típico de 70 kg, el volumen plasmático es de alrededor de 3 L, el volumen sanguíneo alcanza casi 5.5 L y el agua extracelular fuera de los vasos, ~20 L. El volumen de distribución de los fármacos que se unen de manera extensa a proteínas plasmáticas, pero no a componentes hísticos, se acerca al volumen plasmático; la warfarina es un ejemplo de tal situación. Por el contrario, el volumen de distribución de los fármacos que se unen en gran medida a tejidos puede ser mucho mayor que cualquier espacio fisiológico. Por ejemplo, el volumen de distribución de la digoxina y los antidepresivos tricíclicos es de cientos de litros, y por supuesto rebasa el volumen corporal total. Estos fármacos no pueden ser extraídos con facilidad por diálisis, consideración importante en casos de sobredosis.

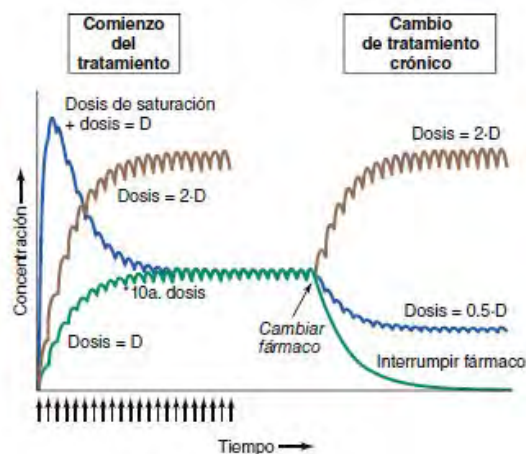


FIGURA 5-4. Acumulación de un fármaco hasta llegar al estado de equilibrio.

En la simulación de este ejemplo, se administró el fármaco (flechas) a intervalos iguales a un 50% de la semivida de eliminación. El estado de equilibrio se alcanza durante el inicio del tratamiento, después de unas cinco semividas de eliminación, lo que equivale a 10 dosis. La dosis de saturación inicial no alteró el estado final del equilibrio alcanzado. La duplicación de la dosis causó una duplicación de la fase de estado de equilibrio, pero con el mismo lapso cronológico de acumulación. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, cualquier cambio de la dosis (aumento, disminución o interrupción del medicamento) originará un nuevo estado de equilibrio en alrededor de cinco semividas de eliminación. [Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]

Consecuencias clínicas de la distribución de fármacos En algunos casos, los efectos farmacológicos necesitan una distribución farmacológica a sitios periféricos. En este caso, la evolución temporal del suministro y eliminación del fármaco a estos sitios determina la evolución temporal de los efectos farmacológicos, la absorción de anestésico en el sistema nervioso central (SNC) es un ejemplo.

DOSIS DE IMPREGNACIÓN Para algunos fármacos, la indicación puede ser tan urgente que sea necesario administrar dosis de “impregnación” para producir incrementos rápidos en la concentración y efectos terapéuticos con más rapidez que con el tratamiento de mantenimiento crónico (fig. 5-4). No obstante, incluso en tales circunstancias el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio se determina sólo mediante la semivida de eliminación.

RITMO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Aunque las simulaciones de la figura 5-2 utilizan un solo bolo intravenoso, este método muy pocas veces es adecuado en la práctica diaria, ya que pueden surgir reacciones adversas a causa de las concentraciones transitorias muy altas que se alcanzan. Más bien, los fármacos suelen administrarse por vía oral o por goteo intravenoso más lento. Algunos fármacos son tan predeciblemente letales cuando se infunden a demasiada velocidad, que deben tomarse precauciones especiales para evitar los bolos accidentales. Por ejemplo, debe evitarse la administración intravenosa de soluciones de potasio >20 meq/L, salvo en circunstancias excepcionales y con vigilancia extrema. Así se lleva al mínimo la posibilidad de un paro cardíaco, que puede ocurrir a consecuencia de un incremento accidental de la velocidad de goteo con las soluciones más concentradas.

Las concentraciones altas transitorias después de la administración intravenosa pueden ser provechosas. Por ejemplo, para ejercer su efecto con rapidez, el empleo de midazolam como sedante intravenoso depende de su captación rápida por el encéfalo durante la fase de distribución, con una posterior salida del encéfalo durante la redistribución del fármaco conforme se alcanza el equilibrio.

Asimismo, la adenosina debe administrarse en forma de bolo rápido en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares de reentrada (cap. 276), para evitar su eliminación por captación muy rápida (semivida de segundos) de los eritrocitos y las células endoteliales antes de que el fármaco pueda llegar a su lugar de acción, que es el nódulo auriculoventricular.

Implicaciones clínicas de unión a proteínas alteradas Muchos fármacos circulan en el plasma unidos de modo parcial a proteínas plasmáticas. Sólo el fármaco libre, es decir, el no unido, llega a los sitios de acción farmacológica; por tal motivo, la respuesta al fármaco depende de la concentración de la fracción libre, y no de la concentración total de fármaco circulante en plasma. En la enfermedad renal o hepática crónica, la unión con proteínas

se reduce, por lo que las acciones de los fármacos se intensifican. En algunas situaciones (infarto miocárdico, infección, cirugía), los reactantes de fase aguda aumentan de manera transitoria la unión de los fármacos, por lo que reducen su eficacia. Estos cambios adquieren la mayor importancia clínica para compuestos con alto porcentaje de unión con proteínas, ya que incluso un cambio pequeño en dicha unión puede inducir grandes variaciones en el fármaco libre; por ejemplo, la disminución en la unión de 99 a 98% duplica la concentración del compuesto libre de 1 a 2%. Para algunas sustancias (p. ej., difenilhidantoinato) es útil la vigilancia de la fracción libre y no la concentración farmacológica total.

ELIMINACIÓN

La eliminación del fármaco reduce la cantidad del mismo que hay en el cuerpo con el transcurso del tiempo. Una manera importante de cuantificar dicha disminución consistiría en considerar que las concentraciones de fármaco al comienzo y al final de un periodo dado permanecen invariables, y que un volumen específico del cuerpo ha sido depurado de fármaco durante ese periodo. Ello definiría la eliminación como una relación de volumen/tiempo. La depuración comprende tanto el metabolismo del medicamento como su excreción.

Consecuencias clínicas de la alteración de la eliminación Mientras que la semivida de eliminación determina el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio (C_{ss} , *steady-state plasma concentrations*), la *magnitud del estado de equilibrio* depende sólo de la depuración o eliminación (Cl , *clearance*) y la dosis. En el caso de un fármaco administrado en goteo intravenoso, esta relación es

$$C_{ss} = \text{ritmo de administración} / Cl \quad \text{o} \quad \text{ritmo de administración} = Cl \cdot C_{ss}$$

Cuando el fármaco se administra por vía oral, la concentración plasmática promedio en un intervalo de administración ($C_{avg,ss}$) sustituye a C_{ss} , y la dosis (dosis por unidad de tiempo) debe incrementarse cuando la biodisponibilidad (F) es menor de 1:

$$\text{Dosis/tiempo} = Cl \cdot C_{avg,ss} / F$$

Las variantes genéticas, las interacciones farmacológicas y las enfermedades que disminuyen la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos o los mecanismos de excreción, pueden hacer que disminuya la depuración y, por consiguiente, que sea necesario reducir la dosis para evitar la toxicidad. En cambio, algunas interacciones farmacológicas y variantes genéticas aumentan la función de las vías de eliminación del fármaco, por lo que se necesita una dosis más alta para mantener un efecto terapéutico.

METABOLITOS FARMACOLÓGICOS ACTIVOS

Los metabolitos pueden tener efectos similares, superpuestos o distintos a los del fármaco original. La acumulación del principal metabolito de la procainamida, *N*-acetilprocainamida (NAPA) es la explicación probable de la marcada prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular helicoidal (cap. 276) durante el tratamiento con procainamida. Es probable que la neurotoxicidad durante el tratamiento con el analgésico opioide meperidina se deba a la acumulación de normeperidina, sobre todo en caso de enfermedad renal.

Los profármacos son productos inactivos que deben ser metabolizados para generar metabolitos activos, que son los que median los efectos de la sustancia. Entre los ejemplos están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), el antagonista de los receptores de angiotensina losartán, el antineoplásico irinotecán, el antiestrógeno tamoxifeno, el analgésico codeína (cuyo metabolito activo, la morfina, quizá sea la que explica el efecto opioide durante la administración de la codeína) y el antiagregante plaquetario clopidogrel. Se ha dicho también que el metabolismo de los fármacos interviene en la bioactivación de ciertos procarcinógenos y en la generación de metabolitos reactivos que median algunos efectos farmacológicos adversos (como la hepatotoxicidad del acetaminofeno, que se expone más adelante en este capítulo).

EL CONCEPTO DE LA FARMACOCINÉTICA DE ALTO RIESGO

Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco activo dependen de una sola vía metabólica, cualquier trastorno que inhiba esa vía (enfermedad, factores genéticos o interacción farmacológica) puede producir cambios drásticos en las concentraciones plasmáticas y variabilidad considerable en la acción farmacológica. Este problema de la farmacocinética de alto riesgo es muy notable en dos situaciones. *Primera*, la variabilidad en la activación biológica de un profármaco puede generar una variabilidad sorprendente en la acción farmacológica; los ejemplos incluyen el descenso en la actividad de CYP2D6, que impide el efecto analgésico de la codeína, y el

descenso en la actividad de CYP2C19, que reduce los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. La *segunda* situación es la eliminación farmacológica que depende de una sola vía. En este caso, la inhibición de la vía de eliminación conduce a un incremento enorme de la concentración del fármaco; y cuando el medicamento tiene una ventana terapéutica estrecha, aumenta la probabilidad de que surjan efectos tóxicos asociados a la dosis. Las personas con alelos de pérdida de función en CYP2C9, que metaboliza el S-enantiómero activo de la warfarina, parecen tener un mayor riesgo de hemorragia. Cuando los fármacos se eliminan por múltiples vías metabólicas o excretoras, es mucho menos probable que la ausencia de una vía (por variante genética o interacción farmacológica) tenga un impacto considerable en las concentraciones o la actividad del fármaco.

PRINCIPIOS DE FARMACODINÁMICA

Inicio de acción del fármaco En el caso de los medicamentos administrados para el tratamiento urgente de síntomas agudos, cabe esperar (o buscar) que no haya retraso entre la interacción del fármaco con la molécula farmacoeffectora y la aparición del efecto clínico o que dicho retraso sea mínimo; entre los ejemplos estarían la trombosis vascular, el estado de choque, la hipertensión maligna o el estado epiléptico.

Sin embargo, muchos trastornos necesitan un tratamiento menos urgente y es aceptable un retraso entre la interacción del fármaco con su sitio de acción y el efecto clínico. Los mecanismos farmacocinéticos que contribuyen a tal retraso son la eliminación lenta (lo que da por resultado la acumulación lenta hasta llegar al estado de equilibrio), la captación en compartimientos periféricos o la acumulación de metabolitos activos. Otra explicación frecuente de dicho retraso es que el efecto clínico se desarrolla como consecuencia final del efecto molecular inicial del fármaco. Por eso, la administración de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H_2 produce un aumento inmediato del pH gástrico, pero la curación de la úlcera se retrasa. Con mucha frecuencia la quimioterapia antineoplásica tiene efectos terapéuticos tardíos.

Los efectos de los fármacos pueden ser específicos según la enfermedad Es posible que un medicamento no ejerza acción alguna o desencadene muy diversas acciones en sujetos sanos en comparación con los pacientes con enfermedad subyacente. Además, la enfermedad concomitante complica la interpretación de la reacción a la farmacoterapia, en particular los efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de anticonvulsivos como el difenilhidantoinato pueden ocasionar síntomas del sistema nervioso que a veces se confunden con el trastorno neurológico primario. En forma similar, la intensificación de la disnea en una persona con neumopatía crónica que recibe amiodarona podría deberse al fármaco, a la enfermedad primaria o a un problema cardiopulmonar intercurrente. Así, la presencia de neumopatía crónica puede impedir razonar el empleo de amiodarona.

Mientras los fármacos interactúan con un receptor molecular específico, los efectos farmacológicos pueden variar con el tiempo, incluso aunque se conservaran estables las concentraciones del fármaco y sus metabolitos. La interacción entre el fármaco y el receptor tiene lugar dentro de un medio biológico complejo que puede variar para modular el efecto del medicamento. Por ejemplo, el bloqueo de los conductos iónicos por los fármacos, que constituye un efecto anticonvulsivo y antiarrítmico importante, suele ser modulado por el potencial de membrana, que en sí mismo depende de factores como el nivel de potasio extracelular o la isquemia local. La enfermedad o el propio fármaco podrían regular al alza o a la baja los receptores. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β incrementan el número de receptores β durante el tratamiento de largo plazo. Este efecto no suele originar resistencia a las acciones terapéuticas de los fármacos, pero puede dar lugar a graves efectos mediados por agonistas (como hipertensión o taquicardia) si se interrumpe de manera repentina el fármaco bloqueador.

PRINCIPIOS DE SELECCIÓN DE DOSIS

El objetivo buscado del tratamiento con cualquier fármaco consiste en aumentar al máximo la posibilidad de obtener un efecto beneficioso al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de reacciones adversas. La experiencia con el uso del fármaco, ya sea en estudios clínicos controlados o tras la aprobación de su distribución comercial, define las relaciones entre la dosis (o la concentración plasmática) y estos efectos duales (fig. 5-1), y constituye el punto de partida para iniciar la farmacoterapia:

1. *El efecto farmacológico que se pretende debe definirse cuando se comienza la administración del fármaco.* En el caso de algunos medicamentos puede ser difícil medir con objetividad el efecto buscado, y el comienzo de la eficacia puede retrasarse semanas o meses; algunos ejemplos son los fármacos administrados contra el cáncer y en las enfermedades psiquiátricas. A veces se usa un medicamento para combatir un síntoma,

como el dolor o las palpitaciones, y en estos casos es el paciente quien señalará al médico si la dosis escogida es eficaz. Y en otras circunstancias, como la anticoagulación o la hipertensión, la respuesta deseada puede valorarse en forma repetida y objetiva con simples pruebas clínicas o de laboratorio.

2. *La naturaleza de los efectos tóxicos previstos es el elemento que determina la dosis inicial.* Si los efectos secundarios son poco importantes, quizá sea aceptable comenzar el tratamiento con la administración de una dosis muy probablemente eficaz y ajustarla después a la baja si aparecen reacciones adversas. Sin embargo, este método no se justifica si los efectos tóxicos previstos son graves o letales; en esas circunstancias, será más conveniente comenzar la administración con la dosis mínima capaz de producir el efecto buscado. En la quimioterapia para cáncer es común utilizar las dosis máximas tolerables.
3. *Las consideraciones anteriores no son válidas si es imposible definir las relaciones entre la dosis y los efectos.* Esto es muy importante cuando se trata de efectos secundarios (que se comentan con mayor detalle más adelante en este capítulo) cuya aparición no es fácil relacionar con la dosis del fármaco.
4. *Si la dosis de medicamento no causa el efecto buscado, está justificado su incremento sólo cuando no hay efectos tóxicos y la posibilidad de que éstos surjan, y sean graves, es pequeña.*

Falta de eficacia Si se asume que el diagnóstico es correcto y se prescribe el fármaco apropiado, las explicaciones para la falta de eficacia incluyen interacciones farmacológicas, no cumplimiento terapéutico o dosis farmacológica más baja de lo anticipado por la administración de medicamento caduco o degradado. En tales casos puede resultar muy útil medir las concentraciones plasmáticas del fármaco, si es posible. El incumplimiento por parte del enfermo constituye un problema muy frecuente de los tratamientos a largo plazo, como los de la hipertensión y la epilepsia, y se observa en un 25% o más de los sujetos en aquellos entornos terapéuticos en que no se hace ningún esfuerzo para involucrar a los pacientes en la responsabilidad de su propia atención. Los regímenes con múltiples fármacos y varias dosis al día pueden propiciar fácilmente falta de cumplimiento.

La vigilancia de la respuesta al tratamiento por medio de mediciones fisiológicas o de las concentraciones plasmáticas obliga a conocer las relaciones entre la concentración en plasma y los efectos previstos. Por ejemplo, la medición del intervalo QT durante la administración de sotalol o dofetilida se utiliza para evitar las grandes prolongaciones de dicho intervalo, que podrían anunciar arritmias graves. En tal situación, lo más apropiado es la valoración electrocardiográfica en el momento en que se prevé que se alcanzarán la concentración plasmática máxima y el efecto máximo (p. ej., 1 a 2 h después de administrar una dosis, en estado de equilibrio). Conservar en niveles altos la concentración de un aminoglucósido conlleva un riesgo de efectos tóxicos en los riñones, por lo que habrá que ajustar las dosis con base en las concentraciones plasmáticas mínimas (predosis). Del mismo modo, para ajustar las dosis de otros fármacos (p. ej., anticonvulsivos) se debe medir la concentración en su nivel mínimo durante el intervalo de dosificación, exactamente antes de una dosis en estado de equilibrio (fig. 5-4), para asegurarse de mantener el efecto terapéutico.

Concentración plasmática de fármacos como guía para el tratamiento Algunos factores, como las interacciones con otros fármacos, las alteraciones de la eliminación y la distribución inducidas por enfermedades, y las variaciones genéticas de la disposición farmacológica, se combinan para generar niveles plasmáticos muy diversos en pacientes que reciben la misma dosis. Por consiguiente, si es posible establecer una relación predecible entre la concentración plasmática del fármaco y los efectos beneficiosos o secundarios, la medición de las concentraciones plasmáticas puede constituir un instrumento útil para orientar la selección de una dosis óptima, en especial cuando es muy estrecho el rango entre las concentraciones plasmáticas que originan efectos terapéuticos y las que producen efectos secundarios. La vigilancia es común con ciertos tipos de fármacos, incluidos muchos anticonvulsivos, compuestos contra el rechazo, antiarrítmicos y antibióticos. En cambio, si no es posible establecer dicha relación (p. ej., si el acceso del fármaco a sitios de acción importantes distintos del plasma es muy variable), es probable que la vigilancia de la concentración plasmática no sea una guía terapéutica exacta (fig. 5-5A).

La eliminación de primer orden, en su expresión más común, implica que las concentraciones media, máxima y mínima en estado de equilibrio guardan una relación lineal con el ritmo de administración de las dosis. En consecuencia, la dosis de mantenimiento puede ajustarse con base en la relación que existe entre las concentraciones buscada y medida en *el estado de equilibrio*; por ejemplo, si se desea duplicar la concentración plasmática

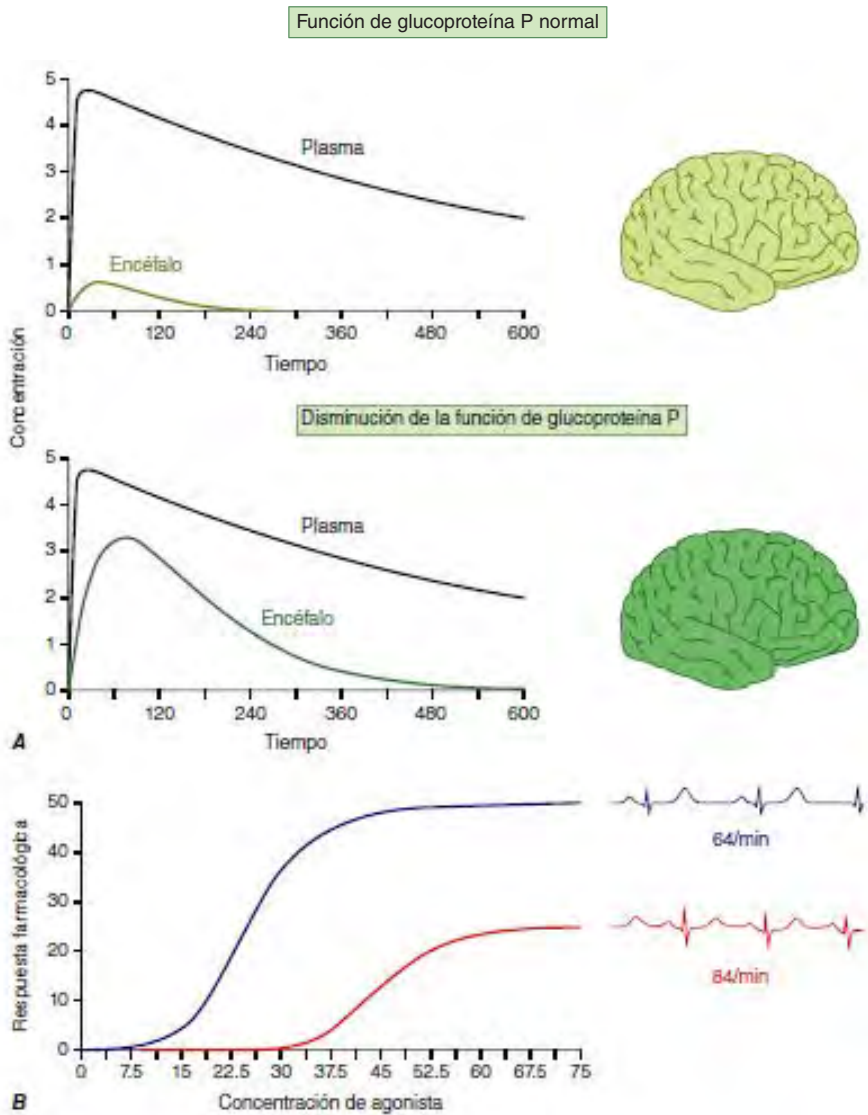


FIGURA 5-5. A. La glucoproteína P que actúa como bomba de salida impide la entrada de fármacos al epitelio de los capilares encefálicos, por lo que constituye un elemento básico de la barrera hematoencefálica. Por tanto, cuando disminuye su función (por interacciones medicamentosas o una variabilidad de origen genético de la transcripción génica) aumenta la penetración de fármacos sustratos al interior del encéfalo, incluso sin que se modifiquen sus concentraciones plasmáticas. **B.** La gráfica señala un efecto del polimorfismo del receptor β , en la función de receptores, *in vitro*. Las personas con una variante hipofuncional pueden mostrar intensificación de la bradicardia o de la hipotensión arterial al exponerse a antagonistas de receptores.

en estado de equilibrio, debe duplicarse la dosis. Esto no se aplica a los fármacos eliminados por cinética de orden cero (cantidad fija por unidad de tiempo), en la que los pequeños incrementos en la dosis producen aumentos desproporcionados en la concentración plasmática; los ejemplos incluyen difenilhidantoinato y teofilina.

En general, la mejor manera de aumentar la posología consiste en cambiar la dosis, pero no el intervalo de dosificación (p. ej., administración de 200 mg cada 8 h en vez de 100 mg cada 8 h). Sin embargo, este planteamiento es aceptable sólo cuando la concentración máxima resultante no es tóxica y los valores mínimos no descienden por debajo de la concentración mínima eficaz durante un periodo indeseable. Otra opción es modificar el estado de equilibrio cambiando la frecuencia de administración, pero no la cantidad de cada dosis. En este caso cambiará la magnitud de las fluctuaciones alrededor del valor medio del estado de equilibrio: cuanto más breve sea el intervalo de dosificación, menor será la diferencia entre las concentraciones máxima y mínima.

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD EN LA CONCENTRACIÓN Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICAS

NEFROPATÍAS

La excreción renal de los fármacos y sus metabolitos suele realizarse por filtración glomerular y mediante transportadores farmacoespecíficos, que

apenas ahora se han identificado. Si un fármaco o sus metabolitos se excretan en su mayor parte por los riñones, y las concentraciones plasmáticas altas se asocian a efectos secundarios, debe reducirse la dosificación en las personas con disfunción renal, para evitar la aparición de efectos tóxicos. La dofetilida y el sotalol, ambos antiarrítmicos, se excretan sobre todo por el riñón y pueden prolongar el intervalo QT y originar arritmias si no se disminuye su dosis en caso de nefropatía. En la nefropatía terminal, el sotalol puede administrarse en dosis de 40 mg después de la diálisis (cada tres días), mientras que la dosis habitual diaria es de 80 a 120 mg cada 12 h. La meperidina, un analgésico narcótico, se metaboliza en forma extensa por el hígado, por lo que la insuficiencia renal tiene escaso efecto sobre su concentración plasmática. Sin embargo, la normeperidina, su metabolito, se excreta por los riñones, se acumula en caso de insuficiencia renal y tal vez ocasione los signos de excitación del SNC, como irritabilidad, calambres y convulsiones, que surgen cuando se administran múltiples dosis de meperidina a individuos con nefropatía. En la uremia puede alterarse la unión a proteínas de algunos fármacos (como el difenilhidantoinato), por lo que es deseable medir la concentración de fármaco libre.

En las nefropatías no terminales, los cambios de la eliminación renal de fármacos suelen ser proporcionales a los de la depuración de creatinina, que puede medirse de manera directa o calcularse a partir de la creatinina sérica (cap. 333e). Esta estimación, si se sabe la cantidad de fármaco que se excreta normalmente por los riñones y la que se excreta por mecanismos extrarrenales, permite calcular los ajustes de dosis necesarios. En la práctica, casi todas las decisiones de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal utilizan los ajustes de la dosis o de los intervalos de dosificación que recomiendan las publicaciones con base en la gravedad de la disfunción renal, que se mide con la depuración de creatinina. Cualquier modificación de la dosis realizada de esta manera supone una primera aproximación y debe respaldarse después con las concentraciones plasmáticas (si es factible) y la observación clínica, para optimizar aún más el tratamiento de cada paciente.

HEPATOPATÍAS

Las pruebas de función hepática habituales no sirven para ajustar la dosis en enfermedades como hepatitis y cirrosis. El metabolismo de primer paso puede disminuir, lo que aumenta la biodisponibilidad oral, como consecuencia de la perturbación de la función de los hepatocitos, de la alteración de la estructura hepática y de las derivaciones portocavas. La biodisponibilidad oral de los fármacos con un importante primer paso, como la morfina, la meperidina, el midazolam y la nifedipina, casi se duplica en los sujetos con cirrosis, en comparación con los que tienen una función hepática normal. Por tanto, en esta situación habrá que disminuir la dosis oral de estos fármacos.

INSUFICIENCIA CARDIACA Y ESTADO DE CHOQUE

Al disminuir la perfusión a los tejidos se redistribuye el gasto cardíaco para conservar el flujo sanguíneo al corazón y el encéfalo a expensas del que llega a otros tejidos (cap. 279). En consecuencia, el fármaco se puede distribuir en un volumen de distribución más pequeño, se observan mayores concentraciones en plasma y los tejidos con mejor perfusión (como el encéfalo y el corazón) quedan expuestos a estas concentraciones más altas, resultando un incremento en los efectos del SNC o cardíacos. De igual manera, la menor perfusión de los riñones y el hígado puede disminuir la depuración del fármaco. Otra consecuencia de la insuficiencia cardíaca grave es la hipoperfusión intestinal, que puede disminuir la absorción del fármaco y, por consiguiente, reducir o eliminar los efectos de los tratamientos orales.

USO DE FÁRMACOS EN LOS ANCIANOS

Los cuadros patológicos múltiples y los diversos fármacos utilizados para combatirlos ocasionan más interacciones medicamentosas y efectos secundarios en los ancianos. El envejecimiento también cambia la función de los órganos, en especial los que participan en la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Las dosis iniciales deben ser menores de las que por lo regular se usan para el adulto y habrá que aumentarlas en forma lenta. También se debe conservar al mínimo el número de fármacos y de dosis al día.

Aun cuando no exista nefropatía, la depuración renal del anciano puede disminuir de un 35 a 50%. Las dosis deben ajustarse con base en la depuración de creatinina. El envejecimiento también hace que disminuyan el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático, y quizá también la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos; en consecuencia, en el anciano disminuye la eliminación hepática de algunos fármacos. Como ocurre con las hepatopatías, es difícil predecir tales cambios.

Los ancianos pueden mostrar alteraciones de su sensibilidad a los fármacos; ejemplos de ello son la intensificación de los efectos analgésicos de los opioides, la mayor sedación con las benzodiazepinas y otros depresores del SNC, y el mayor riesgo de hemorragia con los anticoagulantes, incluso aunque se controlen con precisión los parámetros de la coagulación. Son frecuentes también las respuestas más intensas a los fármacos de acción cardiovascular por la menor capacidad de respuesta de los mecanismos homeostáticos normales. Por el contrario, el anciano muestra una menor sensibilidad a los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β .

Las reacciones adversas son muy frecuentes en los ancianos porque se modifica su farmacocinética y farmacodinámica, por el uso frecuente de varios fármacos de manera simultánea y por la presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, el empleo de benzodiazepinas de semivida larga se ha vinculado con la aparición de fracturas de cadera en estos pacientes, lo cual refleja quizá tanto el riesgo de caídas por la acción de dichos tranquilizantes (a causa de una mayor sedación) como la mayor incidencia de osteoporosis que ellos presentan. Según las encuestas poblacionales en ancianos que no residen en asilos, hasta 10% refiere haber sufrido al menos una reacción farmacológica adversa durante el año anterior.

USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

Aunque casi todos los fármacos usados en el tratamiento pediátrico son los mismos que se administran a los adultos, hay pocos estudios que proporcionen datos sólidos para guiar la administración. Las vías metabólicas de los fármacos maduran a un ritmo diferente después del nacimiento y es posible que los mecanismos patológicos sean distintos en los niños. En la práctica, las dosis se ajustan de acuerdo al tamaño (peso o superficie corporal) como primera aproximación, a menos que existan datos específicos por edad.

DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS

PRINCIPIOS DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS Y RASGOS HUMANOS

(VÉANSE TAMBIÉN CAPS. 82 Y 84)

El concepto de que las variaciones genéticas en el metabolismo farmacológico podrían producir concentraciones variables del fármaco y, por consiguiente, efectos inconstantes, se postuló al finalizar el siglo XIX; a mediados del siglo XX, se observaron ejemplos de agrupación familiar de respuestas farmacológicas inusuales. Un objetivo de la genética mendeliana habitual es identificar las variantes en el DNA relacionadas con un fenotipo distintivo en múltiples integrantes de una familia (cap. 84). Sin embargo, es inusual que un fenotipo de respuesta farmaco-

lógica pueda medirse con exactitud en más de un miembro de una familia, mucho menos en un linaje. Por tanto, casi nunca se utilizan estrategias basadas en la familia para identificar y validar variantes del DNA que contribuyen a acciones farmacológicas distintas.

Estudios de genes elegibles en farmacogenética La mayor parte de los estudios hasta la fecha han usado el conocimiento de los mecanismos moleculares que modulan la acción farmacológica para identificar los genes candidatos en los que las variantes podrían explicar las respuestas farmacológicas variables. Una situación que resulta muy frecuente es que las acciones farmacológicas distintas puedan atribuirse a la variabilidad en las concentraciones plasmáticas del medicamento. Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco varían mucho (p. ej., más de un orden de magnitud), en especial si su distribución no es unimodal, como en la figura 5-6, a menudo se debe a variantes en genes individuales que controlan las concentraciones farmacológicas. En este caso, los genes elegibles más evidentes son los que controlan el metabolismo y eliminación del fármaco. Otros genes elegibles son los que codifican las moléculas con las que el medicamento interactúa para ejercer sus efectos o las moléculas que modulan esa respuesta, incluidas las participantes en la patogenia de la enfermedad.

Estudios de relación con el genoma completo en farmacogenómica Este campo también ha tenido cierto éxito con las estrategias “no sesgadas”, como la relación con el genoma completo (GWA, *genome-wide association*) (cap. 82), sobre todo para identificar variantes individuales relacionadas con un riesgo elevado de ciertas formas de toxicidad farmacológica (cuadro 5-2). Los estudios GWA han identificado variantes en el locus HLA-B que se acompañan de un riesgo alto de exantemas graves durante el tratamiento con el anticonvulsivo carbamazepina y el antirretroviral abacavir. Un estudio GWA en la miopatía relacionada con simvastatina identificó un polimorfismo de nucleótido individual (SNP, *single nucleotide polymorphism*)

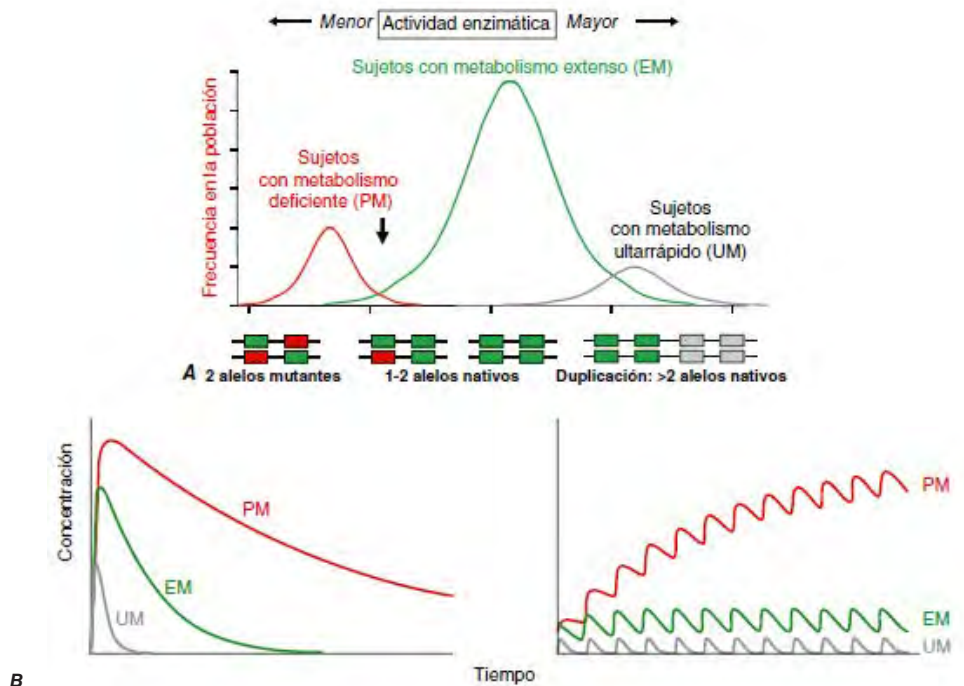


FIGURA 5-6. A. La actividad metabólica de CYP2D6 se valoró en 290 sujetos al administrarles una dosis de prueba de un sustrato “explorador” y medir en la orina la formación del metabolito generado por CYP2D6. La flecha gruesa señala un antimonio claro, que diferencia a los metabolizadores deficientes (PM, en rojo) que tienen dos alelos de CYP2D6 de pérdida de función, que indica estructuras de intrón-exón por debajo del esquema de barras. Los individuos con uno o dos alelos funcionales son clasificados dentro del grupo de metabolizadores extensos (EM, verde). También se incluyen metabolizadores ultrarrápidos (UM, *ultrarapid metabolizers*), con dos a 12 copias funcionales del gen (gris) que muestra la máxima actividad enzimática. (Con autorización de M-L Dahl et al., *J Pharmacol Exp Ther* 274:516, 1995.) B. Las simulaciones indican los efectos que se prevén del genotipo CYP2D6 en la eliminación de un fármaco sustrato. Con una sola dosis (izquierda) se advierte una relación inversa de “gen-dosis” entre el número de alelos activos y las áreas debajo de las curvas de tiempo-concentración (más pequeñas en sujetos UM; máximas en sujetos PM); ello denota que la eliminación alcanza su mínimo en sujetos UM. Además, la semivida de eliminación más larga es en personas PM. El conjunto de la derecha indica que estas diferencias con una sola dosis se intensifican durante el tratamiento prolongado: las concentraciones en estado de equilibrio son mucho mayores en personas PM (menor eliminación) y también es mayor el tiempo necesario para llegar a dicho estado (semivida de eliminación más larga).

CUADRO 5-2 Variantes genéticas y respuestas farmacológicas

Gen	Fármacos	Efecto de las variantes genéticas ^a
Variantes en las vías del metabolismo farmacológico		
CYP2C9	Losartán	Disminución en activación biológica y efectos (PM)
	Warfarina	Se necesitan dosis menores, posible aumento del riesgo hemorrágico (PM)
CYP2C19	Omeprazol, voriconazol	Menor efecto en sujetos con metabolismo extenso (EM)
	Celecoxib	Efecto exagerado con PM
	Clopidogrel	Efecto disminuido con PM
CYP2D6	Codeína, tamoxifeno	Menor activación biológica y efectos con PM
	Codeína	Efectos secundarios similares a morfina con UM
	Antidepresivos tricíclicos	Aumento de efectos secundarios con PM, menores efectos terapéuticos con UM
	Metoprolol, carvedilol, timolol, propafenona	Aumento de bloqueo β con PM
CYP3A5	Tacrolímús, vincristina	Disminución de las concentraciones de fármacos y efectos
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Capecitabina, fluorouracilo	Posible toxicidad grave (PM)
NAT2	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, hidralazina, procainamida	Aumento del riesgo de toxicidad en PM
Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)	Azatioprina, 6-mercaptopurina	*3A/*3A (PM): mayor riesgo de aplasia medular; homocigoto natural, posible disminución de la acción con las dosis habituales
Difosfato de uridina glucuronosil-transferasa (UGT1A1)	Irinotecán	*28/*28 PM homocigotos: mayor riesgo de efectos secundarios graves (diarrea, aplasia medular)
Variantes en otros genes		
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Rasburicasa, primaquina, cloroquina	Mayor riesgo de anemia hemolítica en sujetos con deficiencia de G6PD
HLA-B*1501	Carbamazepina	Portadores (1 o 2 alelos) con mayor riesgo de toxicidad cutánea grave
HLA-B*5701	Abacavir	Portadores (1 o 2 alelos) con mayor riesgo de toxicidad cutánea grave
IL28B	Interferón	Respuesta variable en tratamiento de hepatitis C
IL15	Tratamiento para leucemia infantil	Variabilidad en la respuesta
SLCO1B1	Simvastatina	Codifica un transportador de la captación del fármaco, las variantes no sinónimas de polimorfismo de un solo nucleótido incrementan el riesgo de miopatía
VKORC1	Warfarina	Se necesitan dosis menores con haplotipo promotor variante
ITPA	Ribavirina	Las variantes modulan el riesgo de anemia hemolítica
Variantes en otros genomas (microorganismos infecciosos, tumores)		
Receptor para fragmento C-C de quimiocina (CCR5)	Maraviroc	El fármaco sólo es eficaz en cepas de VIH con CCR5 detectable
C-KIT	Imatinib	En tumores del estroma gastrointestinal, el fármaco sólo está indicado en casos positivos para c-kit
Receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Cetuximab	Estudios clínicos realizados en pacientes con tumores positivos para EGFR
Expresión excesiva de Her2/neu	Trastuzumab, lapatinib	Fármacos indicados sólo para tumores con expresión excesiva
Mutación K-ras	Panitumumab, cetuximab	Falta de eficacia con la mutación KRAS
Cromosoma Philadelphia	Busulfán, dasatinib, nilotinib, imatinib	Menor eficacia en leucemia mielógena crónica negativa para cromosoma Philadelphia

^a Efecto farmacológico en homocigotos, a menos que se especifique lo contrario.

Nota: EM, sujeto con metabolizadores extensos (actividad enzimática normal), PM, sujetos con metabolizadores deficientes (homocigotos para reducción o pérdida del alelo funcional); UM, sujeto con metabolizadores ultrarrápidos (actividad enzimática mucho mayor a la normal, como en la duplicación génica, fig. 5-6). Más detalles en la U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> o en Pharmacogenetics Research Network/Knowledge Base: <http://www.pharmgkb.org>

no codificante en *SLCO1B1*, el gen que codifica el transportador farmacológico OATP1B1, modulador de la captación hepática de simvastatina. Este polimorfismo explica 60% del riesgo de miopatía. Las técnicas de GWA también identificaron variantes del interferón en las respuestas antileucémicas y en la respuesta al tratamiento para hepatitis C. La ribavirina, usada para tratar la hepatitis C, causa anemia hemolítica, efecto relacionado con variantes en *ITPA*, que codifica la inosina trifosfatasa.

VARIANTES GENÉTICAS QUE AFECTAN LA FARMACOCINÉTICA

Se han descrito variantes genéticas clínicas importantes en las múltiples vías moleculares de disposición de fármacos (cuadro 5-2). La distribución multimodal precisa de dicha disposición (como se muestra en la fig. 5-6)

hace pensar en la existencia de un efecto predominante de las variantes en un solo gen en el metabolismo de dicho sustrato. Los individuos con dos alelos (variantes) que codifican una proteína no funcional integran un grupo que suele denominarse de *metabolizadores deficientes* (fenotipo PM [*poor metabolizers*]); muchas variantes producen dicha pérdida funcional, lo que complica el uso de la técnica del genotipo en la práctica clínica. Los individuos con un alelo funcional “elaboran” otro más (*metabolizadores intermedios*) y quizá sean idénticos a las personas con dos alelos funcionales (*metabolizadores extensos* [EM, *extensive metabolizers*]). También se han descrito en lo que toca a algunos rasgos, los *metabolizadores ultrarrápidos* que poseen actividad enzimática grande (a veces por duplicación génica; fig. 5-6). Muchos fármacos de uso generalizado inhiben las vías de

eliminación específicas de un fármaco (cuadro 5-1), y por tal razón, si lo reciben los sujetos con EM pueden reaccionar como lo hacen los pacientes con PM (*fenocopia*). Los polimorfismos en los genes que codifican la captación del fármaco o los transportadores de salida del mismo pueden ser otro elemento de variabilidad en la llegada del fármaco a los sitios “destinatarios” y, por tanto, a los efectos del mismo.

Variantes del CYP Miembros de la familia CYP3A (CYP3A4, 3A5) metabolizan el mayor número de fármacos de uso terapéutico. La actividad del CYP3A4 es muy variable (hasta en un orden de magnitud) de una persona a otra, pero no se conocen en detalle los mecanismos subyacentes. En individuos caucásicos, pero no en afroamericanos, existe un polimorfismo frecuente con pérdida de función en el gen relacionado CYP3A5. La baja eficacia del tacrolímús contra el rechazo en sujetos afroamericanos se atribuye a su eliminación más rápida por la mayor actividad de CYP3A5. Hay reportes de un menor riesgo de neuropatía por vincristina en los pacientes que expresan CYP3A5.

El CYP2D6 ocupa el segundo lugar después del CYP3A4 en cuanto al número de fármacos de uso común que metaboliza. El CYP2D6 tiene una distribución polimórfica, y cerca de 7% de las poblaciones de origen europeo y africano (pero poquísimos asiáticos) presenta el fenotipo PM (fig. 5-6). Se han descrito docenas de variantes de pérdida de función en el gen del CYP2D6; el genotipo PM surge en individuos con dos alelos de ese tipo. Además, se han identificado, metabolizadores ultrarrápidos con múltiples copias funcionales del gen de CYP2D6.

El CYP2D6 biotransforma la codeína en morfina, que es un metabolito potente y activo, de manera que sus efectos disminuyen en los pacientes con PM y se intensifican en los metabolizadores ultrarrápidos. En el caso de medicamentos con propiedades de bloqueo β metabolizados mediante CYP2D6, los sujetos con PM presentan mayores signos de bloqueo β (broncoespasmo, bradicardia) en comparación con sujetos con EM. Esto puede observarse no sólo con bloqueadores β orales, como metoprolol y carvedilol, sino también con el timolol oftálmico y con el antiarrítmico antagonista de los conductos del calcio propafenona, un sustrato del CYP2D6 con propiedades de bloqueo β . Algunos metabolizadores ultrarrápidos necesitan dosis muy altas de antidepresivos tricíclicos para alcanzar el efecto terapéutico, y con la codeína pueden mostrar euforia y náusea transitorias por la generación muy rápida de morfina. El tamoxifeno es biotransformado por CYP2D6 en un metabolito activo, de forma que su eficacia depende en parte de tal polimorfismo. Además, es posible que el empleo generalizado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) para combatir los “bóchornos” vinculados con el tamoxifeno, también alteren los efectos del fármaco porque muchos SSRI (en especial fluoxetina o paroxetina) también inhiben el CYP2D6.

Entre los asiáticos es común (20%) el fenotipo PM del CYP2C19, que es más raro (2 a 3%) en las poblaciones de origen europeo. Se ha demostrado el efecto que tiene el metabolismo del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, mediado por el CYP2C19 polimórfico, al observarse que las tasas de curación de úlceras con las dosis habituales eran mucho menores en los sujetos con EM (29%) que en aquellos con PM (100%). Por ello, conocer la importancia de este polimorfismo habría sido importante para desarrollar el fármaco, y conocer el genotipo de CYP2C19 del sujeto mejoraría el tratamiento. La isoenzima CYP2C19 produce la activación biológica del antiplaquetario clopidogrel y varios estudios clínicos grandes confirmaron la disminución de la eficacia (p. ej., aumento de infarto del miocardio después de colocar endoprótesis coronarias) entre sujetos caucásicos con función reducida de los alelos correspondientes. Además, algunos estudios sugieren que el omeprazol, y tal vez otros inhibidores de la bomba de protones, copien el fenotipo de este efecto.

Existen variantes alélicas frecuentes de CYP2C19 que codifican proteínas con pérdida de la función catalítica. Estos alelos variantes se asocian a tasas más altas de complicaciones neurológicas con difenilhidantoinato, hipoglucemia con glipizida y necesidad de dosis más bajas de warfarina para mantener la anticoagulación estable. El antagonista de los receptores de angiotensina losartán es un profármaco que se bioactiva por efecto de CYP2C19; como resultado, los pacientes con PM y los que reciben fármacos inhibidores responden poco al tratamiento.

Variantes de transferasa Uno de los polimorfismos de fase II más estudiados es el rasgo de PM de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine S-methyltransferase*). La TPMT bioinactiva el fármaco antileucémico 6-mercaptopurina. Además, dicho fármaco por sí mismo constituye un metabolito activo de la azatioprina, que es un inmunodepresor. Es fácil predecir que los homocigotos con alelos que codifican la TPMT inactiva

(uno de cada 300 individuos) mostrarán pancitopenia grave, y que puede ser letal si reciben las dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina. Por otra parte, los homocigotos con alelos por completo funcionales pueden mostrar menores efectos antiinflamatorios o antileucémicos con los fármacos.

La N-acetilación es catalizada por la N-acetiltransferasa (NAT) hepática, que en realidad representa la actividad de dos genes, *NAT-1* y *NAT-2*. Las dos enzimas transfieren un grupo acetilo de la acetil-coenzima A al fármaco; los polimorfismos de *NAT-2* causan diferencias individuales en la velocidad con que se acetilan los fármacos, lo que permite definir a los “acetiladores rápidos” y los “acetiladores lentos”. Estos últimos componen cerca de la mitad de la población europea y la de origen africano, pero son menos frecuentes entre los asiáticos. Los acetiladores lentos muestran una mayor incidencia de síndromes lúpicos inducidos por fármacos durante la administración de procaína y de hidralazina, y de hepatitis con la isoniazida. La inducción de la actividad del CYP (como la causada por la rifampicina) también intensifica el riesgo de hepatitis por isoniazida, lo que probablemente refleje la generación de metabolitos reactivos de acetilhidralazina, que en sí misma es un metabolito isoniazídico.

Las personas homocigotas para un polimorfismo de promotor común que disminuye la transcripción de la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa (*UGT1A1, uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) presentan hiperbilirrubinemia benigna (síndrome de Gilbert; [cap. 358](#)). Esta variante se ha vinculado con diarrea y mayor depresión de médula ósea cuando se utiliza el irinotecán, profármaco antineoplásico, cuyo metabolito activo es detoxificado normalmente por medio de la glucuronidación mediada por UGT1A1. El antiviral atazanavir es un inhibidor de UGT1A1 y las personas con la variante de Gilbert desarrollan un aumento en la concentración de bilirrubina durante el tratamiento.

VARIABILIDAD DE LAS MOLÉCULAS FARMACOEFFECTORAS CON LAS QUE INTERACTÚAN LOS MEDICAMENTOS

Los múltiples polimorfismos identificados en el receptor adrenérgico β_2 parecen relacionarse con fenotipos específicos en el asma y la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades en las que cabría esperar que la función del receptor β_2 fuera el elemento que determine el pronóstico. Los polimorfismos del gen de dicho receptor también se han vinculado con una respuesta a los agonistas inhalados de este receptor, en tanto que en los sujetos con el gen del receptor adrenérgico β_1 se ha advertido una gran variabilidad en la reducción de la frecuencia cardíaca y la disminución de la presión arterial (fig. 5-5B). Además, se ha dicho que en la insuficiencia cardíaca un polimorfismo común en el gen del receptor adrenérgico β_1 tiene que ver con los resultados clínicos variables durante la administración del bucindolol, un bloqueador β . La reacción al zileuton, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, en los asmáticos quizá provenga de polimorfismos que determinan el nivel de expresión del gen de dicha enzima.

Los fármacos también pueden interactuar con las vías genéticas de la enfermedad para desencadenar o exacerbar los síntomas de las afecciones subyacentes. En las porfirias, se piensa que los inductores del CYP incrementan la actividad de las enzimas próximas a la enzima deficitaria, lo que exacerbaría o desencadenaría las crisis ([cap. 430](#)). La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), más frecuente en personas de ascendencia africana, mediterránea o del sureste asiático, aumenta el riesgo de anemia hemolítica como respuesta al antipalúdico primaquina ([cap. 129](#)) y al reductor del ácido úrico rasburicasa, que no inducen hemólisis en las personas con cantidades normales de la enzima. Los individuos con mutaciones en el receptor de rianodina, que controla el calcio intracelular en el músculo estriado y otros tejidos, no siempre muestran síntomas hasta que se exponen a algunos anestésicos generales, que desencadenan el síndrome de hipertermia maligna. Hay antiarrítmicos y otros fármacos que prolongan en forma notable el intervalo QT y causan taquicardia ventricular (*torsades de pointes*) ([cap. 276](#)); en algunos individuos, dicho efecto secundario representa el afloramiento de un síndrome congénito del QT largo que estaba a nivel subclínico. Hasta 50% de la variabilidad en las necesidades de dosis de warfarina en estado de equilibrio se atribuye a polimorfismos en el promotor de *VKORC1*, que codifica el objetivo molecular de la warfarina, y la región codificante de *CYP2C9*, que media su eliminación.

Genomas de tumores y de microorganismos infecciosos Es probable que las acciones de los fármacos usados para tratar enfermedades infecciosas o neoplásicas estén moduladas por variantes en los genomas de la línea germinal de estos tejidos no humanos. La genotipificación de tumores es una técnica en rápida evolución que permite dirigir los tratamientos a los

mecanismos subyacentes y evitar así la toxicidad potencial en pacientes que no obtendrían un beneficio (cap. 101e). El trastuzumab, que potencia la cardiotoxicidad por antraciclina, no surte efecto en cánceres de mama que no expresan el receptor para trastuzumab. El imatinib se dirige a una tirosina cinasa específica, BCR-Abl1, que se produce por la traslocación que crea el cromosoma Philadelphia, típico de la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*). BCR-Abl1 no sólo tiene actividad, sino que es probable que tenga una función central en la patogenia de la CML; el empleo de imatinib en tumores positivos para BCR-Abl1 tiene eficacia antitumoral notable. De igual manera, los anticuerpos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), cetuximab y panitumumab, parecen tener una eficacia especial en cánceres de colon en los que no hay mutación en K-ras, una proteína G de la vía del EGFR. El vemurafenib no inhibe el gen *BRAF* nativo, pero tiene actividad contra la forma mutante V600E de la cinasa.

PERSPECTIVAS PARA INCORPORAR LA INFORMACIÓN GENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Es natural que la descripción de variantes genéticas vinculadas con respuestas farmacológicas variables genere la interrogante de si debe usarse esta información en la práctica y cómo hacerlo. En realidad, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ya empezó a incorporar datos farmacogenéticos en la información que guía la prescripción (“insertos en empaque”). La decisión de adoptar un esquema de dosificación guiado por la farmacogenética para un fármaco determinado depende de muchos factores. Los más importantes son la magnitud y la importancia clínica del efecto genético, y la fuerza de las evidencias que vinculan la variación genética con los efectos farmacológicos variables (p. ej., una anécdota en comparación con un análisis *post hoc* de datos de estudios clínicos en comparación con estudios clínicos prospectivos con asignación al azar). La evidencia puede fortalecerse cuando los argumentos estadísticos derivados de los datos de los estudios clínicos se complementan con el conocimiento de los mecanismos fisiológicos subyacentes. Otro factor es el costo frente al beneficio esperado.

Cuando la evidencia es contundente, no se dispone de tratamientos alternativos y existen recomendaciones claras para ajustar la dosis en sujetos con variantes, existe un argumento sólido para usar las pruebas genéticas como guía para la prescripción. La relación entre HLA-B*5701 y la toxicidad cutánea grave por abacavir es un ejemplo. En otras situaciones, los argumentos son menos contundentes: la magnitud del efecto genético puede ser menor, las consecuencias pueden ser menos graves, hay otros tratamientos o el efecto farmacológico puede vigilarse con otras técnicas. Los estudios clínicos que están en curso valoran la utilidad de la genotipificación antes de la prescripción en poblaciones grandes expuestas a fármacos con variantes farmacogenéticas conocidas (p. ej., warfarina). Un hecho importante es que los adelantos tecnológicos ya brindan la posibilidad de la secuenciación del genoma completo a un costo bajo. La incorporación de una secuencia del genoma completo de un paciente en su expediente médico electrónico permitiría el acceso a la información cuando sea necesaria para muchas aplicaciones genéticas y farmacogenéticas. Se argumentó que esta estrategia allanaría las barreras logísticas para usar los datos de la variante farmacogenómica en la prescripción. Hay muchos aspectos (p. ej., económicos, tecnológicos y éticos) que deben abordarse si pretende adoptarse dicho paradigma (cap. 82). Aunque los obstáculos para llevar la información genómica y farmacogenómica a la clínica parecen enormes, esta disciplina es muy reciente todavía y evoluciona con rapidez. En la práctica, una consecuencia importante de conocer la función de la genética en la acción farmacológica es que hay una mejor investigación de los fármacos durante su proceso de desarrollo para disminuir la probabilidad de metabolismo muy variable o toxicidad inesperada.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Las interacciones farmacológicas pueden complicar el tratamiento al incrementar o disminuir en forma nociva las acciones del fármaco; las interacciones pueden depender de cambios en la eliminación del medicamento o en la respuesta al mismo, sin que cambien sus concentraciones. *Es importante incluir las interacciones en el diagnóstico diferencial de cualquier respuesta inusitada durante la administración de un fármaco.* Los médicos y las personas que administran medicamentos deben saber que el paciente muy a menudo acude a ellos con un legado de fármacos que han adquirido por experiencias clínicas anteriores, muchas veces con múltiples médicos que quizá no conocían todas las medicaciones del enfermo. La anamnesis farmacológica meticolosa debe incluir una revisión de los fármacos que recibe y ha recibido la persona y, si es necesario, acudir al farmacéutico

para que identifique las prescripciones. También se averigua el uso de fármacos o sustancias que con frecuencia olvidan señalarse durante el interrogatorio, como productos que se obtienen sin prescripción médica, complementos alimenticios y medicamentos tópicos como las gotas para los ojos. En la actualidad se pueden conocer las interacciones importantes si se consultan algunas fuentes electrónicas. No es práctico esperar que el médico memorice todo lo anterior, pero algunos fármacos siempre conlleven el riesgo de causar interacciones, a menudo al inhibir o inducir vías de eliminación específicas de fármacos. En el cuadro 5-3 se presentan ejemplos. Por esta razón, cuando se inicia o interrumpe la administración de tales fármacos, el médico debe estar muy alerta por la posibilidad de interacciones.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE DISMINUYEN LOS EFECTOS DE FÁRMACOS

La absorción de un fármaco por vía gastrointestinal puede disminuir si la interacción medicamentosa hace que la sustancia se ligue en el intestino, como sería el caso de los antiácidos con aluminio, las suspensiones de kaolín y pectina o los secuestradores de ácidos biliares. Los fármacos como los antagonistas de los receptores H₂ histamínicos o los inhibidores de la bomba de protones que alteran el pH gástrico pueden disminuir la solubilidad y, por consiguiente, la absorción de bases débiles como el cetoconazol.

La expresión de algunos genes que se encargan de la eliminación de fármacos y, en particular, los *CYP3A* y *MDR1*, puede intensificarse en gran medida por la acción de fármacos inductores como la rifampicina, la carbamazepina, el difenilhidantoinato, la hierba de San Juan y la glutetimida, así como por el humo de tabaco, la exposición a insecticidas clorados como el DDT (*CYP1A2*) y la ingestión crónica de alcohol. La administración de inductores disminuye las concentraciones plasmáticas en un lapso de dos a tres semanas, conforme aumenta la expresión de los genes. Si se estabiliza la dosis de un fármaco en presencia de un inductor que dejará de utilizarse más adelante, pueden surgir signos graves de toxicidad conforme la depuración vuelva a los niveles que había antes de la inducción y aumenten las concentraciones del fármaco. La medida en que el metabolismo de fármacos puede inducirse varía con cada persona, seguramente por mecanismos genéticos.

En forma semejante, las interacciones que inhiben la bioactivación de profármacos disminuyen los efectos medicamentosos (cuadro 5-1).

Las interacciones que disminuyen la llegada del fármaco a sitios intracelulares de acción, reducen los efectos del mismo: los antidepresivos tricíclicos pueden aminorar el efecto antihipertensivo de la clonidina al disminuir su captación en las neuronas adrenérgicas. La menor penetración de múltiples inhibidores de proteasa de VIH en el SNC (con el riesgo simultáneo de facilitar la réplica de virus en un sitio “aislado” o santuario) podría ser atribuible a la exclusión del fármaco, del SNC, mediada por glucoproteína P. En consecuencia, se ha propuesto la inhibición de esta última como una técnica terapéutica para mejorar la penetración del medicamento en el SNC (fig. 5-5A).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE INTENSIFICAN LOS EFECTOS DE MEDICAMENTOS

En esta situación, el mecanismo más frecuente es la inhibición de la eliminación del medicamento. A diferencia de la inducción, no participa la síntesis de proteínas nuevas y el efecto surge conforme se acumula el fármaco y cualquier metabolito inhibidor (en función de su semivida de eliminación). Los sustratos compartidos de una sola enzima compiten por el acceso al sitio activo de la proteína, y por ello cabría considerar como inhibidores a muchos sustratos de CYP. Sin embargo, algunos fármacos son muy potentes como inhibidores (y a veces ni siquiera son sustratos) de vías de eliminación específica de fármacos y, por tal razón, los médicos deben estar muy alertas sobre la posibilidad de interacciones cuando administran estos medicamentos (cuadro 5-3). Entre los fármacos interactuantes más señalados de este tipo están amiodarona, cimetidina, eritromicina y otros antibióticos macrólidos (claritromicina, pero no azitromicina), cetoconazol y otros antimicóticos azólicos, el antirretroviral ritonavir y concentraciones altas de jugo de toronja (cuadro 5-3). Las consecuencias de tales interacciones dependerán del fármaco del cual queda inhibida su eliminación (véase “Concepto de farmacocinética de alto riesgo” antes en este capítulo). Los ejemplos incluyen inhibidores de CYP3A que elevan el riesgo de toxicidad por ciclosporina o de rabdomiólisis por algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pero no pravastatina), y los inhibidores de la glucoproteína P que incrementan el riesgo de toxicidad durante el tratamiento con digoxina o de hemorragia con el inhibidor de la trombina dabigatrán.

CUADRO 5-3 Fármacos con alto riesgo de causar interacciones farmacocinéticas

Fármaco	Mecanismo	Ejemplos
Antiácidos	Disminución de la absorción	Antiácidos/tetraciclinas
Secuestradores de óxidos biliares		Colestiramina/digoxina
Inhibidores de la bomba de protones	Alteración del pH estomacal	Disminución de la absorción de cetozazol
Antagonistas de receptores H ₂		
Rifampicina	Inducción de CYP y de la glucoproteína P	Disminución de la concentración y efectos de:
Carbamazepina		warfarina
Barbitúricos		quinidina
Difenilhidantoinato		ciclosporina
Hierba de San Juan		losartán
Glutetimida		anticonceptivos orales
Nevirapina (CYP3A, CYP2B6)		metadona, dabigatrán
Antidepresivos tricíclicos	Inhibidores de la isoenzima CYP2D6	Aumento del efecto de muchos bloqueadores β
Fluoxetina		Disminución del efecto de la codeína, posible disminución del efecto de tamoxifeno
Quinidina		
Cimetidina	Inhibidor de múltiples CYP	Mayor concentración e intensificación de los efectos de:
		warfarina
		teofilina
		difenilhidantoinato
Cetoconazol, itraconazol	Isoenzimas CYP	Aumento de concentraciones y efectos tóxicos de: algunos inhibidores
Eritromicina, claritromicina		de la HMGCoA reductasa; ciclosporina; cisaprida, terfenadina (se persiste en su uso)
Antagonistas de los conductos del calcio		Aumento de concentraciones y efectos del indinavir (con ritonavir)
Ritonavir		Disminución de la depuración y las dosis necesarias de: ciclosporina (con antagonistas del calcio)
Alopurinol	Inhibidor de xantinaoxidasa	Toxicidad de azatioprina y 6-mercaptopurina
Amiodarona	Inhibidor de muchas isoenzimas CYP y del glucógeno P	Menor eliminación (con riesgo de efectos tóxicos) de:
		warfarina
		digoxina
		quinidina
Gemfibrazol (y otros fibratos)	Inhibición del CYP3A	Rabdomiólisis si se administra junto con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Quinidina	Inhibición de la glucoproteína P	Riesgo de efectos tóxicos con sustratos de glucoproteína P (p. ej., digoxina, dabigatrán)
Amiodarona		
Verapamilo		
Ciclosporina		
Itraconazol		
Eritromicina		
Fenilbutazona	Inhibición del transporte tubular renal	Con salicilatos aumenta el riesgo de efectos tóxicos del metotrexato
Probenecid		
Salicilatos		

Estas interacciones pueden aprovecharse con un beneficio terapéutico. El antiviral ritonavir es un inhibidor muy potente de CYP3A4 que a veces se agrega a los regímenes contra VIH, no por sus efectos antivirales, sino porque disminuye la eliminación de otros fármacos contra VIH y, por tanto, aumenta su eficacia. De igual manera, los antagonistas de los conductos del calcio se administran en ocasiones de manera deliberada junto con ciclosporina para reducir su eliminación y, por tanto, su dosis de mantenimiento y costo.

El difenilhidantoinato, inductor de muchos sistemas que incluyen el CYP3A, inhibe el CYP2C9. El metabolismo del losartán por el CYP2C9, hasta la aparición de su metabolito activo, es inhibido por el difenilhidantoinato, con la posibilidad de que se pierda su efecto antihipertensivo.

El jugo de toronja (pero no el de naranja), sobre todo en grandes cantidades, inhibe CYP3A; los individuos que reciben medicamentos en que incluso la más mínima inhibición de CYP3A puede agravar el riesgo de que surjan efectos secundarios (como ciclosporina y algunos inhibidores de HMG-CoA reductasa) no deben consumir jugo de toronja.

CYP2D6 es inhibido en forma considerable por la quinidina, diversos neurolépticos (clorpromazina y haloperidol) y los SSRI fluoxetina y pa-

roxetina. Las consecuencias clínicas de la interacción de la fluoxetina con los sustratos del CYP2D6 quizá no se manifiesten durante semanas después de haber comenzado el uso del fármaco, por su larguísima semivida y la generación lenta del metabolito que inhibe esta isoenzima (CYP2D6).

La 6-mercaptopurina, que es el metabolito activo de la azatioprina, se metaboliza no sólo por acción de la TPMT, sino por una xantinaoxidasa. Cuando se administra alopurinol, un inhibidor potente de la xantinaoxidasa, con dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina, pueden surgir efectos tóxicos letales (como supresión de la médula ósea).

Algunos fármacos son secretados por los sistemas de transporte tubular renal para aniones orgánicos. La inhibición de tales sistemas causa una acumulación excesiva de medicamento. Por ejemplo, el salicilato disminuye la depuración renal del metotrexato, interacción que puede culminar en efectos tóxicos de este último. La secreción tubular renal contribuye en forma sustancial a la eliminación de la penicilina, que puede ser inhibida por el probenecid (así incrementa su efecto terapéutico). De modo similar, la inhibición del sistema de transporte tubular de cationes por parte de la cimetidina disminuye la depuración renal de dofetilida y procainamida.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NO MEDIADAS POR CAMBIOS EN LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden actuar sobre distintos componentes de un proceso común hasta generar efectos mucho mayores de los que ocasionarían solos. El tratamiento antitrombótico con combinaciones de antiagregantes plaquetarios (inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina, heparina) suele utilizarse en casos de vasculopatías, aunque tales combinaciones conllevan un mayor peligro de hemorragia.

Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) causan úlceras gástricas y, en las personas que reciben warfarina, triplican el riesgo de hemorragia por dicha úlcera si se usan en forma simultánea.

La indometacina, el piroxicam y quizá otros NSAID antagonizan los efectos antihipertensores de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β , diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros fármacos. El incremento resultante de presión arterial varía de insignificante a intenso; tal efecto no surge con el ácido acetilsalicílico y sulindac, pero se ha detectado con el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) celecoxib.

La taquicardia ventricular polimorfa en entorchado durante la administración de antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT (quinidina, sotalol, dofetilida) surge con frecuencia mucho mayor en los enfermos que también reciben diuréticos, lo cual quizá sea reflejo de hipopotasemia. *In vitro*, la disminución del nivel de potasio, además de prolongar el intervalo QT en ausencia del fármaco, también potencia el bloqueo medicamentoso de los conductos iónicos, lo que culmina en la prolongación de dicho intervalo; asimismo, algunos diuréticos poseen acciones electrofisiológicas directas que prolongan el intervalo QT.

La administración de potasio complementario causa hiperpotasemia más intensa y más frecuente cuando disminuye la eliminación de dicho mineral por la administración conjunta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), espironolactona, amilorida o triamtereno.

Los efectos del sildenafil son consecuencia de la inhibición de la isoforma de la fosfodiesterasa tipo 5 que inactiva en los vasos el monofosfato de guanosina (GMP, *guanosine monophosphate*) cíclico. La nitroglicerina y los nitratos similares, usados para tratar la angina, causan vasodilatación al aumentar las concentraciones de GMP cíclico; así, la administración conjunta de estos nitratos y sildenafil puede causar hipotensión notable letal en pacientes con coronariopatía.

A veces, la combinación de fármacos intensifica su eficacia global o disminuye los efectos tóxicos del fármaco específico. Estas interacciones que ofrecen un beneficio terapéutico se describen más adelante en los capítulos donde se exponen las entidades patológicas específicas en que se aplican.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Los efectos beneficiosos de los medicamentos se acompañan de un riesgo inexorable de efectos secundarios. La morbilidad y la mortalidad que éstos causan suelen ocasionar problemas diagnósticos, porque pueden afectar a cualquier órgano y confundirse con signos de la enfermedad primaria. Asimismo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento farmacológico de varios trastornos crónicos, como enfermedades psiquiátricas o hipertensión, no alcanza la meta buscada hasta en la mitad de los pacientes tratados; por tanto, el efecto farmacológico "secundario" más frecuente podría ser la falta de eficacia.

Los efectos adversos se clasifican en dos tipos generales. El primero es consecuencia de la intensificación de una acción farmacológica buscada, como sería la mayor hemorragia con el uso de anticoagulantes o la supresión de médula ósea con los antineoplásicos. El segundo tipo proviene de los efectos tóxicos no vinculados con las acciones farmacológicas buscadas. Este último suele surgir de modo imprevisto (en particular con nuevos fármacos), suele ser grave, y es consecuencia de mecanismos conocidos y desconocidos.

Los fármacos pueden incrementar la frecuencia de un hecho que sea común en la población general, lo que puede ser difícil de identificar; un ejemplo excelente es el incremento de los infartos del miocardio con el rofecoxib, inhibidor de COX-2. Los medicamentos también causan efectos secundarios raros y graves como anomalías hematológicas, arritmias o disfunción de hígado o riñones. Antes de la aprobación normativa y la distribución, los productos nuevos se someten a prueba en pacientes que a menudo no están tan enfermos como los que recibirán el producto con fines terapéuticos, y que tienen menos enfermedades concurrentes que éstos. Ante el número relativamente pequeño de individuos estudiados en investigaciones clínicas y la naturaleza de estos pacientes, quizá no se identifiquen efectos secundarios raros u ocasionales antes de que se apruebe el uso del producto; por ello,

los médicos deben tener cautela al prescribir y administrar fármacos nuevos y estar alertas en busca de efectos adversos que antes no se habían detectado.

La identificación y esclarecimiento de mecanismos que explican efectos farmacológicos adversos pueden facilitar la síntesis de nuevos compuestos más seguros o permitir a un subgrupo de enfermos con un riesgo muy grande ser excluido de la exposición a fármacos. Los sistemas de notificación de reacciones adversas a nivel nacional, como los empleados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (se pueden notificar directamente las reacciones sospechadas de este tipo en <http://www.fda.gov/safety/medwatch/default.htm>) y en el Reino Unido por el *Committee on Safety of Medicines*, han resultado útiles. La publicación o notificación de una reacción adversa recién identificada puede estimular en breve plazo la aparición de muchos informes similares sobre reacciones antes no detectadas.

A veces se aprovechan las reacciones "adversas" (o efectos secundarios) para usarlas como nueva indicación de un fármaco. La hipertricosis no buscada durante la administración de minoxidilo a pacientes muy hipertensos permitió crear un fármaco que estimulara el crecimiento del cabello. Al principio, el sildenafil se desarrolló como un antianginoso, pero sus efectos sobre la disfunción eréctil no sólo condujeron a una nueva indicación del producto, sino que ampliaron los conocimientos sobre la participación de la fosfodiesterasa de tipo 5 en el tejido eréctil. Los ejemplos anteriores refuerzan el concepto de que el médico y el personal asistencial deben estar muy alertas ante la posibilidad de que los síntomas poco frecuentes sean un reflejo de efectos no detectados del medicamento.

Se sabe que 25 a 50% de los enfermos comete errores al tomar los medicamentos prescritos, errores que pueden ser el origen de reacciones adversas. Asimismo, los enfermos cometen errores con los fármacos que se obtienen sin prescripción médica, por no leer ni cumplir las instrucciones de los envases. Los proveedores de atención médica deben reconocer que el hecho de incluir instrucciones en las prescripciones no siempre garantiza el cumplimiento.

En los hospitales, los fármacos se administran en un entorno controlado y el cumplimiento del paciente suele estar garantizado. A pesar de ello pueden surgir errores (quizá haya equivocaciones en el tipo de medicamento o su dosis, o puede administrarse el producto al paciente equivocado) y el problema se está abordando con mejores sistemas de distribución y administración de medicamentos.

ALCANCE DEL PROBLEMA

En cada hospitalización, los enfermos reciben en promedio 10 fármacos diferentes. Cuanto más graves estén, más fármacos reciben, y también aumenta la probabilidad de reacciones adversas. Si el paciente hospitalizado recibe menos de seis productos diferentes, la probabilidad de una reacción adversa es de casi 5%; pero, si recibe más de 15 fármacos, dicha probabilidad es >40%. Los análisis retrospectivos de pacientes ambulatorios han señalado la aparición de efectos adversos en 20% de ellos. También se identifican reacciones adversas graves con las plantas medicinales y los compuestos que se obtienen sin prescripción médica: entre los ejemplos están la hepatotoxicidad que surge con el consumo de kava, la mialgia-eosinofilia con el uso de L-triptófano y las apoplejías que ocurren con el uso de fenilpropanolamina, situaciones que han originado muertes.

Un grupo pequeño de fármacos de uso generalizado ocasiona un número desproporcionado de reacciones. Se sabe que 90% de las mismas están causadas por el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, los analgésicos, la digoxina, los anticoagulantes, los diuréticos, los antibióticos, los glucocorticoides, los antineoplásicos y los hipoglucemiantes.

EFFECTOS TÓXICOS NO RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PRIMARIA DE UN PRODUCTO

Los fármacos, o los metabolitos reactivos generados por acción de las isoenzimas CYP, se unen en forma covalente a macromoléculas hísticas (como las proteínas o el DNA) hasta causar efectos tóxicos en los tejidos. Dada la naturaleza reactiva de los metabolitos, la unión covalente suele suceder cerca del lugar en que se producen, que normalmente es el hígado.

La causa más frecuente de efectos tóxicos en el hígado, inducidos por fármacos, es la sobredosis del acetaminofeno (**cap. 361**). En circunstancias normales, los metabolitos reactivos son detoxificados cuando se combinan con la glutatión del hígado. Si se agota este último, los metabolitos se unen a proteínas del hígado y así dañan a los hepatocitos. La necrosis hepática originada por la ingestión de acetaminofeno se puede evitar, o cuando menos disminuir, si se administran sustancias como la *N*-acetilcisteína, que reduce la unión de los metabolitos electrófilos a las proteínas del hígado. El riesgo de necrosis hepática relacionado con acetaminofeno se agrava en sujetos que reciben fármacos como fenobarbital o difenilhidantoinato, que intensifican

el metabolismo de los medicamentos, o etanol, que agota la reserva de glutatión. Esta toxicidad ha surgido incluso con dosis terapéuticas, por lo que debe avisarse a los pacientes en situación de riesgo a causa de tales fármacos.

Casi todos los fármacos son moléculas pequeñas y de bajo peso (<2 000 kDa), por lo que son escasamente inmunógenos. Por tanto, para que surja la respuesta inmunitaria a un medicamento se necesita su activación *in vivo* y su unión covalente a proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos.

La estimulación farmacológica de la producción de anticuerpos puede mediar en la lesión histica por varios mecanismos. El anticuerpo es capaz de atacar al fármaco si éste se une en forma covalente a una célula y con ello la destruye; tal situación se observa en la anemia hemolítica inducida por penicilina. Los complejos anticuerpo-fármaco-antígeno se adsorben de manera pasiva por células cuya presencia es circunstancial, y que serán destruidas por la activación del complemento; esta situación se observa en la trombocitopenia inducida por quinina y quinidina. La trombocitopenia inducida por heparina surge cuando los anticuerpos contra los complejos de péptido del factor plaquetario 4 y heparina generan complejos inmunitarios que activan las plaquetas; en estos casos, la trombocitopenia se acompaña de trombosis "paradójica" y se trata con inhibidores de la trombina. Los fármacos, o sus metabolitos reactivos, pueden alterar el tejido del hospedador y volverlo antigénico, desencadenando así la aparición de autoanticuerpos. Por ejemplo, la hidralazina y la procainamida (y sus metabolitos reactivos) alteran por mecanismos químicos el material nuclear, estimulan la formación de anticuerpos antinucleares y a veces causan lupus eritematoso. La aplasia eritrocítica pura farmacoinducida (cap. 130) proviene de una reacción medicamentosa de origen inmunitario. El difenilhidantoinato y la IgG purificada obtenida de un sujeto con aplasia eritrocítica pura causada por difenilhidantoinato pueden inhibir la formación de eritrocitos en los cultivos de médula ósea.

La enfermedad del suero (cap. 376) es consecuencia del depósito de complejos fármaco-anticuerpo circulantes en las superficies endoteliales. En estos casos se activa el complemento, se generan en forma local factores quimiotácticos y surge una respuesta inflamatoria en el sitio en que quedan atrapados los complejos. En ocasiones aparecen en tales situaciones artralgias, urticaria, linfadenopatía, glomerulonefritis o encefalitis. Causas frecuentes del problema son las proteínas heterólogas (las presentes en vacunas, la estreptocinasa y los anticuerpos usados con fines terapéuticos) y los antibióticos. Muchos fármacos, y en particular los antibióticos, los inhibidores de la ACE y el ácido acetilsalicílico desencadenan anafilaxia, con producción de IgE que se une a la membrana de los mastocitos. El contacto con un antígeno del medicamento desencadena una serie de fenómenos bioquímicos dentro del mastocito y hace que se liberen mediadores que causan los signos característicos, como urticaria, sibilancias, congestión facial, rinorrea y a veces hipotensión.

Los fármacos también pueden inducir respuestas inmunitarias mediadas por células. Las sustancias aplicadas en forma tópica pueden interactuar con grupos sulfhidrilo o amino en la piel y reaccionar con los linfocitos sensibilizados para producir el exantema característico de la dermatitis por contacto. Otros tipos de exantemas también se deben a la interacción de factores séricos, fármacos y linfocitos sensibilizados.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS

Las manifestaciones de las enfermedades inducidas por fármacos simulan con frecuencia a las de otras enfermedades, y un conjunto dado de manifestaciones puede estar producido por fármacos distintos. El descubrimiento de la participación que tienen uno o varios fármacos en un trastorno determinado depende de la apreciación de las posibles reacciones adversas a éstos en cualquier enfermedad, de la identificación de la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de dicho cuadro y de la familiaridad con las manifestaciones comunes de los fármacos. Es natural que un efecto secundario adverso que aparece después de la introducción de un nuevo fármaco se vincule con ese compuesto, pero es importante recordar que la causa podría ser una interacción farmacológica. Por tanto, si un paciente con una dosis crónica estable de warfarina, por ejemplo, tiene una complicación hemorrágica después de iniciar el uso de amiodarona, no refleja una reacción directa a la amiodarona, sino su efecto de inhibir el metabolismo de la warfarina. Se han descrito muchas reacciones entre determinados fármacos y ciertas reacciones específicas, pero siempre habrá una "primera vez" para una relación nueva y habrá que sospechar que todos los fármacos pueden causar un efecto secundario si el entorno clínico es apropiado.

Los cuadros anormales causados por la acción farmacológica buscada de un medicamento se identifican con mayor facilidad que las enfermedades atribuibles a mecanismos inmunitarios o de otro tipo. Por ejemplo,

efectos secundarios como las arritmias en personas que reciben digitálicos, la hipoglucemia entre quienes reciben insulina y la hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes, pueden guardar una relación más directa con un fármaco específico que síntomas como la fiebre o un exantema, a veces causados por muchos medicamentos u otros factores.

Las fuentes electrónicas de consulta sobre reacciones medicamentosas adversas pueden ser útiles. Sin embargo, la recopilación exhaustiva a veces hace que se pierda el sentido de la perspectiva en cuanto a la frecuencia y gravedad de dichos problemas, que varían mucho con cada paciente.

Es importante obtener los antecedentes farmacológicos del paciente para el diagnóstico. Se pone atención a los fármacos que se administran sin prescripción médica y a las hierbas medicinales, así como a los medicamentos prescritos. Cada tipo puede ocasionar efectos secundarios y pueden surgir interacciones nocivas entre los medicamentos que se adquieren sin prescripción médica y los que se obtienen sólo con ella. Entre tales efectos están la pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales o de la ciclosporina cuando se consumen al mismo tiempo que la hierba de San Juan. Además, es frecuente que varios médicos traten al mismo paciente y que surjan combinaciones medicamentosas dobles, aditivas, contraproducentes o sinérgicas, si todos ellos desconocen los antecedentes farmacoterapéuticos del individuo. Cada médico debe saber qué fármacos recibe su paciente, cuando menos los que ha tomado en los últimos 30 o 60 días, antes de prescribir un medicamento. El médico o la enfermera deben informar por escrito la interrupción del uso de fármacos por no ser eficaces o por ocasionar efectos secundarios, para evitar su uso o reutilización potencialmente peligrosa. Una causa de exposición adicional a fármacos que a menudo no se detecta con facilidad es la aplicación tópica; por ejemplo, el individuo que se queja de broncoespasmo quizá no mencione que utiliza bloqueadores β en preparación oftálmica, salvo que se le pregunte en forma específica. Es frecuente el antecedente de efectos secundarios; el paciente de esta categoría muestra predisposición a enfermedades farmacoinducidas, razón por la cual dichos antecedentes deben obligar a tener mayores precauciones en la prescripción y administración de fármacos nuevos.

Los estudios de laboratorio pueden incluir la identificación de anticuerpos séricos en algunas personas con alergia a fármacos en que intervienen elementos formadores de la sangre, como agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. Por ejemplo, la quinina y la quinidina pueden causar aglutinación plaquetaria *in vitro*, en presencia del complemento y del suero de una persona que ha presentado trombocitopenia después de usar dicho fármaco. En el diagnóstico también pueden ser útiles las anomalías bioquímicas, como el déficit de G6PD, la concentración de pseudocolinesterasa sérica o la determinación del genotipo, a menudo después de la aparición de un efecto secundario en el enfermo o un familiar.

Si se sospecha una reacción adversa, la interrupción del fármaco sospechoso seguida de la desaparición de la reacción es una prueba provisional de que el problema corresponde a un trastorno farmacoinducido. Para confirmarlo, se inicia de nuevo el medicamento con precaución y se observa si reaparece la reacción. Sin embargo, tal maniobra se hará sólo si la confirmación sirve para el tratamiento futuro del individuo y si el intento no conlleva riesgos excesivos. En el caso de reacciones adversas que dependen de la concentración del fármaco, la disminución de la dosis puede hacer que desaparezca la reacción, y el aumento, su reaparición. Sin embargo, si se piensa que la reacción es alérgica, la nueva administración del medicamento puede conllevar riesgo, porque a veces surge anafilaxia.

Si el paciente recibe varios fármacos cuando se sospecha una reacción adversa, casi siempre es posible identificar los que tienen la mayor posibilidad de causarla; incluye los posibles agentes nocivos como los fármacos que alteran su eliminación. Habrá que interrumpir de inmediato el uso de todos ellos y, si esto no es factible, se interrumpen de uno en uno; se inicia por el más sospechoso y se observa a la persona en busca de signos de mejoría. El tiempo necesario para que desaparezca un efecto secundario dependiente de la concentración está en función del tiempo necesario para que la concentración disminuya por debajo de los límites en que surge el efecto secundario; ello, a su vez, depende de la concentración sanguínea inicial y de la velocidad de eliminación o del metabolismo del fármaco. Los efectos secundarios de los fármacos con semividas largas necesitan mucho tiempo para desaparecer.

RESUMEN

La farmacología clínica moderna tiene por objetivo sustituir el uso empírico de los fármacos por tratamientos basados en un conocimiento profundo de los factores que determinan la respuesta individual a la farmacoterapia. A este proceso contribuyen la farmacología molecular, la farmacocinética, la genética, los ensayos clínicos y la formación de quien

prescribe los fármacos. Ninguna reacción farmacológica debe tildarse jamás de *idiosincrásica*; todas las reacciones tienen un mecanismo cuya comprensión es útil para orientar los futuros tratamientos con ese fármaco o sus sucesores. Este conocimiento de la variabilidad de las acciones farmacológicas, en rápida expansión, hace que el proceso de la prescripción de fármacos sea cada vez más intimidante para el médico. Sin embargo, este proceso deben guiarlo una serie de principios fundamentales:

- Los beneficios de la farmacoterapia, cualquiera que sea la manera en que ésta se defina, deben ser siempre superiores a los riesgos.
- Debe administrarse la dosis más pequeña necesaria para producir el efecto deseado.
- Debe reducirse al mínimo el número de fármacos y dosis al día.
- Aunque la bibliografía médica crece con rapidez, el acceso es más sencillo; cada vez serán más usuales los recursos electrónicos para realizar búsquedas en bases de datos de bibliografía y opiniones objetivas.
- La genética determina de manera parcial la variabilidad de la respuesta a los fármacos y podría llegar a formar parte de la práctica clínica.
- Los expedientes médicos electrónicos y los sistemas farmacéuticos incorporarán cada vez más información acerca de la prescripción de medicamentos, como los fármacos indicados que no se utilizaron; los fármacos no indicados que se prescribieron, y errores potenciales en la posología, interacciones farmacológicas o respuestas farmacológicas determinadas por factores genéticos.
- Quienes prescriben deben poner especial cuidado al añadir o retirar fármacos especialmente proclives a causar interacciones y reacciones adversas.
- Quienes prescriben deben utilizar sólo un número limitado de fármacos, aquellos con los que estén plenamente familiarizados.

6e Salud de la mujer

Andrea Dunaif

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La *Office of Research on Women's Health* de los *National Institutes of Health* celebró su 20° aniversario en 2010 con un nuevo plan estratégico en el que se reconoce que el estudio de las bases biológicas de las diferencias sexuales constituye una disciplina científica aparte. Ya quedó claro que tanto los cromosomas sexuales como las hormonas sexuales contribuyen a estas diferencias. En realidad, se recomienda usar el término *diferencia sexual* para los procesos biológicos que difieren entre varones y mujeres, y el término *diferencia genérica* para las características relacionadas con influencias sociales. La disciplina clínica de la salud femenina subraya la necesidad de prestar mayor atención a la educación y participación de la paciente en la prevención de enfermedades y en las decisiones médicas, y se ha convertido en un modelo de la atención de la salud centrada en la paciente.

7e Salud del varón

Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El nacimiento de la salud del varón, como una disciplina separada de la medicina interna, se originó con base en la evidencia de que los varones y mujeres se comportan de forma diferente a lo largo de su vida y su susceptibilidad a las enfermedades, en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en su respuesta al tratamiento. Además, varones y mujeres valoran las consecuencias de la salud y la enfermedad de manera diferente y tienen distintas

motivaciones para buscar atención médica. Los varones y las mujeres experimentan diferentes tipos de disparidades en el acceso a los servicios de salud y en la forma en la cual se suministra el cuidado de la salud por una compleja variedad de factores socioeconómicos y culturales. Las barreras institucionales y en la actitud para el acceso a la atención, el miedo y la vergüenza por la percepción de algunos individuos de que no es de hombres buscar atención médica y la reticencia por parte de los pacientes y médicos a analizar problemas relacionados con la sexualidad, consumo de drogas y envejecimiento, han incrementado la necesidad de programas ajustados para atender las necesidades específicas para la salud de los varones.

8 Trastornos médicos durante el embarazo

Robert L. Barbieri, John T. Repke

En Estados Unidos, cada año tienen lugar casi 4 millones de nacimientos y más de 130 millones en todo el mundo. Una proporción considerable de estos nacimientos tiene complicaciones por trastornos médicos. Antes, muchas enfermedades eran contraindicaciones para el embarazo. Sin embargo, los adelantos logrados hasta ahora en obstetricia, neonatología, anestesiología obstétrica y medicina han aumentado las expectativas de que estos embarazos complicados tengan un resultado excelente tanto para la madre como para el feto, a pesar de las enfermedades que los complican. El embarazo requiere un conjunto de importantes adaptaciones fisiológicas, como un aumento extraordinario del gasto cardiaco. Las enfermedades que interfieren con las adaptaciones fisiológicas del embarazo aumentan el riesgo de fracaso y, al contrario, en algunos casos es el propio embarazo el que influye de manera adversa en una enfermedad subyacente.

HIPERTENSIÓN

(Véase también el cap. 298) En el embarazo el gasto cardiaco aumenta un 40%, fundamentalmente por incremento del volumen de expulsión. La frecuencia cardiaca aumenta casi 10 latidos por minuto (lpm) durante el tercer trimestre. En el segundo trimestre del embarazo, la resistencia vascular sistémica disminuye y se acompaña también de una disminución de la presión arterial. Durante el embarazo, una presión arterial de 140/90 mmHg se considera anormalmente alta y se vincula con un incremento importante de la morbilidad y la mortalidad perinatales. En todas las embarazadas, la medición de la presión arterial se debe llevar a cabo en posición sentada, porque en muchas mujeres la postura en decúbito lateral hace que la presión arterial sea menor de la registrada mientras están sentadas. El diagnóstico de hipertensión requiere la obtención de dos mediciones altas de la presión arterial, separadas por un mínimo de 6 h. La hipertensión durante el embarazo suele deberse a preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión gestacional o nefropatía.

PREECLAMPSIA

Cerca de 5 a 7% de todas las embarazadas desarrolla *preeclampsia*, hipertensión de reciente aparición (presión sanguínea >140/90 mmHg) y proteinuria (proteína urinaria en 24 h >300 mg o índice proteína/creatinina ≥ 0.3) después de las 20 semanas de gestación. Aunque todavía se desconoce la fisiopatología precisa de la preeclampsia, estudios recientes muestran una producción placentaria excesiva de antagonistas contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y contra el factor β de crecimiento y transformación (TGF- β). Estos antagonistas contra VEGF y TGF- β alteran la función endotelial y glomerular renal, lo que causa edema, hipertensión y proteinuria. El rasgo histológico renal de la preeclampsia es la endoteliosis glomerular. Las células endoteliales glomerulares se hinchan e invaden la luz vascular. La preeclampsia conlleva alteraciones en la autorregulación circulatoria cerebral, con un incremento del riesgo de apoplejía con presiones arteriales casi normales. Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia son nuliparidad, diabetes mellitus, antecedentes de nefropatía o hipertensión crónica, antecedentes de preeclampsia, edades extremas de la madre (>35 o <15 años), obesidad, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y gestación múltiple. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg al día, iniciada al final del primer trimestre) reducen el riesgo de preeclampsia en las embarazadas con riesgo alto de desarrollar esta complicación.

En diciembre de 2013, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* publicó un reporte que resume los datos y recomendaciones de su *Task Force on Hypertension in Pregnancy*. Con respecto a la preeclampsia, se hicieron varias revisiones pertinentes a los criterios diagnósticos, incluidas las siguientes: la proteinuria ya no es un requerimiento absoluto para hacer el diagnóstico; los términos preeclampsia leve y grave se sustituyeron y ahora la enfermedad se denomina preeclampsia sin importar que haya o no rasgos de gravedad; eliminación de la restricción del crecimiento fetal como criterio para definir la preeclampsia grave.

La preeclampsia con manifestaciones graves es la presencia de hipertensión de inicio reciente y proteinuria acompañada de daño orgánico. Las manifestaciones incluyen aumento grave de la presión sanguínea ($>160/100$ mmHg), evidencia de disfunción del sistema nervioso central (SNC) (cefaleas, visión borrosa, convulsiones, coma), disfunción renal (oliguria o creatinina >1.5 mg/100 mL), edema pulmonar, lesión hepatocelular (concentración sérica de alanina aminotransferasa más del doble del límite normal), disfunción hemática (recuento plaquetario $<100\,000/L$ o coagulación intravascular diseminada [DIC, *disseminated intravascular coagulation*]). El síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]) representa un subgrupo especial de preeclampsia grave y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. El desarrollo de disfunción plaquetaria y de alteraciones de la coagulación incrementa aún más el riesgo de apoplejía.

TRATAMIENTO PREECLAMPSIA

La preeclampsia desaparece al cabo de pocas semanas tras el parto. En las embarazadas con preeclampsia antes de la semana 37 de gestación, el parto reduce la morbilidad de la madre pero expone al feto al riesgo de un parto prematuro. El tratamiento de la preeclampsia es difícil porque requiere que el clínico considere simultáneamente la salud del feto y de la madre. En general, antes del término, las mujeres con preeclampsia leve sin características graves pueden tratarse de manera conservadora con limitación de la actividad física, aunque no se recomienda el reposo en cama; se debe vigilar de manera estrecha la presión sanguínea y la función renal, además de una observación fetal cuidadosa. En el caso de mujeres con preeclampsia grave se recomienda la inducción del parto, salvo que la gestante sea candidata para la atención expectante en un hospital de especialidades. Esta última modalidad en el caso de la preeclampsia grave que surge mucho antes del término, brinda algunos beneficios para el feto pero conlleva riesgos importantes para la embarazada.

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto con salida del feto y la placenta. Para las mujeres con preeclampsia grave, el tratamiento activo de las presiones arteriales $>160/110$ mmHg reduce el riesgo de apoplejías. El labetalol e hidralazina intravenosos son los fármacos más usuales para el tratamiento de la preeclampsia; el labetalol se relaciona con menos episodios de hipotensión materna. La nifedipina oral y labetalol se usan a menudo para controlar la hipertensión en el embarazo. La presión arterial alta se debe disminuir de manera lenta para evitar la hipotensión y la disminución del flujo sanguíneo al feto. Es necesario evitar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) así como de antagonistas de los receptores de la angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, por sus efectos secundarios en el desarrollo fetal.

El sulfato de magnesio es el fármaco más apropiado para evitar y tratar las convulsiones por eclampsia. En dos estudios clínicos grandes, con asignación al azar se demostró la superioridad del sulfato de magnesio respecto al difenilhidantoinato y el diazepam, y en otro estudio reciente de igual tipo se demostró la eficacia del mismo fármaco para aminorar el peligro de convulsiones y quizá el de muerte materna. El magnesio puede evitar las convulsiones al interactuar con los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) en el SNC. Dadas las dificultades para predecir la aparición de convulsiones eclámpicas en función de la gravedad de la enfermedad, se recomienda que una vez que se toma la decisión de llevar a cabo el parto, todas las pacientes con un diagnóstico de preeclampsia se traten con sulfato de magnesio. Las mujeres con preeclampsia parecen tener riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y renal más adelante en su vida.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA ESENCIAL

El embarazo complicado por una hipertensión crónica esencial se relaciona con un menor crecimiento intrauterino y una mayor mortalidad peri-

natal. Las embarazadas con hipertensión crónica presentan un mayor riesgo de preeclampsia y desprendimiento placentario. Las mujeres con hipertensión crónica deben someterse a una valoración minuciosa antes del embarazo, tanto para identificar causas remediables de hipertensión como para asegurar que los antihipertensivos prescritos (p. ej., inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de angiotensina) no tengan efectos secundarios en el embarazo. La metildopa α , el labetalol y la nifedipina son los fármacos de uso más frecuente en el tratamiento de la hipertensión crónica en el embarazo. La presión sanguínea sistólica deseada está entre 130 y 150 mmHg, la diastólica entre 80 y 100 mmHg. En caso que la hipertensión se agrave durante el embarazo, es necesario valorar la función renal (véase más adelante) para diferenciar entre los efectos de la hipertensión crónica y los de la preeclampsia superpuesta. No existen datos convincentes que demuestren que el tratamiento de la hipertensión crónica de grado leve mejore la evolución perinatal.

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

El aumento de la presión arterial durante el embarazo o durante las primeras 24 h tras el parto, sin hipertensión crónica ni proteinuria preexistentes se conoce como *hipertensión gestacional*. La hipertensión gestacional leve que no evoluciona a preeclampsia no se ha vinculado con resultados secundarios para el embarazo ni con un pronóstico adverso a largo plazo.

NEFROPATÍA

(Véanse también los caps. 333 y 341) El embarazo normal se caracteriza por un aumento de la filtración glomerular y de la depuración de creatinina. Esto se debe al incremento del flujo plasmático renal y de las presiones de filtración glomerular. Las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias suelen presentar un empeoramiento de la hipertensión durante el embarazo. Cuando se superpone un cuadro de preeclampsia, la lesión endotelial adicional da lugar a un síndrome de pérdida capilar que puede dificultar el tratamiento de estas pacientes. En general, las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias se benefician del tratamiento activo de la presión arterial. El consejo previo a la concepción es también esencial para estas pacientes, de manera que se pueda valorar con precisión el riesgo antes de que se inicie el embarazo, con tiempo para efectuar las modificaciones y ajustes necesarios en la medicación. En general, el nivel sérico de creatinina antes del embarazo <133 $\mu\text{mol/L}$ (<1.5 mg/100 mL) se vincula con un pronóstico favorable. Cuando la nefropatía empeora durante el embarazo resulta esencial la colaboración estrecha entre el nefrólogo y el especialista en medicina materno-fetal para que las decisiones relativas al parto se tomen en el contexto de las secuelas de premadurez del recién nacido frente a las secuelas a largo plazo sobre la función renal de la madre.

CARDIOPATÍA

VALVULAR

(Véanse también los caps. 283-286) La valvulopatía es el problema cardíaco más frecuente del embarazo.

Estenosis de la válvula mitral Es la valvulopatía que con mayor frecuencia da lugar al fallecimiento de la embarazada. El incremento del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco inducido por el embarazo puede dar lugar a un edema pulmonar en las pacientes con estenosis mitral. Las mujeres con estenosis mitral moderada a grave que planean un embarazo y tienen síntomas o hipertensión pulmonar deben someterse a valvuloplastia antes de la concepción. El embarazo vinculado a estenosis mitral de larga evolución puede complicarse con hipertensión pulmonar. Se han observado casos de muerte súbita cuando el proceso conlleva hipovolemia. El control cuidadoso de la frecuencia cardíaca, en particular durante el embarazo y el parto, minimiza el efecto de la taquicardia y la reducción del tiempo de llenado ventricular sobre la función cardíaca. Las embarazadas con estenosis mitral presentan un mayor riesgo de fibrilación auricular y de otras taquiarritmias. Se recomienda el tratamiento médico de la estenosis mitral grave y de la fibrilación auricular mediante digoxina y bloqueadores β . Durante el embarazo es posible realizar una valvulotomía con balón. El puerperio inmediato es un periodo de particular interés por los rápidos desplazamientos de volumen. Debe mantenerse una vigilancia cuidadosa del estado cardíaco y de los líquidos.

Insuficiencia de la válvula mitral e insuficiencia e estenosis aórticas La disminución de la resistencia vascular sistémica inducida por el embarazo reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca en estas situaciones. Como norma, el prolapso de la válvula mitral no constituye un problema en las pacientes

embarazadas con estenosis aórtica, a menos que sea muy grave, y suele ser bien tolerado. En los casos más graves de estenosis aórtica puede estar indicada la limitación de la actividad o la valvuloplastia con balón.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

(Véase también el cap. 282) La cirugía correctiva ha aumentado de manera notable la cantidad de mujeres con cardiopatía congénita reparada. La morbilidad y mortalidad maternas son más altas en estas mujeres que en aquellas sin reparaciones quirúrgicas. Durante el embarazo, estas pacientes deben tratarse de manera conjunta por el cardiólogo y el obstetra familiarizado con estos problemas. La presencia de una cardiopatía congénita en la madre aumenta el riesgo de cardiopatía congénita en el recién nacido. Se recomienda el estudio sistemático del feto mediante ecografía para la detección prenatal de cardiopatías congénitas. En ausencia de hipertensión pulmonar, las comunicaciones interauriculares o interventriculares suelen ser bien toleradas durante el embarazo, a condición de que el estado cardíaco de la paciente antes del embarazo haya sido favorable. En las pacientes con comunicaciones intracardíacas por lo general se recomienda la utilización de filtros de aire en los equipos de infusión intravenosa durante el parto.

OTRAS CARDIOPATÍAS

La *taquicardia supraventricular* (cap. 276) es otra complicación cardíaca frecuente en el embarazo. El tratamiento es el mismo que el de la paciente no embarazada, y la tolerancia del feto frente a medicamentos como la adenosina y los antagonistas de los conductos del calcio es aceptable. Cuando es necesario, puede recurrirse a la cardioversión farmacológica o eléctrica para mejorar el rendimiento cardíaco y disminuir los síntomas. Por lo general, la madre y el feto toleran bien el procedimiento.

La *miocardiopatía periparto* (cap. 287) es un trastorno infrecuente del embarazo asociado a miocarditis y cuya causa sigue siendo desconocida. El tratamiento está dirigido al alivio sintomático y a la mejoría de la función cardíaca. Muchas pacientes se recuperan por completo; otras sufren como secuela una miocardiopatía dilatada progresiva. Hay informes de recurrencia en un embarazo subsiguiente y a las mujeres que no tienen función ventricular izquierda inicial normal después de un episodio de miocardiopatía periparto se les debe recomendar que eviten el embarazo.

LESIONES CARDÍACAS ESPECÍFICAS DE ALTO RIESGO

Síndrome de Marfan (Véase también el cap. 427) Es una enfermedad de herencia autosómica dominante que conlleva un riesgo alto de morbilidad materna. Alrededor de 15% de las embarazadas con síndrome de Marfan presenta alguna manifestación cardiovascular importante durante el embarazo, aunque ésta no suele ser letal. Se considera que un diámetro de la raíz aórtica <40 mm constituye un factor predictivo de evolución favorable del embarazo. Se ha sugerido el tratamiento profiláctico con bloqueadores β , aunque no se han realizado ensayos clínicos a gran escala en embarazadas. El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) puede relacionarse con parto pretérmino y en el tipo IV de este síndrome, hay un mayor riesgo de rotura uterina que puede culminar en la muerte.

Hipertensión pulmonar (Véase también el cap. 304) La mortalidad materna en el contexto de la hipertensión pulmonar grave es alta, y la hipertensión pulmonar primaria es una contraindicación para el embarazo. En estas circunstancias puede ser aconsejable la interrupción del embarazo con objeto de preservar la vida de la madre. En el síndrome de Eisenmenger, es decir, la combinación de hipertensión pulmonar con cortocircuito de derecha-izquierda por anomalías congénitas (cap. 282), es frecuente la muerte materna y fetal. La hipertensión sistémica puede desarrollarse tras una hemorragia, por una maniobra de Valsalva prolongada o debido a anestesia regional; una complicación muy temida es la muerte súbita debida a hipotensión. El tratamiento de estas pacientes es extremadamente difícil y por lo general durante el parto se recomienda monitorización hemodinámica invasiva en casos graves.

En las pacientes con hipertensión pulmonar, el parto por vía vaginal es hemodinámicamente menos exigente que la cesárea, reservada para indicaciones obstétricas aceptadas.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

(Véase también el cap. 300) El estado de hipercoagulabilidad es característico del embarazo y en una de cada 500 embarazadas aparece trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*). En las embarazadas, la

mayoría de las DVT ocurre en la pierna izquierda, ya que la arteria iliaca derecha comprime la vena iliaca izquierda y el útero comprime la vena cava inferior. El embarazo se relaciona con un aumento de procoagulantes como los factores V y VII, y descenso de la actividad anticoagulante, incluidas las proteínas C y S. La embolia pulmonar constituye una de las causas más frecuentes de muerte materna en Estados Unidos. La resistencia de la proteína C activada debida a la mutación del factor V de Leiden incrementa el riesgo de DVT y de embolia pulmonar durante el embarazo. Alrededor de 25% de las mujeres con DVT durante el embarazo presentan el alelo del factor mencionado. La presencia de la mutación de dicho factor también aumenta el riesgo de preeclampsia grave. Otras mutaciones genéticas vinculadas con la DVT durante el embarazo son la mutación G20210A de la protrombina (heterocigotos y homocigotos) y la mutación C677T de la reductasa de metilentetrahidrofolato (homocigotos).

TRATAMIENTO TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico y el tratamiento activos de la DVT y de la sospecha de embolia pulmonar permiten optimizar la evolución de la madre y el feto. En general, todas las modalidades diagnósticas y terapéuticas usadas en la paciente no embarazada deben emplearse en la embarazada, excepto la cuantificación del dímero D, que se eleva en el embarazo normal. En la paciente embarazada con DVT está indicado el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) o con heparina no fraccionada. La LMWH conlleva a veces un mayor riesgo de hematoma epidural en mujeres en quienes se usa la anestesia homónima durante el parto. Cuatro semanas antes de la fecha esperada de parto, la LMWH debe cambiarse por heparina no fraccionada. El tratamiento con warfarina está contraindicado durante el primer trimestre debido a su vinculación con la condrodisplasia fetal punteada. Durante el segundo y tercer trimestres la warfarina puede causar atrofia óptica y retraso mental en el feto. Cuando la DVT se produce durante el puerperio, el tratamiento con LMWH durante siete a 10 días se puede continuar con la administración de warfarina tres a seis meses. La warfarina no está contraindicada en la lactancia materna. En las mujeres con riesgo moderado o alto de DVT que se someten a operación cesárea está indicada la profilaxia mecánica y farmacológica.

TRASTORNOS ENDOCRINOS

DIABETES MELLITUS

(Véase también los caps. 417-419) Durante el embarazo, la unidad feto-placentaria induce cambios metabólicos importantes cuyo fin es el de dirigir la glucosa y los aminoácidos hacia el feto mientras que la madre usa las cetonas y los triglicéridos para cubrir sus necesidades metabólicas. Estos cambios metabólicos conllevan una resistencia materna a la insulina, debida en parte a la producción placentaria de esteroides, de una variante de la hormona de crecimiento y de lactógeno placentario. Aunque se ha considerado que el embarazo es un estado de "inanición acelerada", probablemente pueda caracterizarse mejor como un estado de "cetosis acelerada". Durante el embarazo, tras el ayuno nocturno, la glucosa plasmática disminuye entre 0.8 y 1.1 mmol/L (15 a 20 mg/100 mL) más que en la mujer no embarazada. Esta diferencia se debe al uso de la glucosa por parte del feto. Durante las fases iniciales del embarazo, el ayuno puede acompañarse de concentraciones circulantes de glucosa en el intervalo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 mL) y se puede asociar a síntomas de hipoglucemia. Al contrario de la disminución en la concentración materna de glucosa, tras el ayuno las concentraciones plasmáticas de hidroxibutirato y acetoacetato aumentan hasta dos y cuatro veces el valor normal.

TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS EN EL EMBARAZO

El embarazo complicado por dicho trastorno metabólico se acompaña de cifras más altas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La orientación y el tratamiento antes de la concepción son importantes para la mujer diabética que planea un embarazo, disminuyen el peligro de malformaciones congénitas y mejoran la culminación del embarazo. El enriquecimiento con folato disminuye la incidencia de defectos del tubo neural, que se dan con mayor frecuencia en los hijos de mujeres diabéticas. Además, la optimización del control de la glucosa durante los periodos clave de la organogénesis reduce la incidencia de

otras anomalías congénitas, como la agenesia sacra, la displasia caudal, la agenesia renal y la comunicación interventricular.

Una vez establecido el embarazo, el control de la glucosa se debe llevar a cabo de manera más activa que en la mujer no embarazada. Además de los cambios en la alimentación, se necesita una vigilancia más frecuente de la glucemia, que por lo común conlleva inyecciones adicionales de insulina o la utilización de una bomba de insulina. La concentración de glucosa en sangre en ayunas se debe mantener en <5.8 mmol/L (<105 mg/100 mL), sin permitir que este valor supere los 7.8 mmol/L (140 mg/100 mL). Desde el tercer trimestre, la vigilancia regular del control materno de la glucosa y la valoración del crecimiento fetal (ecografía obstétrica), así como de la oxigenación fetoplacentaria (monitorización de la frecuencia cardíaca fetal o perfil biofísico) permiten optimizar la evolución del embarazo. Las diabéticas embarazadas sin vasculopatía tienen un riesgo mayor de que su hijo sea macrosómico, por lo que es importante el seguimiento del crecimiento fetal mediante ecografía. La macrosomía fetal se vincula con un mayor riesgo materno y con traumatismo fetal durante el parto, incluida la *parálisis de Erb* permanente en el recién nacido. Las embarazadas con diabetes muestran un riesgo mayor de preeclampsia, y las que presentan vasculopatía también tienen un riesgo más alto de restricción intrauterina del crecimiento que conlleva un mayor riesgo de muerte fetal y neonatal. Mediante el control activo de la glucosa y la aplicación de medidas de vigilancia intensiva en la madre y el feto se han obtenido resultados excelentes en los embarazos de pacientes con nefropatía diabética y retinopatía proliferativa.

Conforme progresa el embarazo, el control de la glucemia puede volverse más difícil por el aumento en la resistencia a la insulina. Por el retraso en la maduración pulmonar que presentan los fetos de madres diabéticas se debe evitar el parto prematuro, a menos que existan pruebas bioquímicas de madurez pulmonar fetal. En general, los esfuerzos para controlar la glucosa y mantener el embarazo hasta la fecha estimada del parto permiten obtener buenos resultados tanto para la madre como para el recién nacido. Por lo general, el parto prematuro se realiza sólo para las indicaciones obstétricas usuales (p. ej., preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, pruebas fetales no tranquilizadoras), o en caso de agravación materna de nefropatía o de retinopatía proliferativa.

DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional ocurre en casi 4% de los embarazos. En toda embarazada se debería descartar la presencia de diabetes gestacional, a menos que pertenezca a un grupo de bajo riesgo. Las mujeres con bajo riesgo de diabetes gestacional son las que tienen <25 años de edad; aquellas cuyo índice de masa corporal es <25 kg/m², sin antecedentes maternos de macrosomía o diabetes gestacional, y sin un familiar de primer grado diabético; y las mujeres que no pertenecen a algún grupo étnico de alto riesgo (estadounidenses de raza negra, hispanos o indígenas). Una estrategia característica en dos pasos para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional implica la administración de una dosis de estimulación de 50 g de glucosa por vía oral, con una única medición de la glucemia al cabo de 60 min. Si la glucemia es <7.8 mmol/L (<130 mg/100 mL), la prueba se considera normal. La glucemia >7.8 mmol/L (>130 mg/100 mL) justifica la administración de una nueva dosis de estimulación con 100 g de glucosa por vía oral, así como la realización de mediciones de la glucemia en ayunas y a las 1, 2 y 3 h. Los valores normales son las concentraciones séricas de glucosa <5.8 mmol/L (<105 mg/100 mL), 10.5 mmol/L (190 mg/100 mL), 9.1 mmol/L (165 mg/100 mL) y 8.0 mmol/L (145 mg/100 mL), respectivamente. Algunos centros han adoptado criterios más conservadores y usan cifras <5.3 mmol/L (<95 mg/100 mL), <10 mmol/L (<180 mg/100 mL), <8.6 mmol/L (<155 mg/100 mL) y <7.8 mmol/L (<140 mg/100 mL) como límites superiores de la prueba de tolerancia a la glucosa durante 3 h. Dos resultados elevados de la glucemia indican un resultado positivo. Parece que los resultados adversos del embarazo para la madre y el feto aumentan con la glucosa como variable continua, lo que dificulta la definición del umbral óptimo para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional.

Las embarazadas con diabetes gestacional tienen riesgo elevado de óbito, preeclampsia y nacimiento de lactantes grandes para su edad gestacional, con los desgarros consecuentes durante el parto, distocia de hombros y traumatismo durante el parto, que incluye lesión del plexo braquial. Estos fetos tienen riesgo de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y policitemia. El control estricto de la glucemia durante el embarazo y el parto reduce estos riesgos.

TRATAMIENTO

DIABETES GESTACIONAL

El tratamiento de la diabetes gestacional con una estrategia bifásica de intervención alimentaria, seguida de inyecciones de insulina si con la sola dieta no se controla la glucemia adecuadamente (glucemia en ayuno <5.6 mmol/L [<100 mg/100 mL] y un nivel posprandial a las 2 h <7.0 mmol/L [<126 mg/100 mL]), conlleva disminución del peligro de traumatismo fetal durante el parto. Ahora, los fármacos hipoglucemiantes, como la gliburida y la metformina, se usan más en el tratamiento de la diabetes gestacional resistente a la terapia nutricional, pero muchos expertos prefieren la terapia con insulina. Las mujeres con diabetes gestacional tienen un riesgo de 40% de diagnóstico de diabetes en los 10 años siguientes del embarazo índice. En las mujeres con antecedente de diabetes gestacional, el ejercicio, la pérdida de peso y el tratamiento con metformina reducen el riesgo de desarrollar diabetes. Es importante dar orientación a toda mujer con el antecedente de diabetes gestacional, que incluya estrategias preventivas, y valorar regularmente la diabetes.

OBESIDAD

(Véase también el cap. 416) Las embarazadas obesas tienen mayor riesgo de óbito, fetos con malformaciones congénitas, diabetes gestacional, preeclampsia, infecciones urinarias, parto postérmino y cesárea. Las mujeres que contemplan un embarazo deben esforzarse por alcanzar un peso saludable antes de la concepción. Para las mujeres con obesidad mórbida que no pudieron perder peso con cambios en el estilo de vida, la cirugía bariátrica podría lograr la pérdida ponderal y mejorar los resultados del embarazo. Después de la cirugía bariátrica, las pacientes deben retrasar la concepción un año para evitar el embarazo durante un intervalo con cambios metabólicos rápidos.

ENFERMEDAD TIROIDEA

(Véase también el cap. 405) Durante el embarazo, el incremento de la globulina que fija la tiroxina y que se debe a la acción de los estrógenos, da lugar a un aumento en las concentraciones circulantes de triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) totales. El embarazo no modifica las concentraciones circulantes normales de T_4 libre, T_3 libre y hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).

Por lo general, la glándula tiroides aumenta de tamaño durante el embarazo. Muchas adaptaciones fisiológicas en el embarazo pueden simular signos sutiles de *hipertiroidismo*. La tasa de hipertiroidismo materno es ~ 2 por cada 1 000 embarazos y casi siempre es tolerable para las embarazadas. Los signos y síntomas clínicos deben alertar al médico sobre la presencia de este trastorno. La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es la enfermedad de Graves, aunque también deben considerarse los nódulos con función autónoma y la enfermedad trofoblástica gestacional. Aunque las embarazadas pueden tolerar el hipertiroidismo leve sin secuelas adversas, el hipertiroidismo más grave puede causar aborto espontáneo o trabajo de parto prematuro; la tormenta tiroidea conlleva un riesgo significativo de muerte materna.

La prueba de *hipotiroidismo* con mediciones de TSH antes o al inicio del embarazo está indicada en las mujeres sintomáticas y en las que tienen antecedente personal o familiar de enfermedad tiroidea. Con esta estrategia para identificación de casos, cerca de 30% de las embarazadas con hipotiroidismo leve permanece sin diagnóstico, lo que ha llevado a algunos a recomendar la prueba de manera universal. Es probable que los niños nacidos de mujeres con cifras elevadas de TSH sérica (y tiroxina normal total) durante el embarazo tengan resultados alterados en las pruebas neuropsicológicas.

TRATAMIENTO

HIPERTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

HIPERTIROIDISMO

El metimazol atraviesa la placenta mejor incluso que el propiltiouracilo y se ha vinculado con aplasia cutánea fetal. Sin embargo, el propiltiouracilo puede relacionarse con insuficiencia hepática. Algunos expertos recomiendan el propiltiouracilo en el primer trimestre y metimazol después. Durante el embarazo no se debe administrar yodo radiactivo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, debido a sus efectos en la glándula tiroidea fetal. En circunstancias de urgencia, puede requerirse de un tratamiento adicional con bloqueadores β y con una solución saturada de yoduro potásico. El hipertiroidismo es más difícil de con-

trolar durante el primer trimestre, no así en el tercero, en que resulta más sencillo.

HIPOTIROIDISMO

El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo es mantener la TSH sérica en el margen normal, y la tiroxina es el fármaco de elección. Durante el embarazo, la dosis de tiroxina necesaria para mantener la TSH en el intervalo normal es más alta. En un estudio se observó que la dosis de sustitución media de tiroxina necesaria para mantener la TSH en valores normales era de 0.1 mg/día antes del embarazo y de 0.15 mg/día durante el embarazo. Las mayores necesidades corporales de tiroxina aparecen incluso desde la quinta semana del embarazo, razón por la cual una estrategia sería incrementar 30% la dosis de dicha hormona tan pronto se diagnostique el embarazo y ajustar dicha dosis por medio de mediciones seriadas de la TSH.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

El embarazo se ha considerado como un estado de anemia fisiológica. Parte de la disminución en la concentración de hemoglobina se debe a dilución, pero las causas principales de anemia corregible durante el embarazo son las deficiencias de hierro y folato.

En los grupos con alto riesgo de hemoglobinopatías (cap. 127), la electroforesis de la hemoglobina debe formar parte del estudio sistemático de detección prenatal. Las hemoglobinopatías se pueden acompañar de una mayor morbilidad y mortalidad materna y fetal. El tratamiento debe dirigirse a la hemoglobinopatía específica y suele ser el mismo para la embarazada que para la no gestante. El diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías en el feto se puede llevar a cabo fácilmente y se debe plantear a los futuros padres antes del embarazo o al principio del mismo.

La trombocitopenia es relativamente frecuente durante el embarazo. La mayoría de las veces se trata de trombocitopenia gestacional benigna, pero el diagnóstico diferencial debe incluir trombocitopenia inmunitaria (cap. 140), púrpura trombocitopénica trombótica y preeclampsia. La trombocitopenia materna también puede ser consecuencia de coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), que es una coagulopatía por consumo caracterizada por trombocitopenia; tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) prolongados; aumento de los productos de degradación de la fibrina, y concentración baja de fibrinógeno. Varios incidentes obstétricos catastróficos se relacionan con el desarrollo de DIC, incluidos retención de feto muerto, septicemia, desprendimiento placentario y embolia de líquido amniótico.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

El dolor de cabeza que surge durante la gestación suele deberse a jaqueca (cap. 21), trastorno que puede empeorar, mejorar o no mostrar cambios con el embarazo. La cefalea de aparición reciente o que empeora, particularmente si conlleva visión borrosa, puede denotar el desarrollo de eclampsia (párrafos anteriores) o pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna); la diplopía por parálisis del sexto nervio sugiere pseudotumor cerebral (cap. 39). El riesgo de convulsiones en mujeres con epilepsia se agrava en el puerperio, pero no siempre se manifiesta durante el embarazo; su tratamiento se aborda en el capítulo 445. Suele pensarse que el riesgo de apoplejía aumenta durante la gestación, a causa del estado de hipercoagulabilidad; sin embargo, algunos estudios sugieren que el periodo de mayor riesgo es el puerperio, y en esa etapa pueden surgir apoplejías e isquemia hemorrágicas. En párrafos anteriores se resumieron las guías para utilizar la heparina (véase “Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar”); la warfarina es teratógena y se debe evitar su uso.

El comienzo de un trastorno cinético nuevo en la gestación sugiere la aparición de *corea gravidica*, variante de la corea de Sydenham, vinculada con la fiebre reumática y la infección por estreptococos (cap. 381); dicha corea puede reaparecer en nuevos embarazos. Las mujeres con *esclerosis múltiple* preexistente (cap. 458) muestran disminución gradual del riesgo de recidivas, conforme evoluciona el embarazo, y por el contrario, un mayor riesgo de ataques en el puerperio. No se administrarán interferones β a embarazadas con esclerosis múltiple, pero las recidivas moderadas o graves pueden tratarse sin problema con la administración intermitente (cada segundo o tercer día) de corticosteroides. Por último, durante el embarazo pueden manifestarse algunas neoplasias, en particular el adenoma de hipófisis y el meningioma (cap. 403), a causa de aceleración del crecimiento, quizá impulsado por factores hormonales.

Entre los trastornos de nervios periféricos que surgen con el embarazo destacan la *parálisis de Bell* (parálisis facial idiopática) (cap. 459) con una frecuencia casi tres veces mayor durante el tercer trimestre y el puerperio inmediato que en la población general. La administración de glucocorticoides debe cumplir las guías establecidas para las mujeres no embarazadas. Las neuropatías por atrapamiento son comunes en las etapas finales del embarazo, quizá por efecto de la retención de líquidos. Las manifestaciones iniciales del *síndrome del túnel carpiano* (nervio mediano) incluyen dolor y parestesias en la mano, que empeoran por la noche, y más tarde debilidad en los músculos de la eminencia tenar. El tratamiento suele ser conservador; puede resultar útil la aplicación de una férula en la muñeca y por lo común se posponen las inyecciones de glucocorticoides o la sección quirúrgica del túnel. La *meralgia parestésica* (del nervio femorocutáneo) incluye dolor e insensibilidad en la cara externa del muslo, sin debilidad. Se tranquiliza a la mujer explicándole que los síntomas en cuestión son benignos y que cabe esperar que desaparezcan espontáneamente una vez concluido el embarazo. El *síndrome de piernas inquietas* es el trastorno del movimiento y de los nervios periféricos más frecuente en el embarazo. Se sospecha que la causa es la alteración del metabolismo del hierro; en la mayor parte de los casos el tratamiento es expectante.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

Hasta 90% de las embarazadas presentan náusea y vómito durante el primer trimestre del embarazo. La *hiperemesis gravidica* es una forma grave que impide la ingestión adecuada de alimentos y líquidos, a veces requiere hospitalización para evitar la deshidratación y desnutrición.

Durante el segundo y tercer trimestres la enfermedad de Crohn puede presentar exacerbaciones. La colitis ulcerosa puede presentar una exacerbación en el primer trimestre y durante el puerperio inicial. El tratamiento médico de estas enfermedades durante el embarazo es igual que fuera del mismo (cap. 351).

La exacerbación de los cuadros patológicos de la vesícula biliar durante el embarazo es frecuente. En parte, este hecho se debe a la alteración inducida por el propio embarazo en el metabolismo de la bilis y de los ácidos grasos. Por lo general, la colestasis intrahepática del embarazo es un cuadro que se observa en el tercer trimestre. Este trastorno se puede acompañar de un prurito intenso y también se vincula con una mayor mortalidad fetal. Se ha sugerido que el depósito de sales biliares en la placenta puede contribuir a una insuficiencia uteroplacentaria progresiva. Por tanto, es necesaria la vigilancia fetal regular una vez diagnosticada la colestasis intrahepática, y el parto debe programarse una vez que el feto haya alcanzado ~37 semanas de gestación. Se han obtenido resultados favorables con ursodiol.

El *hígado graso agudo* constituye una complicación infrecuente del embarazo. Con alguna frecuencia se confunde con el síndrome HELLP (véase “Preeclampsia”, anteriormente) y con la preeclampsia grave; el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo se puede realizar mediante estudios de imagen y valoración analítica. Por lo general, el hígado graso agudo del embarazo se caracteriza por aumento importante de las concentraciones de bilirrubina y amoníaco, y por hipoglucemia. El tratamiento del hígado graso agudo del embarazo consiste en la aplicación de medidas de sostén; se han observado casos de recurrencia en embarazos subsiguientes.

En todas las embarazadas se debe descartar la infección por el virus de la hepatitis B. Esta información es importante para el pediatra tras el parto. En todos los recién nacidos se debe realizar la vacunación contra el virus de la hepatitis B. Los hijos de mujeres portadoras de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B también deben recibir inmunoglobulinas frente a la hepatitis B lo antes posible tras el parto, y de preferencia durante las primeras 72 h. Se recomienda realizar pruebas de detección de hepatitis C en los individuos con alto riesgo de exposición.

INFECCIONES

INFECCIONES BACTERIANAS

Aparte de la vaginosis bacteriana, las infecciones bacterianas más frecuentes durante el embarazo afectan al sistema urinario (cap. 162). Muchas embarazadas presentan bacteriuria asintomática debida principalmente a la estasis provocada por los efectos de la progesterona sobre el músculo liso ureteral y vesical, y a la compresión ejercida por el útero gestante. En sí misma, la bacteriuria asintomática no se vincula con resultados adversos en el embarazo. No obstante, cuando la mujer no recibe tratamiento puede aparecer una pielonefritis sintomática. De hecho, cerca de 75% de los casos de pielonefritis vinculada al embarazo se deben a bacteriuria asintomática no tratada. Para descartar una bacteriuria asintomática, en

todas las embarazadas se debe realizar un cultivo de orina durante la primera visita prenatal. En las mujeres de riesgo alto, como pueden ser las pacientes con rasgo drepanocítico o antecedentes de infecciones del sistema urinario, está indicada la detección subsiguiente con tiras de nitrito o esterasa leucocitaria. Se debe tratar a todas las mujeres en las que la detección es positiva. Las embarazadas con pielonefritis requieren vigilancia estrecha que incluye administración intravenosa de antibióticos en el hospital por el riesgo elevado de septicemia urinaria y de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en el embarazo.

El dolor abdominal y fiebre durante el embarazo plantea un dilema clínico. El diagnóstico de mayor preocupación es la infección amniótica intrauterina. No obstante que la infección amniótica se produce con mayor frecuencia tras la rotura de las membranas, esto no siempre es así. En general, en estas circunstancias no se recomienda el tratamiento antibiótico como medida temporal. Cuando se sospecha una infección intrauterina, suele estar indicada la inducción del parto con administración simultánea de antibioticoterapia. La infección amniótica intrauterina con frecuencia se debe a patógenos como *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B (GBS, *group B streptococcus*). En las pacientes con riesgo alto a término o antes del término de la gestación se recomienda la profilaxia intraparto sistemática frente a la enfermedad estreptocócica del GBS. Los fármacos de elección son la penicilina G y la ampicilina. En pacientes alérgicos a la penicilina con riesgo bajo de anafilaxia, se recomienda la cefazolina. Si la paciente tiene riesgo alto de anafilaxia, se sugiere la vancomicina. Si se sabe que la bacteria es sensible a la clindamicina, puede usarse este antibiótico. Con el fin de disminuir la morbilidad neonatal por GBS se recomienda la prueba universal en embarazadas para detectar tal problema, entre las 35 y las 37 semanas de la gestación, así como emprender la antibioticoterapia en las infectadas durante el parto.

La infección puerperal constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas. La endometritis puerperal es más frecuente después de cesárea que del parto vaginal; se desarrolla en 2% de las mujeres después de una cesárea electiva repetida y hasta en 10% después de una operación cesárea de urgencia tras un trabajo de parto prolongado. Para reducir el riesgo de endometritis, se debe administrar profilaxia con antibióticos a todas las pacientes en las que se realizará cesárea; la administración 30 a 60 min antes de la incisión cutánea se prefiere a la administración al momento del pinzamiento del cordón umbilical. Dado que la mayor parte de los casos de endometritis posparto tienen un origen polimicrobiano, se recomienda la cobertura antibiótica de amplio espectro con penicilina, un aminoglucósido y metronidazol (cap. 201). La mayor parte de los casos se resuelve durante las primeras 72 h. Se debe estudiar a las mujeres que no responden al tratamiento antibiótico de la endometritis posparto para descartar una tromboflebitis pélvica séptica. Los procedimientos imagenológicos pueden resultar de mucha utilidad para corroborar el diagnóstico, que representa fundamentalmente un diagnóstico clínico de exclusión. Por lo general, las pacientes con tromboflebitis pélvica séptica presentan una taquicardia desproporcionada respecto al grado de fiebre, y mejoran pronto con la administración intravenosa de heparina.

En todas las pacientes es necesario un estudio de detección sistemática prenatal para descartar gonorrea e infección por clamidias; un resultado positivo para cualesquiera de ellas obliga a la rápida administración del tratamiento. Los fármacos de elección son la ceftriaxona y la azitromicina (caps. 181 y 213).

INFECCIONES VIRALES

Gripe (influenza) (Véase también el cap. 224) Las embarazadas con gripe tienen mayor riesgo de complicaciones graves y muerte. Todas las embarazadas o aquellas mujeres que planean embarazarse en un futuro próximo deben recibir la vacuna de virus inactivados. Se recomienda el inicio inmediato del tratamiento antiviral en las embarazadas con sospecha de gripe. El tratamiento puede reconsiderarse una vez que se tengan los resultados de las pruebas de alta sensibilidad. El inicio inmediato del tratamiento reduce el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y muerte.

Infección por citomegalovirus La causa más frecuente de la infección congénita en Estados Unidos es el citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) (cap. 219). Entre 50 y 90% de las mujeres en edad fértil presenta anticuerpos contra CMV, aunque es raro que la reactivación del CMV dé lugar a infección neonatal. Con mayor frecuencia, la infección primaria por CMV durante el embarazo genera un riesgo de afección congénita por el mismo. En la actualidad no existe ningún tratamiento aceptado contra el CMV durante el embarazo, porque ninguno de los propuestos ha demostrado proteger de manera eficaz al feto. Además, resulta imposible saber en qué casos el feto presenta una infección por CMV potencialmente letal. La

enfermedad por CMV grave en el recién nacido se caracteriza principalmente por Petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. También se pueden observar coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hepatitis, anemia hemolítica y púrpura. Se ha descrito la afectación del SNC y con el tiempo se desarrollan anomalías psicomotoras, oculares, auditivas y dentarias.

Rubeola (Cap. 230e) El virus de la rubeola es un teratógeno conocido; durante el primer trimestre conlleva un riesgo alto de malformaciones fetales, aunque este riesgo disminuye en grado significativo en fases posteriores del embarazo. La variante congénita se puede diagnosticar mediante la detección de anticuerpos IgM en sangre umbilical del feto obtenida por vía percutánea. Todas las embarazadas y las mujeres en edad reproductiva necesitan conocer su estado inmunitario respecto a la enfermedad. Todas las mujeres no embarazadas que no son inmunes a la rubeola deben vacunarse. La incidencia de la variante congénita en Estados Unidos es extremadamente baja.

Virus del herpes (Véase también el cap. 216) La adquisición de herpes genital durante el embarazo tiene como secuelas posibles aborto espontáneo, premadurez y herpes congénito y neonatal. En un estudio de cohortes efectuado recientemente sobre embarazadas sin antecedentes de infección herpética, se demostró que ~2% de las mujeres adquirió una nueva infección por herpes durante el embarazo. Cerca de 60% de las mujeres infectadas no presentaba síntomas clínicos. La infección se produjo con una incidencia similar en los tres trimestres. Cuando la seroconversión frente al herpes se produjo al principio del embarazo, el riesgo de transmisión al recién nacido fue muy bajo. En las mujeres que adquirieron el herpes genital poco antes del parto, el riesgo de transmisión fue alto. El riesgo de lesiones genitales herpéticas activas al término de la gestación se puede reducir mediante la prescripción de aciclovir durante las cuatro últimas semanas del embarazo a las mujeres que han tenido su primer episodio de herpes genital durante el embarazo.

La infección del recién nacido por virus del herpes puede tener un efecto devastador. El herpes neonatal diseminado conlleva altas tasas de mortalidad y morbilidad, debido a la afección que produce en el SNC. Se recomienda realizar una cesárea a las embarazadas que presentan lesiones activas de herpes genital en el momento del parto.

Infección por parvovirus (Véase también el cap. 221) La infección por parvovirus (parvovirus B19) se puede producir durante el embarazo y no suele causar secuelas, pero las mujeres susceptibles infectadas durante el embarazo pueden presentar riesgo de hidropesía fetal secundaria a aplasia eritroide y anemia profunda.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Véase también el cap. 226) La causa principal de la infección por el VIH en los niños es la transmisión del virus de la madre al recién nacido durante el periodo perinatal. En todas las embarazadas debe hacerse la detección de VIH. Los factores que aumentan el riesgo de transmisión de la madre al recién nacido incluyen carga viral materna alta, recuento materno bajo de células T CD4+, trabajo de parto prolongado, rotura de membranas prolongada y la presencia de otras infecciones genitales, como sífilis o herpes. Antes del uso diseminado del tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión perinatal era cercana a 20%. En las mujeres con respuesta adecuada a los antirretrovirales, la tasa de transmisión es cercana a 1%. La medición del número de copias de RNA de VIH en el plasma materno guía la decisión de proceder al parto vaginal frente a una cesárea. Para mujeres con <1 000 copias de RNA de VIH/mL de plasma que reciben un régimen antirretroviral combinado, el riesgo de transmisión al recién nacido es cercano a 1%, cualquiera que sea el tipo de parto o la duración de la rotura de membranas. Estas mujeres pueden optar por el intento de parto vaginal después del inicio espontáneo del trabajo de parto. Para mujeres con carga viral ≥ 1 000 copias/mL antes de las 38 semanas de gestación, se recomienda una operación cesárea programada antes del inicio del trabajo de parto a las 38 semanas para reducir el riesgo de transmisión de VIH al recién nacido. A fin de disminuir el riesgo de transmisión de la madre al recién nacido, las mujeres con >400 copias de RNA de VIH/mL deben tratarse durante el periodo del parto con zidovudina. Todos los recién nacidos de mujeres infectadas deben recibir el fármaco en los primeros seis meses de edad. Las mujeres VIH positivas pueden transmitir el virus en la leche materna. En los países desarrollados se recomienda que las madres infectadas con VIH no amamenten.

VACUNACIONES

(Véase también el cap. 148) A las mujeres no inmunes a la rubeola que consideran iniciar un embarazo se les debe aplicar la vacuna para sarampión-parotiditis-rubeola, de preferencia al menos tres meses antes de la con-

cepción, aunque también en el periodo posparto inmediato. Además, el embarazo no es una contraindicación para la vacunación contra gripe, tétanos, difteria y tos ferina (Tdap), y estas vacunas se recomiendan para las personas que tengan indicaciones.

MORTALIDAD MATERNA

La muerte materna se define como aquella que ocurre durante el embarazo o en los 42 días siguientes al final del embarazo por una causa relacionada o agravada por el embarazo, pero no por causas accidentales o incidentales. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad materna disminuyó de 600/100 000 nacimientos en 1935 a 12.7/100 000 en 2007. Existen disparidades significativas en la tasa de mortalidad materna, las tasas más altas se observan en mujeres no hispanas de raza negra. En 2007, la mortalidad materna (por 100 000) por raza era 10.5 en mujeres caucásicas no hispanas, 8.9 en mujeres hispanas y 28.4 en mujeres negras no hispanas. Las causas más frecuentes de muerte materna en Estados Unidos hoy en día son embolia pulmonar, hemorragia obstétrica, hipertensión, infección, trastornos cardiovasculares (incluida miocardiopatía periparto) y embarazo ectópico.



Como se indicó antes, la mortalidad materna en Estados Unidos es cercana a 12.7/100 000 nacimientos. En algunos países de África subsahariana y el sureste de Asia, la tasa de mortalidad materna es cercana a 500/100 000 nacidos vivos. La causa más frecuente de muerte materna en esos países es la hemorragia. La mortalidad materna elevada se debe en parte a los servicios inadecuados de anticoncepción y planificación familiar, un número insuficiente de personas capacitadas para atender partos y dificultad de acceso a los centros obstétricos y unidades de cuidados obstétricos urgentes. La mortalidad materna es una tragedia de la salud pública mundial que puede mitigarse con la aplicación de recursos modestos.

RESUMEN

Con mejores modalidades diagnósticas y terapéuticas, y con los avances en el tratamiento de la infertilidad, más pacientes con complicaciones médicas buscan y requieren atención obstétrica de mayor complejidad. La mejor forma de obtener resultados satisfactorios para estas mujeres es con un equipo de internistas, especialistas en medicina materno-infantil (obstetricia de alto riesgo) y anestesiólogos, que trabajen en conjunto para asesorar a las pacientes sobre los riesgos del embarazo y para planear su tratamiento antes de la concepción. No puede exagerarse la importancia de la asesoría previa a la concepción. Es responsabilidad de todos los médicos que atienden a mujeres en edad reproductiva analizar los planes de reproducción de sus pacientes como parte de una valoración integral de la salud.

9

Valoración médica del paciente quirúrgico

Wei C. Lau, Kim A. Eagle

Las complicaciones cardiovasculares y pulmonares siguen constituyendo las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes que se someten a operaciones extracardiacas. Las prácticas basadas en evidencia dictan que el internista realice una valoración individualizada del paciente operatorio para una cuantificación y estratificación exactas de los riesgos desde el periodo preoperatorio y así orientar las estrategias óptimas en esa fase, para disminuirlos. El capítulo presente se ocupa de la valoración preoperatoria de riesgos cardiovascular y pulmonar, orientada de modo específico para detectar pacientes de riesgo intermedio o alto, de modo que se logre un mejor resultado. También revisa el tratamiento y la profilaxis perioperatoria de diabetes mellitus, endocarditis y tromboembolia venosa.

VALORACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO A ELEVADO

En el **cuadro 9-1** se muestran cuestionarios sencillos y estandarizados para utilizarlos como herramientas de detección primaria en el preoperatorio, para identificar a los pacientes expuestos a riesgo intermedio o alto que se beneficiarían de una valoración clínica más detallada. Dicha valoración debe comenzar siempre con la anamnesis y la exploración física

CUADRO 9-1 Cuestionarios preoperatorios estandarizados^a

1. Edad, peso y talla
2. Usted:
 - ¿Es mujer y tiene 55 años o más o es varón y tiene 45 años o más?
 - En caso afirmativo, ¿tiene usted 70 años de edad o más?
3. ¿Recibe anticoagulantes (para adelgazar la sangre)?
4. ¿Ha padecido algunos de los siguientes problemas del corazón o cuadros parecidos?
 - Enfermedades del corazón
 - Un ataque cardíaco en los últimos seis meses
 - Angina (dolor en el pecho)
 - Latidos irregulares
 - Insuficiencia cardíaca
5. ¿Ha padecido alguna vez las siguientes enfermedades?
 - Artritis reumatoide
 - Enfermedades de riñón
 - Enfermedades de hígado
 - Diabetes
6. ¿Le falta el aire cuando está acostado?
7. ¿Recibe actualmente oxígeno como tratamiento?
8. ¿Tiene tos crónica que genera secreciones o líquido?
9. ¿Ha tenido problemas o enfermedades de los pulmones?
10. ¿Usted o alguno de sus parientes cercanos han tenido algún problema con la anestesia que no sea náusea?
 - En caso afirmativo, describir el problema
11. Si es mujer, ¿es posible que esté embarazada?
 - Prueba de embarazo
 - Señalar la fecha del último periodo menstrual

^a Señalamiento de información al paciente, del *University of Michigan Health System*. Los pacientes con respuestas afirmativas a cualesquiera de las preguntas 2 a 9 deben ser sometidos a una valoración clínica más detallada.

Fuente: Con autorización de KK Tremper, P Benedict: *Anesthesiology* 92:1212, 2000.

minuciosas y con la práctica de un electrocardiograma (ECG) en reposo de 12 derivaciones según los lineamientos del *American College of Cardiology* de la *American Heart Association* (ACC/AHA). En el interrogatorio se buscarán síntomas de cardiopatía o neumopatía ocultos. La urgencia para practicar la operación debe valorarse, porque los métodos de verdadera urgencia se acompañan de cifras inevitablemente mayores de morbilidad y riesgo de mortalidad. Las pruebas de laboratorio antes de la operación se practicarán sólo en el caso de trastornos clínicos específicos, según los datos de la exploración clínica. Sobre tal base, no necesitan estudios o pruebas los individuos sanos de cualquier edad a quienes se practicarán métodos planeados y que no tienen cuadros clínicos coexistentes, salvo que la magnitud de la agresión operatoria pudiera ocasionar cambios inusuales en relación con el estado basal u original.

VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La **figura 9-1** ilustra los pasos para valorar y estratificar el riesgo cardíaco de los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca. La valoración de la tolerancia al ejercicio para anticipar el riesgo perioperatorio intrahospitalario es muy útil en individuos que por sí mismos señalan al médico el empeoramiento de los síntomas cardiopulmonares inducidos por el ejercicio; personas que se beneficiarían de estudios con y sin penetración corporal de tipo cardiovascular, independientemente del método operatorio planeado, e individuos con arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) identificada o con múltiples factores de riesgo, pero que aún pueden hacer ejercicio. En el caso de la predicción de los problemas perioperatorios se ha definido la tolerancia deficiente al ejercicio como la incapacidad de caminar cuatro "cuadras" o ascender dos tramos de escaleras con ritmo normal o cumplir con un nivel equivalente metabólico (MET, *metabolic equivalent*) de 4 (como sería transportar objetos de 6 a 9 kg; jugar golf o dobles de tenis) porque aparecen disnea, angina o fatiga excesiva (**cuadro 9-2**).

Algunos estudios han comparado varios índices de riesgo cardiovascular. La base de datos prospectiva del *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program* identificó cinco factores predictivos

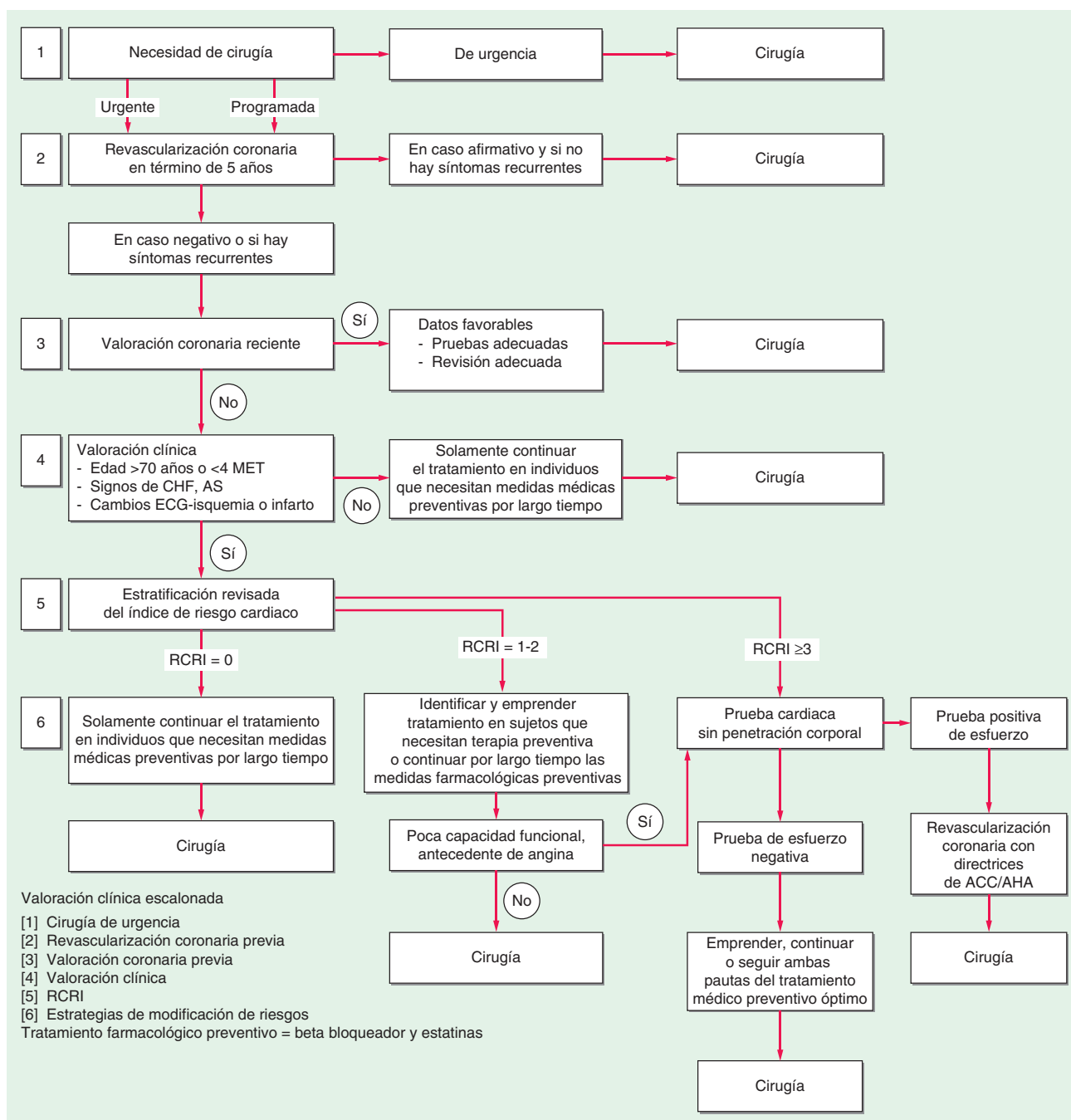


FIGURA 9-1. Algoritmo compuesto para valorar y estratificar el riesgo cardíaco en sujetos a quienes se practicará una operación extracardiaca. RCRI, Índice revisado de riesgo cardiovascular. (Adaptado a partir de LA Fleisher et al.: *Circulation* 116:1971, 2007, con autorización.)

de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) y paro cardíaco perioperatorios con base en la edad avanzada, la clase según la *American Society of Anesthesiologists*, el tipo de procedimiento quirúrgico, estado funcional dependiente y la concentración anormal de creatinina sérica. Sin embargo, dada su sencillez y exactitud tiene gran aceptación el índice revisado de riesgo cardiovascular (RCRI, *revised cardiac risk index*) (cuadro 9-3). Tal

CUADRO 9-2 Valoración del riesgo cardíaco por el estado funcional

Riesgo	Mayor	• Tiene dificultad con las actividades de la vida diaria del adulto
	Menor	• No puede caminar cuatro cuerdas, subir dos tramos de escaleras o no alcanza el nivel 4 en MET
		• Es inactivo pero sin limitaciones
		• Es activo: hace trabajos vigorosos
		• Realiza ejercicios vigorosos regularmente

Fuente: Tomado de LA Fleisher et al.: *Circulation* 116:1971, 2007.

índice se basa en la presencia o ausencia de seis factores identificables de predicción que incluyen cirugía de alto riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y disfunción renal. A cada uno de los elementos mencionados se le asigna un punto. Después se puede calcular en forma predictiva el peligro de graves problemas cardíacos, definidos como infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o paro cardíaco primario y bloqueo completo. Con base en la presencia de ninguno, uno, dos, tres o más de los elementos clínicos de predicción mencionados, se ha calculado que la posibilidad de que surja uno de los graves problemas cardíacos comentados es de 0.4, 0.9, 7 y 11%, respectivamente (fig. 9-2). En el caso del RCRI 0 hay un riesgo de 0.4 a 0.5% de problemas cardíacos; RCRI 1 conlleva un riesgo de 0.9 a 1.3%; RCRI 2, de 4 a 7% y si el RCRI es ≥ 3 , va de 9 a 11%. La utilidad clínica de dicho índice es la posibilidad de identificar pacientes con tres o más elementos de predicción, expuestos a un riesgo mayor ($\geq 11\%$) de complicaciones cardíacas, que podrían beneficiarse de una estratificación más detallada de riesgos por métodos cardíacos sin penetración corporal o del comienzo del tratamiento médico preventivo desde el preoperatorio.

CUADRO 9-3 Marcadores clínicos incluidos en la revisión del índice de riesgo cardiovascular**Métodos quirúrgicos de alto riesgo**

Cirugía vascular
Métodos intraperitoneales o intratorácicos mayores

Cardiopatía isquémica

Antecedente de infarto del miocardio
Angina actual, isquémica según consideraciones
Necesidad de nitroglicerina sublingual
Prueba de esfuerzo positiva
Ondas Q patológicas en ECG
Antecedente de PCI, CABG, o ambas, con angina actual considerada como isquémica

Insuficiencia cardíaca congestiva

Insuficiencia ventricular izquierda, según los datos de exploración física
Antecedente de disnea paroxística nocturna
Antecedente de edema pulmonar
Tercer ruido (S₃) de galope en la auscultación del corazón
Estertores en ambos campos pulmonares en la auscultación
Edema pulmonar en radiografías de tórax

Enfermedades cerebrovasculares

Antecedente de ataque isquémico transitorio
Antecedente de accidente cerebrovascular

Diabetes mellitus

Tratamiento con insulina

Insuficiencia renal crónica

Creatinina sérica >2 mg/100 mL

Abreviaturas: CABG, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto; ECG, electrocardiograma; PCI, intervenciones coronarias percutáneas.

Fuente: Con autorización de TH Lee et al.: *Circulation* 100:1043, 1999.

PRUEBAS CARDIACAS SIN PENETRACIÓN CORPORAL EN EL PREOPERATORIO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

Son pocos los testimonios en favor de la aplicación general de métodos cardíacos sin penetración corporal en el preoperatorio, para toda persona a quien se practique una operación mayor. Más bien, la estrategia selectiva basada en la categorización de riesgos clínicos es útil en la clínica y tiene una relación de costo/eficacia. Existe un posible beneficio para identificar a sujetos asintomáticos pero de alto riesgo como los que tienen CAD de coronaria izquierda o el equivalente de la misma, o los que tienen afectación de tres vasos por CAD con deficiente función de ventrículo izquierdo, que pudieran beneficiarse de la revascularización coronaria (cap. 293). Sin embargo, las pruebas obtenidas no refuerzan los intentos intensivos para identificar a

pacientes asintomáticos con riesgo intermedio que tienen con arteriopatía coronaria avanzada, dado que la revascularización de tales vasos al parecer tiene pocas ventajas, en comparación con el tratamiento médico.

Si el recuento del RCRI es ≥ 3 en sujetos con isquemia grave del miocardio en pruebas de esfuerzo, el médico tendrá que pensar, antes de una operación extracardiaca, en la revascularización coronaria. Las pruebas cardíacas no invasoras son muy adecuadas si se prevé que en el caso de una prueba fuertemente positiva el paciente se ajustará a las directrices para la práctica de angiografía y revascularización coronaria. Los métodos de estimulación farmacológica son más útiles que los ergométricos en individuos con limitaciones funcionales. La ecocardiografía con dobutamina o las pruebas de perfusión con radionúclidos y persantina, adenosina o dobutamina (cap. 270e) generan excelentes valores predictivos negativos (cerca de 100%), pero los valores predictivos positivos son inadecuados (<20%) para identificar a sujetos en peligro de infarto del miocardio o muerte en el perioperatorio. Sobre tal base, el estudio negativo tranquiliza a médico y paciente, pero si es positivo, constituye un elemento relativamente insuficiente de predicción de que ocurra en el perioperatorio un problema cardíaco “de gran trascendencia”.

MODIFICACIÓN DE RIESGOS POR MEDIO DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIACO

Revascularización coronaria en el perioperatorio En la actualidad, las opciones posibles para disminuir los riesgos cardiovasculares en el perioperatorio comprenden revascularización coronaria y/o terapias farmacológicas preventivas perioperatorias (cap. 293). La revascularización coronaria profiláctica con injerto para revascularización arterial coronaria (VABG, *coronary artery bypass grafting*) o mediante intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*), no produce un beneficio en la supervivencia en el corto o mediano plazo para pacientes *sin* CAD de la arteria izquierda principal o CAD de tres vasos en presencia de función sistólica ventricular izquierda deficiente, y *no se recomienda* para personas con CAD estable antes de una cirugía no cardíaca. Aunque la PCI se relaciona con un menor riesgo de procedimiento que la CABG en el periodo perioperatorio, la colocación de una endoprótesis vascular coronaria poco antes de una operación no cardíaca aumenta el riesgo de hemorragia durante el procedimiento, si se da tratamiento antiplaquetario doble (ácido acetilsalicílico y tienopiridina). Además, la colocación de una endoprótesis poco antes de una cirugía no cardíaca aumenta el riesgo perioperatorio de MI y muerte cardíaca por trombosis de la endoprótesis, si dicho tratamiento se suspende antes de tiempo (cap. 296e). Se recomienda, en la medida de lo posible, diferir 30 a 45 días la operación extracardiaca después de colocar una endoprótesis metálica desnuda en coronarias, y 365 días después de una endoprótesis liberadora de fármacos. En caso de que en cuestión >14 días sea *indispensable* la cirugía extracardiaca después de PCI, al parecer una alternativa razonable sería la angioplastia con balón sin colocar la endoprótesis, debido a que en los pacientes de este tipo no se necesitan dos antiplaquetarios. Un estudio reciente sugiere además que después de seis meses, las endoprótesis metálicas desnudas y las liberadoras de fármaco no representan un riesgo.

FARMACOTERAPIA PREVENTIVA EN EL PERIOPERATORIO El objetivo de la estrategia en cuestión, que incluye antagonistas adrenérgicos β , inhibidores de reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA, *hydro-xymethylglutaryl-coenzyme A*) (estatinas) y ácido acetilsalicílico, tiene la finalidad de reducir la estimulación adrenérgica, la isquemia y la inflamación, desencadenados en el periodo perioperatorio.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β El uso perioperatorio de bloqueo β debe basarse en la valoración minuciosa del riesgo cardíaco perioperatorio del sujeto (RCRI ≥ 2). Para los pacientes con o sin enfermedad reactiva de las vías respiratorias leve a moderada, debe usarse el bloqueador β cardioselectivo de elección, que se titula para mantener una frecuencia cardíaca de 60 a 80 lpm en ausencia de hipotensión en el periodo transoperatorio y perioperatorio. En pacientes con RCRI ≥ 2 sin indicación de largo plazo para los bloqueadores β , los fármacos pueden administrarse por vía IV como medicación perioperatoria el día del procedimiento, con una frecuencia cardíaca deseada de 60 a 80 latidos/min sin hipotensión; este esquema se mantiene más de siete días (de preferencia 30 días) después del procedimiento. Los bloqueadores β no deben suspenderse en forma súbita, a menos que sea necesario por un aumento en el riesgo de MI y angina. Las formulaciones IV deben sustituirse por orales si el sujeto no puede ingerir o absorber las tabletas en el periodo perioperatorio. Los resultados del estudio reciente *Perioperative Ischemic Evaluation* (POISE) mostraron que aunque se redujeron la muerte cardíaca, el infarto miocárdico no letal

RCRI	0	1	2	≥ 3
Tasa de eventos	0.50%	1.30%	6.00%	11%
Desviación estándar	0.45%	1.10%	5.30%	10.00%

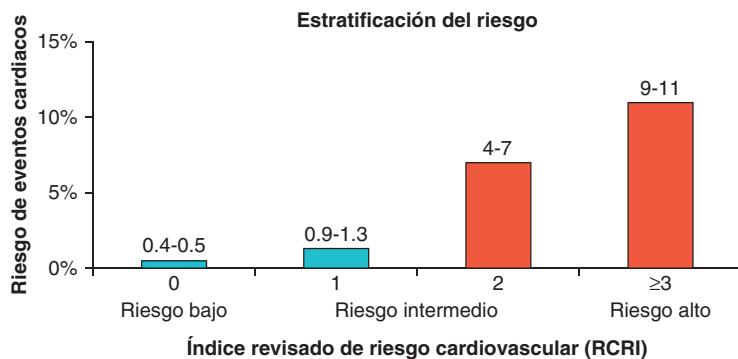


FIGURA 9-2. Estratificación de riesgo basada en RCRI: derivación y validación prospectiva de un índice sencillo para predecir el riesgo cardíaco en pacientes que se someten a cirugía mayor extracardiaca. Los eventos cardíacos incluyen infarto miocárdico, edema pulmonar, fibrilación ventricular, asistolia cardíaca y bloqueo cardíaco completo. (Adaptado a partir de TH Lee et al.: *Circulation* 100:1043, 1999.)

o el paro cardíaco en pacientes que recibieron metoprolol en comparación con placebo, hubo una mayor incidencia de muerte y apoplejía en los que tomaron metoprolol debido a la dosis de impregnación elevada y rápida de este fármaco. El estudio POISE resalta la importancia de una valoración clara del riesgo y el beneficio, con inicio y ajuste cuidadosos de las dosis hasta lograr la eficacia terapéutica de los bloqueadores β preoperatorios en pacientes que se someten a cirugía no cardíaca. Un metaanálisis reciente que incluyó al estudio POISE también respalda la idea de que la administración excesiva de un bloqueador β en realidad es dañina.

Los lineamientos del ACC/AHA recomiendan lo siguiente: 1) los bloqueadores β *deben continuarse* en pacientes con trastornos cardíacos activos que se someten a cirugía y reciben bloqueadores β . 2) Es *probable que sean recomendables* los bloqueadores β titulados según la frecuencia cardíaca y presión sanguínea en pacientes que se someten a cirugía vascular y tienen riesgo cardíaco alto, definido por CAD o isquemia cardíaca en las pruebas preoperatorias. 3) Los bloqueadores β son *razonables* para pacientes de alto riesgo (RCRI ≥ 2) que se someten a cirugía vascular. 4) Los bloqueadores β son *razonables* para pacientes con CAD diagnosticada o riesgo alto (RCRI ≥ 2) que se someten a una cirugía de riesgo intermedio. 5) Está *contraindicada* la administración indiscriminada de dosis altas de bloqueadores β sin ajuste de la dosis según la efectividad en pacientes que nunca habían sido tratados con este tipo de fármacos.

INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA (ESTATINAS) Varios estudios prospectivos y retrospectivos apoyan el uso profiláctico de estatinas para reducir las complicaciones cardíacas en pacientes con aterosclerosis confirmada. Los ACC/AHA *Guidelines* respaldan la eficacia protectora de las estatinas preoperatorias en las complicaciones cardíacas en pacientes con riesgo intermedio que se someten a una cirugía mayor no cardíaca. Para personas que se someten a cirugía cardíaca y ya toman estatinas, éstas *deben continuarse* para reducir el riesgo cardíaco perioperatorio. Las estatinas son *razonables* para personas que se someten a cirugía vascular con o sin factores de riesgo clínicos (RCRI ≥ 1).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ACE) Las pruebas refuerzan la necesidad de interrumpir el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y los antagonistas de receptores de angiotensina 24 h antes de una operación extracardiaca, por sus efectos circulatorios adversos después de la inducción de la anestesia.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ORALES Las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto al empleo de ácido acetilsalicílico y/o tienopiridinas para disminuir en el perioperatorio el riesgo cardiovascular, son inciertas. Se ha observado un incremento sustancial en los casos de hemorragia perioperatoria y necesidad de transfusiones en personas que reciben los dos antiplaquetarios mencionados. La interrupción del uso de ambos durante cinco a siete días antes de una operación mayor para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia y necesidad de transfusiones en el perioperatorio, debe compararse con la posibilidad de que se agrave el peligro de un síndrome coronario agudo y de trombosis subaguda en la derivación en sujetos a quienes se ha colocado recientemente dicho dispositivo en una coronaria. Si el clínico decide interrumpir el uso de los antiplaquetarios antes de la operación, habrá que reanudar tal medida tan pronto sea posible después de realizada.

AGONISTAS α_2 Varios metaanálisis prospectivos y retrospectivos de agonistas α_2 perioperatorios (clonidina y mivazerol) demostraron una reducción de las tasas de mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada que se sometieron a cirugía no cardíaca. Por tanto, los agonistas α_2 *pueden considerarse* para el control perioperatorio de la hipertensión en pacientes con compromiso coronario confirmado o una calificación RCRI ≥ 2 .

ANTAGONISTAS DE LOS CONDUCTOS DEL CALCIO No hay evidencia que apoye el uso de tales fármacos como estrategia profiláctica para reducir el riesgo perioperatorio en la cirugía mayor no cardíaca.

ANESTÉSICOS El riesgo de mortalidad es bajo con la administración segura de la anestesia moderna, sobre todo en pacientes con riesgo bajo que se someten a procedimientos de bajo riesgo (**cuadro 9-4**). Los anestésicos inhalados tienen efectos circulatorios y respiratorios predecibles: todos reducen la presión sanguínea en forma dependiente de la dosis por descenso del tono simpático y vasodilatación sistémica, depresión miocárdica y reducción del gasto cardíaco. Los anestésicos inhalados también causan depresión respiratoria, disminuyen la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia en forma dependiente de la dosis; además, estos compuestos tienen un efecto variable en la frecuencia cardíaca. El bloqueo neuromuscular resi-

CUADRO 9-4 Gradación del riesgo de mortalidad en procedimientos quirúrgicos no cardíacos

Alto	<ul style="list-style-type: none"> Operaciones mayores urgentes, sobre todo en ancianos Cirugía vascular aórtica y no carotídea mayor (endovascular o no) Cirugía prolongada que implica desplazamiento de grandes volúmenes de líquido y/o pérdida sanguínea
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> Cirugía torácica mayor Cirugía abdominal mayor Enderectomía carotídea Cirugía de cabeza y cuello Cirugía ortopédica Cirugía prostática
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> Cirugía ocular, cutánea y superficial Procedimientos endoscópicos

Fuente: Tomado con autorización a partir de LA Fleisher et al.: *Circulation* 116:1971, 2007.

dual prolongado también eleva el riesgo de complicaciones pulmonares posoperatorias por el descenso de la capacidad funcional residual; pérdida de la función muscular diafragmática e intercostal; atelectasias e hipoxemia arterial por discrepancia entre la ventilación y la perfusión.

Varios metaanálisis mostraron que las tasas de neumonía e insuficiencia respiratoria son menores entre pacientes con anestesia neuroaxial (epidural o espinal) que en los que reciben anestesia general (inhalada). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los eventos cardíacos entre las dos técnicas. Un metaanálisis de estudios con asignación al azar y grupo testigo apoya la analgesia epidural posoperatoria por más de 24 h para aliviar el dolor. No obstante, debe considerarse el riesgo de un hematoma epidural cuando se usan anticoagulación sistémica para prevenir la tromboembolia venosa (véase más adelante) y cateterización epidural posoperatoria.

VALORACIÓN PULMONAR PREOPERATORIA

Es frecuente que surjan complicaciones pulmonares en el perioperatorio y causan morbilidad y mortalidad notables. Las directrices del *American College of Physicians* son las siguientes:

- Se revisará a toda persona a quien se practicará una operación extracardiaca, en busca de factores de riesgo de complicaciones pulmonares (**cuadro 9-5**).
- Se considera que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones pulmonares en el posoperatorio los pacientes que son sometidos a ope-

CUADRO 9-5 Factores de riesgo predisponentes para complicaciones pulmonares

- Infección respiratoria superior: tos, disnea
- Edad >60 años
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Tabaquismo
- Clase de la *American Society of Anesthesiologists* ≥ 2
- Dependencia funcional
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Albúmina sérica <3.5 g/100 mL
- Apnea obstructiva durante el sueño
- Alteración del sensorio (confusión, delirio o cambios en el estado mental)
- Hallazgos anormales en la exploración torácica
- Consumo de alcohol
- Pérdida de peso
- Umbral de espirometría antes de la resección pulmonar
 - FEV₁ <2 L
 - MVV $<50\%$ de lo anticipado
 - PEF <100 L o 50% del valor anticipado
 - PCO₂ ≥ 45 mmHg
 - PO₂ ≤ 50 mmHg

Abreviaturas: FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 s; MVV, ventilación voluntaria máxima; PEF, velocidad máxima de flujo espiratorio; PCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PO₂, presión parcial de oxígeno.

Fuente: A Qaseem et al.: *Ann Intern Med* 144:575-580. Modificado a partir de GW Smetana et al.: *Ann Intern Med* 144:581, 2006, y de DN Mohr et al.: *Postgrad Med* 100:247, 1996.

CUADRO 9-6 Modificación del riesgo para reducir las complicaciones pulmonares en el perioperatorio

Perioperatorio

- Interrupción del tabaquismo durante al menos ocho semanas antes y hasta por lo menos 10 días después de la cirugía
- Entrenamiento en técnicas de expansión del pulmón apropiadas
- Administración de broncodilatadores por inhalación y/o terapia con esteroides, cuando esté indicada
- Control de infección y secreciones, cuando así convenga
- Disminución de peso cuando sea apropiado

Durante la operación

- Duración limitada de la anestesia
- Elegir bloqueadores neuromusculares de acción más breve cuando así convenga
- Evitar la broncoaspiración y mantener una broncodilatación óptima

Después de la operación

- Optimización de las maniobras para capacidad inspiratoria; con atención en:
 - Movilización de secreciones
 - Deambulación temprana
 - Fomentar la tos
 - Empleo selectivo de sonda nasogástrica
 - Analgesia adecuada sin narcóticos en cantidades excesivas

Fuente: Tomado de VA Lawrence *et al.*: Ann Intern Med 144:596, 2006, y WF Dunn, PD Scanlon, Mayo ClinProc 68:371, 1993.

raciones de urgencia o prolongadas (3 a 4 h); reparación de un aneurisma aórtico; cirugía vascular; operaciones mayores en abdomen, tórax, sistema nervioso, cabeza y cuello y el uso de anestesia general.

3. Los pacientes con el riesgo más alto de complicaciones pulmonares deben realizar espirometría incentiva, ejercicios de respiración profunda, fomento de la tos, drenaje postural, percusión y vibración, aspiración y deambulación, respiración con presión positiva intermitente, presión positiva continua en las vías respiratorias, y uso selectivo de una sonda nasogástrica para aliviar la náusea, vómito o distensión abdominal posoperatorios a fin de reducir el riesgo posoperatorio (cuadro 9-6).
4. La espirometría y las radiografías de tórax como métodos sistemáticos en el preoperatorio son menos útiles para anticipar la posibilidad de riesgos de complicaciones pulmonares después de la operación, pero pudieran convenir en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma.
5. La espirometría es valiosa antes de la resección pulmonar para determinar si el paciente es un prospecto adecuado para la revascularización coronaria. Sin embargo, no proporciona un umbral espirométrico para la cirugía extratorácica debajo del cual el riesgo quirúrgico sea inaceptable.
6. La cateterización arterial pulmonar, la administración de nutrición parenteral total (comparada con la ausencia de complementación) y la nutrición enteral total no proporcionan beneficios para disminuir las complicaciones pulmonares posoperatorias.

MANEJO PERIOPERATORIO Y PROFILAXIA

DIABETES MELLITUS

(Véanse también los caps. 417-419) Muchos sujetos con diabetes mellitus tienen CAD sintomática o asintomática notable y a veces isquemia asintomática del miocardio por disfunción del sistema autónomo. Las pruebas refuerzan la necesidad de un control intensivo de la glucemia en el perioperatorio, hasta alcanzar niveles casi normales de glucosa (90 a 110 mg/100 mL) en lugar de control glucémico moderado (120 a 200 mg/100 mL) con insulina en goteo endovenoso. Habría que comparar dicha práctica con el peligro de complicaciones por hipoglucemia. En la mañana de la cirugía no se utilizarán agonistas hipoglucemiantes orales. La hiperglucemia perioperatoria debe combatirse con el goteo intravenoso de insulina de acción corta o la administrada por vía subcutánea con una escala móvil. Los individuos controlados con la sola dieta pueden ser operados, pero sólo con una vigilancia posoperatoria minuciosa.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

(Véase también el cap. 155) El operador debe administrar antibióticos con fin profiláctico, desde el perioperatorio, a todo individuo con cardiopatía congénita o valvular, válvulas protésicas, prolapso de válvula mitral u otras anomalías cardíacas, según las directrices de la práctica del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

PROFILAXIA DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

(Véase también el cap. 300) La profilaxia perioperatoria de la tromboembolia venosa debe cumplir con las directrices establecidas, por el American College of Chest Physicians. No conviene usar ácido acetilsalicílico como agente único para la tromboprofilaxia. Otra estrategia incluye el uso de dosis bajas de heparina no fraccionada (≤ 5000 U por vía subcutánea dos veces al día); heparina de bajo peso molecular (como 30 mg de enoxaparina, dos veces al día o 40 mg una vez al día) o un pentasacárido (fondaparinux, 2.5 mg una vez al día) es apropiado para los pacientes con riesgo moderado, y heparina no fraccionada (5000 U por vía subcutánea tres veces al día) a sujetos de alto riesgo. Complementos útiles de los anticoagulantes son las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática.

10 Cuidados paliativos y al final de la vida

Ezekiel J. Emanuel

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention, en el año 2010 fallecieron en Estados Unidos 2 468 435 individuos (cuadro 10-1). En promedio, 73% de todos los fallecimientos ocurrieron en personas mayores de 65 años. Los aspectos epidemiológicos de la mortalidad son similares en casi todos los países desarrollados y las causas predominantes de muerte son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, cambio espectacular desde el comienzo del siglo xx (1900) en que las cardiopatías eran la causa, en promedio, 8% de todos los fallecimientos, y el cáncer, menos de 4%. En el año 2010, el año con los datos más recientes disponibles, el sida no se encontró entre las 15 principales causas de muerte; ocasionó sólo 8 369 defunciones. Incluso en personas de 35 a 44 años de edad, las cardiopatías, el cáncer, las hepatopatías y accidentes causaron más defunciones que el sida.

Se ha calculado que en países desarrollados, aproximadamente 70% de todos los fallecimientos son precedidos de una enfermedad, lo cual hace razonable hacer planes para la muerte en un futuro predecible. El cáncer ha sido utilizado como paradigma de los cuidados terminales, pero no es el único tipo de enfermedad con una fase terminal identificable y predecible. La tienen la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia hepática crónica, la demencia senil y otros muchos trastornos; por esa razón, todas las especialidades médicas deben contar con una estrategia sistemática que se encargue de los cuidados terminales. Muchos sujetos que sufren por su enfermedad, también pueden beneficiarse de los cuidados paliativos, sea cual sea el pronóstico. En circunstancias óptimas habrá que considerar a los cuidados paliativos como parte de la atención global de todos los enfermos. Los cuidados paliativos pueden mejorar con la coordinación entre prestadores asistenciales, médicos y pacientes en lo que toca a los planes de "voluntad anticipatoria" y también grupos de médicos, enfermeras y otro personal especializados en estas tareas.

El incremento rápido de la esperanza de vida en Estados Unidos desde el siglo xx se ha acompañado de nuevas dificultades que afrontan las personas, su familia y la sociedad en su conjunto, para ocuparse de las necesidades de una población que envejece; tales problemas incluyen trastornos más complejos y tecnologías complicadas para utilizar en esas situaciones a finales de la vida. La creación de tecnologías que prolongan la existencia sin restaurar la salud plena ha hecho que muchos estadounidenses busquen otras situaciones de cuidados y estrategias terminales que alivien el sufrimiento de personas en la fase terminal de su enfermedad. En los últimos decenios en Estados Unidos se ha producido un cambio notable en el sitio en que muere una persona, que coincide con las preferencias que ésta y sus parientes tienen. En 1980, alrededor de 60% de los estadounidenses fallecieron dentro de hospitales y para el año 2000 se invirtió tal tendencia, y casi 40% de dichos ciudadanos lo hicieron dentro de hospitales (fig. 10-1). Tal cambio ha sido más impresionante en personas que fallecen de cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y sujetos más jóvenes y muy ancianos. En el último decenio, esto se ha vinculado con el empleo cada vez mayor de los cuidados en asilos; en 2008, en promedio, 39% de personas fallecidas en Estados Unidos recibieron ese tipo de cuidado. En la actualidad, los pacientes con cáncer comprenden aproximadamente 38.3% de usuarios de asilos. Cerca de 79%

CUADRO 10-1 Diez principales causas de muerte en Estados Unidos y Reino Unido

Causa de defunción	Estados Unidos			Reino Unido	
	Número de defunciones	Porcentaje del total	Número de defunciones en personas ≥ 65 años de edad	Número de defunciones	Porcentaje del total
Todas las defunciones	2 468 435	100	1 798 276	499 331	100
Cardiopatía	597 689	24.2	477 338	141 362	28.3
Neoplasias malignas	574 743	23.3	396 670	142 107	28.5
Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas	138 080	5.6	118 031	27 132	5.4
Enfermedades cerebrovasculares	129 476	5.2	109 990	35 846	7.2
Accidentes	120 859	4.9	41 300	11 256	2.3
Enfermedad de Alzheimer	83 494	3.4	82 616	8 859	1.8
Diabetes mellitus	69 071	2.8	49 191	4 931	1.0
Nefritis, síndrome nefrítico, nefrosis	50 476	2.0	41 994	4 102	0.8
Gripe (influenza) y neumonía	50 097	2.0	42 846	26 138	5.2
Lesión autoinfligida	38 364	1.6	6 008	3 671	0.7

Fuente: National Center for Health Statistics (datos para todos los grupos de edad en el año 2010), <http://www.cdc.gov/nchs>; Estadísticas nacionales (Inglaterra y Gales, 2012), <http://www.statistics.gov.uk>

de sujetos atendidos en tales sitios fallecen fuera del hospital y alrededor de 42% de quienes son atendidos en los asilos muere en su domicilio privado. Además, en 2008, por primera vez, la *American Board of Medical Specialties* (ABMS) certificó a quienes trabajaban en asilos y medicina de cuidados paliativos. Al acortar la permanencia hospitalaria, muchos trastornos graves están siendo tratados en el hogar o fuera de hospitales. En consecuencia, brindar los cuidados paliativos óptimos al final de la vida, obliga a que se disponga de los servicios apropiados en muy diversas situaciones y sitios que incluyen los que están fuera de instituciones nosocomiales.

ESTRUCTURA DE LA ATENCIÓN EN ASILOS Y DE CUIDADOS PALIATIVOS

En este tipo de atención es fundamental la estrategia interdisciplinaria que comprende, de manera característica, atención del dolor y de síntomas, cuidado espiritual y psicológico, y apoyo para los parientes cuidadores durante la enfermedad, y en el periodo de duelo.

Los individuos en fase terminal tienen enfermedades avanzadas de diversos tipos, a menudo con síntomas múltiples que demandan alivio y en los que se necesitan regímenes terapéuticos sin penetración corporal, en un entorno de atención flexible. Como aspecto fundamental para asegurar cuidados paliativos y al final de la vida de buena calidad, se deben enfocar en cuatro dominios amplios: 1) síntomas físicos; 2) síntomas psicológicos; 3) necesidades sociales que incluyen las relaciones interpersonales, cuidado de aspectos económicos, y 4) necesidades existenciales o espirituales.

La valoración integral busca identificar y valorar las necesidades en los cuatro dominios anteriores. Los objetivos asistenciales se establecen en co-

mentarios con el paciente, sus parientes o ambos, con base en la revisión de cada uno de los dominios. Después, las intervenciones se orientan a mejorar o controlar los síntomas y las necesidades. Los médicos son los encargados de algunas intervenciones, pero no son responsables de suministrarlas todas. El hecho de no ocuparse de algunos de los dominios quizá impida una muerte tranquila, por lo que es de especial importancia en las medidas de atención terminal la participación coordinada y con comunicación eficaz del grupo interdisciplinario. Según el entorno, los miembros casi insustituibles incluyen médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, capellanes, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas, consejeros para etapas de crisis y duelo, y voluntarios.

VALORACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA ATENCIÓN

Valoración integral Los métodos estandarizados para realizar una valoración integral se centran en determinar el estado del sujeto en los cuatro dominios que abarca su trastorno: físico, psicológico, social y espiritual. La valoración de los síntomas físicos y mentales debe cumplir con las pautas de la versión modificada de la anamnesis y la exploración física tradicionales, que se basa en las manifestaciones ostensibles. Las preguntas deben intentar el esclarecimiento de tales manifestaciones y el origen del sufrimiento, y analizar el grado en que tales síntomas interfieren en la calidad de vida de la persona. Es de gran importancia la valoración estandarizada. En la actualidad se cuenta con instrumentos de valoración de 21 síntomas tan sólo en el cáncer. La eficacia de esos medios puede mejorar con nuevas investigaciones y con la validación correspondiente, en particular las que toman en consideración las perspectivas del paciente. Entre los instrumentos con propiedades psicométricas satisfactorias que intentan abarcar síntomas muy diversos están la *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS), la lista de Corroboración Rotterdam de Síntomas; el Cuestionario Worthing de Quimioterapia, y el Instrumento de Valoración Computarizada de Síntomas. Tales dispositivos son largos y pueden ser útiles en las valoraciones clínicas o de investigación iniciales. Los más breves son útiles en individuos cuyo estado funcional no permite cuantificaciones globales. Entre los instrumentos más breves están la *Memorial Symptom Assessment Scale*, el Sistema Edmonton de Valoración de Síntomas, el Inventario de M.D. Anderson de Valoración y Síntomas y la Escala de Sufrimiento por Síntomas. El uso de estos instrumentos asegura que la valoración sea integral y que no se ocupa sólo del dolor y de unos cuantos signos físicos. Es mejor no utilizar pruebas con penetración corporal entre las medidas terminales, y deben valorarse con cuidado las que implican penetración mínima inclusive, en lo que toca a su proporción beneficio/agobio para el paciente. Se deben omitir aspectos incómodos de la exploración física y que posiblemente no generen información útil.

En lo que toca a las necesidades sociales, los encargados de la atención de salud deben valorar y cuantificar el estado de relaciones importantes, compromisos financieros, necesidades en la prestación de cuidados y acceso a la atención médica. Entre las preguntas relevantes se encuentran: *¿Con qué frecuencia cuenta con una persona que siente cercana? ¿Qué ha representado la enfermedad para su familia? ¿En qué forma su trastorno ha alterado sus relaciones? ¿Cuánta ayuda necesita en aspectos de su vida, como obtener comida y salir fuera de su casa? ¿Qué tantos problemas le produce la consecución de los cuidados médicos que usted necesita?* En el terreno de necesidades existenciales, el personal de cuidados debe valorar el sufrimiento y la sensación de estar

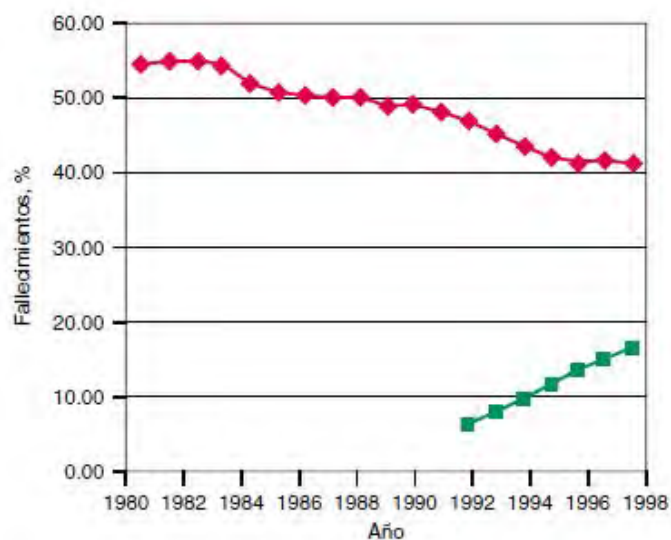


FIGURA 10-1. Gráfica en que se observan las tendencias en el sitio de muerte de los pacientes en los últimos 20 años. ♦, porcentaje de fallecimientos dentro del hospital; ■, porcentaje de fallecimientos dentro de un asilo.

“cimentado” en los aspectos emocionales y existenciales, y detectar la finalidad o el significado de la vida. Entre las preguntas útiles de análisis están las siguientes: *¿Qué capacidad tiene usted de detectar el significado de su vida desde que comenzó su enfermedad? En esta etapa: ¿cuáles son las cosas más importantes para usted?* Además, es útil solicitar al paciente que indique la forma en que capta todo lo relacionado con sus cuidados: *¿En qué grado percibe usted que lo respetan los médicos y las enfermeras? ¿Qué tanta claridad tiene usted en cuanto a la información que le transmitimos sobre lo que cabe esperar de su enfermedad? ¿En qué grado percibe que los cuidados médicos que recibe satisfacen sus objetivos?* Si en cualesquiera de dichas áreas se identifica preocupación o duda, conviene plantear preguntas de valoración más profundas.

Comunicación En el caso particular de que una enfermedad pueda ser letal, surgen innumerables momentos con gran carga emocional y que pueden generar conflictos, que han sido en forma global llamadas situaciones de “malas nuevas” en que son esenciales las capacidades y experiencia para lograr una comunicación empática y eficaz. Tales momentos incluyen transmitir al paciente, a su familia o a ambas partes el diagnóstico terminal; el pronóstico del paciente y la ineficacia de algunos tratamientos, no insistir más en la búsqueda de la curación y la prolongación de la vida en tanto se reorienta el enfoque al control y paliación de síntomas, los planes de instrucciones anticipatorias y la muerte de la persona. Las conversaciones de ese tipo son difíciles y culminan en momentos de tensión, pero las investigaciones señalan que todos los comentarios terminales pueden culminar en envíos más tempranos al asilo y no a la adopción de

un tratamiento francamente intensivo, y beneficiar así la calidad de vida del enfermo y mejorar el proceso de asimilación del duelo en sus parientes.

De la misma forma que los cirujanos planifican y preparan grandes operaciones y los investigadores ensayan la presentación de los resultados de sus estudios, los médicos y el personal asistencial que atiende individuos con enfermedad grave o avanzada pueden crear una estrategia probada, para compartir información importante e intervenciones de planificación. Además, los parientes conceden igual importancia al gran detalle con que el médico se preparó para transmitir malas nuevas y el entorno en el que lo realizó. Por ejemplo, 27% de familias que tomaron decisiones críticas para enfermos en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *Intensive Care Unit*) desearon contar con un mejor espacio físico y más privado para comunicarse con los médicos y en 48%, la presencia de un sacerdote constituyó un hecho tranquilizador.

Con el acrónimo P-SPIKES se ha elaborado un procedimiento organizado y eficaz que incluye siete fases para comunicar malas nuevas: 1) Preparar las bases de los comentarios; 2) Sentar las bases para tener un entorno idóneo; 3) Principiar la sesión al captar lo que el paciente y su familia entienden; 4) Indagar la forma en que comprenderán mejor la información nueva y cuánto desean enterarse; 5) *K (Knowledge)*; con base en las fases anteriores, se transmiten las nuevas; 6) *E* Expresión permitida de respuestas emocionales; 7) Ser parte de planes futuros en la atención médica. El **cuadro 10-2** es un resumen de las fases, junto con las frases sugeridas y los puntos teóricos de cada una. Datos de investigaciones posteriores que consideran la respuesta de los pacientes a los métodos sistemáticos para transmitir malas nuevas podrían sentar las bases de pruebas, para métodos de comunicación todavía más eficaces.

CUADRO 10-2 Elementos para transmitir malas noticias: EL MÉTODO P-SPIKES

Acrónimo	Fases	Objetivo de la interacción	Preparativos, preguntas o declaraciones
P	Preparación	Prepararse mentalmente, para la interacción con el paciente, su familia o ambas partes	Revisar la información que es necesario comunicar Planificar la forma en que se brindará apoyo emocional Repasar etapas fundamentales y frases, en la interacción
S	Sentar las bases de la interacción	Asegurar que se cuenta con el entorno apropiado para comentarios y pláticas serias y con una gran carga emocional	Asegurar que están presentes el paciente, sus parientes y elementos de apoyo social apropiados Dedicar tiempo suficiente Asegurar intimidad y evitar interrupciones por otras personas o dispositivos de comunicación Contar con una caja de pañuelos desechables
P	Iniciar la sesión de percepción y preparativos por parte del paciente	Comenzar los comentarios al definir la situación básica y si el paciente y sus parientes pueden tratar la información Disipar tensiones al pedir al paciente y sus parientes que contribuyan	Comenzar con planteamientos abiertos para alentar la participación Entre las frases posibles por usar están: <i>¿Qué es lo que usted entiende de su enfermedad?</i> <i>¿Cuándo percibió por primera vez el síntoma X y en opinión de usted a qué correspondía?</i> <i>¿Qué le mencionó a usted el Dr. X cuando lo canalizó a esta institución?</i> En opinión de usted: <i>¿Que es lo que sucederá?</i>
I	Indagar lo correspondiente a invitación y necesidades de información	Identificar la información que necesitan poseer el paciente, su familia o ambas partes y el elemento limitante de lo que ellos desean en relación con las malas noticias	Entre las frases posibles por usar están <i>Si al final resulta que este trastorno es algo grave: ¿qué es lo que usted desea saber?</i> <i>¿Desearía usted que yo le señalara todos los detalles de su enfermedad?</i> <i>De no ser así: ¿de qué aspecto en particular le gustaría hablar?</i>
K	Conocimiento de la enfermedad	Transmitir las malas nuevas u otra información al paciente y a su familia, de manera sensible	No abrumar al paciente y a su familia con la información Corroborar que el paciente y su familia entendieron los datos Entre las frases posibles por usar están: <i>Me apena enormemente comunicarle lo siguiente, pero...</i> <i>Por desgracia los estudios indicaron que...</i> <i>Me temo que las noticias no son buenas...</i>
E	Empatía y exploración	Identificar la causa de las emociones, por ejemplo, mal pronóstico Establecer un lazo de empatía con el paciente, los sentimientos de su familia o ambos Explorar por medio de preguntas abiertas	Es normal que se despierten sentimientos muy vivos en relación a las malas noticias Aceptar lo que siente el paciente y su familia No olvidar que los sentimientos de ese tipo son normales incluso si son amedrentadores Conceder tiempo para que las partes respondan Repetir al paciente y a la familia que usted no los abandonará Entre las frases posibles por usar están <i>Me imagino que para usted es muy difícil enterarse de esto</i> <i>Me parece que se alteró usted mucho. Dígame qué es lo que usted siente</i> <i>Me hubiera gustado que las cosas fueran distintas</i> <i>Haremos todo lo que sea posible para auxiliarle</i>
S	Resumen y planes	Definir con el paciente y su familia las fases siguientes que incluyan métodos o intervenciones adicionales	Los aspectos desconocidos e inciertos de la situación son los que agravan la ansiedad. Recomendar un plan con objetivos y puntos definitorios. Señalar los aspectos teóricos para que el paciente, su familia o ambos los acepten o rechacen Si el paciente, su familia, o ambas partes no están preparados para comentar las frases siguientes, planificar una visita de “seguimiento”

Fuente: Adaptado de R. Buckman: *How to break bad news: A guide for health Care Professionals*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.

Valoración continua de objetivos La dificultad para llegar a un pronóstico preciso, la resistencia emocional del paciente y sus parientes a aceptar las consecuencias del mal pronóstico, son obstáculos importantes para asegurar las medidas paliativas y terminales de buena calidad. Existen dos soluciones prácticas para estas barreras. Una consiste en integrar las medidas paliativas con las curativas, sea cual sea el pronóstico. De esta forma, las medidas paliativas ya dejan de transmitir el mensaje de fracaso, de no emprender más tratamientos o de “abandonar” toda esperanza. Un aspecto fundamental para integrar los cuidados paliativos con los curativos es incluir la valoración continua de objetivos como parte de la revaloración sistemática que se produce en casi todos los encuentros del paciente con su médico. Otro método que se ha encontrado útil consiste en implementar un punto estándar en la evolución clínica para valorar los objetivos de la atención médica y para la planificación de la atención médica a futuro. Por ejemplo, algunas prácticas oncológicas piden que a todos los pacientes con estado de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) con calificación de 3 o menos (lo que significa que consumen 50% o más del día en la cama) o aquellos que desarrollaron enfermedad metastásica, se les pregunte con respecto a sus objetivos de atención médica y preferencias avanzadas de atención.

Son innumerables los objetivos de asistencia, que van desde curar una enfermedad específica hasta prolongar la vida, aliviar un síntoma, retrasar la evolución de una enfermedad incurable, adaptarse a discapacidad progresiva sin alterar los lazos familiares, lograr la paz de espíritu o la significación personal, hasta morir en una forma en que los seres queridos queden con recuerdos positivos. La identificación de los objetivos asistenciales se puede abordar gracias a un protocolo de siete fases: 1) asegurar que la información médica y de otro tipo sea lo más completa posible (hasta donde se pueda) y que la entienden las partes relevantes (véase antes); 2) explorar lo que esperan el enfermo, su familia o ambas partes, en tanto se identifican objetivos relevantes y reales; 3) compartir todas las opciones con el paciente y su familia; 4) reaccionar con empatía a los ajustes destinados al cambio de expectativas; 5) elaborar un plan en que se insista en lo que se puede hacer para lograr los objetivos reales; 6) realizar vigilancia en el plan, y 7) revisar y escudriñar periódicamente el plan, y considerar en cada encuentro si habrá que reajustar los objetivos asistenciales y revisarlos con el paciente, su familia o ambas partes. El orden de las fases anteriores no es rígido, pero juntas constituyen una estructura útil para las interacciones con los pacientes y sus parientes en cuanto a objetivos asistenciales. Puede ser, en especial, difícil si la persona o miembros de la familia tienen dificultad para abandonar un objetivo no real. Una estrategia sería auxiliarlos para que reconsideren y adopten objetivos más reales y también sugieran que, a pesar de que aún se espera lo mejor, es prudente planificar otras culminaciones de la situación.

Planificación de la atención médica avanzada • PRÁCTICAS Planificar la atención clínica incluye prever toda la asistencia médica futura en caso de que la persona termine por ser incapaz de tomar decisiones médicas. En un estudio hecho en el año de 2010 que comprendió adultos de 60 años o más que fallecieron entre los años 2000 y 2006, se observó que 42% necesitaron tomar decisiones respecto al tratamiento en los últimos días de su vida, pero que 70% no tenían la capacidad para tomarla. En el último grupo mencionado, un promedio de 33% no contaron con instrucciones anticipatorias. En circunstancias óptimas tal plan debe formularse antes de una crisis en la salud o de la fase terminal de una enfermedad. Tal situación no ocurre porque surgen barreras diversas. Las encuestas sugieren que 80% de los estadounidenses apoya la planificación de la atención médica avanzada y la elaboración del testamento en vida. Sin embargo, los datos sugieren que sólo entre 33 y 42% han completado los documentos correspondientes. En otros países la tasa es incluso más baja. Muchos enfermos esperan que los médicos emprendan los planes de este tipo y esperarán que éste se encargue del tema. Los pacientes también desean comentar con sus parientes la atención médica esperada; sin embargo, hay mayor posibilidad de que los individuos con expectativas no reales prefieran tratamientos intensivos. Menos de 33% de los miembros del personal asistencial han completado por sí mismos los planes de atención. En consecuencia, la primera fase adecuada para dicho tipo de personal es completar los planes propios de la atención en este sentido; tal situación hace que estén conscientes de las elecciones trascendentales y los puntos especialmente emotivos y permitirles que señalen a sus pacientes en una actitud honesta que en lo personal ya ha completado los planes de este tipo (de atención). Las lecciones de la economía conductual sugieren que este tipo de normas sociales ayuda a las personas a completar las directivas avanzadas como aceptables e incluso, como esperadas.

Las fases para planear eficazmente la atención avanzada giran alrededor de: 1) planteamiento introductorio del tema; 2) estructurar comentarios; 3) revisar planes que se hayan comentado con el paciente y sus parientes; 4) documentar los planes; 5) actualizarlos en forma periódica, y 6) llevar a

la práctica las directrices de las instrucciones de atención médica avanzada (**cuadro 10-3**). Dos de las barreras fundamentales para elaborar planes de atención médica anticipatoria son los problemas para plantear el tema y la dificultad para estructurar un comentario sucinto. Plantear e introducir el tema puede realizarse de manera eficaz y en forma sistemática, al señalar que es recomendable para todos los pacientes, y es semejante a adquirir una póliza de seguros o elaborar algún documento respecto a posesiones, en este terreno. Muchos de los casos más difíciles han comprendido episodios inesperados y agudos de daño cerebral en sujetos jóvenes.

Estructurar un comentario o discusión particularizada constituye un elemento central en las habilidades de comunicación. Es importante identificar al tercero más cercano que se ocupe de la asistencia y recomendar que participe en la elaboración de las instrucciones de atención médica. Se escoge una lista de temas, de preferencia los que hayan sido valorados y que de manera certera generen expresiones fiables y válidas de las preferencias del enfermo, y se brinda orientación a él y a su representante. Las listas de ese tipo existen para situaciones generales y para las que son específicas de enfermedades. Comentar con el paciente y su representante la situación física es un ejemplo para demostrar la manera de abordar los temas. Suele ser útil comenzar con una situación en que es posible que el paciente tenga ya preferencias definidas en cuanto a su atención, como quedar en un estado vegetativo persistente. Una vez que se identifican las preferencias del individuo sobre las intervenciones en la situación o escenario anterior, se sugiere que el enfermo y su representante comenten y completen la lista funcional para los demás temas. Si es apropiado, se sugiere que participen otros miembros de la familia en los comentarios. En una segunda visita se revisan las preferencias del enfermo, al corroborar y solucionar cualquier incongruencia. Después de pedir al paciente y su representante que firmen el documento, se incorpora al expediente clínico y se asegura que se proporcionen copias a los principales miembros de la familia y sitios asistenciales. Como las preferencias cambian, se deben revisar en lapsos periódicos tales documentos.

TIPOS DE DOCUMENTOS Los documentos de atención médica avanzada son de dos tipos generales. El primero incluye la voluntad anticipatoria o testamento vital o lineamientos de las instrucciones; son documentos consultivos que describen los tipos de decisiones que deben dirigir los cuidados clínicos. Algunos son más específicos y definen situaciones e intervenciones diferentes para que el paciente seleccione algunas de ellas. Entre las señaladas, algunas son de uso general y otras están diseñadas para que las utilicen pacientes con un tipo específico de enfermedad como cáncer o VIH. El segundo tipo incluye normas menos específicas que pueden ser declaraciones generales en que se rechazan intervenciones para conservar la vida o formas que describan los valores que deben guiar los comentarios específicos en cuanto a las medidas en la fase terminal. Esto puede ser problemático, porque cuando se necesitan decisiones críticas con respecto a tratamientos específicos, necesitan la opinión de personas diferentes al paciente, sobre si el tratamiento satisface un deseo particular. El tercer tipo de instrucción anticipatoria permite la designación de un representante encargado de la atención de la salud (a veces se le conoce como un apoderado autorizado en asuntos de salud), que es la persona escogida por el paciente para tomar decisiones. La selección no entraña escoger alguna de las dos opciones; la norma combinada que incluye el testamento vital y designa al apoderado suele utilizarse y debe indicar claramente si las preferencias específicas del paciente o la decisión del tercero son las que tienen prioridad en caso de conflicto. El formato de cinco deseos y las directrices médicas combinan tal información. Algunas entidades federativas de Estados Unidos han comenzado a practicar las llamadas “Órdenes del Médico para Emprender Medidas para Prolongar la Vida (POLST, *Physician Orders for Life-Sustaining Treatment*)” que se basan en la comunicación entre el personal asistencial y los pacientes, para incluir orientación sobre las medidas terminales, en una hoja de color, que sigue el paciente en diversos entornos terapéuticos. Los métodos para completar los documentos de instrucciones anticipatorias varían con las leyes de cada estado.

A veces genera equívocos diferenciar entre los documentos estatutarios y los consultivos. Los primeros son elaborados para cumplir con leyes estatales importantes, en tanto que los segundos se integran de modo que reflejen los deseos del enfermo. Los dos son legales, el primero con arreglo a las leyes estatales y el segundo respecto a la ley constitucional.

ASPECTOS LEGALES En Estados Unidos la Suprema Corte ha dictaminado que los pacientes tienen el derecho constitucional de decidir si rechazan y terminan las intervenciones médicas, incluidas las que prolongan la vida, y que las personas mentalmente incompetentes pueden hacer valer tal derecho al aportar pruebas “claras y convincentes” de sus preferencias. Como los lineamientos de instrucciones anticipatorias (atención médica avanza-

CUADRO 10-3 Fases en la planificación de la atención médica avanzada (instrucciones anticipatorias)

Fase	Objetivos por alcanzar y aspectos por cubrir	Frases o puntos útiles por destacar
Presentar los planes para elaborar las instrucciones anticipatorias	<p>Pedir al paciente que diga lo que sabe sobre las instrucciones anticipatorias y si ya completó una de ellas</p> <p>Indicar que como médico usted ya completó una forma de instrucciones</p> <p>Indicar que usted trata de elaborar los planes de instrucciones anticipatorias, para todos los pacientes, independientemente del pronóstico individual</p> <p>Explicar los objetivos del proceso de que el paciente haga valer sus derechos y asegurar que el médico y el tercero o representante entienden las preferencias de él</p> <p>Aportar suficientes publicaciones al paciente que incluyan la atención médica avanzada que prefiera usar</p> <p>Recomendar al paciente que identifique a un tercero que se encargue de decisiones y que el médico acudirá a la siguiente reunión</p>	<p><i>Me gustaría comentar con usted un tema que siempre comento con todos mis pacientes y es el de los planes para atención médica avanzada. Siento que tiene tanta importancia que incluso yo ya elaboré mi propio plan. ¿Conoce usted en detalle planes de instrucciones anticipatorias o del testamento vital?</i></p> <p><i>¿Ha pensado usted alguna vez el tipo de atención que desearía recibir si se agravase tanto que no pudiese hablar por sí mismo?</i></p> <p><i>Ésta es la finalidad de los planes de instrucciones anticipatorias</i></p> <p><i>No hay un solo punto de la salud que no hayamos comentado y le expongo esta situación porque es muy delicada para todos, sean sanos o enfermos, viejos o jóvenes</i></p> <p>Es importante contar a la mano con muchas copias de los lineamientos para las instrucciones anticipatorias, incluso dentro de la sala de espera, para los pacientes y sus parientes</p> <p>Conocer los recursos de las formas específicas de cada población o estado (se pueden obtener de www.nhpco.org)</p>
Comentarios estructurados de situaciones en que intervendrá el paciente	<p>Afirmar que el objetivo de todo el proceso es cumplir con los deseos del enfermo si éste pierde su capacidad de decisión</p> <p>Conocer los objetivos generales del paciente en relación con los cuidados clínicos y de salud</p> <p>Conocer las preferencias del paciente respecto a intervenciones específicas en algunas situaciones sobresalientes y comunes</p> <p>Auxiliar al paciente a que defina el "umbral o situación límite" para emprender intervenciones de omitir o interrumpir algunos procedimientos o intervenciones</p> <p>Definir las preferencias del enfermo en cuanto al papel que jugará el tercero o el representante</p>	<p>Utilizar una hoja estructurada y situaciones típicas</p> <p>Comenzar los comentarios al señalar el caso del estado vegetativo permanente y mencionar otras situaciones como recuperarse de un problema agudo con una discapacidad residual grave; solicitar al paciente que indique sus preferencias en relación con intervenciones específicas como el uso de ventiladores, nutrición artificial y reanimación cardiopulmonar, y después mencionar intervenciones menos penetrantes como transfusiones de sangre y antibioticoterapia</p>
Revisar las preferencias del paciente	<p>Una vez que el paciente ha hecho decisiones en cuanto a intervenciones, se revisan para asegurar que son congruentes y que el representante o tercero las conoce</p>	
Dejar constancia escrita de las preferencias del enfermo	<p>Completar formalmente los lineamientos de instrucciones anticipatorias y pedir a un testigo que estampe su firma</p> <p>Dar una copia al paciente y a su representante</p> <p>Colocar una copia en el expediente clínico del enfermo y un resumen en las notas de evolución</p>	
Actualizar las órdenes	<p>En forma periódica y si suceden grandes cambios en el estado clínico se revisan las órdenes de instrucciones con el paciente y se realizan modificaciones</p>	
Se llevarán a la práctica las instrucciones y órdenes	<p>Las órdenes comenzarán a cumplirse en la práctica sólo cuando el paciente no pueda hacer decisiones clínicas por sí mismo</p> <p>Se leen de nuevo las instrucciones para tener la seguridad de su contenido</p> <p>Comentar los actos o medidas propuestas con base en las instrucciones u órdenes con el representante</p>	

Abreviatura: CPR, reanimación cardiopulmonar.

da) permiten a los pacientes aportar tal evidencia, los comentaristas aceptan que están protegidos constitucionalmente. Muchos de los comentaristas piensan que el estado tiene que aceptar cualquier instrucción anticipatoria clara, escrita o no en un documento "oficial". Muchos estados han promulgado leyes explícitamente para reconocer instrucciones fuera del estado. Si el paciente no utiliza una forma estatutaria sería recomendable agregarla a las instrucciones anticipatorias que se utilicen. Se pueden obtener gratis del personal asistencial formas de cada estado geográfico, y los pacientes y su familia en el sitio del *National Hospice and Palliative Care Organizations* "Caring Connections" sitio web (<http://www.caringinfo.org>).

En enero de 2014, el juez texano R. H. Wallace ordenó que una mujer con muerte cerebral y 23 semanas de embarazo fuera retirada de los mecanismos de sostén de vida. Esto ocurrió varios meses después de desacuerdo entre la familia de la mujer y el hospital que proporcionaba la atención médica. El hospital hacía referencia a las leyes estatales de Texas que indican que debe administrarse el tratamiento de apoyo de vida a una mujer embarazada, pero el juez apoyó la postura de la familia de la mujer alegando que la ley no se aplicaba porque la paciente estaba legalmente muerta.

En el año 2013, las guías avanzadas fueron legales en todos los estados en el distrito de Columbia ya sea a través de legislaciones estatales específicas, leyes judiciales estatales o leyes dictadas por la Suprema Corte de Estados Unidos. Muchos estados tienen sus propios formatos estatutarios. Massachusetts y Michigan no tienen leyes sobre deseos en vida, aunque tienen leyes con respecto a la atención médica decidida por un representante legal. En 27 estados de la Unión Americana las leyes estatales sobre el testamento en vida no son válidas si una mujer está embarazada. Sin embargo, al igual

que en el resto de los estados, con excepción de Alaska, se han promulgado poderes duraderos de representante legal que permite que los pacientes designen a un representante legal para la toma de decisiones con la autoridad para determinar los tratamientos de soporte de vida. Sólo en Alaska, la ley prohíbe interrumpir los tratamientos de soporte de vida. La reforma sanitaria denominada *Affordable Care Act* de 2010 produjo controversia sustancial cuando las versiones tempranas de la ley incluyeron reembolsos de Medicare para las consultas de planificación avanzada de la atención médica. Estos proyectos fueron retirados por acusaciones de que serían la base para racionar la atención médica a las personas de edad avanzada.

INTERVENCIONES

SIGNOS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

Se ha hecho gran énfasis a las formas de enfocar el dolor de los agonizantes. Algunas instituciones han hecho de la valoración del dolor el quinto signo vital, para destacar su importancia; todo lo anterior ha sido recomendado por grandes sistemas asistenciales como la *Veterans Administration* y organismos acreditadores como la *Joint Commission*. Lo anterior incluye al dolor como el quinto signo vital, un elemento simbólicamente importante, pero ningún dato corrobora que hayan mejorado las prácticas de su tratamiento y control. La buena asistencia paliativa obliga al mejor tratamiento del dolor, pero aun así se necesitan más elementos. La frecuencia de los síntomas varía con la enfermedad y con otros factores. Las manifestaciones físicas y psicológicas en sujetos en fase terminal incluyen dolor, fatiga, insomnio, anorexia, disnea, depresión, ansiedad y náusea y vómito. En los últimos días de la vida

CUADRO 10-4 Manifestaciones físicas y síntomas psicológicos frecuentes en enfermos terminales

Manifestaciones físicas	Síntomas psicológicos
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Sensación de desolación
Insomnio	Vida sin valor
Resequedad de la boca	Irritabilidad
Anorexia	Menor concentración
Náusea y vómito	Confusión
Estreñimiento	Delirio
Tos	Ausencia de libido
Edema de brazos o piernas	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencia fecal y urinaria	
Insensibilidad/hormigueo de manos o pies	

también es frecuente el delirio terminal. Las valoraciones de individuos con cáncer avanzado han demostrado que los pacientes muestran en promedio 11.5 diferentes manifestaciones físicas y psicológicas (cuadro 10-4).

Las valoraciones para establecer la etiología de tales síntomas por lo común se centran en la anamnesis y la exploración física. En algunos casos, los procedimientos radiológicos y diagnósticos de otro tipo aportan suficiente beneficio para orientar en lo que se refiere a las medidas paliativas óptimas que justifiquen riesgos, posibles molestias e incomodidades, en particular al individuo en estado muy grave. En este capítulo se exponen sólo de algunas de las manifestaciones comunes en que es difícil su tratamiento y control. **En los capítulos 54 y 99, 38 y 55, se señalan más datos sobre el tratamiento de otras manifestaciones como náuseas, vómitos, insomnio y diarrea, respectivamente.**

Dolor • FRECUENCIA La frecuencia del dolor en sujetos en etapa terminal es muy variable. De 36 a 90% de los individuos con cáncer avanzado tienen dolor intenso. En el estudio SUPPORT de personas hospitalizadas con diversos trastornos y que se había calculado una supervivencia menor de seis meses, 22% indicaron sentir dolor moderado a intenso y el personal que los cuidaba advirtió que 50% mostraron niveles similares de dolor en los últimos días de vida. En un metaanálisis se identificó una prevalencia de 58 a 69% de dolor en estudios que comprendieron pacientes que se caracterizaron por tener cáncer avanzado, metastásico o terminal; de 44 a 73%, en investigaciones que comprendieron sujetos caracterizados por recibir el tratamiento oncológico, y de 21 a 46% en estudios que incluyeron a personas después de tratamiento.

ETIOLOGÍA El dolor *nociceptivo* es el resultado de la estimulación mecánica o química directa de nociceptores y el envío normal de señales nerviosas al cerebro. Tiende a ser localizado, molesto, pulsátil y espasmódico. El ejemplo clásico es el que causan las metástasis en huesos. El *dolor visceral* es causado por nociceptores en el tubo digestivo, las vías respiratorias y otros órganos y sistemas. Es un tipo de dolor profundo o cólico que aparece clásicamente en cuadros como pancreatitis, infarto del miocardio o la invasión tumoral de vísceras. El *dolor neuropático* proviene de señales nerviosas alteradas. Los pacientes lo describen como ardoroso, como choque eléctrico o choque. Entre los ejemplos clásicos están el dolor posapoplejía, invasión del plexo braquial por tumor y neuralgia herpética.

VALORACIÓN El dolor es una vivencia subjetiva y con base en las circunstancias, la perspectiva y el estado fisiológico del paciente, la misma lesión física o cuadro patológico puede generar niveles diferentes de dolor expresado y la necesidad de que sea aliviado. La valoración sistemática comprende: 1) tipo: pulsátil, espasmódico, ardoroso y otros; 2) periodicidad: continuo, con exacerbaciones o sin ellas, o incidente; 3) sitio; 4) intensidad; 5) factores que lo modifican; 6) efectos de los tratamientos; 7) influjo funcional, y 8) impacto en el paciente. Cabe recurrir a algunos índices validados de valoración del dolor como la *Visual Analogue Scale*, el *Brief Pain Inventory* y el componente del dolor en algunos de los instrumentos de valoración sistemática más completos. Es esencial realizar revaloraciones frecuentes para conocer y medir los efectos de las intervenciones.

INTERVENCIONES El personal asistencial debe adaptar las intervenciones contra el dolor, a cada individuo, y el objetivo es el tratamiento anticipatorio del dolor crónico y el alivio del dolor intercurrente. Al final de la vida casi

nunca hay razones para dudar de lo que el paciente señala de su dolor. Los analgésicos son el elemento básico del tratamiento. Si son ineficaces y se necesitan intervenciones no farmacológicas (incluidas radioterapia o métodos anestésicos o neuroquirúrgicos como el bloqueo de nervios periféricos o fármacos epidurales), se debe consultar con el especialista en dolor.

Las intervenciones farmacológicas cumplen con el esquema de tres pasos de la Organización Mundial de la Salud, que comprende analgésicos no opioides, opioides de potencia mediana o alta, con complementos o sin ellos (cap. 18). Los analgésicos no opioides son los fármacos de primera elección contra el dolor de poca intensidad, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); actúan al inhibir las prostaglandinas periféricas y disminuir la inflamación, aunque también pueden tener efectos en el sistema nervioso central (SNC). Suelen mostrar un efecto de techo o tope. El ibuprofeno en dosis incluso de 1 600 mg/día dividido en cuatro dosis de 400 mg, tiene riesgo mínimo de ocasionar hemorragia y disfunción renal y constituye un producto satisfactorio en la selección inicial. En personas con antecedente de hemorragia grave de tubo digestivo, es mejor no usar dicho fármaco. En individuos con antecedente de gastritis leve o enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) se deben utilizar antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones. Otro fármaco alternativo es el acetaminofeno en individuos con antecedente de hemorragia de tubo digestivo y se puede utilizar de manera inocua en dosis incluso de 4 g al día en cuatro fracciones. En personas con disfunción hepática por metástasis o de otras causas y en pacientes con consumo alto de alcohol, se debe disminuir la dosis.

Si no bastan los analgésicos no opioides se recurre a los opioides, los cuales interactúan con los receptores opioides μ en el SNC para activar las neuronas que inhiben el dolor. Muchos son antagonistas de receptores. Al final de la vida no conviene utilizar opioides con acción agonista/antagonista combinada contra el dolor crónico; éstos son útiles en el dolor posagudo. Al inicio, se pueden administrar opioides de acción mediana como la codeína; si se requieren dosis mayores y no se alivia el dolor, se recurre a opioides más potentes como la morfina, en dosis de 5 a 10 mg cada 4 h. Los analgésicos no opioides deben combinarse con los opioides, porque potencian el efecto de estos últimos.

En caso de dolor continuo se administran los opioides en un esquema regular día y noche, compatible con la duración de la analgesia. Es importante no administrarlos sólo cuando hay dolor; el objetivo es evitar que aparezca el dolor. También se administran fármacos de rescate como morfina líquida contra el dolor intercurrente, por lo regular un quinto de la dosis inicial (20%); se indica al paciente que el uso del fármaco de rescate no lo exime de que reciba la siguiente dosis corriente de los analgésicos. Si después de 24 h no hay control del dolor y éste reaparece antes de la dosis siguiente, al grado de obligar al paciente a utilizar el fármaco de rescate, se debe aumentar la dosis diaria del opioide, con la dosis total de fármaco de rescate utilizado por el paciente, o por el uso de la mitad en el caso del dolor moderado, y de toda la dosis (100%) contra el dolor intenso, en la dosis diaria de opioide reglamentaria.

Al inicio no está indicado utilizar preparados de liberación extendida; primero se debe centrar en el uso de preparados de acción breve en las primeras 24 a 48 h, para seleccionar la dosis; de ese modo los clínicos podrán calcular las necesidades de opioides. Una vez que cede el dolor con el uso de preparados de acción breve, el médico debe cambiar a otros de liberación extendida, e incluso con un régimen estable a base de ellos el paciente puede tener dolor incidente o imprevisto, como el que ocurre durante el movimiento o cambios de apósitos. Antes de tales episodios anticipables se recurre a preparados de acción breve. Los pacientes, a pesar de que es una situación menos común, pueden tener la llamada "ineficacia al final de la dosis" en el caso de opioides de acción larga; en tal situación el dolor surge 8 h después de recibirlos, en el caso de que se administre cada 12 h el fármaco. En tales situaciones conviene probar cada 8 h el fármaco que se administraba cada 12 h.

Por las diferencias existentes en los receptores de opioides, la tolerancia cruzada entre tales fármacos es incompleta y se pueden observar efectos secundarios distintos con opioides diferentes. Por tal razón, si no alivia el dolor o surgen diversos efectos adversos conviene cambiar a otro opioide; en el cambio, se debe iniciar con 50 a 75% de la dosis equianalgésica publicada del nuevo opioide.

A diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), los opioides no tienen efecto terapéutico máximo; en consecuencia, no existe una dosis máxima independiente del número de miligramos que reciba el paciente. La dosis apropiada es la necesaria para aliviar el dolor; ello constituye un aspecto importante que los médicos deben explicar al paciente y sus parientes. Es muy poco probable que el sujeto en fase terminal desarrolle

adicción o depresión respiratoria excesiva. El temor de que surjan tales efectos no es impedimento para incrementar las dosis de los opioides si no se logra suficiente analgesia, o para justificar el uso de antagonistas de opioides.

Es necesario prever y tratar de forma anticipatoria los efectos secundarios de los opioides. Casi todos los pacientes muestran estreñimiento, que puede ser debilitante (véase adelante). El hecho de que no se pueda evitar el estreñimiento disminuye el apego terapéutico. La metilnaltrexona es un preparado que combate el estreñimiento inducido por opioides al bloquear los receptores periféricos, pero no los centrales, en lo que se refiere a la analgesia. En estudios con testigos que recibieron placebo se demostró que tiene efecto laxante en término de 24 h de administrada. Como ocurre con el uso de opioides, en promedio, 33% de sujetos que utilizan metilnaltrexona presenta náusea y vómito, pero a diferencia del estreñimiento, surge tolerancia por lo común en término de una semana. Por esa causa, cuando se inicia el uso de opioides a menudo se administran con fin profiláctico la metoclopramida o un antagonista serotoninérgico y su uso se interrumpirá después de una semana. La olanzapina también posee propiedades antinauseosas y es eficaz para combatir el delirio o la ansiedad, con la ventaja de que incrementa moderadamente el peso corporal.

Un efecto secundario frecuente de los opioides, es la somnolencia que por lo común cede en una semana; en este tiempo, puede tratarse con psicoestimulantes como dextroanfetamina, metilfenidato y modafinilo. Este último tiene la ventaja de que se administra una vez al día. Reportes de estudios piloto sugieren que el donepezilo también puede ser provechoso para tratar la somnolencia inducida por opiáceos y para aliviar la fatiga y la ansiedad. Los metabolitos de la morfina y de casi todos los opioides son eliminados por los riñones; puede ser necesario ajustar las dosis en personas con insuficiencia renal.

Los individuos muy graves que necesitan analgesia por largo tiempo rara vez se tornan adictos. La sospecha de adicción no debe ser motivo para interrumpir el uso de analgésicos en enfermos terminales. Los pacientes y su familia tal vez no administren los opioides recetados, por miedo a la adicción o a la dependencia. Los médicos y el personal asistencial deben tranquilizar a ambas partes al señalarles que el paciente no se tornará adicto a los opioides, si se les utiliza tal como se les receta para aliviar el dolor; dicho miedo no debe evitar la administración a tiempo. Sin embargo, los fármacos pueden utilizarlos otros miembros de la familia o venderlos de manera ilícita, por tanto, se debe orientar al paciente y a quienes lo cuidan, sobre la necesidad de almacenar de manera segura los opioides. En este sentido puede ser útil algún contrato escrito con el paciente y sus parientes; en caso de fracasar se necesita a veces transferirlo a una instalación segura.

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis del fármaco para lograr el mismo nivel de alivio del dolor, sin cambios en la enfermedad. En el caso de personas en fase avanzada, la necesidad de aumentar las dosis para analgesia por lo regular proviene de la evolución de la enfermedad y no de la aparición de tolerancia. La dependencia física se manifiesta por síntomas ocasionados por la interrupción repentina del uso de opioides y es importante no confundirla con la adicción.

Los analgésicos complementarios no son opioides que potencian los efectos analgésicos de los opioides. Asumen importancia especial en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina, pregabalina y los ligandos $\alpha_2\delta$ de los conductos del calcio son el tratamiento de primera línea para el dolor neuropático por diversas causas. La administración de gabapentina se inicia con dosis de 100 a 300 mg dos a tres veces al día y cada tres días se incrementa la dosis 50 a 100%. Por lo común, son eficaces 900 a 3 600 mg/día en dos o tres fracciones. La combinación de gabapentina y nortriptilina puede ser más eficaz que la gabapentina sola. La confusión y la somnolencia son efectos secundarios de la gabapentina, en particular en el anciano y se deben informar. La pregabalina tiene el mismo mecanismo de acción que la gabapentina, pero se absorbe de manera más eficaz en el tubo digestivo. Se inicia a dosis de 75 mg cada 12 h y se incrementa hasta 150 mg cada 12 h. La dosis máxima es de 225 mg cada 12 h. La carbamazepina, un fármaco de primera generación, ha resultado eficaz en estudios con asignación al azar contra el dolor neuropático. Otros complementos anticonvulsivos que pueden ser eficaces incluyen el topiramato (25 a 50 mg una o dos veces al día hasta completar 100 a 300 mg/día) y la oxcarbazepina (75 a 300 mg dos veces al día y aumentar a 1 200 mg dos veces al día). Los glucocorticoides, en particular la dexametasona administrada una vez al día, es útil para disminuir la inflamación que causa dolor, al tiempo que eleva el ánimo, la energía y el apetito. Sus principales efectos secundarios son confusión, dificultad para dormir y retención de líquidos. Los glucocorticoides son en especial eficaces contra el dolor óseo y el abdominal, por distensión de vías digestivas o del hígado. Otros fármacos como la clonidina y el baclofeno, pueden ser eficaces como analgésicos. Son complementos y es mejor utilizarlos junto

con los opioides y no como sustitutos. La metadona dosificada con precaución por su semivida impredecible en muchos enfermos es activa a nivel del receptor de *N*-metil-*D*-aspartamato (*NMDA*, *N-methyl-D-aspartamate*) y es útil en síndromes dolorosos complejos y el dolor neuropático. Por lo común se le reserva para situaciones en que son ineficaces o no asequibles los opioides de primera línea (morfina, oxycodona e hidromorfona).

Es posible tratar el dolor óseo causado por metástasis aisladas, con radioterapia. Ese tipo de dolor proveniente de metástasis múltiples puede ceder con radiofármacos como el estroncio-89 (^{89}Sr) y el samario-153 (^{153}Sm); también se obtiene alivio con los bisfosfonatos como el pamidronato (90 mg cada cuatro semanas) y la calcitonina (200 UI intranasal una o dos veces al día).

Estreñimiento • FRECUENCIA Según informes, el estreñimiento afecta hasta 87% de pacientes que necesitan cuidados paliativos.

ETIOLOGÍA La hipercalcemia y otros factores pueden causar estreñimiento, pero es una consecuencia anticipable del uso de opioides analgésicos y para aliviar la disnea, y de los antidepresores tricíclicos, por sus efectos anticolinérgicos y también por la inactividad y dietas deficientes, que son comunes en individuos en muy grave estado. El estreñimiento sin tratamiento puede originar dolor y vómito sustanciales y acompañarse de confusión y delirio. Si se utilizan opioides y otros fármacos que se sabe causan estreñimiento, se deben realizar medidas preventivas.

VALORACIÓN El médico debe conocer y definir los hábitos defecatorios del enfermo, que incluyen la frecuencia de expulsión, consistencia de las heces y su volumen. Se realiza exploración abdominal y rectal para descartar abdomen agudo o impacción. Se dispone de algunas escalas de valoración del estreñimiento, si bien las guías incluidas en el *Journal of Palliative Medicine* no son recomendables para uso diario. Rara vez se necesitan valoraciones radiográficas, salvo una radiografía simple de abdomen en casos en que se sospeche obstrucción.

INTERVENCIÓN Los objetivos de cualquier intento para corregir el estreñimiento en los días finales de la vida incluyen estrategias para restablecer hábitos defecatorios cómodos, así como aliviar el dolor y las molestias. En este sentido son útiles la actividad física, la hidratación adecuada y algunas dietoterapias, pero cada una tiene limitada eficacia en el caso de las personas más graves y la fibra vegetal puede exacerbar problemas dentro del marco de la deshidratación y si el problema se origina en la vida sedentaria del enfermo. En presencia de opioides está contraindicada la fibra. Los elementos fundamentales del tratamiento (**cuadro 10-5**) son laxantes estimulantes y osmóticos, reblandecedores de heces, líquidos y enemas. Para evitar el estreñimiento causado por los opioides y otros fármacos se debe recurrir a la combinación de un laxante y un reblandecedor de heces (como el sen y el docusato). Si después de varios días de tratamiento el enfermo no ha defecado, se necesita el tacto rectal para extraer el material impactado y colocar un supositorio. Si es inminente la obstrucción intestinal o la estasis estomacal, puede ser útil el octreótido para disminuir las secreciones. Si se sospecha que la dismotilidad es el mecanismo, puede ser útil la metoclopramida.

Náusea • FRECUENCIA Hasta 70% de personas con cáncer avanzado tienen náusea, que se define como el deseo subjetivo de vomitar.

ETIOLOGÍA La náusea y el vómito son causados por estimulación de cuatro sitios particulares: el tubo digestivo, el sistema vestibular, la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*) y la corteza cerebral. Los tratamientos médicos contra la náusea buscan actuar en estos receptores en estos sitios: el tubo digestivo contiene mecanorreceptores, quimiorreceptores y receptores del tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina (5-HT₃, *hidroxitriptamine*); el sistema vestibular probablemente incluye receptores de histamina y acetilcolina y la CTZ incluye quimiorreceptores, receptores dopamínicos tipo 2 y receptores de 5-HT₃. Un ejemplo de náusea que muy probablemente es mediada por la corteza cerebral es la de tipo anticipatorio antes de recibir una dosis de un quimioterapéutico u otros estímulos nocivos.

Entre las causas específicas de las náuseas están los cambios metabólicos (insuficiencia hepática, uremia por insuficiencia renal, hipercalcemia); obstrucción intestinal, estreñimiento, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vestibulopatía, metástasis cerebrales, fármacos (que incluyen antibióticos, NSAID, inhibidores de la bomba de protones, opioides y quimioterapéuticos) y radioterapia. La ansiedad también contribuye a la náusea.

INTERVENCIÓN Las medidas médicas contra la náusea se orientan a la causa anatómica y la mediada por receptores, que se puede identificar por la anamnesis y la exploración física minuciosas. Si no se detecta una sola causa específica, muchos especialistas recomiendan comenzar el tratamiento

CUADRO 10-5 Fármacos para tratar el estreñimiento		
Intervención	Dosis	Comentario
Laxantes estimulantes		Agentes que estimulan directamente el peristaltismo y pueden disminuir la absorción de agua por el colon
Jugo de ciruela Sen (Senokot)	120 a 240 mL/día 2 a 8 tabletas VO cada 12 h	Actúan en término de 6 a 12 h
Bisacodilo	5 a 15 mg/día VO o PR	
Laxantes osmóticos		Agentes que no se absorben; atraen y conservan agua en el tubo digestivo
Lactulosa	15 a 30 mL VO cada 4 a 8 h	La lactulosa puede ocasionar flatulencia y timpanismo
Hidróxido de magnesio (leche de magnesio)	15 a 30 mL/día VO	La lactulosa actúa en término de 1 día y los productos de magnesio en 6 h
Citrato de magnesio	125 a 250 mL/día VO	
Reblandecedores de heces		Los agentes mencionados actúan al aumentar la secreción de agua y también funcionan como detergentes al incrementar la penetración de agua en las heces
Docusato sódico (Colace)	300 600 mg/día VO	Actúan en término de 1 a 3 días
Docusato cálcico	300 a 600 mg/día VO	
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10 a 15 PR al día	
Enema de fosfato sódico	PR al día	Dosis fija 4.5 onzas, enema de Fleet

Clave: PR, según sea necesario.

con un antagonista dopaminérgico como el haloperidol o la proclorperazina. Esta última suele ser más sedante que el primero. Si se sospecha hipomotilidad, un fármaco eficaz puede ser la metoclopramida. Si se piensa en inflamación del tubo digestivo, los glucocorticoides, como la dexametasona, son los fármacos de elección. En el caso de náusea que surge después de quimioterapia y radioterapia, se recomienda utilizar algunos de los antagonistas del receptor de 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron, palonosetrón). Los estudios sugieren que el palonosetrón tiene mayor afinidad por unión a los receptores y tiene superioridad clínica con respecto a otros antagonistas de receptores 5-HT₃. Los médicos deben evitar que aparezca la náusea ulterior al uso de quimioterapéuticos en vez de tratarla una vez que surge. Las guías clínicas actuales recomiendan adaptar la potencia de los fármacos y los tratamientos al riesgo emético específico que conlleva un quimioterapéutico particular. Si se sospecha una causa vestibular (como la cinetosis o la laberintitis), son eficaces los antihistamínicos como la meclizina (cuyo principal efecto secundario es la somnolencia), o los anticolinérgicos como la escopolamina. En la náusea anticipatoria está indicada una benzodiazepina como el lorazepam. Los principales efectos secundarios, como ocurre con los antihistamínicos, son somnolencia y confusión.

Disnea • FRECUENCIA La disnea es la experiencia subjetiva de falta de aire. La frecuencia varía entre las causas de defunción, pero puede afectar a 80 a 90% de los pacientes moribundos con cáncer pulmonar, EPOC y cardiopatía. La disnea constituye una de las manifestaciones físicas más molestas y angustiantes y tal vez sea más agobiante que el dolor.

VALORACIÓN Como ocurre con el dolor, la disnea es una vivencia subjetiva que tal vez no guarde relación con índices objetivos de P_{c_2} , PCO_2 o la frecuencia respiratoria. Por tal razón, las mediciones de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso o los gases sanguíneos rara vez son útiles para orientar el tratamiento. Los médicos, a pesar de las limitaciones de los métodos existentes de valoración, tienen que abordar y corroborar de manera regular la vivencia de la disnea y su intensidad, por parte del paciente. Los lineamientos recomiendan escalas analógicas para valorar la intensidad de los síntomas y los efectos del tratamiento. Entre las causas tratables o potencialmente reversibles de la disnea están infección, derrame pleural, émbolos y edema pulmonar, asma y compresión de las vías respiratorias por un tumor. Sin embargo, se analiza con precaución antes de emprender técnicas diagnósticas, la rentabilidad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas para pacientes a los que les queda poco tiempo de vida. A menudo es

CUADRO 10-6 Fármacos para tratar la disnea		
Intervención	Dosis	Comentarios
Opioides débiles		Para pacientes con disnea leve
Codeína (o codeína con 325 mg de acetaminofeno)	30 mg VO cada 4 h	Para pacientes que no han usado opioides
Hidrocodona	5 mg VO cada 3 h	
Opioides potentes		Para pacientes que han usado opioides y que tienen disnea moderada a intensa
Morfina	5 a 10 mg VO cada 4 h	Para pacientes que hayan recibido opioides contra el dolor y otros síntomas
Oxicodona	5 a 10 mg VO cada 4 h	
Hidromorfona	1 a 2 mg VO cada 4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis cada hora hasta que se obtenga relajación y otra para mantenimiento
Lorazepam	0.5 a 2 mg VO/SL/IV diariamente para seguir cada 4 a 6 h	
Clonazepam	0.25 a 2 mg VO cada 12 h	
Midazolam	0.5 mg por vía IV cada 15 min	

Clave: PO, vía oral; SL, sublingual.

imposible identificar el origen específico, y la disnea es la consecuencia de evolución de la enfermedad primaria que es imposible tratar. La ansiedad causada por la disnea y la sensación de ahogo pueden exacerbar de forma importante la disnea primaria en un ciclo de refuerzo negativo.

INTERVENCIONES Si se identifican causas reversibles o tratables, se corrigen en la medida en que sean menos agobiantes que la propia disnea, los efectos secundarios de tratamientos como el drenaje repetitivo de los derrames, o los anticoagulantes. Pueden estar justificados tratamientos más intensivos como colocar una endoprótesis en una lesión bronquial si se advierte que la disnea proviene de la invasión tumoral en ese sitio y si el paciente y sus parientes entienden y aceptan los riesgos del procedimiento. Por lo común el tratamiento es sintomático (cuadro 10-6). Los datos de una escala de disnea y las mediciones cuidadosas y seriadas son los elementos que orientan el ajuste de la dosis. Los opioides en dosis pequeñas disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio central y la sensación de disnea. Si los enfermos no reciben tales fármacos se inicia con los más débiles; si ya reciben opioides habrá que utilizar morfina u otros productos potentes de este tipo. Los datos de estudios comparativos no confirman el uso de opioides nebulizados contra la disnea en pacientes terminales. Las fenotiazinas y la clorpromazina pueden ser útiles si se combinan con los opioides. Las benzodiazepinas también son útiles en el enfermo ansioso, pero es mejor no utilizarlas como elementos de primera línea ni administrarlas solas en el tratamiento de la disnea. Si existe el antecedente de EPOC o asma, pueden ser de utilidad los broncodilatadores y los glucocorticoides inhalados. En caso de edema pulmonar por insuficiencia cardíaca conviene lograr la diuresis con fármacos como la furosemida. Se evitan las secreciones excesivas que se pueden contrarrestar con escopolamina por vías transdérmica o intravenosa. El uso de oxígeno es motivo de controversia. Existen datos contradictorios sobre su eficacia para pacientes con hipoxemia demostrada, pero no existe beneficio claro del oxígeno comparado con el aire ambiental para pacientes que no presentan hipoxemia. La ventilación con presión positiva, sin penetración corporal, utilizando mascarilla facial o puntas nasales, puede utilizarse para algunos pacientes para el alivio de los síntomas. En algunas familias y pacientes el uso de oxígeno es desconcertante; para otros es tranquilizante. Entre las intervenciones más generales que puede realizar el personal médico es sentar erecto al enfermo; eliminar humos u otros irritantes como perfumes; contar con suficiente aire fresco con humedad adecuada y llevar al mínimo otros factores que intensifiquen la ansiedad.

Fatiga • FRECUENCIA Más de 90% de sujetos en fase terminal presentan fatiga, debilidad o ambas. La primera constituye uno de los síntomas señalados más a menudo de los tratamientos oncoterapéuticos y también en la atención paliativa de la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obs-

tractiva crónica, la insuficiencia cardiaca y la infección por VIH. A menudo la fatiga es uno de los síntomas más agobiantes.

ETIOLOGÍA Es posible dividir las causas de fatiga en el sujeto en fase terminal, como las que resultan de la enfermedad primaria; las que provienen de factores inducidos por la enfermedad como el factor de necrosis tumoral y otras citocinas y de factores secundarios como deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y efectos adversos de fármacos. Salvo el poco ingreso calórico, la disminución de la masa muscular y los cambios en las enzimas musculares pueden intervenir de forma importante en la fatiga en la fase terminal de la enfermedad. La importancia de los cambios en el SNC, en particular el sistema de activación reticular, según algunos planteamientos, se basa en informes de fatiga en pacientes sometidos a radiación craneal en los que experimentan depresión o los que tienen dolor crónico en ausencia de caquexia u otros cambios funcionales. Por último, también contribuyen a la fatiga la depresión y otras causas de agobio psicológico.

VALORACIÓN La fatiga es una manifestación subjetiva y tal vez no se produzcan cambios objetivos incluso en la masa corporal. Por tal razón, la valoración debe apoyarse en los autoseñalamientos del enfermo. Las escalas utilizadas para medirla como el *Edmonton Functional Assessment Tool*, las *Fatigue Selfreport Scales* y la *Rhoten Fatigue Scale* suelen ser adecuadas para investigación y no para aplicación clínica. En la práctica diaria con enfermos quizá el mejor procedimiento para cuantificar el trastorno sería la valoración funcional como el *Karnofsky Performance Status* o el de Grupo Oncológico Eastern por Colaboración, que se resume en la pregunta: “¿cuántas horas del día pasa acostado en la cama?” En esta valoración de rendimiento funcional con cinco elementos (0 a 4), 0 denota la actividad normal; 1, sujeto sintomático sin estar forzosamente acostado; 2, persona que requiere algún tiempo en reposo, pero que pasa acostada menos de la mitad de las horas; 3, en el lecho más de la mitad del día, y 4 en reposo absoluto permanentemente. Dicha escala permite la cuantificación en el transcurso del tiempo y guarda relación con la intensidad global y el pronóstico de la enfermedad. La revisión de la *European Association of Palliative Care* hecha en 2008 también describió algunos instrumentos más largos que incluyeron 9 a 20 puntos como el *Piper Fatigue Inventory*, el *Multidimensional Fatigue Inventory* y el *Brief Fatigue Inventory*.

INTERVENCIONES Para algunos pacientes hay causas reversibles como anemia, pero para la mayor parte de los pacientes al final de la vida, la fatiga no puede ser “curada”. Y el objetivo es disminuirla y que los pacientes y su familia ajusten sus expectativas. Se recurre a intervenciones conductuales para no culpar al paciente de inactividad y se orienta a sus parientes y a él al señalarle que la enfermedad primaria es la que causa los cambios funcionales que disminuyen los niveles de energía. Entender que el problema es fisiológico y no psicológico es útil para modificar las expectativas en relación con el nivel de actividad física del enfermo. Desde el punto de vista práctico lo anterior pudiera denotar la disminución de las actividades corrientes como las del hogar y cocinar o frenar eventos sociales fuera de la casa y hacer aceptable la recepción de huéspedes que se queden a dormir en un sofá. Al mismo tiempo, las endorfinas pueden aumentar con la práctica de los regímenes de ejercicio y fisioterapia, disminuir la consunción muscular y aminorar el riesgo de depresión. Además, la fatiga también puede disminuir si se asegura hidratación suficiente sin empeorar el edema. Puede ser útil interrumpir el uso de fármacos que agravan la fatiga como los cardiófármacos, benzodiazepinas, algunos antidepresivos u opioides si el dolor está bien controlado. Al alcanzar los cuidados finales sus etapas últimas, la fatiga puede proteger a los enfermos de mayor sufrimiento, y la perseverancia en el tratamiento tal vez sea perjudicial.

Por desgracia, existen pocas intervenciones farmacológicas dirigidas a la fatiga y debilidad. Los glucocorticoides intensifican la energía y mejoran el ánimo. Se prefiere la dexametasona porque se le puede administrar una vez al día y tiene mínima actividad mineralocorticoide. Si surgen beneficios, por lo regular se manifiestan en término de los primeros 30 días. Los niveles de energía también mejoran con los psicoestimulantes como la dextroanfetamina (5 a 10 mg VO) y el metilfenidato (2.5 a 5 mg VO), aunque los datos de una investigación con asignación al azar no indicaron que este último fármaco brindara beneficios en la fatiga de origen canceroso en comparación con el placebo. Las dosis se administran por la mañana y en la tarde para evitar el insomnio contraproducente. El modafinilo, sintetizado contra la narcolepsia, muestra algunos aspectos promisorios en el tratamiento de la fatiga y tiene la ventaja de que se administra una vez al día. No se ha precisado su utilidad exacta contra la fatiga del final de la vida. Pruebas aisladas sugieren que la L-carnitina puede mejorar la fatiga, la depresión y el insomnio. De la misma forma, algunos estudios sugieren que el ginseng puede reducir la fatiga.

MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y SU TRATAMIENTO

Depresión · FRECUENCIA La depresión al final de la vida plantea una situación, al parecer paradójica. Muchos individuos piensan que ésta es normal entre los enfermos muy graves porque están agonizando. Muchos se preguntan a menudo: “¿usted no estaría deprimido?” Sin embargo, la depresión no es parte obligada de la fase terminal de una enfermedad y contribuye a veces al sufrimiento innecesario. Respuestas normales a un trastorno grave son tristeza, ansiedad, ira e irritabilidad, pero en forma característica tienen intensidad pequeña y son transitorias. La tristeza, la ansiedad persistente y las manifestaciones discapacitantes que a veces causan en la esfera física, son anormales y sugieren depresión profunda. Se sabe que incluso 75% de las personas en fase terminal presenta síntomas de depresión, pero menos de 30% de los pacientes en etapa terminal tienen depresión profunda. La depresión no se limita a pacientes con cáncer, sino que se encuentra en pacientes con nefropatía en etapa terminal, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y otras enfermedades terminales.

ETIOLOGÍA El antecedente de depresión, el haber afectado a algún miembro de la familia o la aparición de un trastorno bipolar, y los intentos habidos de suicidio, conllevan un mayor riesgo de depresión en pacientes en fase terminal. Otros síntomas como dolor y fatiga se vinculan con cifras mayores de depresión; el dolor no controlado la exacerba y tal problema puede hacer que los pacientes se sientan más angustiados y vulnerables al dolor. Muchos fármacos utilizados en las fases terminales como los glucocorticoides y algunos antineoplásicos como tamoxifeno, interleucina 2, interferón α y vincristina pueden acompañarse de depresión. Algunos cuadros terminales como el cáncer de páncreas, algunas apoplejías y la insuficiencia cardiaca, según señalamientos, se acompañan de cifras mayores de depresión, si bien en este sentido no hay consenso. Por último, la depresión puede atribuirse al duelo por la pérdida de un “papel” o función, aislamiento social o soledad.

VALORACIÓN Diagnosticar la depresión en un enfermo muy grave es un problema complejo, porque muchos de los síntomas del sistema vegetativo incluidos entre los criterios de depresión clínica del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) como son insomnio, anorexia y pérdida ponderal, fatiga, menor libido y dificultad para la concentración, son propios del proceso de agonía mismo. Por lo expuesto, la valoración inicial de la depresión en enfermos muy graves debe orientarse a las disforias del ánimo, sensación de inermidad y desesperanza, la pérdida del interés y el disfrute y la falta de concentración en actividades normales. En la detección inicial conviene preguntar aisladas como: “¿con qué frecuencia pierde usted las esperanzas y se siente triste?” (más que por lapsos largos o respuestas similares) y: “¿se siente deprimido la mayor parte del tiempo?”

INTERVENCIONES Los médicos deben combatir toda manifestación física como el dolor que pudieran causar o exacerbar la depresión. También es útil alentar la adaptación a las innumerables pérdidas por las que pasa el paciente. Son útiles intervenciones no farmacológicas como la orientación y consejo psicológico en grupos o individuales y terapias conductuales como la relajación y la imaginación guiada, en particular si se combinan con fármacos.

El elemento básico del tratamiento siguen siendo las intervenciones farmacológicas. Se utilizan los mismos medicamentos para combatir la depresión en la persona en fase terminal, que en el paciente que no está en tal fase; puede preferirse a los psicoestimulantes para personas con mal pronóstico o para quienes tienen fatiga o somnolencia inducida por opioides. Los psicoestimulantes comparativamente tienen una acción rápida y actúan en días en vez del transcurso de semanas necesarias para que actúen los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). La dextroanfetamina o metilfenidato se inicia con dosis de 2.5 a 5.0 mg por la mañana y en la noche, que es la misma dosis inicial para combatir la fatiga. Es posible aumentarla incluso a 15 mg dos veces al día. El uso de modafinilo se inicia con 100 mg diarios y pueden aumentarse hasta 200 mg si no causan algún efecto con la dosis menor. La pemolina es un psicoestimulante no anfetamínico con capacidad mínima de causar abuso; también es eficaz como antidepresivo, y la dosis inicial es de 18.75 mg por la mañana y por la noche. Se absorbe en la mucosa vestibular de la boca, por lo que se prefiere para personas con obstrucción intestinal o disfagia; si se utiliza por largo tiempo, se realizan pruebas de función hepática de manera seriada. Los psicoestimulantes también se combinan con los antidepresivos más tradicionales en el lapso de espera de que estos últimos actúen de manera eficaz para disminuir después poco a poco sus dosis luego de unas semanas si es necesario. Los fármacos de esta categoría tienen efectos adversos, en particular ansiedad inicial, insomnio y raras veces paranoia, por lo que puede ser necesario disminuir las dosis o interrumpir su uso.

La mirtazapina, antagonista que actúa a nivel de los receptores serotoninérgicos postsinápticos es un psicoestimulante promisorio. Se inicia con

7.5 mg antes de ir a la cama por la noche. Tiene propiedades sedantes, antieméticas y ansiolíticas, con pocas interacciones medicamentosas. Su efecto secundario, el aumento de peso, puede ser beneficioso en individuos en muy grave estado; se distribuye sólo en comprimidos de desintegración en la boca.

Para pacientes con pronóstico de varios meses de vida, el tratamiento preferido comprende inhibidores de la captación selectiva de serotonina como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina, y los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina como venlafaxina, por su eficacia y porque tienen un número comparativamente menor de efectos secundarios. Las dosis menores de tales fármacos pueden ser eficaces en personas en muy grave estado, por tanto el médico debe usar la mitad de la dosis usual inicial correspondiente a adultos sanos. La dosis de inicio en el caso de la fluoxetina es de 10 mg una vez al día. En casi todos los pacientes es factible administrar una sola dosis una vez al día. La elección de cuál SSRI utilizar depende de 1) el éxito o fracaso previo del paciente con un fármaco específico, 2) el perfil de efectos secundarios más favorables para un fármaco específico y 3) el tiempo en que el fármaco alcanza concentraciones de equilibrio. Por ejemplo, en el caso de la fatiga como manifestación mayor convendría utilizar un SSRI más activante. Si los síntomas importantes son ansiedad e insomnio se utiliza un SSRI con mayor efecto sedante (paroxetina).

Se recomienda el uso de antidepresivos atípicos sólo en circunstancias escogidas, por lo común con el auxilio de un especialista. La trazodona puede ser un antidepresivo eficaz, pero es sedante y causa hipotensión ortostática y en contadas ocasiones priapismo. Por tanto, se utiliza sólo cuando se busca un efecto sedante y a menudo se utiliza en individuos con insomnio, con una dosis inicial de 25 mg. El bupropión, además de sus efectos antidepresores, es activador energético, lo que lo hace útil en pacientes deprimidos con fatiga; puede causar convulsiones, lo cual impide su empleo en pacientes con el peligro de neoplasias en el SNC o delirio terminal. Por último, el alprazolam, una benzodiazepina en dosis inicial de 0.25 a 1.0 mg 3 veces al día puede ser eficaz en pacientes muy graves que muestran una combinación de ansiedad y depresión. Es un fármaco potente y actúa a muy breve plazo, pero presenta innumerables interacciones medicamentosas y puede causar delirio, en particular en individuos muy graves porque se une ávidamente al complejo de benzodiazepina-receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA, γ -aminobutyric acid).

No se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos, a menos que se utilicen como complementos en el tratamiento del dolor. En forma similar, tampoco es recomendable utilizar los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*), por sus efectos secundarios y sus interacciones medicamentosas peligrosas.

Delirio (Véase también el cap. 34) · FRECUENCIA En las semanas o meses que anteceden a la muerte pocas veces surge delirio, aunque muchas veces no se le diagnostica en la frecuencia real. Sin embargo, en las horas y días que anteceden a la muerte, tal problema se torna relativamente frecuente. Incluso 85% de pacientes que fallecen de cáncer pueden mostrar delirio, en su etapa terminal.

ETIOLOGÍA El delirio es una disfunción cerebral global que se caracteriza por alteraciones en las funciones cognitivas y en la conciencia. Suele ser antecedido de ansiedad, cambios en los ciclos de sueño (en particular inversión de las horas diurnas y nocturnas) y disminución de la atención. A diferencia de la demencia senil, el delirio inicia en forma aguda, se caracteriza por desatención y es reversible, aunque tal característica puede ser más teórica que real en la persona en la cercanía de la muerte. El delirio puede aparecer en una persona con demencia senil y en consecuencia, ésta es más vulnerable a tal complicación.

Entre las causas del delirio están la encefalopatía metabólica que es producto de insuficiencia hepática o renal, hipoxemia o infección; desequilibrios de electrolitos como la hiperpotasemia; síndromes paraneoplásicos; deshidratación y tumores encefálicos primarios, metástasis en el encéfalo, y propagación leptomeníngea del cáncer. Es frecuente que en los individuos agonizantes el delirio pueda ser producto de los efectos secundarios o adversos de tratamientos que incluyen radiación contra metástasis cerebrales, y fármacos como opioides, glucocorticoides, anticolinérgicos, anti-histamínicos, antieméticos, benzodiazepinas y antineoplásicos. El origen puede ser multifactorial y la deshidratación, por ejemplo, puede exacerbar el delirio inducido por opioides.

VALORACIÓN Es importante identificar el delirio en toda persona en fase terminal de su enfermedad, y en quien surgen como trastornos nuevos desorientación, deterioro de las funciones intelectuales, somnolencia, niveles fluctuantes de la conciencia o delirios organizados con o sin agitación. El delirio debe diferenciarse de la ansiedad y la depresión agudas y de la de-

mencia senil. El signo diferencial básico es la alteración de la conciencia, característica que no está presente en la ansiedad, la depresión y la demencia. Probablemente sea más común el delirio "hiperactivo", que se caracteriza por confusión y agitación francas, pero es importante buscar en los pacientes el delirio contrario o "hipoactivo" caracterizado por inversión de los ciclos de sueño y despertar diurno, y disminución del nivel de alerta.

En algunos casos, el uso de herramientas formales de valoración como el Miniexamen Cognitivo (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) (que no permite distinguir entre delirio y demencia senil), y la Escala Cuantitativa del Delirio (DRS, *delirium rating scale*) (que no diferencia entre el delirio y la demencia) ayuda a diferenciar el delirio de otros cuadros anormales. También se valora con gran detenimiento la lista de fármacos que recibe la persona. A pesar de todo, en menos de la mitad de individuos en fase terminal se puede detectar algún factor etiológico reversible del delirio. Muchos sujetos en la fase terminal que presentan el delirio están muy cerca de la muerte y pueden estar en su hogar, por lo cual suelen ser inapropiadas las valoraciones diagnósticas extensas como la punción lumbar y estudios neurorradiológicos.

INTERVENCIONES Uno de los objetivos más importantes de los cuidados en la fase terminal es lograr que los pacientes cuenten con la lucidez necesaria para despedirse de sus seres queridos. El delirio, y en particular con agitación en los últimos días, causa enorme angustia y confusión a la familia y a los cuidadores. Un factor determinante en los problemas para aceptar el duelo es presenciar la muerte difícil; por esa razón hay que tratar de manera intensiva el delirio en la fase terminal de la existencia.

Al surgir el primer signo de delirio como sería la inversión de los ciclos de sueño y vigilia diurna con cambios mínimos en las funciones intelectuales, el médico debe comentar con los parientes que es el momento adecuado para asegurar que todo lo que tengan que decir sea dicho. Se les informa que es frecuente que una persona presente delirio poco antes de morir.

Si se sospecha que el delirio proviene de la acción de fármacos, se interrumpe el uso de los que sean innecesarios. También se tratan otras causas que pueden ser reversibles como estreñimiento, retención de orina y trastornos metabólicos. Se inician medidas de apoyo para que el paciente y sus parientes actúen dentro de un entorno conocido, y para ello se restringen las visitas y se permiten sólo las de personas que conozca el enfermo; se eliminan nuevas experiencias; se orienta al paciente, en la medida de lo posible, al darle un reloj y un calendario; se corrigen con amabilidad las alucinaciones o errores de la esfera intelectual.

La farmacoterapia se orienta más bien al consumo de neurolepticos y en una situación extrema, a anestésicos (cuadro 10-7). El haloperidol sigue siendo un fármaco de primera línea y por lo regular es posible lograr control con dosis bajas (1 a 3 mg/día) que se administran cada 6 h, en promedio, aunque algunos pacientes pueden necesitar 20 mg/día. Se administra VO, vía subcutánea o intravenosa. Se evita la vía IM, excepto si ésta constituyen la única forma de controlar al paciente delirante. Los neurolepticos atípicos nuevos, como la olanzapina, risperidona y quetiapina han mostrado eficacia significativa para resolver por completo el delirio en pacientes con cáncer. Estos fármacos también tienen menos efectos secundarios que el haloperidol, además de otros efectos beneficiosos para pacientes enfermos en etapa terminal, lo que incluye efectos contra la náusea, contra la ansiedad e incremento de peso; son útiles en individuos cuya esperanza de vida es más larga de la anticipatoria, porque tienen menor posibilidad de

CUADRO 10-7 Fármacos para tratar el delirio

Intervenciones	Dosis
Neurolepticos	
Haloperidol	0.5 a 5 mg cada 2 a 12 h VO o por vías IV SC IM
Tioridazina	10 a 75 mg cada 4 a 8 h VO
Clorpromazina	12.5 a 50 mg cada 4 a 12 h VO o por vías IM, IV
Neurolepticos atípicos	
Olanzapina	2.5 a 5 mg diariamente o 2 veces al día VO
Risperidona	1 a 3 mg cada 12 h, VO
Quetiapina	50 mg qd, PO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0.5 a 2 mg cada 1 a 4 h VO o IV o IM
Midazolam	1 a 5 mg/hora en goteo continuo por vías IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0.3 a 2.0 mg/h en goteo continuo endovenoso, IV

que cause disforia y un riesgo menor de reacciones distónicas. También es un fármaco que se metaboliza en múltiples días, razón por la que se puede utilizar en personas con disfunción hepática o renal. La olanzapina tiene la desventaja de que sólo se puede administrar por vía oral y que necesita que transcurra una semana para llegar al estado de equilibrio. La dosis usual es de 2.5 mg VO dos veces al día. Si se busca la sedación puede ser útil la clorpromazina (10 a 20 mg cada 4 a 6 h) y se le administra vía IV o según sea necesaria, además de la dosis ingerida. Las reacciones distónicas que son consecuencia del bloqueo dopaminérgico son el efecto secundario de los neurolepticos, aunque, según informes, tal problema es ocasional cuando dichos fármacos se utilizan en el tratamiento del delirio de fase terminal. En caso de surgir reacciones distónicas se administra benzotropina. Los neurolepticos se pueden combinar con lorazepam para reducir la agitación si el delirio es resultado de la abstinencia de alcohol o de sedantes.

Si no hay mejoría con los fármacos de primera línea, se consulta con especialistas, y se cambia a otro fármaco. Si después de usar el segundo neuroleptico el enfermo no mejora, cabe intentar la sedación con un anestésico como el propofol o el midazolam en goteo endovenoso continuo. Según datos de estimaciones, en los últimos días de la vida pueden necesitar sedación incluso 25% de los enfermos que presentan delirio, en particular el agitado, que incluye mioclonos o convulsiones.

Se tiene cuidado con el uso de medios físicos de sujeción y se utilizan si la violencia del paciente constituye un peligro para él o para los demás. En caso de utilizarlos hay que revalorar muy a menudo su utilidad y carácter apropiado.

Insomnio • FRECUENCIA Los trastornos del sueño (el insomnio en particular), que se definen como la dificultad para conciliarlo o conservarlo, que dura tres noches cada semana, como mínimo, o la dificultad para dormir que ha menoscabado las funciones diurnas, aparecen en 19 a 63% de las personas con cáncer avanzado. Se sabe que 30 a 74% de individuos con otros trastornos terminales que incluyen sida, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neuropatías, presentan insomnio.

ETIOLOGÍA Los pacientes oncológicos pueden tener cambios en la eficiencia del sueño, como prolongación de la variante de fase 1. Otras causas del insomnio son enfermedades físicas coexistentes como las de tiroides, y cuadros psicológicos concomitantes como la depresión y la ansiedad. Contribuyen de modo notable a los trastornos del sueño medicamentos como antidepresores, psicoestimulantes, corticosteroides y agonistas β y también la cafeína y el alcohol. Innumerables fármacos que se adquieren sin receta contienen cafeína y antihistamínicos, que contribuyen a las alteraciones del sueño.

VALORACIÓN La valoración debe incluir preguntas específicas sobre el inicio y conservación del sueño, el despertar en las primeras horas de la mañana, porque aportarán datos sobre los agentes causales y su corrección. Se investiga sobre problemas previos del sueño, plantear preguntas de detección de la depresión y la ansiedad e interrogar en cuanto a síntomas de enfermedad de tiroides. La cafeína y el alcohol son causas notables de los problemas del sueño y hay que obtener datos de su consumo por medio del interrogatorio cuidadoso. El consumo excesivo y la abstinencia del alcohol también pueden originar problemas del sueño.

INTERVENCIONES Los elementos básicos de la intervención incluyen mejorar la "higiene del sueño" (alentar horas regulares para dormir; disminuir las distracciones nocturnas, y eliminar el consumo de café y otros estimulantes y alcohol); intervenciones para combatir la ansiedad y la depresión y tratar el propio insomnio. En el caso de personas con depresión que además tienen insomnio y ansiedad, puede ser útil un antidepresor sedante como la mirtazapina. En los ancianos, un somnífero auxiliar eficaz es la trazodona, y se inicia con 25 mg por la noche, inclusive en dosis menores de las que originan su efecto antidepresor. El zolpidem causa una menor incidencia de delirio en sujetos, en comparación con las benzodiazepinas tradicionales, pero es una situación que no se ha definido con nitidez. Cuando se recurre a las benzodiazepinas se prefieren las de acción breve (como el lorazepam) y no las de acción más larga (como el diazepam). Es necesario observar a los pacientes que reciben tales fármacos en busca de signos de agravamiento de la confusión y del delirio.

NECESIDADES SOCIALES Y SU SATISFACCIÓN

Compromisos económicos • FRECUENCIA La fase terminal puede imponer graves cargas económicas al paciente y sus parientes y causar angustia. En Estados Unidos, que posee uno de los sistemas de salud con menor cobertura entre los países desarrollados, un promedio de 20% de los pacientes en fase terminal y su familia gastan más de 10% de los ingresos familiares para sufragar gastos asistenciales aparte de las primas de seguro. Se sabe

que entre 10 y 30% de las familias venden pertenencias, recurren a ahorros o suscriben una hipoteca para pagar los gastos del cuidado del enfermo. Prácticamente 40% de los enfermos en fase terminal en Estados Unidos señala que el costo de su enfermedad constituye un problema económico moderado o grande para su familia.

Es posible que el enfermo trabaje cada vez menos y al final deje de hacerlo. En 20% de los casos, un miembro de la familia también abandona sus labores para encargarse del paciente. Las causas principales y básicas de la carga económica dependen del funcionamiento físico deficiente y necesidades asistenciales, como las que plantean las labores domésticas, asistencia de enfermería y cuidados personales. Los individuos más debilitados y con mal pronóstico son los que imponen las cargas económicas mayores.

INTERVENCIONES La carga económica no debe ser desestimada como un problema privado. Se le ha vinculado con diversos resultados adversos en la salud que incluyen preferir medidas de comodidad y no la atención que prolongue la vida y también pensar en la eutanasia y el suicidio auxiliado por el médico. Las cargas pecuniarias intensifican el agobio psicológico de las familias y de quienes cuidan los enfermos en fase terminal, y la pobreza se relaciona con innumerables resultados adversos. Como dato importante algunos estudios recientes detectaron que "los pacientes con cáncer avanzado que indicaron haber tenido conversaciones en cuanto a la terminación de la vida con sus médicos, generaron costos asistenciales significativamente menores en la semana final de su existencia. Los costos más altos se relacionaron con una muerte de peor calidad". En este sentido puede ser útil la ayuda de una trabajadora social, en fase temprana si es posible, para tener acceso a todos los beneficios de que se disponga. Muchos pacientes, su familia y personal asistencial desconocen opciones para aseguramiento médico a largo plazo, cuidados con alternancia de lapsos de descanso, en Estados Unidos, la *Family Medical Leave Act* (FMLA) y otras fuentes de asistencia. Algunas de las opciones (como rotar periodos de descanso) pueden ser parte de un programa formal de asilos, pero otros (como FMLA) no exigen la participación en un programa de ese tipo.

Relaciones • FRECUENCIA Necesidades universales son arreglar todos los asuntos personales y terminar el hilo de las relaciones vividas. Cuando se interroga si es preferible morir de manera repentina o sucumbir después de una enfermedad, quienes responden suelen escoger en el comienzo la primera opción, pero pronto cambian a la segunda, porque para ellos es importante despedirse de sus seres amados. Los parientes abrumados por el duelo que no tuvieron la oportunidad de despedirse del enfermo suelen tener un proceso más difícil en este sentido.

INTERVENCIONES La atención de enfermos muy graves comprende intentos para facilitar los tipos de encuentros y el tiempo que se dedica a la familia y amigos que son necesarios para satisfacer tales necesidades. A veces se necesita acomodar a los parientes y amigos cercanos, para que tengan acceso sin restricciones en horas de visita, y a veces pueden incluir dormir cerca del paciente en un entorno hospitalario por lo demás reglamentado. Los médicos y otros miembros del personal posiblemente puedan facilitar y resolver las interacciones tensas entre el enfermo y sus parientes. Se agradece profundamente el auxilio a los enfermos y sus parientes que no tienen seguridad de la forma de generar o conservar recuerdos, es decir, si se les suministran materiales como un álbum de recortes o una libreta de apuntes o al plantearles sugerencias o recursos informativos. A veces es muy útil en la fase terminal tomar fotografías y generar videos, en el caso de que el paciente tenga hijos pequeños o nietos.

Parientes cuidadores • FRECUENCIA La atención de un enfermo grave impone tareas y cargas importantes a la familia; se solicita a ella ocuparse del transporte, tareas caseras y también de otros servicios. En forma típica, el cuidado en familia lo complementan profesionales pagados como enfermeras domiciliarias y trabajadores de asilos y sólo 25% de quienes cuidan al enfermo son profesionales pagados exclusivamente. La tendencia creciente a morir fuera de hospitales cimentará la confianza en la familia en lo referente a cuidados finales. Como una situación cada vez más frecuente, se solicita a los familiares que se encarguen de los cuidados físicos (como desplazar y bañar a los enfermos) y la asistencia médica (como valorar síntomas y administrar fármacos), además de los cuidados y el apoyo emocionales.

En Estados Unidos 75% de los parientes que cuidan a los enfermos en fase terminal son mujeres (esposas, hijas, hermanas e incluso cuñadas). Como muchas son viudas, las mujeres tienden a depender menos de la familia para recibir cuidados y pueden necesitar un cuidador pagado, con mayor frecuencia. En promedio, 20% de los enfermos en fase terminal señala que no son satisfechas sus necesidades de asistencia y cuidados personales. La trascendencia de los cuidados en los parientes que cuidan es notable: las personas cuidadoras agobiadas por la pena y las que aún se

encargan del cuidado tienen un índice de mortalidad mayor que los testigos que no se ocupan de estas tareas.

INTERVENCIONES Es indispensable explorar las necesidades no satisfechas e intentar que sean cubiertas por parientes o servicios de profesionales pagados. A veces por medio de llamadas telefónicas del personal médico acude alguien que el paciente o su familia identifican para obtener la asistencia a través de casas de retiro espiritual u otros grupos comunitarios. Es importante identificar por medio de elementos locales o nacionales los grupos de apoyo dedicados específicamente a parientes que cuidan enfermos, y en este sentido en Estados Unidos se cuenta con la Asociación Estadounidense de Parientes Cuidadores (www.nfcares.org); la Sociedad Estadounidense de Cáncer (www.cancer.org), y la Asociación Contra la Enfermedad de Alzheimer (www.alz.org).

NECESIDADES EXISTENCIALES Y SU SATISFACCIÓN

Frecuencia La religión y la espiritualidad suelen ser puntos importantes en los pacientes agonizantes. Casi 70% de los enfermos señalan que se tornan más religiosos o espirituales en la fase terminal y para muchos resulta reconfortante realizar prácticas religiosas o espirituales como la oración. Sin embargo, alrededor de 20% de los pacientes en esa fase pierden su religiosidad porque se sienten engañados o traicionados por estar en la fase terminal de su trastorno. En el caso de otros enfermos, lo que necesitan es significado y finalidad existencial, diferente de la que brindan la religión o la espiritualidad y a menudo antagónica a ella. Los pacientes y los parientes que los cuidan, si se les pregunta, suelen señalar que desearían que quienes se encargan de su cuidado profesionalmente presten mayor atención a la religión y a la espiritualidad.

VALORACIÓN El personal asistencial a menudo duda en involucrarse en experiencias religiosas, espirituales y existenciales de los pacientes porque les parece que son asuntos privados o que no tienen importancia en su enfermedad actual. Se necesita que los médicos y otros miembros del personal tengan como mínimo la capacidad de detectar necesidades espirituales y existenciales. Se han elaborado algunas preguntas de detección para el interrogatorio que el médico hace en relación con asuntos espirituales. El agobio espiritual puede agravar otros tipos de sufrimiento e incluso manifestarse en su apariencia como dolor físico intratable, ansiedad o depresión. Por lo regular bastan las preguntas de detección en la valoración integral. Rara vez conviene que el médico haga una valoración y una intervención más profundas, salvo no se cuente con otro miembro del personal asistencial o no desempeñe una función idónea. En este sentido pueden ser útiles los servicios de atención pastoral sea de la institución médica o de la comunidad del enfermo.

INTERVENCIONES No se ha precisado con exactitud la forma en que las prácticas religiosas, la espiritualidad y las exploraciones existenciales son facilitadas y mejoran los cuidados terminales. Lo que los médicos captan con claridad, es que una intervención decisiva es averiguar la participación e importancia de la espiritualidad y la religión en la vida del enfermo; esto ayuda a que él se sienta escuchado y que también los médicos identifiquen necesidades específicas. En un estudio, solamente 36% de quienes respondieron señalaron que se sentirían reconfortados con la participación de un miembro de la clerecía. Pese a esto, el incremento del interés religioso y espiritual en una fracción importante de sujetos agónicos sugiere que hay que preguntar a cada paciente la forma en que podría abordarse tal necesidad. Algunos datos refuerzan la utilidad de métodos específicos de ocuparse de las necesidades existenciales de los pacientes y van desde establecer un entorno grupal de apoyo para los enfermos terminales, hasta tratamientos individuales que conserven la dignidad y fuentes de significado para el paciente.

MEDIDAS POR EMPRENDER EN LA FASE TERMINAL

OMISIÓN E INTERRUPCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS PARA CONSERVAR LA VIDA

ASPECTOS LEGALES Durante siglos un aspecto de moral ha sido no interrumpir intervenciones para conservar la vida. El consenso legal en Estados Unidos y en muchos países desarrollados es que los pacientes tienen derechos morales constitucionales o de facto para rechazar intervenciones médicas. Los tribunales estadounidenses también han sostenido que los enfermos incompetentes tienen el derecho de rechazar intervenciones médicas. En el caso de sujetos incompetentes y que están en fase terminal y que tampoco han completado una norma de instrucciones anticipatorias, tal derecho puede ejercerlo un pariente cercano, aunque en algunas entidades federativas estadounidenses puede haber restricciones en este sentido, según la claridad y capacidad de convencimiento de las preferencias manifiestas de cada enfermo. Los tribunales han limitado la facultad de los parientes para

interrumpir tratamientos que conservan la vida en sujetos conscientes, incompetentes, pero no terminales. En teoría, el derecho de los pacientes para rechazar medidas médicas puede ser constreñido por la intervención de cuatro intereses antagónicos: 1) conservación de la vida; 2) prevención del suicidio; 3) protección de terceros como niños, y 4) conservación de la integridad de la profesión médica. En la práctica los cuatro intereses casi nunca anulan o sobrepasan el derecho de pacientes competentes o incompetentes que han consignado por escrito instrucciones explícitas anticipatorias.

En el caso de pacientes incompetentes que han designado a un representante o apoderado sin indicaciones específicas de sus deseos o que nunca completaron las instrucciones anticipatorias, se han planteado tres criterios para orientar en la decisión de dar por terminadas las intervenciones médicas. En primer lugar, algunos comentaristas sugieren que hay que proseguir con las medidas corrientes y ordinarias, pero abandonar las extraordinarias. Diferenciar entre unas y otras es una tarea imprecisa y por ello los tribunales y los comentaristas aceptan, a grandes rasgos, que no deben utilizarse para justificar las decisiones sobre interrupción del tratamiento. En segundo lugar, muchos tribunales han recomendado el uso del criterio de “juicio sustituido”, en el cual los representantes o terceros encargados de decisiones intentan imaginarse lo que haría el paciente incompetente si fuera competente. Sin embargo, innumerables investigaciones indican que muchos representantes o sustitutos, incluso miembros cercanos de la familia, no pueden anticipar con exactitud lo que hubiera querido el paciente. Por tal razón, el juicio sustituido se torna más bien un juego de suposiciones y no un mecanismo para satisfacer los deseos del paciente. Por último, el criterio de “los mejores intereses” sostiene que los representantes o terceros deben valorar tratamientos al comparar sus beneficios y riesgos y escoger aquellos en los que los beneficios rebasen al máximo los aspectos agobiantes del tratamiento. En este sentido los médicos participan de manera clara y crucial al explicar con detalle y de manera imparcial los beneficios y aspectos difíciles de tratamientos específicos. Aun así, incluso cuando tales datos son todo lo claro posibles, personas diferentes sustentarán criterios distintos de lo que constituirían los mejores intereses para el paciente, y las familias tienen desacuerdos o incluso conflictos manifiestos. Tal criterio ha sido objeto de críticas, porque no existe una sola forma de saber y llegar al equilibrio entre los beneficios y los aspectos onerosos de los tratamientos específicos. Todo ello depende de los valores personales del enfermo. En el caso de algunas personas es un beneficio estar vivas aunque incapacitadas mentalmente, en tanto que para otras representaría la peor existencia posible. Los médicos, en su práctica, confían en que miembros de la familia se ocupen de decisiones que en su opinión sean las mejores, y objetan sólo las que exigen que se practiquen tratamientos que, en opinión de los médicos, no son beneficiosos.

PRÁCTICAS Actualmente se ha vuelto una práctica estándar no emprender o interrumpir intervenciones médicas que conservan con carácter extraordinario la vida en individuos en fase terminal de su enfermedad. Más de 90% de los pacientes estadounidenses fallecen sin que se emprendan las medidas de reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*), y una cantidad igual renuncia a otras intervenciones que pueden conservar la vida. Por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos (ICU) entre 1987 y 1988 se practicaron las medidas de CPR 49% de las veces, pero sólo 10% de las veces en el lapso de 1992 a 1993. En promedio, por cada paciente que falleció en la ICU se interrumpieron 3.8 intervenciones, como el uso de vasodopresores y transfusiones. Sin embargo, incluso 19% de aquellos que fallecieron en hospitales fueron sometidos a intervenciones, desintubación, ventilación y cirugía en las 48 h anteriores a la muerte. A pesar de esto, hay gran variabilidad en la práctica de uno u otro hospitales y la ICU, lo cual sugiere un elemento notable que interviene son las preferencias de los médicos y no los datos objetivos.

La ventilación mecánica es una de las intervenciones cuya terminación causa más dificultad. Los dos mecanismos son la *desintubación terminal*, que es extraer la sonda endotraqueal, y el *retiro gradual terminal*, que es la disminución gradual de \dot{V}_{O_2} o la frecuencia con que trabaja el ventilador. Se sabe que 33% de los médicos que laboran en la ICU prefiere la segunda técnica (desconexión o retiro gradual), y 13% desintubar. La mayoría de los médicos utiliza las dos técnicas. Las guías clínicas normativas de la *American Thoracic Society* destacan que no existe un solo proceso correcto de interrupción del uso del ventilador y que los médicos usan y deben tener capacidad en la práctica de los dos métodos, pero que la estrategia escogida debe equilibrar con gran finura beneficios y aspectos onerosos y también tomar en consideración las preferencias del paciente y de quienes lo cuidan. Entre los factores primarios para definir la posibilidad de no proseguir el uso de la ventilación mecánica está la valoración de la posibilidad de supervivencia, según los médicos, su anticipación del posible daño en la esfera intelectual y las preferencias de los pacientes en cuanto al uso de medidas

de conservación de la vida. Algunos recomiendan, en la fase terminal, la desconexión o el retiro gradual, porque los pacientes no muestran obstrucción de las vías respiratorias altas ni la angustia causada por las secreciones o el estridor; sin embargo, la desconexión terminal paulatina puede prolongar el proceso de agonía y los parientes no puedan estar al lado de su enfermo incapacitado, porque tiene una sonda endotraqueal. Para asegurar la comodidad de los pacientes conscientes o semiconscientes antes de interrumpir el uso del ventilador se debe terminar la administración de fármacos de bloqueo neuromuscular y administrar sedantes y analgésicos. No administrar bloqueadores neuromusculares permite a los enfermos demostrar sus molestias, facilitar el ajuste de dosis de sedantes y analgésicos y también facilita las interacciones entre ellos y sus parientes. Una práctica frecuente es inyectar de manera directa en la vena 2 a 4 mg de midazolam o 2 a 4 mg de lorazepam antes de la separación del ventilador, seguido por 5 a 10 mg de morfina y el goteo continuo de esta última (la mitad de la dosis administrada en forma directa, cada hora) durante el proceso de separación gradual. En pacientes con secreciones abundantes de las vías respiratorias superiores, cabe administrar por vía endovenosa 100 µg de escopolamina/h. Puede recurrirse a dosis adicionales de morfina aplicada directamente o acelerar el ritmo del goteo si surgen manifestaciones del síndrome de dificultad respiratoria o dolor. En individuos que desde antes recibían sedantes u opioides se necesitan dosis mayores. Se tranquiliza verbalmente a la familia en cuanto a los tratamientos contra los síntomas comunes después de la separación del ventilador, como disnea o agitación, y se informa que nadie sabe el tiempo de supervivencia del enfermo después de retirarle el apoyo ventilatorio, pues incluso 10% de los pacientes viven inesperadamente un día o más después de que se interrumpe la ventilación mecánica.

ATENCIÓN FÚTIL

A finales del decenio de 1980 algunos informes argumentaron que los médicos podían interrumpir tratamientos inútiles exigidos por la familia de enfermos en fase terminal. No existe una definición objetiva o un estándar de futilidad, pero se han planteado algunas categorías. Futilidad fisiológica denota que la intervención no tendrá un efecto en las funciones corporales; algunos han definido la futilidad cualitativa como la aplicación de métodos que “no evitan que el enfermo dependa totalmente de medidas intensivas”. Surge futilidad cuantitativa cuando los “médicos concluyen (por experiencia personal, experiencias compartidas con colegas o un análisis de los datos empíricos publicados) que en los últimos 100 casos ha sido vano el tratamiento médico”. El término oculta los juicios subjetivos valorativos respecto al momento en que un tratamiento “no es beneficioso”. Decidir si se obtiene beneficio con un tratamiento con el cual se logran seis semanas adicionales de vida o una ventaja de supervivencia de 1%, depende de las preferencias y objetivos del enfermo. Además, las predicciones de los médicos en relación con el momento en que dejaban de ser útiles los tratamientos se apartan extraordinariamente de la definición cuantitativa. En los casos en que los residentes médicos consideraron que la CPR era fútil, más de 1 paciente de cada 5 tuvo una posibilidad >10% de vivir después de ser dado de alta del hospital. Muchos de los estudios que intentan orientar en las declaraciones de futilidad se basan en datos insuficientes para generar confianza estadística para basar las decisiones clínicas. La futilidad cuantitativa rara vez es válida en las ICU. Muchos comentaristas rechazan el uso de la futilidad como criterio para interrumpir cuidados y en vez de ello prefieren considerar que las situaciones de futilidad son las que representan conflictos que obligan a la negociación cuidadosa entre la familia y el personal médico.

En anticipación a la falta de consenso en relación con las medidas o índices cuantitativos de futilidad, muchos hospitales han adoptado estrategias basadas en procesos para resolver las disputas sobre futilidad y mejorar la comunicación con los pacientes y representantes o apoderados, incluido el hecho de centrarse en los intereses y alternativas y no en asumir posiciones contrarias, y generar una amplia gama de opciones. Algunos hospitales han llevado a la práctica la norma de no reanimar (resucitar) en forma unilateral, para que los clínicos se encarguen de una orden en ese sentido en casos en donde es imposible llegar a consenso con los parientes, y los médicos opinan que si se intentan las medidas de reanimación serían inútiles. La norma anterior no sustituye la comunicación y la negociación cuidadosa y paciente, pero acepta que casi siempre no se alcanza el consenso y el acuerdo. En los últimos 15 años, muchos estados, entre ellos Texas, Virginia, Maryland y California han promulgado las llamadas leyes de futilidad médica que permiten a los facultativos tener un “puerto seguro” en que se libren de veredictos de culpabilidad si rechazan la petición del paciente o de la familia para pedir intervenciones que prolonguen la vida. Por ejemplo, en Texas, si después de consulta con el comité ético no se ha resuelto un desacuerdo (en cuanto a interrumpir las intervenciones), entre el personal médico y la familia, se supone que el hospital facilitará la transferencia del paciente a una institución

dispuesta a emprender tratamiento. Si después de 10 días lo anterior fracasa, el médico y el hospital (cada quien por su lado) podrán interrumpir los tratamientos que son fútiles en opinión de todos. La familia puede recurrir al tribunal estatal. Los datos iniciales sugirieron que la ley amplía las consultas de futilidad, en lo que toca al comité de ética, y si bien muchas familias aceptan la interrupción de las medidas, en promedio 10 a 15% de ellas se oponen a interrumpir el tratamiento. Unos 12 casos se han ventilado en un tribunal en Texas en siete años desde que se adoptó la ley. Para 2007 se habían producido 974 consultas al comité de ética sobre casos de futilidad de medidas médicas y en 65 casos, dichos comités dictaminaron en contra de la familia y declararon que podría abandonarse el tratamiento. En 27 de estos pacientes se dio por terminado el tratamiento y el resto de los demandantes fueron llevados a otras instalaciones o fallecieron mientras esperaban el traslado.

EUTANASIA Y SUICIDIO CON LA AYUDA DEL MÉDICO

En el **cuadro 10-8** se define la eutanasia y el suicidio con la ayuda del médico. La profesión médica y los tribunales que velan la legalidad, desde hace mucho han considerado como una situación ética terminar con las medidas para prolongar la vida y suministrar opioides para aliviar los síntomas; es importante no confundirla con la eutanasia ni con el suicidio asistido por el médico.

ASPECTOS LEGALES La eutanasia es una maniobra legal en Holanda, Bélgica y Luxemburgo. Se legalizó en el territorio septentrional de Australia en 1995, pero en 1997 se abandonó tal legislación. En todas las entidades federadas que integran Estados Unidos la eutanasia no es legal. En algunas situaciones en Suiza, por ejemplo, un lego (persona no médica) puede auxiliar legalmente a un individuo a que se suicide. En Estados Unidos, el suicidio asistido por un médico es legal en cuatro estados: Oregón, Vermont, el estado de Washington por legislación y en Montana por un fallo de la corte. En jurisdicciones donde es legal el suicidio asistido por un médico, los médicos desean prescribir los fármacos necesarios para satisfacer múltiples criterios y completar el proceso que incluye un periodo de espera. En otros países y otros estados de la unión estadounidense las dos situaciones, es decir, el suicidio con la ayuda del médico y la eutanasia explícitamente, son ilegales, o lo son según las normas del derecho consuetudinario.

PRÁCTICAS Menos de 10 a 20% de los pacientes en fase terminal piensa seriamente en aplicar a sí mismos la eutanasia, el suicidio con la ayuda del médico o ambas situaciones. En los Países Bajos y Oregón, más de 70% de los pacientes que utiliza estas intervenciones fallecen por cáncer; en Oregón, en el año 2013, sólo en 1.2% de los suicidios asistidos por un médico incluyeron a pacientes con VIH/sida y en 7.2% se trató de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. En Holanda, el número de fallecimientos comunes atribuibles a la eutanasia o al suicidio con la ayuda del médico disminuyó de 2.8% de todas las muertes en 2001, a una cifra cercana a 1.8% en 2005. En el año 2013, que fue el último con que se contó con datos completos, unos 71 pacientes en Oregón (sólo 0.2% de todos los fallecimientos) terminaron su existencia por medio del suicidio con la ayuda del médico, si bien tal cifra quizá sea menor de la real. En el estado de Washington entre el mes de marzo de 2009 (cuando se impuso la ley que permitía el suicidio con la ayuda del médico) y diciembre del mismo año, 36 personas fallecieron con las dosis letales recetadas.

CUADRO 10-8 Definiciones de suicidio con ayuda del médico y eutanasia

Término	Definición	Estado legal
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencional de fármacos o práctica de otras intervenciones para que se logre la muerte, después de obtener el consentimiento informado del paciente	Holanda Bélgica
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencional de medicamentos o práctica de otras intervenciones hasta lograr la muerte del enfermo, cuando éste mostraba competencia para dar su consentimiento, pero no lo hizo (p. ej., es posible que no se le hubiese solicitado)	En ningún sitio
Eutanasia pasiva	La omisión o la interrupción de tratamientos médicos vitales, para permitir a la persona que fallezca (interrumpir tratamientos para conservar la vida)	En cualquier sitio
Suicidio con ayuda del médico	El médico administra fármacos o practica intervenciones al paciente en el entendimiento que las utilizará para suicidarse	Oregón Holanda Bélgica Suiza

El dolor no constituye el motivador primario de las peticiones del enfermo o de su interés por la eutanasia, por el suicidio con el apoyo del médico o por ambos procedimientos. Menos de 25% de todos los pacientes en Oregón citaron el control inadecuado del dolor como motivo para desear el suicidio asistido por un médico. La depresión, desesperanza y, más profundamente, las preocupaciones con respecto a la pérdida de dignidad o autonomía o bien, ser una carga para los miembros de la familia, parece ser el factor primario que motiva el deseo de la eutanasia o el suicidio asistido por un médico. Más de 75% de los casos citan la pérdida de la autonomía o de la dignidad y la incapacidad para participar en actividades agradables como motivo para desear el suicidio asistido por un médico. Casi 40% de los casos citó ser una carga para la familia. Un estudio realizado en los Países Bajos demostró que los pacientes con cáncer en etapa terminal y depresión tuvieron cuatro veces mayor probabilidad de solicitar la eutanasia y confirmaron que la falta de control del dolor no se relacionaba con mayor interés en la eutanasia. Pese a la importancia de la angustia emocional para motivar la solicitud de eutanasia y el suicidio asistido por un médico, pocos pacientes recibieron atención psiquiátrica. Por ejemplo, en Oregón sólo 5.9% de los pacientes habían sido enviados a valoración psiquiátrica.

La eutanasia y el suicidio con el apoyo del médico no constituyen una garantía de que la muerte sea rápida e indolora. Los datos de Holanda señalan que surgieron incluso 20% de problemas técnicos que comprendieron el despertar del coma, el hecho de no entrar en coma, regurgitación de fármacos y soportar un lapso prolongado, hasta morir. Los datos de Oregón indican que entre 1997 y 2013, 22 enfermos (en promedio 5%) regurgitaron los fármacos ordenados, uno recuperó la conciencia y ninguno presentó convulsiones. Los problemas fueron mucho más frecuentes en casos de suicidio con el apoyo del médico que en ocasiones obligó a este último a intervenir y realizar la eutanasia.

Ya sea que los médicos laboren en un entorno en que es legal la eutanasia o no, 12 a 54% de ellos han recibido una solicitud por el paciente para practicar la eutanasia o el suicidio. Es de máxima importancia la competencia para abordar y superar tal solicitud. Dicha petición, a pesar de ser extraordinariamente difícil, permite contar con una posibilidad de abordar el problema del sufrimiento intenso. El personal asistencial, después de recibir la petición de eutanasia, del suicidio con el apoyo del médico o ambos procedimientos, debe esclarecer con gran cuidado la solicitud, y plantear preguntas enfáticas abiertas para dilucidar su causa básica como: “¿qué cosas hacen que usted desee considerar esta opción?” Es una técnica contraproducente apoyar la oposición o el apoyo moral para tal acto porque da la impresión de que se está juzgando o respaldando la idea de que la existencia del enfermo no tiene valor. El personal asistencial debe tranquilizar al individuo al asegurarle atención y compromiso ininterrumpido. La persona debe recibir orientación sobre otras opciones menos controvertidas como el control de los síntomas, y la omisión de cualquier tratamiento no deseado y la realidad de la eutanasia, el suicidio con el apoyo del médico, o ambos procedimientos, porque el enfermo puede tener conceptos erróneos de su eficacia y también de las implicaciones legales de tal decisión. Entre los factores que posiblemente motiven la solicitud están depresión, sensación de soledad y otras manifestaciones de agobio psicológico y también el sufrimiento físico y la sobrecarga económica, y es importante valorarlos y tratarlos intensivamente. Después de las intervenciones y el esclarecimiento de opiniones muchos pacientes se orientan por otra estrategia, dejan de interesarse por intervenciones para prolongar la vida, que tal vez incluyan rechazar la nutrición y la hidratación.

CUIDADOS EN LAS ÚLTIMAS HORAS

Mucho personal no médico tiene escasa experiencia en el proceso real de agonía y muerte. A menudo desconocen lo que cabe esperar en las horas últimas y en lo que sigue a tal momento. La familia y otros cuidadores deben estar preparados, en particular si se planea que la persona muera en su hogar.

En forma característica los sujetos en los últimos días de su vida presentan debilidad y fatiga extraordinarias y permanecen ininterrumpidamente en el lecho, situación que puede culminar en úlceras de decúbito. Sin embargo, la técnica de cambiar de posición a los pacientes en sus últimos momentos de vida debe ser comparada con las posibles molestias que pueden causar los desplazamientos. Los pacientes dejan de comer y beber, tienen las mucosas secas y presentan disfagia. La atención cuidadosa a la limpieza de la boca, usar lubricantes para los labios y lágrimas artificiales constituyen una forma de cuidados en sustitución en los intentos de alimentación. Al perderse el reflejo nauseoso y haber disfagia, los individuos también presentan acumulación de las secreciones en la boca, que generan ruidos durante la respiración que a veces han sido denominados “estertores de la agonía”. La escopolamina puede aminorar el volumen de secrecio-

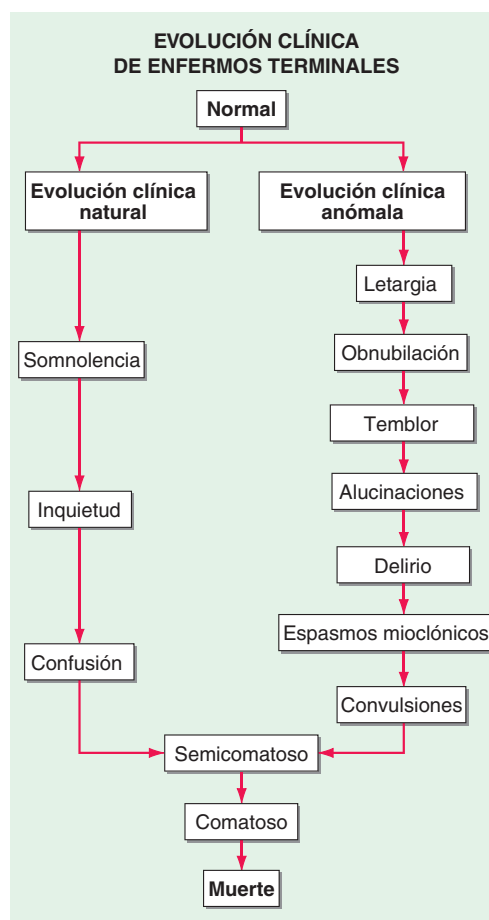


FIGURA 10-2. Evolución natural y anómala en los últimos días en sujetos en fase terminal. (Con autorización de: FD Ferris et al.: *Module IV Palliative Care, en Comprehensive Guide for the care of Persons with HIV Disease*. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, <http://www.cpsonline.info/content/resources/hiv/module4complete.pdf>)

nes. Los pacientes también presentan cambios de la respiración, en que hay periodos de apnea o respiración de Cheyne-Stokes. La disminución del volumen intravascular y del gasto cardiaco ocasiona taquicardia, hipotensión, frialdad en zonas periféricas y el livedo reticular (zonas violáceas de la piel). Los enfermos pueden tener incontinencia urinaria y, con menor frecuencia, fecal. Los cambios en la conciencia y en la función neurológica por lo común culminan en dos formas de morir (fig. 10-2).

Cada uno de los cambios terminales origina agobio y sufrimiento en el paciente y sus parientes y para ello se necesita tranquilización verbal e intervenciones específicas y particularizadas (cuadro 10-9). Señalarles que los cambios son inevitables y darles una hoja de información es útil para mitigar los problemas anticipados y llevar al mínimo el agobio. Saber que los pacientes dejan de comer porque se están muriendo y no que fallecen porque han dejado de comer, puede disminuir la ansiedad de los parientes y de los cuidadores. En forma similar, destacar a los parientes y cuidadores que a veces surge el “estertor de la agonía”, y que no indica ahogamiento, asfixia, o dolor, aminorará su preocupación por los ruidos que preludian el desenlace.

Los parientes y los cuidadores también pueden sentir culpa de interrumpir los tratamientos, pues con ello están “matando” al paciente; a veces es el punto de partida de exigencias en cuanto a la práctica de algunos métodos e intervenciones como sería introducir sondas de alimentación que pueden ser ineficaces. En tales situaciones el médico debe recalcar a la familia y a los cuidadores la inevitabilidad de algunas situaciones y también que los objetivos son de tipo paliativo. Algunas intervenciones prolongan el proceso de agonía y causan molestias. El médico también debe insistir de que constituye una maniobra legal y ética la interrupción de los tratamientos y que la familia y sus miembros no son la causa de que el paciente muera; tal actitud de tranquilización quizá tenga que repetirse muchas veces.

El oído y el tacto, según se dice, son los últimos sentidos en desaparecer. Sea válida tal aseveración o no, hay que alentar a los parientes y a los cuidadores a que se comuniquen con el paciente agónico. Alentarlos a hablarle directamente incluso si está inconsciente y sostener la mano del enfermo

CUADRO 10-9 Asistencia de los cambios en el estado del enfermo en los días y horas finales

Cambios en el estado del enfermo	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de los parientes	Recomendación e intervención
Fatiga profunda	Inmovilidad absoluta con aparición de úlceras de decúbito que fácilmente se infectan, son fétidas; aparición de dolor y artralgias	El paciente no tiene fuerzas y se abandona a todo	Se tranquiliza verbalmente a los parientes y a los cuidadores de que la fatiga terminal no mejorará con intervenciones y que es mejor aceptarla como es Utilizar si es necesario un colchón o cojín de aire
Anorexia	Ninguna	El paciente se niega a comer; presenta hambre y puede morir de inanición	Se tranquiliza verbalmente a la familia y cuidadores de que la persona no come porque está en fase agónica y ello no causa sufrimiento ni la muerte La alimentación forzada, por la boca, vías parenterales o enterales no disminuye los síntomas ni prolonga la vida
Deshidratación	Sequedad de las mucosas (véase adelante)	El paciente presenta sed y fallece de deshidratación	Se tranquiliza verbalmente a la familia y a los cuidadores de que la deshidratación al final de la vida no ocasiona sufrimiento porque el paciente está inconsciente antes de que lo agobien los síntomas La hidratación intravenosa empeora las manifestaciones de disnea por edema pulmonar y periférico y también prolonga la agonía
Disfagia	Imposibilidad de ingerir medicamentos necesarios como medios paliativos		No se forzará la vía oral Se interrumpe el uso de fármacos innecesarios que posiblemente se siguieron usando como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes Si es difícil deglutir tabletas, habrá que modificar los fármacos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) y transformarlos en soluciones ingeribles o preparados para administración vestibular, sublingual o rectal
"Estertor agónico"		El paciente se está asfixiando y sofocando	Se tranquiliza verbalmente a la familia y a los cuidadores que el ruido anormal es causado por secreciones en la orofaringe pero que el enfermo no se está ahogando Se puede disminuir el volumen de secreciones con 0.2 a 0.4 mg de escopolamina por vía subcutánea cada 4 h o se utilizarán 1 a 3 parches cada 3 días Se cambia de posición al enfermo para permitir el drenaje de secreciones No se realiza la aspiración pues puede causar molestias al paciente y sus parientes y por lo común no es eficaz
Apnea, respiraciones de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se está ahogando	Se tranquiliza verbalmente a la familia y los cuidadores de que las personas inconscientes no perciben la sofocación ni la falta de aire Los episodios apneicos suelen ser cambios premórbidos Se pueden utilizar opioides o ansiolíticos para combatir la disnea Es posible que con oxígeno no cedan los síntomas de disnea y puede prolongar la agonía
Incontinencia fecal o urinaria	Úlceras en la piel; dura días hasta la muerte Posible transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores	El paciente está sucio, huele mal y es repelente físicamente	Recordar a la familia y a los cuidadores que utilicen precauciones universales Cambiar con frecuencia ropas personales y de cama Utilizar pañales, sondas vesicales o sondas rectales en caso de diarrea o diuresis abundantes
Agitación o delirio	Inversión de los ciclos diurnos/nocturnos Daño a sí mismo o a sus cuidadores	El paciente tiene dolor intenso y tendrá una muerte horrible	Se tranquiliza a los parientes y a los cuidadores de que agitación y el delirio no denotan necesariamente dolor físico Según el pronóstico y los objetivos de tratamiento se considera valorar las causas del delirio y modificar la farmacoterapia Los síntomas se tratan con haloperidol, clorpromazina, diazepam o midazolam
Sequedad de mucosas	Grietas en los labios, úlceras en la boca y candidosis también pueden causar dolor Mal olor	El paciente puede oler mal y ser físicamente repelente	Utilizar colutorios con bicarbonato de sodio o preparación de saliva cada 15 a 30 min Utilizar nistatina tópica contra la candidosis Recubrir los labios y la mucosa nasal con vaselina cada 60 a 90 min Utilizar lubricantes oftálmicos cada 4 h o lágrimas artificiales cada 30 min

o demostrar el afecto en otras formas, puede constituir un mecanismo eficaz para desahogar su urgencia de "hacer algo" por el moribundo.

Si se planea que el paciente fallezca en su hogar, el médico debe informar a la familia y los cuidadores las formas de saber y dictaminar que la persona ha fallecido. Los signos cardinales son cesación de la función cardíaca y la respiración; las pupilas se tornan fijas; el cuerpo se enfría, se relajan los músculos y a veces surge incontinencia. Hay que recordar a ambas partes que después de fallecida la persona puede tener los ojos abiertos porque se agota el cojín de grasa retroorbitario, lo cual permite que la órbita se desplace hacia atrás y para ello es difícil que los párpados cubran tal órgano.

El médico debe elaborar un plan que señale a los parientes y cuidadores a quién recurrir cuando la persona esté en fase de agonía o haya muerto. Sin este plan pueden sentir gran miedo o pánico y recurrir a servicios de urgencia y así desencadenar una serie de problemas no deseados, que van desde la llegada de personal de esa dependencia y maniobras de reanimación hasta la hospitalización. Hay que orientar a la familia y cuidadores que entren en contacto con el personal del asilo (si el paciente se encuentra ahí), con el médico que atiende al enfermo y con el miembro del grupo de

atención paliativa, que está en servicio permanentemente. También habrá que señalar que no es necesario llamar al médico legista, salvo que las normas estatales lo exijan en todos los casos de muerte. Salvo que se sospechen irregularidades o delitos, no será necesario que el personal asistencial solicite los servicios del médico legista o el encargado de las autopsias.

Justo después de fallecer el paciente, incluso los parientes mejor preparados pueden sentir un choque por la pérdida, y una gran aflicción; necesitan tiempo para asimilar el hecho y sentirse confortados. Es posible que para el personal asistencial sea significativo redactar una tarjeta de pésame a la familia y comunicar sus impresiones del paciente tal vez con énfasis en sus virtudes y el honor que constituyó atenderlo y así expresar preocupación por la etapa difícil. Algunos médicos acuden a los funerales, lo que rebasa la obligación que tienen, pero su presencia puede ser motivo de apoyo hacia la familia y brinda la oportunidad de dar por terminada una etapa.

El fallecimiento de un cónyuge es un elemento importante que anticipa la mala salud o hasta la posible muerte del cónyuge que sobrevive; es importante señalar al médico del cónyuge viviente respecto a la muerte, para que identifique síntomas que podrían requerir atención profesional.

SERVICIOS PALIATIVOS: MODALIDADES Y SITIO

Identificar la mejor estrategia para brindar cuidados paliativos a los pacientes depende de las preferencias de ellos, la disponibilidad de personal asistencial y servicios especializados en sitios muy cercanos, recursos institucionales y pagos. El asilo es el modelo principal (no el único) de servicios paliativos. En Estados Unidos se proporcionan diversos servicios (41.5%) de ese tipo en residencias para ancianos. En el año 2012 poco más de 17% de la atención en tales sitios se hizo en asilos de ancianos. En dicho país el sistema Medicare se encarga de financiar los servicios de asilo en la llamada Parte A, que es la fracción de seguro hospitalario de pagos. Dos médicos deben certificar que el enfermo vivirá seis meses o menos si la enfermedad sigue su evolución usual. El pronóstico tiene naturaleza probabilística y no se exige que el paciente fallezca en término del lapso mencionado, sino más bien que tenga una enfermedad en la cual la mitad de los enfermos no vivirán después de ese límite. Los pacientes firman una hoja de matrícula en que dejarán su intención de abstenerse de servicios curativos en relación con su enfermedad terminal, sin excluir la posibilidad de que reciban servicios médicos por otros trastornos coexistentes. Los pacientes también pueden dejar de matricularse y hacerlo de nuevo más adelante; el beneficio del servicio de asilos Medicare puede ser prescindido para obtener los beneficios tradicionales del sistema Medicare. Los pagos para el hospicio corresponden a viáticos y no a un pago por servicio. Con el pago se pretende cubrir los servicios médicos y del personal asistencial; las visitas regulares por parte de enfermeras tituladas y enfermeras prácticas autorizadas; servicios de auxiliares y de economía doméstica, de capellanes, de trabajadoras sociales, de orientación en duelo, así como equipo, abastos médicos y fármacos. No se descarta algún tratamiento específico y con cada una de ellas el objetivo es considerar su efecto sintomático (y no de modificación de la enfermedad). La Parte B del sistema Medicare se ocupa de atenciones adicionales como servicios del médico familiar o general, incluso si están vigentes los beneficios de asilo del sistema Medicare. En Estados Unidos, la legislación de reforma sanitaria dio carácter de ley en marzo de 2010 a la llamada Acta de Atención Sustentable, que dirige la *Secretary of Health and Human Services* para recopilar datos sobre los pagos del sistema Medicare en asilos con el objetivo de reformar las cuotas de pago y abarcar el uso de recursos durante todo un lapso o episodio de atención. La legislación también exige valoraciones y revisiones adicionales de elegibilidad para recibir los servicios del asilo por parte de médicos o enfermeras en tal institución. Por último, la legislación establece un proyecto de demostración de atención concomitante en asilo, dentro del sistema Medicare, que valoraría y sometería a prueba el hecho de permitir a los pacientes seguir siendo elegibles (candidatos) para gozar de los beneficios corrientes de Medicare durante su estancia en el asilo.

En 2012 se calculó que la duración media de la matrícula en el asilo era de 71.8 días, con una mediana de 18.7 días. La permanencia breve crea barreras para establecer servicios paliativos de alta calidad en el hogar del enfermo y también impone tensiones pecuniarias al personal asistencial porque las valoraciones iniciales pueden agotar los recursos. Los médicos comenzarán los envíos tempranos al asilo para que los pacientes cuenten con más tiempo para recibir atención paliativa.

La atención en asilos ha constituido el método principal en Estados Unidos para brindar servicios paliativos a enfermos en fase terminal. Sin embargo, se hacen intentos para asegurar la continuidad de las medidas de ese tipo en todas las situaciones y tiempos. Los servicios paliativos se pueden obtener en la forma de servicios de consulta y en raras ocasiones en las unidades de ese mismo nombre en hospitales, en instituciones diurnas y de atención ambulatoria de otro tipo, y en residencias para ancianos. Las consultas de cuidados paliativos para pacientes fuera del asilo se pueden solventar al igual que otras consultas en la Parte B del sistema Medicare, que es la que se ocupa del pago al médico. Muchas personas piensan que habrá que ofrecer a los pacientes, independientemente de su pronóstico, medidas paliativas. El paciente, sus parientes y sus médicos no deben hacer decisiones de dilucidar entre "curativo o paliativo", porque rara vez es posible afrontar tal disyuntiva que abarca la muerte.

DIRECCIÓN A FUTURO

RESULTADOS MEDIBLES

Es imposible medir los cuidados a final de la vida con muchas de las mediciones validadas, porque las medidas paliativas no consideran a la muerte como una culminación mala. De forma semejante, la familia y los pacientes que reciben la atención terminal tal vez no deseen los elementos revelados en las mediciones de calidad de vida actual. Es difícil de medir el control de síntomas, las mejores relaciones familiares y la calidad del duelo, y raramente constituyen el centro principal de los índices de resultados

elaborados cuidadosamente o utilizados de manera amplia. A pesar de todo, los resultados tienen la misma importancia en las medidas asistenciales al final de la vida como la tienen en otros terrenos de la asistencia médica. Se han elaborado instrumentos de cuidados específicos para el final de la vida, para la valoración, como sería el *Brief Hospice Inventory* y el *Needs near the end of life screening tool*, y los *Palliative Care Outcomes Scale* también para el pronóstico, como sería el Índice Pronóstico Paliativo. El terreno de los cuidados terminales ha comenzado una época de práctica basada en pruebas objetivas y se advierte en él mejoría incesante, como lo indican las investigaciones clínicas.

11 Problemas clínicos del envejecimiento

Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski

Aunque el conocimiento profundo de la medicina interna sirve como base, la atención apropiada de los ancianos debe complementarse con información sobre los efectos multidimensionales del envejecimiento en las manifestaciones de la enfermedad, sus consecuencias y la respuesta al tratamiento. En los adultos más jóvenes, las enfermedades individuales por lo común tienen rasgos fisiopatológicos más distintivos, con factores de riesgo bien definidos; las mismas enfermedades en personas mayores podrían tener una fisiopatología menos específica y a menudo son resultado de fallas en los mecanismos homeostáticos. Las causas y manifestaciones clínicas son menos específicas y varían mucho de una persona a otra. Por tanto, la atención de los pacientes geriátricos requiere una comprensión de los efectos del envejecimiento en la fisiología humana y una perspectiva más amplia que incorpore síndromes geriátricos, discapacidad, contextos sociales y objetivos de atención. Por ejemplo, la planeación de la atención a un paciente de edad avanzada debe considerar la gran variabilidad en la esperanza de vida entre las personas de la misma edad, que puede predicirse con mediciones sencillas y de bajo costo, como la velocidad de marcha. El cálculo de los años restantes de vida permite guiar las recomendaciones sobre las intervenciones preventivas y otras de largo plazo apropiadas; también permite delinear las discusiones sobre las alternativas terapéuticas.

DEMOGRAFÍA



(Véase también el cap. 93e) El envejecimiento de la población surgió como un fenómeno a nivel mundial por primera vez en la historia durante el último siglo. Como el envejecimiento influye en muchas facetas de la vida, hoy en día los gobiernos y las sociedades enfrentan nuevos desafíos sociales y económicos que tienen impacto en la atención a la salud y en las responsabilidades de la familia y la comunidad.

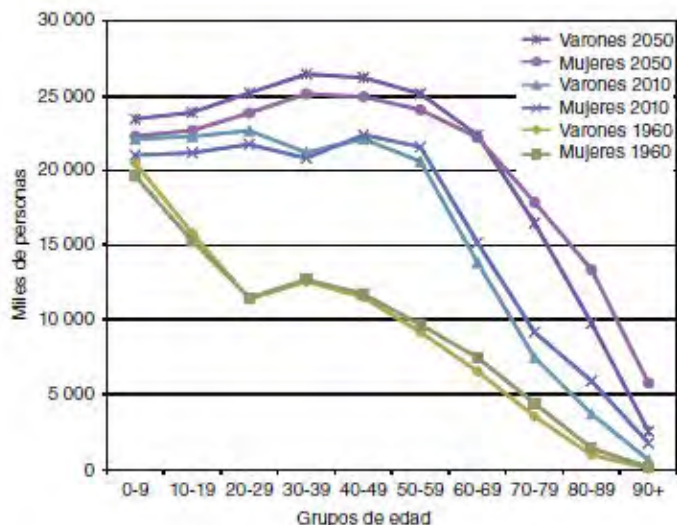


FIGURA 11-1. Cambio en la estructura de la población estadounidense entre 1960 y 2050. (Tomado de *United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision*, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf)

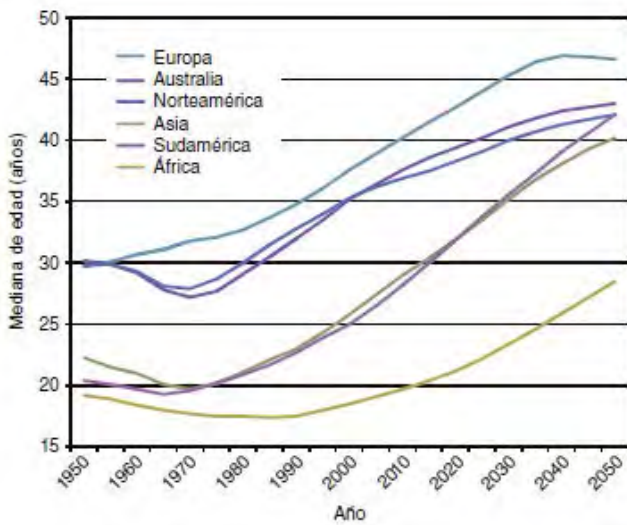


FIGURA 11-2. Envejecimiento de la población en distintas regiones geográficas. (Tomado de United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf)

La **figura 11-1** resalta los cambios recientes y previstos en la estructura poblacional de Estados Unidos. El número total de niños se ha mantenido relativamente estable, pero el crecimiento exponencial se ha producido en las poblaciones de mayor edad. El crecimiento porcentual es más rápido entre los viejos de mayor edad. Por ejemplo, el grupo de 80 a 89 años de edad aumentó a más del triple entre 1960 y 2010, y crecerá casi 10 veces entre 1960 y 2050. Las mujeres ya sobreviven a los varones por muchos años y se espera que la discrepancia en la longevidad aumente aún más en el futuro.

El envejecimiento de la población ocurre a distintos ritmos en diversas regiones del mundo. En el último siglo, Europa, Australia y Norteamérica han tenido las poblaciones con mayor proporción de ancianos, pero Asia y Sudamérica envejecen con rapidez, con una estructura poblacional que se parecerá a los países “más viejos” hacia el año 2050 (**fig. 11-2**). Entre los ancianos, aquellos de mayor edad (los que tienen ≥ 80 años) representan el segmento con crecimiento más rápido de la población (**fig. 11-3**) y se anticipa que el ritmo de envejecimiento se acelere en la mayoría de los países durante los próximos 50 años. No hay evidencia de que la velocidad de envejecimiento poblacional disminuya.

ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL Y SALUD

La prevalencia de muchas enfermedades crónicas aumenta con la edad. No es inusual que los ancianos tengan más enfermedades de este tipo

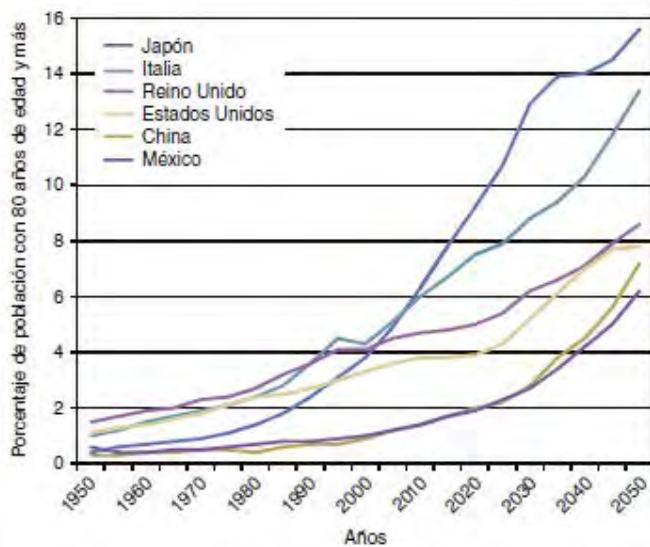


FIGURA 11-3. Porcentaje de la población >80 años de edad de 1950 a 2050 en distintas naciones representativas. La velocidad del envejecimiento de la población se acelera. (Tomado de United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf)

(**fig. 11-4**), aunque algunos parecen más susceptibles a problemas concurrentes en comparación de otros. Los problemas funcionales que implican dificultad o necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas (ADL, *activities of daily living*) básicas (**cuadro 11-1**) se incrementan con la edad y son más frecuentes en mujeres. En las últimas décadas, disminuyó la prevalencia de la discapacidad específica por edad, sobre todo entre los más viejos. Las tasas calculadas se muestran en la **figura 11-5** como el porcentaje de personas que refirieron dificultad considerable o necesidad de ayuda para bañarse, pero los datos sobre otras actividades cotidianas muestran tendencias similares. Aunque la prevalencia específica por edad de discapacidad va en descenso, la magnitud del declive es pequeña, en comparación con el efecto abrumador del envejecimiento de la población. Por tanto, el número de personas con discapacidad en Estados Unidos y otros países crece con rapidez. Las tasas de alteraciones cognitivas, como problemas con la memoria, también aumentan con el envejecimiento (**fig. 11-6**). La enfermedad crónica y la discapacidad generan un aumento del uso de los recursos de atención a la salud. Los gastos en atención a la salud se incrementan con la edad, se elevan más con la discapacidad y alcanzan su mayor nivel en el último año de vida. Sin embargo, las nuevas tecnologías médicas y los fármacos costosos tienen mayores influencias en los costos de salud que el mero envejecimiento de la población. La mayor parte de la atención a los ancianos la brindan los médicos generales y los internistas con poco entrenamiento específico en medicina geriátrica.

EFFECTOS SISTÉMICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Las consecuencias sistémicas del envejecimiento son extensas, pero pueden agruparse en cuatro procesos principales (**fig. 11-7**): 1) composición corporal; 2) equilibrio entre disponibilidad y demanda de energía; 3) redes de señalización que mantienen la homeostasis, y 4) neurodegeneración. Cada dominio puede valorarse con pruebas clínicas sistemáticas, aunque también existen técnicas de investigación más detalladas (**cuadro 11-2**).

Composición corporal Los cambios profundos en la composición corporal pueden ser el efecto más evidente e inevitable del envejecimiento (**fig. 11-8**). A lo largo de la vida, el peso corporal tiende a aumentar en la infancia, pubertad y adultez hasta la edad madura. El peso tiende a disminuir en los varones entre los 65 y 70 años, y esto ocurre un poco más tarde en las mujeres. La masa corporal magra, compuesta sobre todo por músculo y vísceras, disminuye de forma constante después del tercer decenio de edad. En el músculo, esta atrofia es mayor en las fibras de contracción rápida que en las de contracción lenta. Se desconoce el origen de este cambio, pero varias líneas de evidencia sugieren la probabilidad de que la pérdida progresiva de las neuronas motoras tenga una función sustancial. La masa adiposa tiende a aumentar en la madurez y luego disminuye en la edad avanzada, un reflejo de los cambios en el peso. La circunferencia abdominal continúa en aumento durante toda la vida, un patrón sugestivo de que la acumulación de grasa visceral, causante de la mayoría de las consecuencias patológicas de la obesidad, es continua. En algunas personas, la grasa también se acumula dentro del músculo, lo que afecta su calidad y función. Con la edad, el tejido fibroconjuntivo tiende a aumentar en muchos sistemas orgánicos. En el músculo, la acumulación de este tejido también afecta la calidad y la función musculares. En conjunto, la pérdida de masa y la calidad del músculo reducen la fuerza muscular, que al final impacta en la capacidad funcional y la movilidad. La fuerza muscular disminuye con la edad y no sólo afecta el estado funcional, también es un factor pronóstico importante independiente de la mortalidad (**fig. 11-9**). El hueso experimenta una desmineralización progresiva y modificación estructural, lo que reduce la fuerza ósea; esto eleva el riesgo de fracturas. Las diferencias sexuales en los efectos del envejecimiento en la masa ósea se deben a las discrepancias genéricas de la masa ósea máxima y a los efectos de las hormonas gonadales en el hueso. En general, en comparación con los varones, las mujeres tienden a perder masa ósea a edad más temprana y llegan con más rapidez al límite de fortaleza ósea baja que incrementa el riesgo de fractura.

Todos estos cambios en la composición corporal pueden atribuirse a la pérdida de vínculos entre la síntesis, degradación y reparación que remodelan los tejidos. Tales cambios en la composición corporal no sólo dependen del envejecimiento y la enfermedad, también de factores del estilo de vida, como la actividad física y la dieta. La composición corporal puede calcularse en la práctica clínica con base en el peso, talla, índice de masa corporal (peso en kg dividido entre talla en m^2) y perímetro abdominal, o en forma más precisa con absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*), tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic reso-*

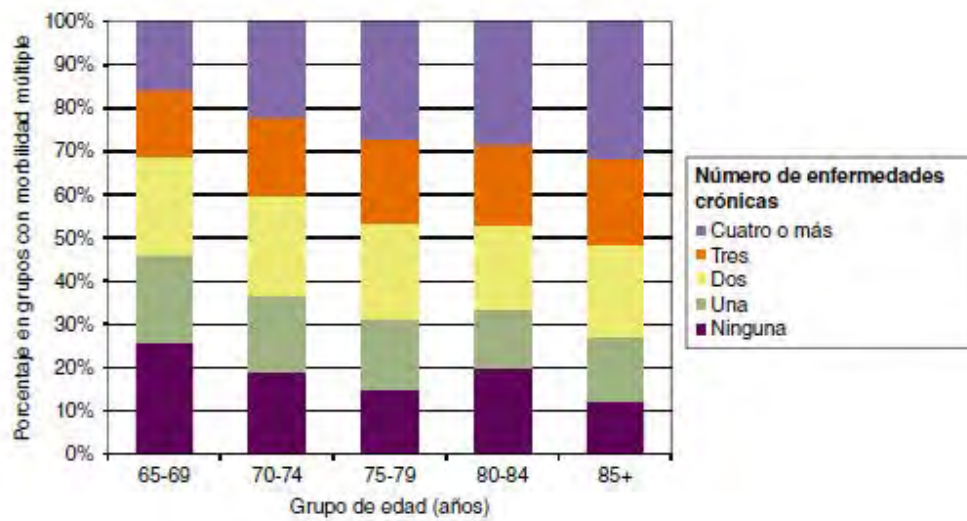


FIGURA 11-4. Prevalencia de morbilidad múltiple por grupo de edad en personas ≥ 65 años y más que viven en Estados Unidos y se inscribieron en Medicare partes A y B en 1999. (Tomado a partir de Wolff et al.: Arch Intern Med 162:2269, 2002.)

CUADRO 11-1 Actividades básicas de la vida diaria

Actividades cotidianas: tareas de cuidado personal

- Higiene personal
- Colocación y retiro de ropa
- Alimentación
- Traslado de la cama a una silla y de regreso
- Control voluntario de la evacuación urinaria e intestinal
- Uso del inodoro
- Desplazamiento por el entorno (a diferencia del confinamiento en cama)

Actividades instrumentales cotidianas. No son necesarias para el funcionamiento fundamental, pero permiten al individuo vivir de manera independiente en una comunidad

- Realizar trabajo doméstico ligero
- Preparación de comidas
- Toma de medicamentos
- Hacer compras de alimentos y ropa
- Uso del teléfono
- Administración de dinero
- Uso de tecnología^a

^a Con el reconocimiento de que las personas de edad avanzada quizá no tengan muchos conocimientos tecnológicos, ya que no tuvieron una exposición intensa a la tecnología durante su vida.

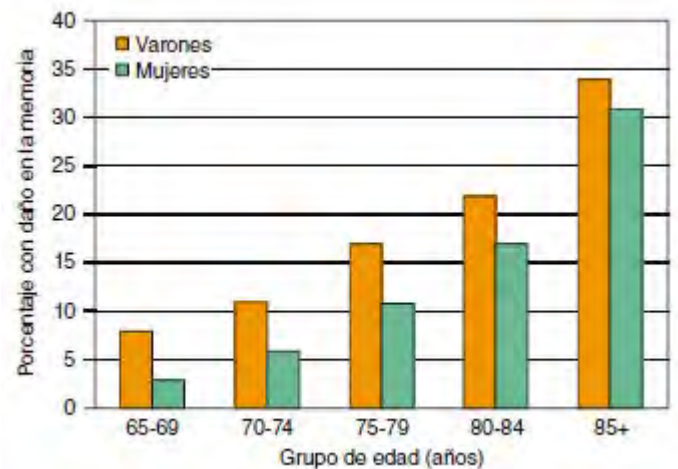


FIGURA 11-6. Tasas de daño de la memoria en distintos grupos de edad. La definición de "daño moderado o grave a la memoria" es de cuatro o menos palabras recordadas de 20. (Fuente: Health and Retirement Survey. Acceso el 15 de noviembre, 2013 en http://aoa.gov/agingstatsdotnet/Main_Site/Data/2000_Documents/healthstatus.aspx)

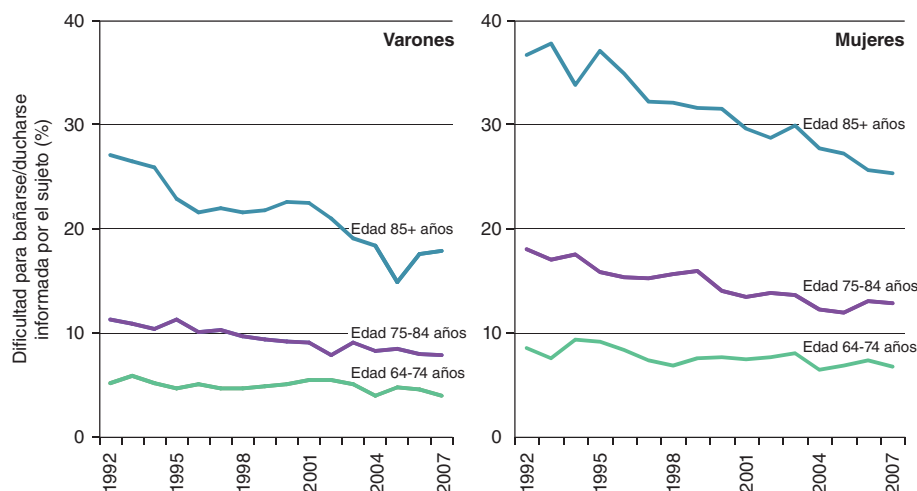


FIGURA 11-5. Prevalencia informada por el sujeto mismo de discapacidad (dificultad grave) para bañarse/ducharse entre 1992 y 2007, según edad y sexo. (Tomado a partir de Medicare Current Beneficiary Survey 1992-2007.)

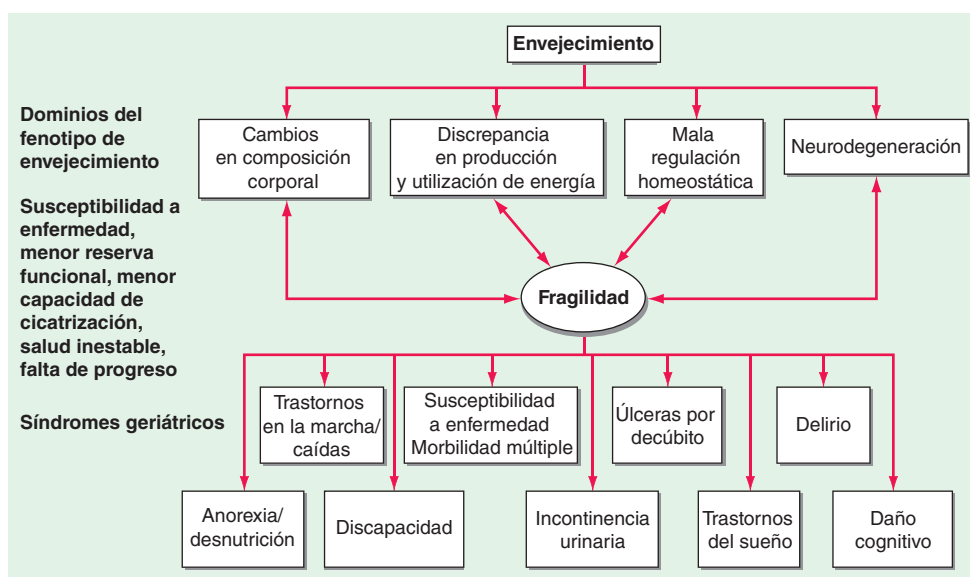


FIGURA 11-7. Un modelo unificador de envejecimiento, fragilidad y los síndromes geriátricos.

nance imaging). En varones y mujeres sanos pertenecientes al tercer decenio de vida, la masa corporal magra promedio representa 85% del peso corporal y casi 50% de la masa magra está representada por el músculo esquelético. Con el envejecimiento, tanto el porcentaje de masa magra como el porcentaje representado por el músculo disminuyen con rapidez; estos cambios tienen consecuencias importantes para la salud y la función.

Equilibrio entre disponibilidad y demanda de energía La liberación de fosfato a partir de ATP aporta a la célula la energía que necesita para vivir. Sin embargo, la reserva de ATP sólo es suficiente para 6 s; por tanto, el ATP se sintetiza de forma constante. Aunque la síntesis de ATP nuevo puede hacerse durante la glucólisis anaeróbica, la mayor parte de la energía usada por el cuerpo se genera mediante el metabolismo aeróbico. Por tanto, el consumo energético casi siempre se calcula de forma indirecta con base en el consumo de oxígeno (calorimetría indirecta). En la actualidad no hay

un método que mida el “acondicionamiento físico” real, que es la energía máxima que puede generar un organismo por periodos prolongados. Por tanto, el acondicionamiento se calcula de forma indirecta a partir del consumo de oxígeno ($MV_{O_2 \text{ máx}}$), a menudo durante una prueba en una banda sin fin. Los estudios longitudinales muestran que la $MV_{O_2 \text{ máx}}$ disminuye en forma progresiva con el envejecimiento (fig. 11-10), y la velocidad del declive aumenta en personas sedentarias y las que padecen enfermedades crónicas.

Un alto porcentaje de la energía se consume en la “tasa metabólica en reposo” (RMR, *resting metabolic rate*), que es la cantidad de energía gastada en reposo en un ambiente de temperatura neutral y en estado posterior a la absorción de nutrientes. En personas saludables, la RMR disminuye con el envejecimiento, y tal descenso sólo se explica de manera parcial por el decremento paralelo de la actividad tisular altamente metabólica que conforma la masa corporal magra (fig. 11-11). Sin embargo, las personas

CUADRO 11-2 Ejemplo de valoración de los cuatro dominios del fenotipo de la vejez

Método de valoración	Composición corporal	Energía	Regulación homeostática	Neurodegeneración
Informe personal		Cuestionarios resueltos por el sujeto, investigación sobre actividad física, sensación de fatiga o agotamiento, tolerancia al ejercicio		
Exploración física	Pruebas de fuerza muscular (isométricas e isoquinéticas) Antropometría (peso, talla, BMI, cintura, perímetro de brazo y pierna, pliegues cutáneos)	Pruebas basadas en desempeño de la función física		Valoración objetiva de la marcha, equilibrio, tiempo de reacción, coordinación Examen neurológico estándar, incluida valoración cognitiva global ^a
Valores de laboratorio	Biomarcadores (creatinuria en 24 h o 3-metil-histidina)		Biomarcadores nutricionales (p. ej., vitaminas, antioxidantes) Concentraciones basales de biomarcadores y de hormonas Marcadores inflamatorios (p. ej., ESR, CRP, IL-6, TNF- α)	
Estudios de imágenes	CT y MRI, DEXA	Espectroscopia por resonancia magnética		MRI, fMRI, PET y otras técnicas de imágenes dinámicas
Otros	Pesaje hidrostático	Tasa metabólica en reposo Prueba de consumo de oxígeno durante la marcha en banda sin fin Mediciones objetivas de actividad física (acelerómetros, agua con marca doble)	Respuesta al estrés Respuesta a pruebas de provocación, como la de tolerancia a la glucosa oral, prueba de dexametasona y otras	Potenciales evocados Electroneurografía y electromiografía

^a Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment.

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; CRP, proteína C reactiva; DEXA, absorciometría radiográfica con doble energía; ESR, velocidad de eritrosedimentación; fMRI, MRI funcional; IL-6, interleucina 6; PET, tomografía por emisión de positrones; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

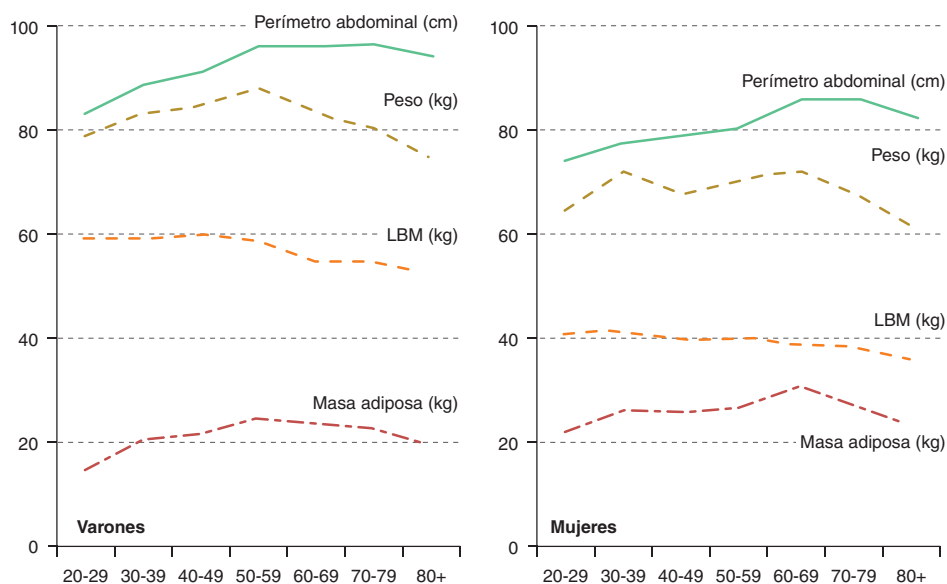


FIGURA 11-8. Cambios longitudinales en el peso, composición corporal y perímetro abdominal durante la vida calculada en 1167 participantes del Baltimore Longitudinal Study of Aging. Masa corporal magra (LBM, lean body mass) y masa adiposa calculadas con DEXA. [Fuente: *The Baltimore Longitudinal Study of Aging 2010* (datos no publicados).]

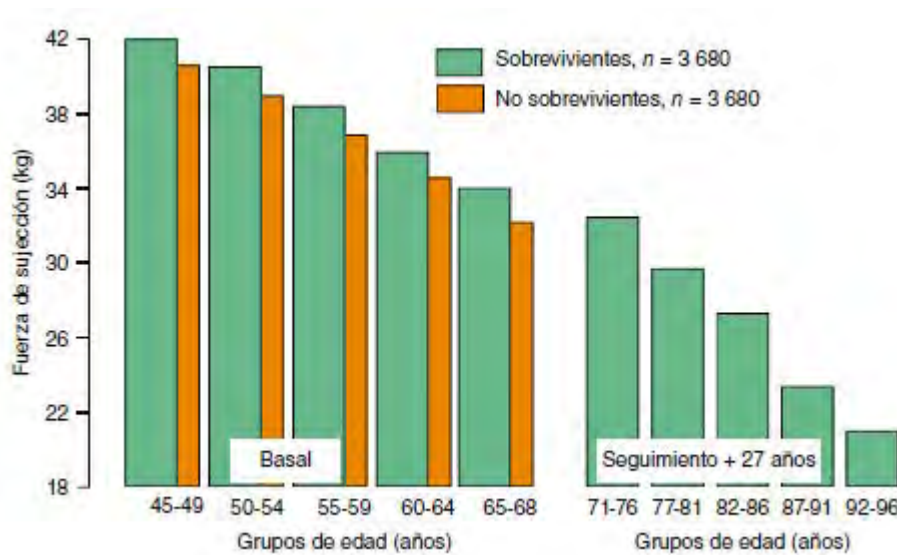


FIGURA 11-9. Diferencias transversales y cambios longitudinales en la fuerza muscular durante seguimiento por 27 años. Nótese que los sujetos que murieron durante el seguimiento tenían menor fuerza muscular inicial. (Tomada a partir de Rantanen et al.: *J Appl Physiol* 85:2047, 1998.)

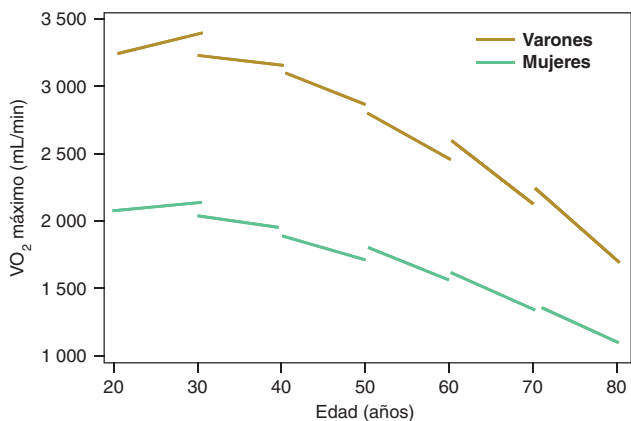


FIGURA 11-10. Cambios longitudinales en la capacidad aeróbica en participantes del Baltimore Longitudinal Study of Aging. (Tomado a partir de J.L. Fleck: *Circulation* 112:674, 2005.)

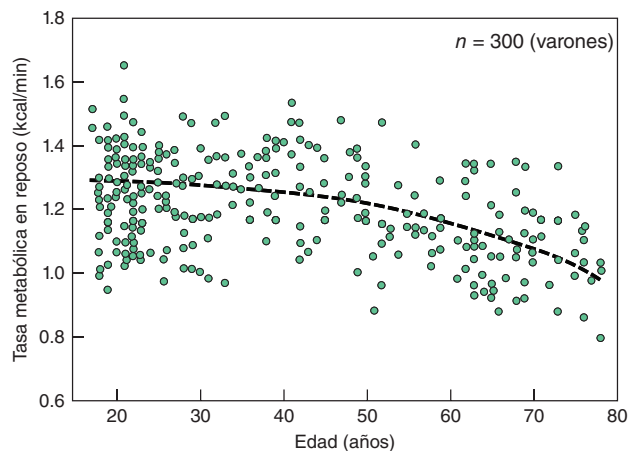


FIGURA 11-11. Cambios en la tasa metabólica en reposo con el envejecimiento. (Datos no publicados del Baltimore Longitudinal Study of Aging.)

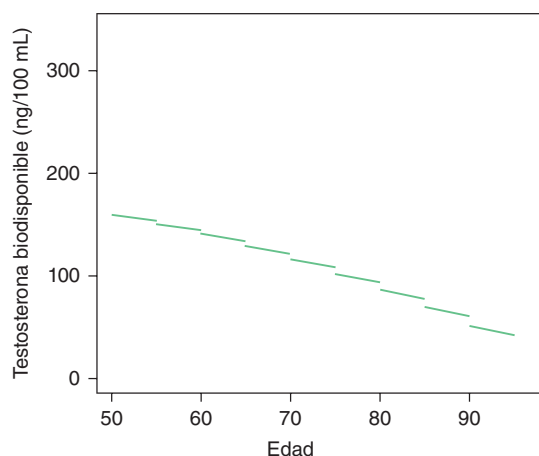


FIGURA 11-12. Trayectoria longitudinal de la concentración plasmática de testosterona biodisponible en el *Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)*. La gráfica se basa en 584 varones de 50 años o más, con un total de 1 455 datos puntuales. El seguimiento promedio de cada sujeto fue de 3.2 años. (Figura creada con datos no publicados del BLSA.)

con homeostasis inestable a causa de enfermedad requieren energía adicional para los mecanismos compensatorios. En realidad, los estudios observacionales demostraron 1) que las personas de edad avanzada con estado de salud deficiente y morbilidad sustancial tienen RMR más alta que los sujetos sanos de su misma edad y sexo; y 2) que la RMR alta es un factor de riesgo independiente de mortalidad y puede contribuir a la pérdida de peso que a menudo acompaña a la enfermedad grave. Por último, por razones que aún no se aclaran del todo pero que incluyen los cambios en las características biomecánicas del movimiento, la edad avanzada, la enfermedad y el daño físico aumentan el costo energético de actividades como caminar. En general, los ancianos con múltiples enfermedades crónicas tienen un bajo nivel de energía disponible y necesitan más energía, tanto en reposo como durante la actividad física. Por tal razón, es probable que los ancianos enfermos consuman toda su energía disponible en las actividades más básicas de la vida diaria, lo que genera fatiga y limitación a una existencia sedentaria. El estado energético puede valorarse en la clínica mediante preguntas simples sobre el nivel de fatiga que percibe el paciente durante las actividades diarias, como caminar o vestirse. La capacidad energética se valora en forma más precisa mediante la tolerancia al ejercicio en una prueba de marcha o en una banda sin fin acoplada con espirometría.

Las principales vías de señalización que controlan la homeostasis incluyen hormonas, mediadores inflamatorios y antioxidantes; el envejecimiento tiene un efecto profundo en todos. Las concentraciones de hormonas sexuales, como la testosterona en varones (fig. 11-12) y el estrógeno en mujeres, disminuyen con la edad, mientras que otras hormonas pueden cambiar de modo más sutil (cuadro 11-3). La mayor parte de los ancianos, incluso los sanos y funcionales, tienden a desarrollar un estado que favorece una inflamación ligera, caracterizado por concentraciones altas de marcadores proinflamatorios, como interleucina (IL)-6 y proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) (fig. 11-13). También se cree que el envejecimiento se acompaña de aumento en el daño por estrés oxidativo, ya sea por aumento en la síntesis de especies de oxígeno reactivas o porque los amortiguadores antioxidantes son menos efectivos. Como las hormonas, marcadores inflamatorios y antioxidantes están integrados en redes complejas, las concentraciones de biomarcadores individuales podrían reflejar la adaptación dentro de los ciclos de retroalimentación homeostática, en lugar de factores causales verdaderos. Por tanto, la estrategia terapéutica del remplazo de una sola molécula podría ser ineficaz, incluso contraproducente. La presencia de tales redes de señalización y ciclos de retroalimentación podría ayudar a explicar por qué el “tratamiento de restitución” de una sola hormona ha mostrado poco beneficio en problemas del envejecimiento. En la actualidad, el centro de la investigación en esta área se encuentra en la regulación hormonal múltiple anómala. Por ejemplo, considerados de manera

CUADRO 11-3 Hormonas que disminuyen, permanecen estables o aumentan con el envejecimiento

Disminuyen	Sin cambio	Aumentan
Hormona del crecimiento	Prolactina	Colecistocina
Hormona luteinizante (varones)	Tirotropina	Hormona luteinizante (mujeres)
Factor de crecimiento-1 similar a insulina	Hormonas tiroideas	Hormona foliculoestimulante
Testosterona	Adrenalina	Cortisol
Estradiol	Péptido-1 similar a glucagon	Prolactina
Dehidroepiandrosterona	Polipéptido inhibidor gástrico	Noradrenalina
Pregnenolona		Insulina
25(OH) vitamina D		Hormona paratiroidea
Aldosterona		
Péptido intestinal vasoactivo		
Melatonina		

individual los niveles de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) no predicen la mortalidad, pero combinados tienen un valor predictivo elevado de longevidad. Este efecto combinado alcanza una importancia particular en caso de insuficiencia cardiaca congestiva. De igual manera, varios micronutrientes, como las vitaminas (sobre todo la vitamina D), minerales (selenio y magnesio) y antioxidantes (vitaminas D y E), también regulan algunos aspectos del metabolismo. Las concentraciones bajas de estos oligoelementos se relacionan con envejecimiento acelerado y riesgo alto de resultados secundarios. Sin embargo, salvo por la vitamina D, no hay evidencia clara sugestiva de que la complementación tenga efectos positivos en la salud. Por desgracia, no existen criterios estándar que permitan detectar y cuantificar la mala regulación homeostática.

Neurodegeneración Antes se pensaba que la reproducción de las neuronas terminaba poco después del nacimiento y que su número disminuía durante toda la vida. Sin embargo, los resultados de modelos animales e incluso algunos estudios en humanos sugieren que la neurogénesis en el hipocampo continúa en niveles bajos durante toda la vida. La atrofia cerebral ocurre con el envejecimiento después de los 60 años. La atrofia avanza a distinta velocidad en diferentes partes del cerebro (fig. 11-14) y a menudo se acompaña de una respuesta inflamatoria y activación de la microglia. La atrofia cerebral relacionada con el envejecimiento podría contribuir al declive de las funciones cognitivas y motoras observadas con el paso de los años. La atrofia también puede ser un factor de algunas enfermedades cerebrales que se desarrollan con el envejecimiento, como la deficiencia cognitiva leve (MCI, *mild cognitive impairment*), en el que las personas presentan alteraciones leves, pero detectables, en pruebas cognitivas, pero no discapacidad grave en las actividades diarias. En la MCI, la atrofia predomina en la corteza prefrontal y el hipocampo, pero tales datos son ines-

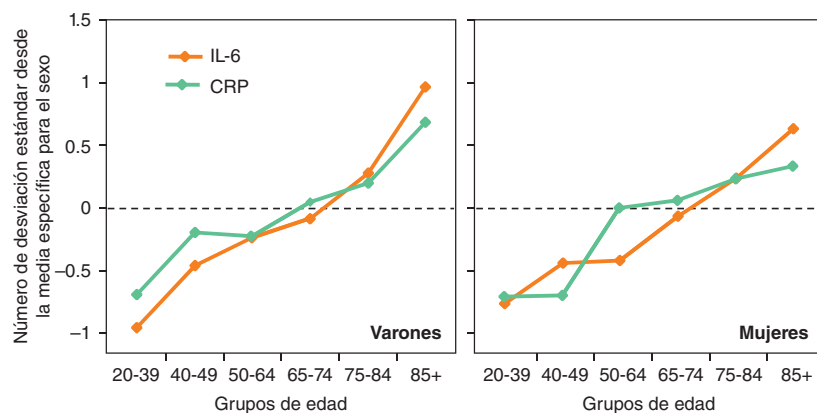


FIGURA 11-13. Cambio en la IL-6 y proteína C reactiva con el envejecimiento. Los valores se expresan como calificaciones Z para hacerlas comparables. (Tomado a partir del Ferrucci et al.: *Blood* 105:2294, 2005.)

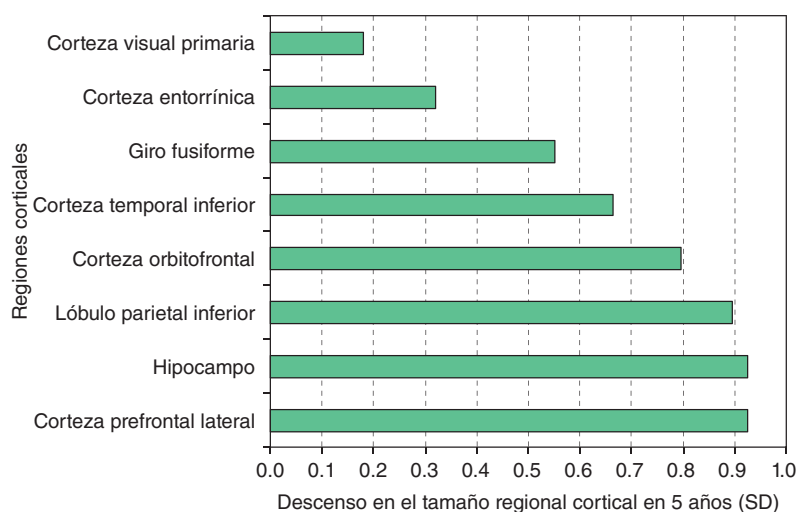


FIGURA 11-14. Declive durante cinco años en los volúmenes medios medidos en unidades de desviación estándar (*d* de Cohen) de distintas regiones cerebrales. La corteza visual primaria muestra la reducción promedio más pequeña y las cortezas prefrontal y parietal inferior, así como el hipocampo, mostraron la mayor reducción promedio. (Tomado a partir de N Raz et al.: *Ann N Y Acad Sci* 1097:84, 2007.)

pecíficos y se desconoce su utilidad diagnóstica (fig. 11-15). Existen otros cambios neurofisiológicos cerebrales con el envejecimiento que podrían contribuir al deterioro cognitivo. Los estudios con imágenes funcionales muestran que algunos pacientes geriátricos tienen una coordinación disminuida entre las regiones cerebrales encargadas de las funciones cognitivas de mayor orden, y esta coordinación reducida se relaciona con un desempeño cognitivo deficiente. En los individuos jóvenes sanos, la actividad cerebral relacionada con las funciones cognitivas de ejecución (p. ej., solución de problemas, toma de decisiones) está muy bien localizada, mientras que en los ancianos sanos el patrón de activación cortical es más difuso. La patología cerebral siempre se ha relacionado con enfermedades específicas; las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares se consideran los rasgos patológicos distintivos de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estos marcadores patológicos se han encontrado en la autopsia de muchos ancianos que tenían cognición normal, según se ha valorado en pruebas extensas en el año anterior a la muerte.

Consideradas en conjunto, las tendencias de los cambios cerebrales por el envejecimiento sugieren que algunas manifestaciones neurofisiológicas son adaptaciones compensadoras, no contribuyentes primarios a los deterioros vinculados con la edad. Como el cerebro tiene capacidad para reorganización y compensación, es probable que no haya evidencia clínica de la neurodegeneración extensa. Por tanto, se necesitan pruebas cuidadosas para la detección pronta. En la exploración clínica, los cambios corticales y subcorticales se reflejan con la elevada prevalencia de signos neurológicos “blandos” e inespecíficos, a menudo con marcha lenta e inestable, equilibrio deficiente y tiempos deficientes de reacción. Tales cambios del movimiento pueden descubrirse mejor con “tareas dobles”, en las que se realiza al mismo tiempo una tarea cognitiva y una motora. En una versión sencilla de una tarea doble, el que un paciente geriátrico deba detener la marcha para hablar predice un mayor riesgo de caídas. El desempeño deficiente de tareas dobles se interpreta como marcador de capacidad general reducida para el procesamiento central, por lo que los procesos simultáneos están más restringidos. Además del cerebro, la médula espinal también experimenta cambios después de los 60 años que incluyen reducción en el número de neuronas motoras y daño a la mielina. Las neuronas motoras que sobreviven compensan mediante un incremento en la complejidad de sus ramificaciones y en la cantidad de unidades motoras a las que sirven. Conforme dichas unidades motoras se vuelven más grandes, disminuyen en cantidad a una velocidad aproximada de 1% por año, a partir de la tercera década de edad. Estas unidades motoras más grandes contribuyen a

las reducciones en el control motor fino y la destreza manual. El envejecimiento también causa cambios en el sistema nervioso autónomo, lo que afecta las funciones cardiovascular y esplácnica.

Cambios en el sistema coexistentes unos con otros • EL FENOTIPO DEL ENVEJECIMIENTO: LA VÍA FINAL COMÚN DE ESTA INTERACCIÓN Aunque los cambios sistémicos vinculados con la edad se describen de forma individual, ocurren en paralelo y se afectan unos a otros a través de muchos ciclos de asas de retroalimentación positiva y negativa. Algunas interacciones sistémicas se comprenden bien, mientras que otras son objeto de investigación. Por ejemplo, la composición corporal interactúa con el equilibrio energético y las vías de señalización. La masa corporal magra mayor incrementa el consumo de energía, lo que mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los carbohidratos. La masa adiposa más elevada, sobre todo la visceral, es la causa del síndrome metabólico y se relaciona con concentraciones bajas de testosterona, altas de globulina para unión con hormonas sexuales, y altas de marcadores proinflamatorios, como la proteína C reactiva y la IL-6. La señalización alterada puede influir en la neurodegeneración; la resistencia a la insulina y las adipocinas como la leptina y adiponectina se relacionan con declive de la función cognitiva. Un estado de inflamación, las concentraciones bajas de testosterona e IGF-1, combinados con la pérdida de neuronas motoras y disfunción de la unidad motora se vinculan con el

deterioro acelerado de la masa y fuerza musculares. El envejecimiento también afecta la coordinación entre sistemas. En condiciones normales, el hipotálamo actúa como el regulador central del metabolismo y el uso de energía, y coordina las respuestas fisiológicas del organismo completo mediante señales hormonales; los cambios hipotalámicos por el envejecimiento alteran este control. El sistema nervioso central (SNC) controla además la actividad simpática y parasimpática, por lo que su degeneración por el envejecimiento podría tener algunas implicaciones en la función autónoma.

El fenotipo resultante del proceso de envejecimiento se caracteriza por mayor susceptibilidad a las enfermedades, riesgo alto de múltiples enfermedades coexistentes, respuesta alterada al estrés (incluida capacidad limitada para curarse o recuperarse de un trastorno agudo), surgimiento de “síndromes geriátricos” (caracterizados por manifestaciones clínicas estereotipadas pero de origen multifactorial), respuesta alterada al tratamiento, riesgo alto de discapacidad y pérdida de la autonomía personal con todas sus consecuencias psicológicas y sociales. Además, estos procesos clave del envejecimiento podrían interferir con la fisiopatología típica de enfermedades específicas, lo que altera el cuadro clínico esperado y confunde el diagnóstico. De manera clínica, es posible que los pacientes presenten problemas evidentes en sólo uno de estos dominios, pero como los sistemas interactúan, es preciso valorar los cuatro dominios y considerar posibles objetivos terapéuticos. Cuando los individuos se presentan con problemas obvios en varios aparatos y sistemas a causa del envejecimiento, tienden a mostrar un grado extremo de susceptibilidad y pérdida de resistencia, un trastorno que en conjunto se conoce como *fragilidad*.

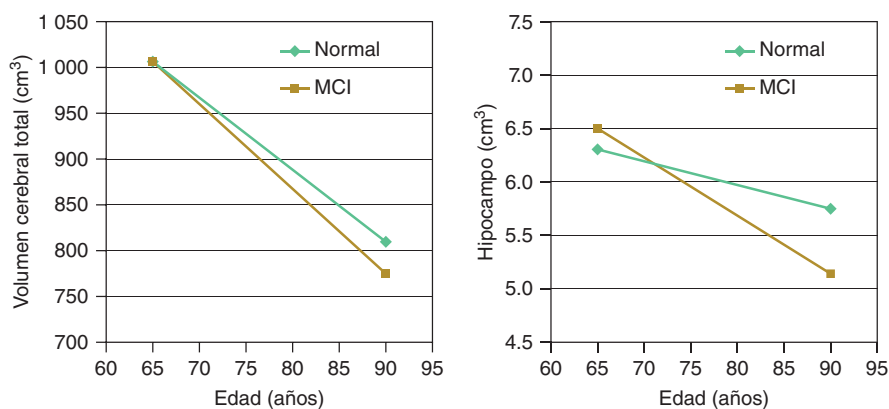


FIGURA 11-15. Cambios longitudinales en los volúmenes cerebrales regionales en el envejecimiento normal y el MCI. (Tomado a partir de Driscoll et al.: *Neurology* 72:1906, 2009.)

BASES BIOLÓGICAS DE LOS DOMINIOS DEL FENOTIPO DE LA VEJEZ Los cambios que ocurren con el envejecimiento abarcan múltiples sistemas fisiológicos. Aunque a menudo se describen aislados, es probable que se atribuyan a la disfunción progresiva de un solo mecanismo que afecta alguna actividad fundamental de mantenimiento en la fisiología celular. Un objetivo importante de la investigación futura es conectar el fenotipo de la vejez en los humanos con las teorías del envejecimiento que se han desarrollado a partir de estudios celulares o en modelos animales. Si las principales teorías del envejecimiento pudieran transferirse a valoraciones factibles en los humanos, sería posible probar la hipótesis de que algunos de estos procesos se relacionan con todos los dominios del fenotipo de la vejez, más que con la edad cronológica. La revisión de las teorías biológicas (características) del envejecimiento proporciona una excelente plantilla para una hipótesis de trabajo que, al menos en teoría, pudiera valorarse en estudios longitudinales. Los mecanismos prospectos del envejecimiento en los mamíferos incluyen inestabilidad genómica, desgaste de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, percepción nutricional mal regulada, disfunción mitocondrial, senectud celular, agotamiento de células primordiales y alteración de la comunicación intercelular.

Fragilidad La fragilidad se ha descrito como un síndrome fisiológico caracterizado por reducción de la reserva y menor resistencia a los factores estresantes, resultado del deterioro acumulado en múltiples sistemas fisiológicos, lo que causa vulnerabilidad a resultados adversos y riesgo elevado de muerte. Una definición propuesta de “fenotipo” que tiene consistencia interna adecuada y gran validez predictiva es la que incluye pérdida de peso, fatiga, fuerza de prensión disminuida, actividad física reducida y marcha lenta. Esta definición se ha usado en muchos estudios clínicos y epidemiológicos. Un método alternativo, el índice de fragilidad, valora la carga fisiológica y funcional acumulativa. Cuando se combina con una valoración clínica estructurada (la *Comprehensive Geriatric Assessment*), el índice de fragilidad puede aplicarse en instituciones clínicas y tiene un bajo índice de datos faltantes; predice la supervivencia en ancianos que permanecen en la comunidad, así como la supervivencia, duración de la estancia y sitio al que irán estos pacientes cuando salgan de instituciones de atención crítica. Cualquiera que sea la definición, mucha bibliografía muestra que los ancianos considerados frágiles según cualquier definición tienen cambios evidentes en los mismos cuatro procesos: composición corporal, regulación homeostática anómala, falta de energía y neurodegeneración, todas características del fenotipo de la vejez. Un caso clínico típico sería una anciana con obesidad sarcopénica caracterizada por aumento de la grasa corporal y disminución del músculo (cambios en la composición corporal); tolerancia muy baja al ejercicio y fatiga extrema (falla energética); concentraciones altas de insulina, bajas de IGF-1; consumo inadecuado de calorías; concentraciones bajas de vitamina D, vitamina E y carotenoides (regulación anómala de señales), y problemas de la memoria, marcha lenta y equilibrio precario (neurodegeneración). Es probable que esta mujer tenga todas las manifestaciones de la fragilidad, incluido el riesgo elevado de varias enfermedades, discapacidad, incontinencia urinaria, caídas, delirio, depresión y otros síndromes geriátricos. Se puede anticipar que el proceso biológico subyacente a una “teoría de envejecimiento” particular se encuentre más avanzado en esta mujer de lo esperado para su edad cronológica.

Un objetivo de la investigación futura en la medicina geriátrica con alto potencial para alcanzar una aplicación clínica es demostrar que la paciente hipotética descrita antes tiene una edad biológica más avanzada, según biomarcadores consistentes del envejecimiento biológico, de lo que se estimaría sólo con base en la edad cronológica. El concepto de la fragilidad con base en los cuatro procesos subyacentes deriva de evidencia acumulada y reconoce la heterogeneidad y naturaleza dinámica del fenotipo del envejecimiento. Éste es universal, pero avanza a ritmos muy distintos, el surgimiento del fenotipo de vejez ocurre en formas muy diversas. Por tanto, la pregunta no es si un paciente anciano es frágil, sino si la gravedad de la fragilidad rebasa el límite de la relevancia clínica y conductual. La comprensión de la fragilidad a través de la perspectiva de los cuatro procesos subyacentes interactivos también proporciona una interfase que, como el envejecimiento mismo, afecta al fenotipo de la vejez. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva se relaciona con baja disponibilidad energética, múltiples trastornos hormonales y un estado que favorece la inflamación, lo que contribuye mucho a la gravedad de la fragilidad. La enfermedad de Parkinson es un ejemplo de neurodegeneración que en estado avanzado, afecta la composición corporal, el metabolismo energético y las señalizaciones homeostáticas; conducente todo a un síndrome muy parecido a la fragilidad. La diabetes tiene una importancia particular para el envejeci-

miento y la fragilidad porque altera la composición corporal, el metabolismo energético, la regulación anómala de la homeostasis y la integridad neuronal. Por consiguiente, varios estudios encontraron que la diabetes tipo 2 es un fuerte factor de riesgo para la fragilidad y para muchas de sus consecuencias. Como la enfermedad y el envejecimiento interactúan, el tratamiento apropiado y cuidadoso de la enfermedad es crucial para evitar o reducir la fragilidad.

CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS DE ENVEJECIMIENTO, EL FENOTIPO DE LA VEJEZ Y LA FRAGILIDAD

No obstante que la fisiopatología de la fragilidad aún está en proceso de aclararse, sus consecuencias se han caracterizado bien en estudios prospectivos. Existen cuatro consecuencias principales para la práctica clínica: 1) respuesta homeostática incompleta o ineficaz ante el estrés; 2) múltiples enfermedades coexistentes (morbilidad múltiple) y polifarmacia; 3) discapacidad física, y 4) los llamados síndromes geriátricos. A continuación se presenta una descripción breve de cada uno.

Baja resistencia al estrés La fragilidad puede considerarse la pérdida progresiva de múltiples actividades fisiológicas. En una etapa inicial y en ausencia de estrés, los ancianos con fragilidad ligera pueden parecer normales. Sin embargo, tienen menor capacidad para enfrentar algunos desafíos, como enfermedades agudas, traumatismos, procedimientos quirúrgicos o quimioterapia. La enfermedad aguda que obliga a la hospitalización, se relaciona con desnutrición e inactividad, que a veces pueden ser de tal magnitud que la masa muscular residual no cumple el requerimiento mínimo para caminar. Incluso cuando se restituye la nutrición, a veces las reservas energéticas son insuficientes para recuperar la masa muscular. Los ancianos son menos aptos para tolerar las infecciones, en parte porque tienen menor capacidad para establecer una respuesta inflamatoria ante la exposición a vacunas o infecciones; por tanto, es más probable que las infecciones se vuelvan graves y sistémicas, con resolución más lenta. En el contexto de la tolerancia al estrés, la valoración de los aspectos de la fragilidad permite calcular la capacidad para soportar los tratamientos energéticos; responder a intervenciones dirigidas a la infección; anticipar y evitar las complicaciones de la hospitalización; y en general, para estimar el pronóstico. Por consiguiente, los planes terapéuticos pueden adaptarse para mejorar la tolerancia y la seguridad; el reposo en cama y la hospitalización deben limitarse, y las infecciones deben evitarse, anticiparse y tratarse de forma asertiva.

Morbilidad múltiple y polifarmacia La vejez se acompaña de tasas elevadas de enfermedades crónicas (fig. 11-4). Por tanto, no resulta inesperado que el porcentaje de personas afectadas por múltiples enfermedades (morbilidad múltiple) también aumente con la edad. En los ancianos frágiles, la morbilidad múltiple alcanza tasas más altas de las esperadas con base en la probabilidad combinada de los trastornos presentes. Es probable que la fragilidad y la morbilidad múltiple influyan una en la otra, por lo que las enfermedades contribuyen a la fragilidad y ésta aumenta la susceptibilidad a las mismas.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con trastornos múltiples presentan dificultades diagnósticas y terapéuticas únicas. Es probable que los criterios diagnósticos estándar no resulten útiles porque existen signos y síntomas adicionales que generan confusión. Un ejemplo típico es la coexistencia de deficiencia de hierro y vitamina B₁₂, lo que genera anemia de apariencia normocítica. La proporción entre riesgo y beneficio para muchas opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas se reduce en presencia de otras enfermedades. La planificación del tratamiento farmacológico se vuelve más compleja porque los trastornos concurrentes podrían afectar la absorción, el volumen de distribución, la unión con proteínas y en especial, la eliminación de muchos fármacos, lo que produce fluctuación de las concentraciones farmacológicas y aumenta el riesgo de administración excesiva o insuficiente. La eliminación de los fármacos se altera por los cambios renales y hepáticos del envejecimiento que podrían pasarse por alto con los exámenes habituales. Existen fórmulas para calcular la tasa de filtración glomerular en personas de edad avanzada, pero aún no es posible estimar los cambios en la excreción hepática.

A los pacientes con varias enfermedades casi siempre se les prescriben múltiples fármacos, sobre todo cuando se atienden por varios especialistas que no se comunican. El riesgo de reacciones e interacciones farmacológicas y cumplimiento deficiente crece en forma geométrica con el número de medicamentos prescritos y la gravedad de la fragilidad. Algunas reglas generales para disminuir la probabilidad de efectos farmacológicos secundarios son: 1) siempre pedir a los pacientes que traigan todos sus fármacos, incluidos los prescritos, disponibles en mostrador, complementos vitamínicos y preparaciones herbales (la “prueba de la bolsa de papel”);

2) detectar los fármacos innecesarios, los que no tienen una indicación clara deben suspenderse; 3) simplificar el régimen en términos del número de fármacos y horarios, intentar evitar los cambios frecuentes y usar regímenes con una sola dosis al día siempre que sea posible; 4) cuando sea factible, evitar fármacos costosos o no cubiertos por el seguro; 5) disminuir el número de fármacos a los esenciales y revisar siempre la posibilidad de interacción; 6) asegurar que el paciente o un cuidador disponible comprenda el régimen de administración y entregar instrucciones escritas legibles, y 7) programar revisiones periódicas de los fármacos.

Discapacidad y recuperación alterada de la discapacidad de inicio agudo La prevalencia de discapacidad para el cuidado personal y de la casa aumenta con rapidez durante el envejecimiento y tiende a ser mayor en mujeres que en varones (fig. 11-5). La función física y cognitiva de los ancianos refleja su estado de salud general y predice con más exactitud el uso de recursos de atención a la salud, internamiento en instituciones y mortalidad que cualquier otra medida biomédica conocida. Por tanto, la valoración de la función y la discapacidad, y la predicción del riesgo de discapacidad son las bases de la medicina geriátrica. Sin importar los criterios que se utilizan para definirla, la fragilidad es un factor de riesgo importante y poderoso para la discapacidad. Por dicha relación tan importante, las mediciones de la función física y la movilidad se propusieron como criterios estándar para la fragilidad. Sin embargo, esta última se desarrolla cuando el proceso de fragilidad está avanzado, después de agotarse la reserva y la compensación. En una etapa más temprana de la fragilidad, el cambio en la composición corporal, el acondicionamiento físico reducido, la pérdida de la regulación homeostática y la neurodegeneración pueden comenzar sin afectar la función diaria. A diferencia de la discapacidad en personas más jóvenes, en las que lo normal es buscar una causa dominante clara, la discapacidad en los ancianos casi siempre es multifactorial. Por lo general participan múltiples procesos alterados del envejecimiento, incluso cuando la causa desencadenante parece única. El exceso de masa adiposa, la fuerza muscular escasa, la reducción de masa corporal magra, la falta de

actividad física, la reducción de la eficiencia energética, la deficiencia nutricional, las bajas concentraciones circulantes de nutrientes antioxidantes, concentraciones altas de marcadores proinflamatorios, signos objetivos de disfunción neurológica y el daño cognitivo contribuyen a la discapacidad. La naturaleza multifactorial de la discapacidad en ancianos con fragilidad reduce la capacidad de compensación e interfiere con la recuperación funcional. Por ejemplo, una apoplejía lagunar pequeña puede ocasionar discapacidad catastrófica en un anciano ya afectado por neurodegeneración y debilidad que tiene menor capacidad para compensar. Como consecuencia, las intervenciones enfocadas en evitar y reducir la discapacidad en ancianos deben tener un doble enfoque, en la causa desencadenante y en los sistemas necesarios para la compensación. En el caso de apoplejía lagunar, las intervenciones para favorecer la función motriz incluyen prevención de apoplejía, rehabilitación del equilibrio y entrenamiento de la fuerza.

Como regla práctica, la valoración de las causas contribuyentes y el diseño de las estrategias de intervención para la discapacidad en ancianos siempre deben considerar los cuatro procesos de envejecimiento principales que contribuyen a la fragilidad. Una de las estrategias más usuales para medir la discapacidad es una modificación de la *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1980) propuesta por el *Institute of Medicine* (IOM, 1992). Esta clasificación infiere una vía causal de cuatro pasos: patología (enfermedades), daño (manifestación física de las enfermedades), limitación funcional (funciones generales, como caminar, sujetar, subir escaleras) y discapacidad (capacidad para cumplir los roles sociales en el ambiente). En la práctica, la valoración de la limitación funcional y la discapacidad se realiza mediante 1) cuestionario respondido por el sujeto acerca de la capacidad para realizar actividades básicas de cuidado personal y otras más complejas de la ADL; 2) mediciones de la función física basadas en el desempeño que valoran dominios específicos como equilibrio, marcha, destreza manual, coordinación, flexibilidad y resistencia. El **cuadro 11-4** presenta una lista concisa de herramientas estándar útiles para la valoración de la

CUADRO 11-4 Herramientas para valoración funcional de pacientes ancianos

Instrumento de medición	Valoración	Actividades/referencia	Notas
Índice de independencia en las actividades de la vida diaria (ADL)	Informe personal	Dificultad/necesidad de ayuda para bañarse, vestirse, usar el baño, trasladarse, continencia, alimentación (<i>S Katz et al.: JAMA 185:914, 1963</i>)	Corta y sencilla, pero subjetiva
Actividades instrumentales de la vida diaria (IADL)	Informe personal	Dificultad para usar el teléfono, un automóvil/transporte público, hacer compras, preparar comidas, trabajo doméstico, gestión de medicamentos, manejo financiero (<i>MP Lawton et al.: Psychopharmacol Bull 24:609, 1988</i>)	Corta y sencilla. Con sesgos por género y algunos elementos con sesgo cultural
Medición de la independencia funcional	Equipo multidisciplinario de consenso	Motora (comer, arreglo personal, baño, vestido, uso de inodoro, control vesical e intestinal, caminar, subir escaleras), cognitivas (comprensión auditiva, expresión verbal, interacción social, solución de problemas, memoria) (<i>RA Keith et al.: Adv Clin Rehabil 1:6, 1987</i>)	Aplicado por profesionales de la salud entrenados
Índice de Barthel	Valorado por el profesional	Independencia y necesidad de ayuda para comer, trasladarse de la cama a la silla y de regreso, arreglo personal, traslado hacia y desde el inodoro, baño, marcha, ascenso de escaleras, vestido, continencia (<i>FI Mahoney et al.: Md State Med J 14:61, 1965</i>)	Aplicado por profesionales de la salud entrenados
Cuestionario de movilidad	Informe personal	Dificultad grave para caminar 400 m y subir escaleras o ambas situaciones	Corto y sencillo
Batería corta de desempeño físico	Basada en desempeño objetivo	Tiempo necesario para caminar 4 m, levantarse de una silla cinco veces, mantener el equilibrio por 10 s en posiciones lado a lado, semitándem y tándem (<i>JM Guralnik et al.: J Gerontol 49:M85, 1994</i>)	Se requiere algún tratamiento
Escala de equilibrio de Berg	Valoración objetiva y profesional	Desempeño en 14 tareas relacionadas con el equilibrio (<i>KO Berg et al.: Arch Phys Med Rehabil 73:1073, 1992</i>)	Casi siempre la usan fisioterapeutas
Velocidad de marcha	Desempeño objetivo	Medir la velocidad de marcha en un curso de 4 m (<i>S Studenski: J Nutr Health Aging 13:878, 2009</i>)	Sencilla y poderosa, pero limitada a pacientes que pueden caminar
Marcha por 6 min	Basada en el desempeño objetivo	Distancia cubierta en 6 min (<i>GH Guyatt: Can Med Assoc J 132:919, 1985</i>)	Buena medición de acondicionamiento, capacidad y resistencia de marcha
Marcha en corredor de larga distancia (400 m)	Basada en el desempeño objetivo	Tiempo para caminar rápidamente 400 m (<i>AB Newman et al.: JAMA 295:2018, 2006</i>)	Más difícil que la marcha por 6 min

función física en ancianos. En 2001, la OMS respaldó de forma oficial a un nuevo sistema de clasificación, la *International Classification of Functioning, Disability and Health*, conocida más a menudo como ICF. En ésta, las mediciones de salud se clasifican desde las perspectivas corporal, individual y social mediante dos listas: una de funciones y estructura corporal, y otra de dominios de actividad y participación. Como el funcionamiento y la discapacidad del individuo ocurren en un contexto, la ICF también incluye una lista de factores ambientales. Se encuentra en desarrollo una lista detallada de códigos que permiten la clasificación de las funciones corporales, actividades y participación. El sistema ICF tiene una implementación amplia en Europa y gana cada vez más popularidad en Estados Unidos. Cualquiera que sea el sistema de clasificación usado, el profesional de la salud debe intentar identificar los factores modificables para minimizar la discapacidad. Muchos de estos factores se describen en este capítulo. Los aspectos importantes relacionados con el envejecimiento que no se consideran en este capítulo, pero se cubren en otra parte incluyen demencia (cap. 35) y otros trastornos cognitivos, como afasia, pérdida de memoria y otras alteraciones cerebrales focales (cap. 36).

Síndromes geriátricos El término *síndrome geriátrico* incluye trastornos clínicos frecuentes en personas de edad avanzada; tienen un efecto secundario en la función y la calidad de vida; son de fisiopatología multifactorial; a menudo afectan sistemas no relacionados con la causa principal aparente; y se manifiestan con cuadros clínicos estereotípicos. La lista de síndromes geriátricos incluye incontinencia, delirio, caídas, úlceras por presión, trastornos del sueño, problemas con la ingestión o alimentación, dolor y estado de ánimo deprimido. Además, la demencia y la discapacidad física también se consideran síndromes geriátricos. El uso del término *síndrome* es un poco engañoso, ya que suele usarse para describir un patrón de síntomas y signos que tienen una sola causa subyacente. En cambio, los síndromes geriátricos se refieren a "trastornos de salud multifactoriales que se presentan cuando los efectos acumulados de las alteraciones en múltiples sistemas vuelven a un anciano vulnerable a desafíos situacionales". Según esta definición, los síndromes geriátricos reflejan las complejas interacciones entre los aspectos vulnerables del individuo y la exposición a causantes de estrés o dificultades. Esta definición concuerda con el concepto de que los síndromes geriátricos deben considerarse consecuencias fenotípicas de la fragilidad y que una pequeña cantidad de factores de riesgo comunes contribuyen a su etiología. En realidad, en varias combinaciones y frecuencias, todos los síndromes geriátricos se caracterizan por cambios en la composición corporal, deficiencias energéticas, desequilibrios en las señalizaciones y neurodegeneración. Por ejemplo, la actividad disminuida del detrusor (vesical) es un trastorno geriátrico multifactorial que contribuye a la retención urinaria en el anciano frágil. Se caracteriza por atrofia, fibrosis y degeneración axónica del músculo detrusor. Un estado proinflamatorio y la falta de señales estrogénicas causan disminución de la masa muscular y actividad del detrusor, mientras que una infección urinaria crónica puede producir hiperactividad del detrusor; todos ellos son factores que contribuyen a la incontinencia urinaria.

Por limitación de espacio, en este capítulo sólo se consideran el delirio, caídas, incontinencia, dolor crónico y anorexia. Al final del capítulo pueden consultarse las referencias para obtener detalles sobre otros síndromes geriátricos.

Delirio (Véase también el cap. 34) El delirio es un trastorno agudo con atención alterada que fluctúa con el tiempo. Afecta de 15 a 55% de los ancianos hospitalizados. Antes se consideraba que el delirio era transitorio y reversible, y una consecuencia normal de la cirugía, enfermedad crónica o infecciones en los ancianos. El delirio puede relacionarse con un riesgo mucho mayor de demencia y es un factor de riesgo independiente para la morbilidad, hospitalización prolongada y muerte. Estos vínculos son más notables en los más ancianos. La figura 11-6 muestra un algoritmo para valorar y tratar el delirio en pacientes geriátricos hospitalizados. El cuadro clínico del delirio es heterogéneo, pero las manifestaciones frecuentes son 1) deterioro rápido del nivel de conciencia con dificultad para enfocar, desviar o sostener la atención; 2) cambios cognitivos (habla incoherente, lagunas en la memoria, desorientación, alucinaciones) no explicados por demencia, y 3) antecedentes médicos sugestivos de daño cognitivo preexistente, fragilidad y morbilidad múltiple. Los factores predisponentes más importantes para el delirio son demencia, cualquier otro trastorno relacionado con disfunción neurológica crónica o transitoria (enfermedades neurológicas, deshidratación, consumo de alcohol, fármacos psicoactivos) y privación sensorial (visual y auditiva), lo que sugiere que el delirio es un trastorno en la susceptibilidad de la función cerebral (neurodegeneración o daño neuronal transitorio) que no puede evitar la descompensación cuando

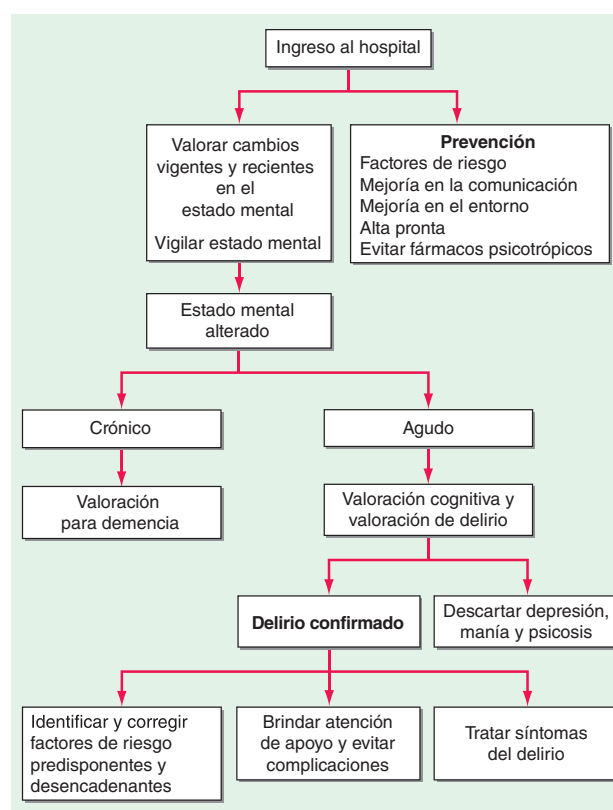


FIGURA 11-16. Algoritmo que muestra la valoración y tratamiento del delirio en ancianos hospitalizados. (Modificado a partir de SK Inouye: *N Engl J Med* 354:1157, 2006.)

se expone a un fenómeno estresante. Se han postulado muchos trastornos estresantes como factores desencadenantes, incluidos la cirugía, anestesia, dolor persistente, opiáceos, narcóticos, anticolinérgicos, privación de sueño, inmovilización, hipoxia, desnutrición y trastornos metabólicos y electrolíticos. El inicio e intensidad del delirio pueden disminuirse con la detección anticipatoria y estrategias preventivas dirigidas a reducir las causas desencadenantes. El *Confusion Assessment Method* (CAM) es una herramienta sencilla y validada para detección en el ambiente hospitalario. Los tres fundamentos del tratamiento son 1) identificación y tratamiento inmediatos de los factores desencadenantes; 2) suspensión de fármacos que pudieron inducir el delirio, y 3) atención de apoyo, que incluye corrección de la hipoxia, hidratación y nutrición, movilización y modificaciones ambientales. Todavía hay duda sobre si los pacientes atendidos en unidades especiales para delirio tienen mejores resultados que los que no se tratan en ellas. Deben evitarse las restricciones físicas porque tienden a aumentar la agitación y las lesiones. Siempre que sea posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico porque puede prolongar o agravar el delirio en algunos casos. El tratamiento de elección es una dosis baja de haloperidol. Aún es difícil reducir el delirio en pacientes con enfermedad aguda u otras condiciones estresantes. Las intervenciones basadas en la complementación dietética o el uso cuidadoso de analgésicos y sedantes en los pacientes geriátricos perioperatorios y posoperatorios sólo tienen éxito parcial.

Caídas y trastornos del equilibrio La marcha inestable y las caídas son preocupaciones serias en el adulto mayor porque pueden causar no sólo lesión, sino también restricción de actividad, aumento del uso de servicios de salud e incluso la muerte. Como todos los síndromes geriátricos, los problemas de equilibrio y las caídas tienden a ser multifactoriales y tienen un fuerte vínculo con los sistemas alterados por el envejecimiento que contribuyen a la fragilidad. La fuerza muscular deficiente, el daño neural de los ganglios basales y cerebelo, diabetes y neuropatía periférica son factores de riesgo conocidos para las caídas. Por tanto, la valoración y tratamiento requieren de una estrategia multisistémica estructurada que abarque todo el espectro de fragilidad y más. Por consiguiente, las intervenciones para evitar o reducir la inestabilidad y las caídas casi siempre requieren diversas estrategias médicas, de rehabilitación y modificación ambiental. Las guías para valoración y manejo de las caídas, emitidas por la *American Geriatrics Society*, recomiendan preguntar a todos los pacientes geriátricos sobre caídas

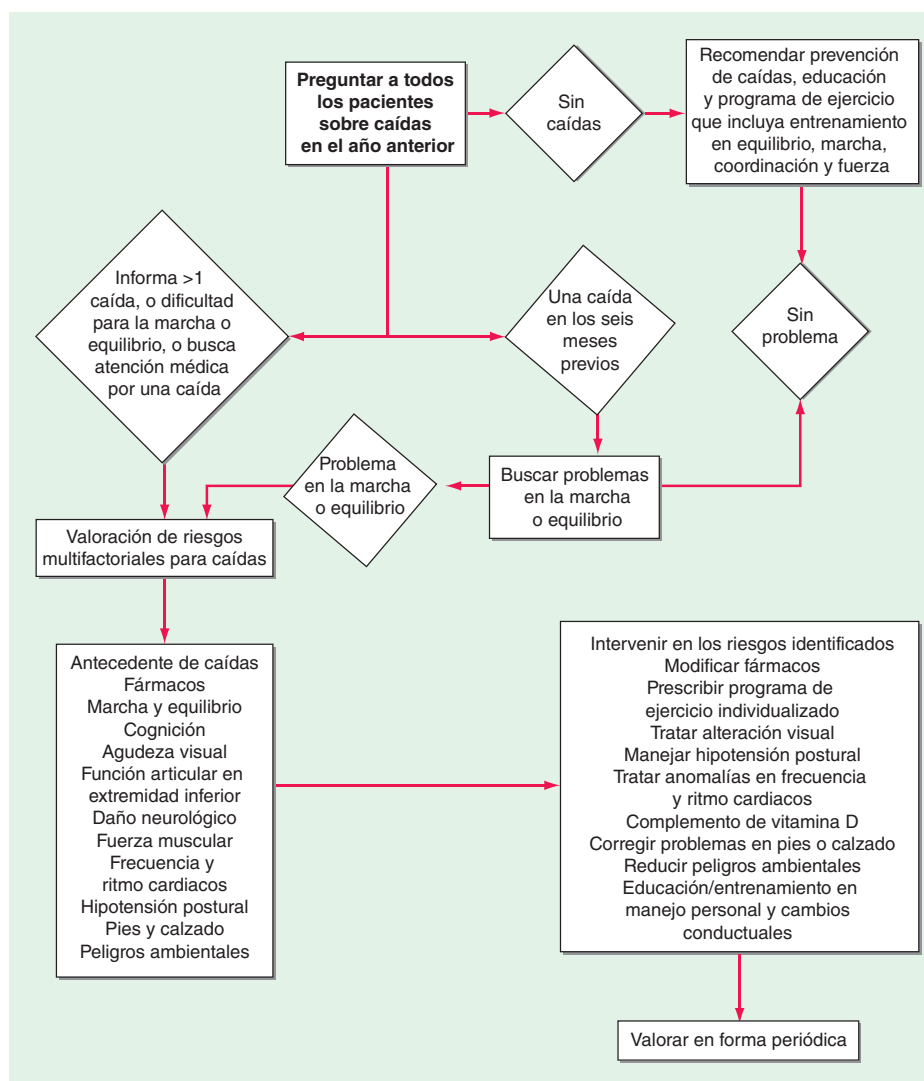


FIGURA 11-17. Algoritmo que muestra la valoración y tratamiento de caídas en pacientes geriátricos. (Tomado de American Geriatrics Society and British Geriatrics Society: Clinical Practice Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. New York, American Geriatric Society, 2010.)

das e inestabilidad percibida para la marcha (fig. 11-17). Los pacientes con antecedente de múltiples caídas, además de las personas que han sufrido una o más caídas graves, deben someterse a una valoración de la marcha y equilibrio, aparte de la anamnesis y exploración física dirigidos para detectar factores contribuyentes sensitivos, neurológicos, cerebrales, cardiovascular y musculoesqueléticos. Las intervenciones dependen de los factores identificados, pero a menudo incluyen ajuste de fármacos, terapia física y modificaciones en casa. Los metaanálisis de las estrategias preventivas para caídas encontraron que la valoración de riesgos y manejo multifactoriales, así como ejercicio terapéutico individualizado, son eficaces para disminuir las caídas. La complementación con 800 UI de vitamina D al día podría ayudar a reducir las caídas, sobre todo en ancianos con concentraciones bajas de ésta.

Dolor persistente El dolor de múltiples orígenes es el síntoma más frecuente de los ancianos en instituciones de atención primaria y también en instituciones de cuidados prolongados y atención paliativa. El dolor agudo y el dolor por cáncer escapan al alcance de este capítulo. El dolor persistente causa actividad limitada, depresión, trastornos del sueño, aislamiento social y aumenta el riesgo de fenómenos farmacológicos secundarios. Las causas más frecuentes de dolor persistente son trastornos musculoesqueléticos, pero el dolor neuropático y el isquémico también son frecuentes; a menudo existen muchas causas concurrentes. Las alteraciones en los elementos mecánicos y estructurales del esqueleto a menudo causan problemas secundarios en otras partes del cuerpo, sobre todo en el tejido blando y estructuras miofasciales. En la anamnesis estructurada se debe obtener información sobre la calidad, intensidad y patrones temporales del dolor. La exploración física debe enfocarse en la espalda y articulaciones, además de puntos desencadenantes y áreas periarticulares, también se

busca evidencia de patrones neurológicos radicales y enfermedad vascular periférica. El tratamiento farmacológico debe seguir el avance estándar recomendado por la OMS (cap. 18), pero los efectos secundarios del sistema nervioso central son más probables y debe mantenerse la vigilancia consecuente. Para el dolor persistente son adecuados los regímenes de analgésicos regulares, que deben combinarse con estrategias no farmacológicas, como férulas, ejercicio físico, calor y otras modalidades. Pueden usarse diversos fármacos adyuvantes, como antidepresivos y anticonvulsivos, pero también en este caso es probable que los efectos en el tiempo de reacción y el estado de alerta limiten la dosis, sobre todo en ancianos con daño cognitivo. Las inyecciones articulares o en tejidos blandos pueden ser de utilidad. La educación del paciente y el establecimiento conjunto de objetivos son importantes porque el dolor casi nunca se elimina por completo, sino que se controla hasta un nivel tolerable que maximiza la función al tiempo que minimiza los efectos secundarios.

Incontinencia urinaria La incontinencia urinaria (la salida involuntaria de orina) es muy frecuente en ancianos, sobre todo en mujeres, y tiene un impacto negativo profundo en la calidad de vida. Cerca de 50% de las mujeres norteamericanas sufre alguna forma de incontinencia urinaria en algún momento. La edad avanzada, la raza caucásica, partos, obesidad y enfermedades concomitantes son factores de riesgo para este trastorno. Las tres formas clínicas principales de incontinencia urinaria son: 1) incontinencia de *esfuerzo*, que es la incapacidad del mecanismo esfintérico para mantenerse cerrado ante un aumento súbito en la presión intraabdominal, como al toser o estornudar. En mujeres, este trastorno se debe a la fuerza insuficiente de los músculos del piso pélvico, mientras que en los varones casi siempre es secundario a cirugía prostática; 2) la incontinencia de *urgencia* es la fuga de orina acompañada de una sensación súbita de

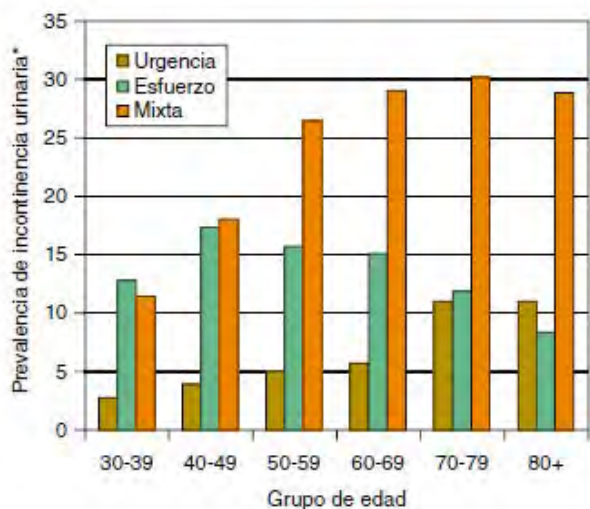


FIGURA 11-18. Tasas de incontinencia por urgencia, esfuerzo y mixta por grupo de edad en una muestra de 3 552 mujeres. * Basadas en una muestra de 3 553 participantes. (Tomado de JL Melville et al.: Arch Intern Med 165:537, 2005.)

necesidad de orinar; se debe a hiperactividad del músculo detrusor (falta de inhibición) por la pérdida del control neurológico o por irritación local; 3) la incontinencia por *sobreflujo* se caracteriza por goteo urinario, ya sea constante o durante cierto tiempo después de la micción. Este trastorno se debe a la contractilidad alterada del detrusor (casi siempre por deservación, como en la diabetes) u obstrucción en la salida vesical (hipertrofia prostática en varones, cistocele en las mujeres). Por tanto, no es sorprendente que la patogenia de la incontinencia urinaria esté relacionada con los sistemas envejecidos alterados que contribuyen a la fragilidad, cambios en la composición corporal (atrofia vesical y de los músculos del piso pélvico) y neurodegeneración (sistemas nerviosos central y periférico). La fragilidad es un fuerte factor de riesgo para incontinencia urinaria. De hecho, las ancianas tienen mayor probabilidad de presentar incontinencia mixta (urgencia + esfuerzo) que alguna forma pura (fig. 11-18). En analogía con otros síndromes geriátricos, la incontinencia urinaria deriva de un factor predisponente superpuesto con un factor estresante desencadenante. Por consiguiente, el tratamiento de este trastorno debe considerar ambos elementos. La primera línea de tratamiento es el entrenamiento vesical relacionado con ejercicios de los músculos pélvicos (ejercicios de Kegel), a veces acompañados de estimulación eléctrica. Las pacientes con posible prolapso vaginal o uterino deben referirse a un especialista. Se buscan infecciones urinarias y se tratan cuando existan. Una larga lista de fármacos puede desencadenar la incontinencia urinaria, como diuréticos, anti-depresivos, hipnóticos sedantes, agonistas o antagonistas adrenérgicos, anticolinérgicos y antagonistas del conducto del calcio. Siempre que sea posible, deben suspenderse estos medicamentos. Hasta hace poco se creía que los tratamientos locales u orales con estrógeno mejoraban los síntomas de incontinencia urinaria en mujeres posmenopáusicas, pero ahora se debate esta idea. Los fármacos antimuscarínicos, como tolterodina, darifenacina y fesoteridona, tienen eficacia modesta en la incontinencia mixta, pero todos afectan la función cognitiva, por lo que deben usarse con cautela y vigilancia cuidadosa del estado cognitivo. En algunos casos se considera el tratamiento quirúrgico. La identificación crónica tiene muchos efectos secundarios y debe limitarse a la retención urinaria crónica que no puede tratarse de otra manera. Siempre existe bacteriuria y se trata sólo si es sintomática. Las bacterias aisladas de la orina de mujeres con incontinencia urinaria parecen diferir según el tipo de incontinencia; esta observación sugiere la posibilidad de que la microflora de la vejiga influya en la incontinencia urinaria. De ser así, esta población microbiana sería el objetivo para el tratamiento.

Desnutrición y anorexia Existe evidencia sustancial de que la duración de la vida de los mamíferos se modifica mucho con los cambios en la actividad de los mecanismos sensores centrales de nutrimentos, en particular los que forman parte de la red de la rapamicina (mTOR). Las variaciones polimórficas en el gen que codifica el mTOR en humanos se relaciona con la longevidad; esta relación sugiere que la función de la señalización de nutrimentos en el envejecimiento saludable podría conservarse en los humanos. El envejecimiento normal se relaciona con disminución del consumo de alimento, más notoria en varones que en mujeres. En cierta

medida, el consumo de alimento se reduce porque la demanda energética es menor por la combinación de actividad física disminuida, reducción de la masa corporal magra y menor velocidad de recambio proteínico. Otros factores que contribuyen a la disminución del consumo incluyen pérdida de la sensibilidad gustativa, menor distensibilidad gástrica, concentraciones más altas de colecistocinina circulante; en los varones, testosterona reducida relacionada con aumento de la leptina. Cuando el consumo de alimentos disminuye a un nivel inferior a la baja demanda energética, el resultado es la desnutrición calórica.

La desnutrición en los ancianos debe considerarse un síndrome geriátrico porque es resultado de la susceptibilidad intrínseca derivada del envejecimiento, que se complica por múltiples factores desencadenantes superpuestos. Además, muchos ancianos tienden a consumir una dieta monótona que carece de alimentos frescos suficientes, frutas y verduras, por lo que es inadecuado el consumo de oligoelementos importantes. La desnutrición en ancianos tiene muchas consecuencias adversas para la salud, como función muscular disminuida, descenso de masa ósea, disfunción inmunitaria, anemia, función cognitiva menguada, cicatrización deficiente de heridas, retraso de recuperación de intervenciones quirúrgicas, y aumento en el riesgo de caídas, discapacidad y mortalidad. A pesar de estas consecuencias graves, la desnutrición a menudo pasa desapercibida hasta que está muy avanzada, ya que tanto pacientes como médicos tienden a ignorar el peso corporal. La atrofia muscular es una manifestación frecuente de la pérdida de peso y la desnutrición, muchas veces se acompaña de pérdida de la grasa subcutánea. Las principales causas de pérdida ponderal son anorexia, caquexia, sarcopenia, malabsorción, hipermetabolismo y deshidratación, casi siempre en varias combinaciones. Muchas de estas causas pueden detectarse y corregirse. El cáncer produce sólo 10 a 15% de los casos de pérdida de peso y anorexia en los ancianos. Otras causas importantes incluyen una mudanza reciente a una institución de cuidados prolongados, enfermedad aguda (a menudo con inflamación), hospitalización con reposo en cama de sólo uno o dos días, depresión, fármacos que causan anorexia y náusea (p. ej., digoxina y antibióticos), dificultades para la deglución, infecciones bucales, problemas dentales, enfermedades del tubo digestivo, tiroides y otros problemas hormonales, pobreza y aislamiento con acceso reducido al alimento. La pérdida de peso también puede ser resultado de la deshidratación, tal vez por transpiración excesiva, diarrea, vómito o ingestión reducida. Es indispensable identificar pronto el problema, que requiere vigilancia cuidadosa del peso. Debe enseñarse a los pacientes y sus cuidadores a registrar el peso en casa de manera regular, el paciente debe pesarse en cada visita clínica y el expediente médico debe incluir el registro periódico del peso. Si se sospecha desnutrición, debe iniciarse una valoración formal con un instrumento para detección estandarizado, como la *Mini Nutritional Assessment* (MNA), la *Malnutrition Universal Screening Tool* o el *Simplified Malnutrition Appetite Questionnaire*. La MNA incluye preguntas sobre el apetito, horarios de comida, frecuencia y sabor de las comidas; tiene sensibilidad y especificidad >75% para pérdida de peso futura en $\geq 5\%$ de los pacientes geriátricos. Existen muchos complementos nutricionales que deben iniciarse a la brevedad para evitar la pérdida de peso más grave y sus consecuencias. Cuando un anciano está desnutrido, debe liberarse la dieta, con la máxima eliminación posible de las restricciones de alimentos. Deben administrarse complementos nutricionales entre las comidas para no interferir con la ingestión de alimentos durante las mismas. Hay poca evidencia que apoye el uso de algún fármaco para tratar la pérdida de peso. Los dos compuestos antianoréxicos prescritos más a menudo a los ancianos son megestrol y dronabinol. Ambos pueden elevar el peso, aunque la mayor parte de la ganancia es en grasa, no músculo, y ambos tienen efectos secundarios graves. El dronabinol es un fármaco excelente en la atención paliativa. Hay poca evidencia de que la pérdida de peso intencional en los ancianos con sobrepeso prolongue la vida. Es probable que la pérdida de peso después de los 70 años de edad deba limitarse a aquellos con obesidad extrema y siempre debe hacerse bajo supervisión médica.

FORMA EN QUE LOS FENOTIPOS DEL ENVEJECIMIENTO AFECTAN LA PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las enfermedades comunes pueden tener manifestaciones clínicas inesperadas y atípicas en los ancianos. La mayor parte de los cambios relacionados con la edad se deben a la interacción de la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de regulación anómala de sistemas secundaria al envejecimiento. Algunas enfermedades, como la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson Disease*) y la diabetes, afectan de manera directa los sistemas del envejecimiento y, por tanto, tienen un impacto devastador en la fragilidad y sus consecuencias.

Enfermedad de Parkinson (Véase también el cap. 449) La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson inicia después de los 60 años de edad y la incidencia aumenta hasta alrededor de los 80 años. Desde hace mucho tiempo se cree que el envejecimiento cerebral y la PD están relacionados. El sistema nigroestriado se deteriora con la edad y muchos ancianos tienden a desarrollar una forma leve de trastorno en el movimiento caracterizada por bradicinesia y postura encorvada que se parece a la PD. Un hecho interesante en la PD es que la presentación a una edad más avanzada se relaciona con deterioro más grave y rápido de la marcha, equilibrio, problemas posturales y función cognitiva. Tales manifestaciones motoras y cognitivas de la PD relacionadas con la edad tienden a responder poco a la levodopa o agonistas de dopamina, sobre todo en los pacientes de mayor edad. Es notable que la edad al momento de la presentación no se relacione con la gravedad ni la progresión de otros síntomas típicos de la PD, como temblor, rigidez y bradicinesia; tampoco afecta la respuesta de estos síntomas a la levodopa. El patrón de manifestaciones de la PD en los ancianos sugiere que la enfermedad a edad avanzada podría ser reflejo de una falla de los mecanismos compensatorios celulares normales en regiones cerebrales vulnerables, y esta vulnerabilidad aumenta con la neurodegeneración relacionada con la edad, lo que vuelve a los síntomas de la PD muy resistentes al tratamiento con levodopa. Además de los síntomas motores, los pacientes más viejos con PD tienden a tener menor masa muscular (sarcopenia), trastornos en la alimentación y bajos niveles de acondicionamiento. Por consiguiente, la PD es un fuerte factor de riesgo para la fragilidad y sus consecuencias, que incluyen discapacidad, morbilidad múltiple, caídas, incontinencia, dolor crónico y delirio. El uso de levodopa y agonistas dopaminérgicos en pacientes de edad más avanzada con PD requiere esquemas de administración más complejos y por tanto, deben preferirse preparaciones de liberación lenta. Tanto los fármacos dopaminérgicos como los anticolinérgicos aumentan el riesgo de confusión y alucinaciones. En general, debe evitarse el uso de fármacos anticolinérgicos. Con respecto a los dopaminérgicos, los efectos colaterales cognitivos pueden limitar la dosis.

Diabetes (Véanse también los caps. 417-419) Tanto la incidencia como la prevalencia de la diabetes mellitus aumentan con la edad. Entre las personas ≥ 65 años de edad, la prevalencia es cercana a 12% y es mayor entre los sujetos de raza negra y los hispanos, lo que refleja los efectos del envejecimiento de la población y la epidemia de obesidad. La diabetes afecta los cuatro sistemas principales de envejecimiento que contribuyen a la fragilidad. La obesidad, en especial la abdominal, es un factor de riesgo importante para la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes. Esta enfermedad se relaciona con disminución de la masa muscular y aumento en la velocidad de atrofia muscular. Los diabéticos tienen mayor RMR y acondicionamiento deficiente. Esta enfermedad se relaciona con regulación hormonal múltiple anómala, un estado proinflamatorio y exceso de estrés oxidativo. Por último, la neurodegeneración inducida por diabetes afecta tanto al sistema nervioso central como al periférico. Con estas características no es sorprendente que los diabéticos tengan mayor probabilidad de ser frágiles; tienen un riesgo muy alto de desarrollar discapacidad física, incontinencia urinaria, caídas con lesiones y dolor persistente. Por tanto, la valoración de los ancianos diabéticos siempre debe incluir detección y valoración de factores de riesgo para estos trastornos.

En pacientes jóvenes y adultos, el principal objetivo terapéutico es el control estricto de la glucemia, enfocado en normalizar los valores de hemoglobina A1c (es decir $\leq 6\%$). Sin embargo, la proporción entre riesgo y beneficio se optimiza si se plantean metas glucémicas menos estrictas. En realidad, en el contexto de un estudio clínico con asignación al azar, el control estricto de la glucemia se relacionó con mortalidad más alta. Por tanto, una meta razonable para la hemoglobina A1c es 7% o un poco menor. Los objetivos terapéuticos se modifican más en los ancianos frágiles que tienen un riesgo elevado de complicaciones por hipoglucemia y una esperanza de vida < 5 años. En estos casos debe considerarse un objetivo aún menos estricto, como 7 a 8%, con vigilancia de la hemoglobina A1c cada seis o 12 meses. En ancianos diabéticos es difícil identificar la hipoglucemia porque los síntomas neurológicos y autonómicos aparecen con una glucemia más baja que en los diabéticos más jóvenes, aunque las reacciones metabólicas y los efectos de la lesión neurológica son semejantes en dos grupos de edad. Los síntomas autonómicos de hipoglucemia a menudo se enmascaran por antagonistas β . Los ancianos frágiles tienen un riesgo aun mayor de hipoglucemia grave que los ancianos más sanos, con mejor nivel funcional. En los ancianos con diabetes tipo 2, el antecedente de episodios de hipoglucemia grave se relaciona con mortalidad más alta, más complicaciones microvasculares y mayor riesgo de demencia. Por tanto, los pacientes con sospecha o certeza de episodios de hipoglucemia, sobre todo los que son frágiles o con discapacidad, necesitan objetivos más liberales para el control de la glucosa, educación cuidadosa sobre la hipoglucemia y seguimiento estre-

cho del médico, tal vez acompañado de un cuidador. La semivida de la clorpropamida es prolongada, sobre todo en ancianos y debe evitarse porque se acompaña de un riesgo alto de hipoglucemia. La metformina se utiliza con cautela y sólo en pacientes sin insuficiencia renal. Esta última debe valorarse mediante el cálculo del índice de filtración glomerular, o en los pacientes muy viejos con masa muscular reducida, con la medición directa de la depuración de creatinina en orina recolectada por 24 h. Los cambios en el estilo de vida referentes a la dieta, ejercicio y pérdida de un poco de peso pueden evitar o retrasar la diabetes en personas de alto riesgo y resultan mucho más eficaces que la metformina. El riesgo de diabetes tipo 2 disminuyó 58% en un estudio con dieta y ejercicio, y este efecto fue similar en todas las edades y grupos étnicos. En comparación, la reducción del riesgo con la atención estándar más metformina fue del 31 por ciento.

ESTRATEGIAS PARA LA ATENCIÓN DE ANCIANOS

Efectos de la fisiopatología alterada y morbilidad múltiple en la toma de decisiones clínicas El hecho de que las personas de edad avanzada tienen mayor probabilidad de desarrollar manifestaciones atípicas de enfermedad y los múltiples trastornos coexistentes tiene consecuencias graves para la disponibilidad de evidencia de alta calidad para la práctica médica y la toma de decisiones clínicas. Los estudios clínicos con asignación al azar, la base para la evidencia de alta calidad, tienden a excluir a los ancianos con manifestaciones atípicas de la enfermedad, morbilidad múltiple o limitaciones funcionales. En una gran variedad de trastornos, la edad promedio de los participantes en un estudio clínico es 20 años menor que la edad promedio de la población con la enfermedad. Las guías para la práctica clínica y las mediciones de la calidad de la atención se enfocan en un padecimiento a la vez y tienden a no considerar el impacto de la morbilidad concomitante en la seguridad y factibilidad de cada conjunto de recomendaciones. Estas recomendaciones centradas en la enfermedad tienden a generar una atención fragmentada. Por tanto, la toma de decisiones clínicas referentes a una persona de edad avanzada con múltiples enfermedades crónicas debe basarse en la consideración de varios factores influyentes, incluidas las prioridades y las preferencias del paciente; las interacciones benéficas y dañinas potenciales entre los distintos trastornos y sus tratamientos; la esperanza de vida; y aspectos prácticos como el transporte o la capacidad para cooperar con la prueba o el tratamiento.

Organización de la atención de la salud para ancianos La compleja fisiología subyacente del envejecimiento conduce a múltiples problemas médicos concurrentes y consecuencias funcionales que a menudo son crónicas, con exacerbaciones y remisiones recurrentes. En combinación con las consecuencias sociales del envejecimiento, como la viudez y la falta de un cuidador disponible, estos factores médicos y funcionales obligan algunas veces a estos adultos de edad avanzada a utilizar los servicios no médicos para cubrir necesidades funcionales. El resultado funcional de estos factores médicos, funcionales y sociales es que los ancianos usan muchos servicios e instituciones de atención a la salud y apoyo social. Por tanto, es tarea del internista, ya sea general o especializado, familiarizarse con el alcance de las instituciones y servicios que utilizan sus pacientes.

En muchas instituciones de Estados Unidos, el reembolso de Medicare requiere una orden médica basada en indicaciones específicas, por lo que el personal del hospital y los médicos que refieren deben estar familiarizados con los requerimientos de elegibilidad. El cuadro 11-5 resume los tipos de servicios y pagadores para las instituciones de atención usuales. Los ancianos que desarrollaron una nueva discapacidad durante la hospitalización son elegibles para servicios de rehabilitación. La rehabilitación institucional requiere al menos 3 h al día de rehabilitación activa y se limita a diagnósticos específicos. Cada vez se proporcionan más servicios de rehabilitación en instituciones para cuidados posteriores a cuadros agudos, donde la intensidad necesaria del servicio es menos estricta. Tales instituciones también se usan para servicios complejos de enfermería, como la provisión y la supervisión de fármacos parenterales de uso prolongado o cuidados de heridas. Según la política actual, Medicare sólo cubre la atención posterior a un cuadro agudo si existe un servicio médico, de enfermería o rehabilitación elegible. De lo contrario, Medicare no cubre la atención en asilos, que debe pagarse de los recursos personales hasta que se consuma, momento en el cual está disponible la cobertura de Medicaid.

En Estados Unidos, Medicaid es una sociedad estatal-federal cuyo mayor costo individual es la atención en asilos. Por tanto, la necesidad de asistencia diaria crónica con atención personal en asilos consume una gran parte de los presupuestos de Medicaid en la mayoría de los estados, además de los recursos personales. Por tal razón, es muy importante para los estados desarrollar alternativas a la atención crónica en asilos, pacientes y familias. Algunos estados desarrollaron programas de atención diurna patrocinados por Medicaid, a veces basados en el modelo del *Program*

CUADRO 11-5 Instituciones para atención de pacientes ancianos

Institución	Servicios	Pagador
Hospital de cuidados agudos	Servicios médicos, quirúrgicos y psiquiátricos que no pueden brindarse en instituciones menos complejas	Medicare, Medicaid y seguro privado
Servicio de urgencias	Reanimación, estabilización, clasificación de pacientes (<i>triage</i>), disposición	Medicare, Medicaid y seguro privado
Rehabilitación con internamiento	Programa residencial con base en un hospital que brinda rehabilitación terapéutica intensiva en equipo, supervisada por médico, para diagnósticos específicos	Medicare, Medicaid y seguro privado
Clínica ambulatoria	Servicios crónicos, urgentes y preventivos	Medicare, Medicaid y seguro privado
Atención posterior a cuadro agudo	Servicios médicos, de enfermería y rehabilitación después de hospitalización, a menudo basados en hospitales o asilos	Medicare hasta 100 días con requerimientos de elegibilidad
Cuidados prolongados	Programa residencial con atención de enfermería y asistencia diarias para personas dependientes para el cuidado personal	Medicaid, pago privado, seguro para cuidados prolongados
Vida asistida	Programa residencial con atención de asistencia diaria y servicios domésticos para personas que dependen para el manejo de la vivienda	Pago privado
Atención de salud a domicilio	Servicios de enfermería y rehabilitación para episodios de atención, brindada por personas de la comunidad	Medicare, Medicaid
Programas diurnos	Instituciones supervisadas con atención de enfermería y asistencia en horarios programados	Pago privado, Medicaid

for *All-inclusive Care of the Elderly* (PACE). En esta situación, los ancianos elegibles para Medicare y Medicaid, y los que por lo demás son elegibles para atención crónica en asilos, pueden recibir servicios coordinados médicos y funcionales en una institución para atención durante el día.

Para la mayor parte de los ancianos debe haber un cuidador disponible para brindar asistencia por las noches y los fines de semana. Según la política vigente, los servicios de salud domiciliarios no brindan asistencia funcional crónica en casa, sino que se enfocan en episodios de atención con servicios médicos o de rehabilitación para ancianos que se consideran confinados a su casa. Algunas agencias comunitarias, privadas o públicas, pueden proporcionar servicios de tareas domésticas y de ayuda en casa para el anciano recluso en su vivienda con necesidades funcionales, pero es probable que se requieran ingresos o que generen costos privados elevados.

En los últimos 10 años ha habido un enorme crecimiento de una gran variedad de instituciones para vida asistida. Tales instalaciones no brindan un nivel de supervisión de enfermería durante las 24 h, ni la atención personal que se proporciona en los asilos tradicionales, aunque las diferencias son cada vez menos claras. La mayoría de las instituciones privadas de asistencia proporcionan comidas, supervisión para los medicamentos y servicios domésticos, pero a menudo requieren que los residentes sean capaces de trasladarse por sí solos a un sitio de reunión para las comidas. La mayor parte de estas instituciones aceptan sólo pagos particulares de los residentes y sus familias, por lo que es difícil que los ancianos con recursos limitados tengan acceso a ellas. Algunos estados exploran la cobertura de servicios de atención residencial de bajo costo, como los hogares con atención familiar.

Modelos para coordinación de la atención La complejidad y fraccionamiento de la atención de los ancianos genera altos costos y riesgo elevado de complicaciones iatrogénicas, como diagnósticos omitidos, efectos farmacológicos secundarios, agravación de la función e incluso la muerte. Estas consecuencias graves generaron un gran interés en la coordinación de la atención mediante equipos de profesionales con la finalidad de reducir costos innecesarios y evitar eventos adversos. El **cuadro 11-6** lista ejem-

CUADRO 11-6 Modelos basados en evidencia de coordinación para la atención de pacientes geriátricos (Institute of Medicine, 2009)

Modelo	Miembros del equipo	Servicios
<i>Interdisciplinary Primary Care "Medical Home"</i>	Médicos de atención primaria más trabajador social, enfermera, practicante de enfermería u otros coordinadores de atención	Coordinar necesidades médicas y sociales entre las instituciones
Atención primaria interdisciplinaria "Hogar médico"	Enfermera(o) o trabajador social	Brindar educación e información a los pacientes y sus familias; en algunos casos puede comunicarse con profesionales e instituciones
Manejo de caso	Enfermera(o)	Educación para la salud y apoyo de seguimiento en enfermedades crónicas específicas
Tratamiento de la enfermedad	Médico, enfermera(o), trabajador social y otros	Valoración estructurada de estado físico, mental, funcional y social en el hogar, con recomendaciones para atención y prevención
Visitas domiciliarias preventivas	Médico, enfermera(o), trabajador social, a veces otros más como farmacéutico, terapeuta de rehabilitación, psicólogo	Valoración estructurada de estado físico, mental, funcional y social en el hogar, con recomendaciones para la atención y prevención. Algunos programas también son responsables de implementar las recomendaciones
Valoración y tratamiento geriátrico integral ambulatorios	Farmacéutico	Revisión y recomendaciones sobre el régimen farmacológico total, en cualquier institución
Tratamiento de atención farmacéutica	Enfermera(o), educador de salud, otro profesional de la salud	Educación para la salud y entrenamiento para trastornos crónicos específicos
Automanejo de enfermedad crónica	Terapeuta en rehabilitación	Valoración anticipada, ejercicio terapéutico, tecnología de asistencia en casa o institución ambulatoria para ancianos con discapacidad física
Rehabilitación preventiva	Trabajador social, psicólogo y otro profesional de salud	Educación, asesoría y referencia de recursos para cuidadores de ancianos con problemas crónicos funcionales o de salud mental
Servicios de cuidador	Enfermera(o), enfermera practicante	Planificación de atención y educación para el paciente y la familia antes y después del egreso del hospital
Coordinación de egreso hospitalario/transición	Médico, enfermera(o), farmacéutico	Pruebas diagnósticas y tratamientos médicos que pueden sustituir la hospitalización o reducir la estancia en ciertas situaciones
Hospital en casa	Enfermera practicante o asistente médico	Valoración programada y planificación de atención, además de educación para trabajadores de la salud en instituciones de cuidados prolongados
Coordinación de atención en asilo	Médico, enfermera(o)	Prevención, detección y tratamiento de delirio en el hospital
Atención integral hospitalaria para delirio		
Valoración y tratamiento geriátrico integral intrahospitalarios	Médico, enfermera(o), trabajador social, a veces otros más como farmacéutico, terapeuta de rehabilitación, psicólogo	Instituciones especializadas para internamiento, como la unidad de atención aguda del anciano o equipos multidisciplinarios que realizan valoración y cumplen recomendaciones para las necesidades médicas, de salud mental, funcionales y sociales. Las unidades de atención aguda del anciano y algunos equipos tienen la responsabilidad de implementar las recomendaciones

Fuente: Reproducido con autorización de C. Boulton et al.: *J Am Geriatr Soc* 57:2328, 2009.

plos de modelos basados en evidencia para la coordinación de la atención, recomendados en un reporte reciente del *Institute of Medicine* de 2009. Aunque no se menciona como un tipo específico de atención en equipo, la tecnología de la información moderna parece muy promisoría para proporcionar información consistente y accesible entre instituciones y profesionales. Todos estos programas en equipo están dirigidos a la prevención y manejo de problemas crónicos y complejos. La evidencia de estudios clínicos o de estudios casi experimentales respalda el beneficio de cada modelo; algunos datos de éstos son suficientes para apoyar los metaanálisis. La evidencia del beneficio no siempre es consistente entre estudios o tipos de atención, pero implica cierto respaldo a una mejor calidad de atención, calidad de vida, función, supervivencia, así como costos y utilización de atención de la salud. Algunos modelos de atención son específicos para una enfermedad y se enfocan en trastornos crónicos frecuentes, como diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apoplejía. Una dificultad para estos modelos es que la mayoría de los ancianos tiene múltiples trastornos simultáneos, por lo que requieren servicios de varios programas que podrían no estar comunicados entre ellos.

La mayor parte de los modelos de atención son difíciles de implementar en el sistema de salud actual porque no hay reembolso para los servicios no médicos, tampoco para el esfuerzo del médico que no participa en tiempo "frente al paciente". Por tanto, varios modelos se han desarrollado sobre todo en el *Department of Veterans Affairs Health Care System*, profesionales de *Medicare Managed Care* u otras agencias patrocinadoras. Medicare desarrolló una serie de proyectos de demostración que pueden ayudar más a construir la base de evidencia y servir como generadores de políticas. En tiempos recientes se ha realizado un esfuerzo para promover la atención coordinada mediante *Accountable Care Organizations* y "hogares médicos" enfocados en el paciente. Sin embargo, los procesos y los resultados de tal atención deben evolucionar de los indicadores específicos de la enfermedad a marcadores más generales, como la optimización del estado funcional, enfoque en los resultados importantes para los pacientes y minimización de la atención inapropiada.

DETECCIÓN Y PREVENCIÓN EN ANCIANOS

En los pacientes geriátricos, las pruebas de prevención y las intervenciones se recomiendan con menor consistencia para todos los sujetos asintomáticos. Las guías no señalan la influencia del estado de salud y la esperanza de vida en las recomendaciones, aunque está claro que los beneficios de la prevención se modifican según la esperanza de vida. Por ejemplo, en la mayor parte de los tipos de cáncer la detección no brinda un beneficio a pacientes con una esperanza de vida de cinco años o menos. Se necesita más investigación para construir una base de datos adecuada para los servicios preventivos adaptados a la edad y esperanza de vida. Es probable que la modificación del comportamiento de salud, sobre todo el incremento de la actividad física y mejoría de la nutrición, sean las dos intervenciones con la mayor capacidad para fomentar el envejecimiento saludable.

Pruebas de detección

- Osteoporosis: densidad mineral ósea (BMD, *bone mineral density*) al menos una vez después de los 65 años. Hay poca evidencia de que la vigilancia regular de la BMD mejore la predicción de fracturas. Sin embargo, por las limitaciones en la precisión de DEXA, el intervalo mínimo entre las valoraciones debe ser de dos o tres años.
- Hipertensión: medición de la presión sanguínea al menos cada año, más a menudo en pacientes hipertensos.
- Diabetes: glucosa sérica y hemoglobina A1c cada tres años, más a menudo en personas obesas o hipertensas.
- Trastornos de los lípidos: panel lipídico cada cinco años, con mayor frecuencia en pacientes diabéticos o con cualquier enfermedad cardiovascular.
- Cáncer colorrectal: prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia o colonoscopia, esquema regular hasta los 75 años de edad. Sin consenso después de los 75 años.
- Cáncer mamario: mamografía cada dos años entre los 50 y 74 años de edad. Sin consenso sobre las guías después de los 75 años.
- Cáncer cervicouterino: frotis de Papanicolau cada tres años hasta los 65 años de edad.

Intervenciones preventivas

- Gripe (influenza): inmunización anual.
- Herpes: inmunización para herpes zóster una vez después de los 50 años.

- Neumonía: inmunización contra neumococo una vez después de los 65 años.
- Infarto del miocardio: ácido acetilsalicílico diario en los pacientes con enfermedad cardiovascular relevante o con perfil adverso de riesgo cardiovascular.
- Osteoporosis: calcio, 1 200 mg al día, y vitamina D, al menos 800 UI al día.

Ejercicio La tasa de actividad física regular disminuye con la edad y es la más baja en los ancianos. Esta situación es desafortunada debido a que el aumento de la actividad física tiene beneficios claros para los ancianos, mejora su función física, fuerza muscular, estado de ánimo, sueño y perfil de riesgo metabólico. Algunos estudios sugieren que el ejercicio mejora la cognición y evita la demencia, pero esto aún es tema de debate. Los programas de ejercicio, tanto aeróbicos como de entrenamiento de fuerza, son factibles y provechosos, incluso en los individuos muy viejos y frágiles. El ejercicio regular de intensidad moderada reduce la velocidad de deterioro en la función física relacionado con la edad. Los *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* recomiendan que los ancianos realicen al menos 150 min a la semana de actividad aeróbica de intensidad moderada (como marcha enérgica) y actividades para fuerza muscular con efecto en todos los grupos musculares mayores (piernas, caderas, espalda, abdomen, tórax, hombros y brazos) dos o más días de la semana. Si no hay contraindicaciones, la actividad física más intensa y prolongada aporta mayores beneficios. Es probable que las personas frágiles y sedentarias necesiten supervisión, al menos al principio del programa de ejercicio, para evitar caídas y lesiones relacionadas con el ejercicio.

Nutrición Los ancianos son muy vulnerables a la desnutrición y muchos problemas que afectan a esta población pueden corregirse con la modificación dietética. Como se mencionó antes, la sensibilidad a los nutrientes es el principal factor relacionado con la longevidad diferencial en varios modelos animales, incluidos los mamíferos. El tratamiento con rapamicina, la única intervención farmacológica que se ha relacionado con la longevidad, afecta la sensibilidad a los nutrientes. No obstante, casi no hay guías basadas en evidencia para individualizar las modificaciones dietéticas con base en los distintos resultados de salud en ancianos. Incluso cuando existan guías, los ancianos tienden a ser poco apegados a las recomendaciones dietéticas. Los principios básicos de una dieta saludable que también son válidos para las personas de edad avanzada son los siguientes:

- Alentar el consumo de frutas y verduras; son ricos en oligoelementos, minerales y fibras. Los granos enteros también son una buena fuente de fibra. Tener presente que algunos de estos alimentos son costosos y por tanto, menos accesibles para las personas de bajos ingresos.
- Es esencial insistir en la hidratación adecuada. El consumo de líquido debe ser de al menos 1 000 mL al día.
- Alentar el uso de productos lácteos sin grasa o bajos en grasa, leguminosas, aves y carnes magras. Fomentar el consumo de pescado al menos una vez por semana, ya que existe evidencia epidemiológica sólida de que el consumo de pescado se relaciona con menor riesgo de enfermedad de Alzheimer.
- Equiparar el consumo de energía (calorías) con las necesidades calóricas generales para mantener un peso e índice de masa corporal saludables (BMI 20 a 27). Si el BMI es >27, limitar 5 a 10% la ingestión calórica.
- Limitar el consumo de alimentos con alta densidad calórica, ricos en azúcar y con alto contenido de sal (menos de 6 g al día).
- Limitar la ingestión de alimentos con alto contenido de ácidos grasos saturados y colesterol.
- Limitar el consumo de alcohol (una bebida al día o menos).
- Introducir alimentos fortificados con vitamina D y suplementos de vitamina D en la dieta o ambos. Los ancianos que tienen poca exposición a los rayos UVB tienen riesgo de hipovitaminosis D.
- Asegurar que la dieta incluya alimentos con cantidades adecuadas de magnesio, vitamina A y vitamina B₁₂.
- Vigilar la ingestión diaria de proteína, que en los ancianos sanos debe ser de 1.0 a 1.2 g/kg de peso corporal. Se recomienda la ingestión diaria más alta (≥1.2 a 1.5 g/kg) para los que se ejercitan o padecen enfermedades crónicas, sobre todo si estos trastornos se acompañan de inflamación crónica. Los pacientes geriátricos con nefropatía grave (p. ej., tasa de filtración glomerular calculada <30 mL/min por 1.73 m²) que no se mantienen con diálisis deben limitar la ingestión de proteína.

- Para estreñimiento: aumentar la fibra dietética a 10 a 25 g y el líquido a 1 500 mL diarios. Puede agregarse un laxante de volumen (metilcelulosa o *psyllium*).

Intervenciones novedosas para modificar el proceso de envejecimiento El envejecimiento es un proceso complejo con múltiples manifestaciones a nivel molecular, celular, orgánico y sistémico. Aún no se comprende del todo la naturaleza del proceso de envejecimiento, pero éste y sus efectos pueden modularse con las intervenciones apropiadas. Las modificaciones dietéticas y genéticas pueden prolongar la vida sana, y evitar los trastornos en los sistemas de regulación y el fenotipo de envejecimiento en modelos de laboratorio. Los mecanismos causantes de la ampliación de la vida son sensores "alimentarios", casi siempre activados en situaciones con escasez de alimentos, como las vías del IGF/insulina y de TOR (blanco de la rapamicina). Por consiguiente, la reducción en el consumo de alimento sin desnutrición prolonga la vida 10 a 50% en diversos organismos, desde levaduras hasta macacos. Los mecanismos mediadores de los efectos de la restricción calórica son objeto de estudios intensivos porque son objetivos potenciales para intervenciones enfocadas en contrarrestar el surgimiento del fenotipo de envejecimiento y sus efectos secundarios en los seres humanos. Por ejemplo, el resveratrol, un compuesto natural encontrado en la piel de las uvas que simula algunos de los efectos de la restricción dietética, aumenta la longevidad y mejora la salud cuando se le administra a ratones que reciben una dieta rica en grasas, pero tiene poco efecto en ratones con una dieta estándar. Otros compuestos que pueden simular la restricción calórica están en desarrollo y en fase de pruebas. Se ha encontrado una elevada prevalencia de mutación en el gen de IGF-1 en los judíos asquenazí centenarios y en personas longevas, lo que sugiere que la disminución de la señalización de IGF-1 podría fomentar la longevidad humana. Se mostró que la restricción calórica de 30% por 20 años aplicada a macacos adultos se relaciona con menor morbilidad cardiovascular y por cáncer, menores signos de envejecimiento y mayor longevidad, aunque un segundo estudio no observó aumento de la longevidad. En seres humanos, la restricción dietética es eficaz contra la obesidad y reduce la resistencia a la insulina, la inflamación, presión sanguínea, proteína C reactiva y grosor de la íntima-media en las arterias carótidas. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la restricción dietética en seres humanos aún son controversiales y no se han estudiado lo suficiente algunos efectos negativos potenciales. Un efecto interesante de la restricción calórica en seres humanos es la biogénesis mitocondrial. La disfunción mitocondrial surgió como un importante contribuyente subyacente al envejecimiento. La expresión disminuida de los genes mitocondriales es un rasgo del envejecimiento muy conservado entre distintas especies. Es interesante, ya que las mitocondrias son los organelos que producen la energía química, y el cerebro y el músculo son muy susceptibles a los defectos en la función mitocondrial. Por tanto, el descenso en la función mitocondrial podría ser causa directa de al menos tres de los principales sistemas mal regulados que contribuyen al fenotipo del envejecimiento.

OTROS ASPECTOS DEL ENVEJECIMIENTO

Este capítulo trata algunos de los aspectos fundamentales del envejecimiento humano, con enfoque sobre todo en los relevantes para la atención de los pacientes ancianos. No fue posible tratar muchos aspectos de la medicina geriátrica por limitaciones de espacio. Fue preciso dejar fuera temas valiosos, como los detalles de la valoración geriátrica integral, depresión y ansiedad, hipertensión, hipotensión ortostática, demencia, daño visual y auditivo, osteoporosis, atención paliativa, trastornos prostáticos, problemas en los pies y salud femenina. Algunos de estos temas se describen con detalle en este libro, a veces con comentarios sobre los problemas específicos según la edad. El lector interesado puede encontrar recursos con más información al final del capítulo.

CONCLUSIONES

El proceso universal de envejecimiento se comprende cada vez mejor. Parece que existen procesos celulares y moleculares compartidos que inducen una regulación diseminada anómala en sistemas clave. Esta regulación anómala contribuye a las manifestaciones clínicas de un fenotipo frágil y puede usarse para comprender cómo valorar y tratar al paciente geriátrico.

RECONOCIMIENTO

Los autores desean agradecer a los colegas que presentaron críticas y sugerencias para mejorar este capítulo. Se consideran en deuda con el Dr. John Morley por sus valiosas sugerencias sobre la sección "Desnutrición y anorexia".

12e La seguridad y calidad en la atención a la salud

David W. Bates

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La seguridad y la calidad en la atención de la salud son las dimensiones fundamentales de las tareas en este terreno. En años recientes se ha facilitado medir la seguridad y la calidad, y se ha podido advertir cada vez con mayor claridad, que es posible mejorar en gran medida la práctica y el rendimiento. Con justificación, el público exige tales valoraciones y rendición de cuentas, y el pago de servicios se basará cada vez más en los buenos resultados en estos campos. Por tal razón, los médicos deben aprender todo lo necesario en ambos temas, la forma de mejorarlos y los aspectos sólidos y las limitaciones relativas en la capacidad actual para valorarlos.

13e Atención primaria en países con ingresos bajos e intermedios

Tim Evans, Kumanan Rasanathan

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El siglo xx fue testigo del aumento sin precedentes de una división global de salud. Los países industrializados o con ingresos elevados experimentaron una rápida mejoría en los estándares de vida, nutrición, salud y atención médica. Mientras tanto, en los países de ingresos bajos e intermedios, con condiciones mucho menos favorables, la salud y la atención a la misma progresaron mucho más lentamente. La magnitud de esta división se refleja en los extremos actuales en la esperanza de vida al nacer, con Japón en el extremo superior (83 años) y Sierra Leona en el inferior (47 años). Esta diferencia de casi 40 años refleja la magnitud abrumadora de las dificultades de salud que enfrentan los países con ingresos bajos e intermedios. Estas naciones no sólo deben tratar con una mezcla compleja de enfermedades (infecciosas y crónicas) y condiciones que favorecen la enfermedad; además, y como rasgo más fundamental, deben enfrentar la fragilidad de las bases para una buena salud (p. ej., alimento, agua, servicios sanitarios y educación suficientes), así como los sistemas necesarios para lograr el acceso universal a la atención de salud de buena calidad. En las últimas décadas del siglo xx, se reconoció cada vez más la necesidad de salvar esta brecha en la salud mundial y establecer la equidad de la salud. La *Declaration of Alma Ata* en 1978 cristalizó una visión de justicia en la salud, sin importar el ingreso, género, grupo étnico o educación, y solicitó la "salud para todos hacia el año 2000" mediante la atención a la salud primaria. Aunque el progreso ha sido considerable desde la declaración, al final de una década y media del siglo xxi aún hay mucho por hacer a fin de lograr la equidad de salud global.

Este capítulo examina primero la naturaleza de las dificultades de salud en los países de ingresos bajos e intermedios que explican la brecha en la salud. Luego esboza los valores y principios de una estrategia de atención de salud primaria, con enfoque en los servicios de atención primaria. A continuación, el capítulo revisa la experiencia de los países de ingresos bajos e intermedios para resolver sus problemas de salud mediante la atención primaria y una estrategia de atención a la salud primaria. Por último, el capítulo identifica cómo los desafíos actuales y el contexto mundial establecen una agenda y oportunidades para la renovación de la atención a la salud primaria y la atención primaria.

14e Prácticas complementarias, alternativas y de salud integral

Josephine P. Briggs

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La búsqueda de salud incluye muchas creencias y prácticas que están fuera de la medicina convencional. Los médicos son fuentes importantes de información y guía sobre asuntos de salud, pero los pacientes también confían en una gran variedad de otras fuentes, incluidos familiares y amigos, tradiciones culturales, practicantes de medicina alternativa y cada vez más, la Internet, medios populares y publicidad. Es esencial que los médicos comprendan lo que hacen los pacientes en su búsqueda de la salud, a fin de aprovechar los beneficios potenciales y ayudar a los pacientes a evitar el daño.

15e Economía de la atención médica

Joseph P. Newhouse

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El objetivo de este capítulo es explicar a los médicos la manera como los economistas ven sus decisiones respecto del tratamiento de sus pacientes. La forma de pensar de los economistas ha moldeado las políticas y las instituciones de atención de la salud y, con ello, el medio en el que los médicos ejercen su práctica, no sólo en Estados Unidos sino también en varios otros países. Por tanto, quizá sea conveniente que los médicos entiendan algunos aspectos de la forma de pensar de los economistas, aun cuando algunas veces les parezca ajena o incompatible.

16e Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud

Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

A lo largo de su historia, Estados Unidos ha experimentado mejoras notables en la salud global y la esperanza de vida debidas, en gran medida, a iniciativas de salud pública, promoción de la salud, profilaxia de enferme-

dades y uso de la atención a largo plazo. La capacidad de los médicos para prevenir, detectar y tratar enfermedades en sus estadios iniciales ha permitido centrarse en la reducción de la mortalidad y la morbilidad. A pesar de las intervenciones que han mejorado la salud global de la mayoría de estadounidenses, las minorías raciales y étnicas (individuos de raza negra, hispanos o latinos, nativos americanos o nativos de Alaska, asiáticos o de las islas del Pacífico) se han beneficiado menos de estos adelantos y muchos de los padecimientos principales (enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes) tienen peor evolución clínica en ellos que en las personas de origen caucásico. La investigación ha resaltado que las minorías pueden recibir una atención de menor calidad en comparación con los caucásicos en el contexto de la atención a la salud, incluso cuando se controlan los factores de confusión, como la etapa del cuadro clínico inicial, las enfermedades concomitantes y la cobertura de los seguros de salud. Estas diferencias de la calidad se llaman *desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud*. Con la transformación significativa del sistema sanitario estadounidense y la implementación de la reforma de salud, la atención de estas desigualdades ha adquirido gran importancia. Estas modificaciones se dirigen a la creación de incentivos y frenos económicos para lograr objetivos de calidad en beneficio de aquellos que reciben atención médica deficiente, lo cual en esta época resulta más importante que nunca. Este capítulo ofrece una visión general de tales desigualdades, identifica sus causas básicas y plantea recomendaciones fundamentales para tratarlas en los ámbitos del sistema de salud y clínico.

17e Aspectos éticos en la medicina clínica

Bernard Lo, Christine Grady

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Los médicos del siglo XXI enfrentan dilemas éticos novedosos que pueden causar perplejidad y agotamiento emocional. Por ejemplo, los expedientes electrónicos, los dispositivos personales portátiles y contar con equipos interdisciplinarios prometen una atención más coordinada y más amplia, pero también hacen surgir nuevos problemas con respecto a la confidencialidad, establecimiento de límites apropiados en la relación de médico-paciente y la responsabilidad. En el **capítulo 1** se coloca a la práctica de la medicina en el contexto profesional e histórico. Este capítulo presenta los métodos y principios que puede utilizar el médico para atender aspectos éticos que encontrará en su actividad laboral. Los médicos establecen juicios clínicos acerca de situaciones clínicas cada día. Los códigos profesionales tradicionales y los principios éticos proporcionan una guía necesaria para los médicos con el fin de interpretar y aplicar a cada situación. Los médicos deben prepararse para el aprendizaje de por vida con respecto a aspectos éticos y dilemas así como nuevos desarrollos científicos y clínicos. Cuando se enfrentan a problemas éticos difíciles, los médicos deben revalorar sus convicciones básicas, tolerar la falta de certeza y mantener su integridad con respecto a las opiniones de otros. Analizar problemas éticos complejos con otros miembros del equipo de salud, con servicios de asesoramiento ético o con el Comité de ética hospitalario pueden aclarar problemas y revelar estrategias para su solución, lo que incluye mejoría de la comunicación y enfrentar emociones fuertes o conflictivas.

SECCIÓN 1 DOLOR

18 Dolor: fisiopatología y tratamiento

James P. Rathmell, Howard L. Fields

Los objetivos de la medicina son mantener y restablecer la salud y aliviar el sufrimiento. Para alcanzarlos resulta esencial que el médico conozca bien el dolor. Como es sabido, el dolor es un signo de enfermedad, y es también el motivo que con mayor frecuencia lleva al paciente a consultar al médico. La función del sistema sensitivo del dolor es proteger al cuerpo y conservar la homeostasis; lo anterior lo realiza mediante la detección, localización e identificación de procesos que pueden o causan daño en los tejidos. Como las distintas enfermedades producen patrones característicos de daño histórico, la calidad, evolución temporal y localización del dolor de un paciente aportan indicios diagnósticos importantes. Es responsabilidad del médico brindar un alivio rápido y efectivo del dolor.

SISTEMA SENSITIVO DEL DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo. Se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos (p. ej., lancinante, quemante, constrictivo, desgarrante u opresivo) o como una reacción emocional o corporal (p. ej., terrorífico, nauseabundo, asqueroso). Además, todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de eludir o de suprimir esa sensación. Estas características ilustran la dualidad del dolor, que es tanto una sensación como una emoción. Los dolores agudos se caracterizan por producir un estado de excitación y de estrés que conlleva una mayor presión arterial, de la frecuencia cardíaca, del diámetro pupilar y de las concentraciones de cortisol en plasma. Además, suele haber contracciones musculares locales (p. ej., flexión de los miembros, rigidez de la pared abdominal).

MECANISMOS PERIFÉRICOS

Nociceptor aferente primario En los nervios periféricos se encuentran los axones de tres clases distintas de neuronas: las neuronas sensoriales aferentes, las neuronas motoras y las neuronas simpáticas posganglionares (fig. 18-1). Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias están situados en los ganglios de las raíces dorsales, a nivel de los agujeros vertebrales. El tronco del axón aferente primario, al bifurcarse, envía una prolongación que penetra en la médula espinal y otra que inerva los tejidos periféricos. Las neuronas aferentes primarias se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y su velocidad de conducción. Las fibras más gruesas, llamadas Aβ, producen respuestas máximas frente a los roces ligeros (tacto superficial) o ante los estímulos del movimiento; se encuentran principalmente en los nervios que se distribuyen en la piel. En personas sanas, la excitación de estas fibras no produce dolor. Se conocen otras dos clases de fibras aferentes primarias: las de axones Aδ mielínicos de diámetro fino, y las amielínicas (C) (fig. 18-1). Estas fibras se encuentran en los nervios de la piel y en las estructuras somáticas y viscerales profundas. Algunos tejidos, como la córnea, sólo poseen fibras aferentes Aδ y C. La mayor parte de estas fibras aferentes Aδ y C sólo produce respuestas máximas al aplicar estímulos intensos (dolorosos) y despierta la sensación subjetiva de

dolor cuando se las somete a estímulos eléctricos; esto las define como *nociceptores aferentes primarios (receptores del dolor)*. La capacidad para detectar los estímulos dolorosos desaparece por completo al bloquear los axones Aδ y C.

Cada uno de los nociceptores aferentes primarios puede responder a distintas clases de estímulos nocivos. Por ejemplo, la mayor parte de los nociceptores responde al calor; al frío intenso; a estímulos mecánicos fuertes como un pellizco; a cambios del pH, sobre todo un ambiente ácido, y a la aplicación de irritantes químicos, incluidos trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), serotonina, bradicinina e histamina.

Sensibilización Al aplicar estímulos intensos, repetidos o prolongados a un tejido lesionado o inflamado, se observa que el umbral de excitación de los nociceptores aferentes primarios sufre un descenso y que la frecuencia de descarga aumenta cualquiera que sea la intensidad del estímulo. Los mediadores de la inflamación, como la bradicinina, el factor de crecimiento nervioso, algunas prostaglandinas y leucotrienos, contribuyen a este proceso, llamado *sensibilización*. La sensibilización ocurre en la terminación nerviosa (*sensibilización periférica*) y también en el asta dorsal de la médula espinal (*sensibilización central*). La sensibilización periférica ocurre en tejidos dañados o inflamados, cuando los mediadores inflamatorios activan la transducción de la señal intracelular en nociceptores, lo que da lugar a un aumento de la producción, transporte e inserción en la membrana de conductos iónicos activados por sustancias químicas y por voltaje. Estos cambios aumentan la excitabilidad de las terminaciones del nociceptor y reducen su umbral para activarse con estímulos mecánicos, térmicos y químicos. La sensibilización central ocurre cuando la actividad generada por los nociceptores durante la inflamación intensifica la excitabilidad de las células nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal. Después de la lesión y la sensibilización consecuente, los estímulos que en condiciones normales serían inocuos pueden producir dolor (denominado *alodinia*). La sensibilización es un proceso de importancia clínica que contribuye a la hipersensibilidad, dolor e *hiperalgesia* (aumento en la sensibilidad al dolor como respuesta al mismo estímulo nocivo, como cuando la presión moderada causa dolor intenso). Un ejemplo típico de sensibilización es la piel quemada por el sol, en que una palmada suave en la espalda o una ducha templada pueden despertar un dolor intenso.

La sensibilización adquiere particular importancia en el caso del dolor espontáneo y el originado por la palpación de tejidos profundos. Normalmente las vísceras son bastante insensibles a estímulos mecánicos y térmicos nocivos, si bien las vísceras huecas originan molestias intensas cuando

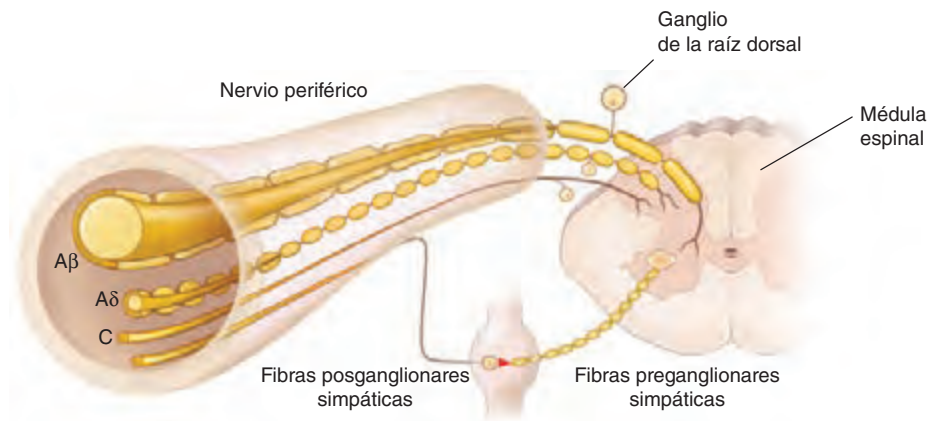


FIGURA 18-1. Componentes de un nervio cutáneo típico. Se advierten dos categorías funcionales bien definidas de los axones: aferentes primarios con pericarion en el ganglio de la raíz dorsal y fibras posganglionares simpáticas con pericarion en el ganglio simpático. Entre los aferentes primarios están los axones de gran diámetro mielínicos (Aβ), los mielínicos de diámetro fino (Aδ) y los amielínicos (C). Todas las fibras posganglionares simpáticas son amielínicas.

se distienden. En cambio, estructuras profundas como las articulaciones o vísceras huecas, si resultan afectadas por un proceso patológico con un componente inflamatorio, de manera característica se vuelven extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica.

Gran parte de las fibras aferentes A δ y C que inervan las vísceras son completamente insensibles en los tejidos normales, no lesionados ni inflamados. Es decir, no responden a los estímulos mecánicos o térmicos conocidos ni producen de manera espontánea ningún impulso. Sin embargo, cuando se desarrollan mediadores de la inflamación, estas fibras aferentes se vuelven sensibles a los estímulos mecánicos. Dichas fibras, denominadas *nociceptores silenciosos*, tienen propiedades características que pueden explicar cómo las estructuras profundas relativamente insensibles se pueden convertir, en circunstancias anormales, en una fuente de dolor intenso y debilitante. Factores que contribuyen en grado importante a la sensibilización son la disminución del pH, las prostaglandinas, los leucotrienos y otros mediadores de inflamación como la bradicinina.

Inflamación inducida por los nociceptores Los nociceptores aferentes primarios poseen también una función neuroefectora. En general, los nociceptores contienen mediadores polipeptídicos que se liberan cuando las terminales periféricas se estimulan (fig. 18-2). Uno de esos mediadores es la sustancia P, un péptido de 11 aminoácidos. La sustancia P que libera los nociceptores aferentes primarios desempeña muchas actividades biológicas; es un potente vasodilatador, produce desgranulación de los mastocitos y quimiotaxis de los leucocitos, y aumenta la producción y la liberación de los mediadores de la inflamación. Curiosamente, la desaparición de la sustancia P en las articulaciones atenúa la gravedad de la artritis experimental. Los nociceptores aferentes primarios no son simples mensajeros pasivos de los agentes que amenazan con lesionar los tejidos, sino que desempeñan una función activa en la defensa histica a través de sus funciones neuroefectoras.

VÍAS CENTRALES DEL DOLOR

La médula espinal y el dolor irradiado Los axones de los nociceptores aferentes primarios penetran a través de las raíces dorsales en la médula espinal y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris medular (fig. 18-3). Las terminales de los axones aferentes primarios entran en contacto con neuronas medulares que transmiten las señales dolorosas a las regiones del encéfalo encargadas de la percepción del dolor. Cuando los estímulos nocivos activan vías aferentes primarias, liberan neurotransmisores desde sus terminaciones, que estimulan a neuronas de la médula espinal. El principal neurotransmisor liberado es el ácido glutámico que excita rápidamente las neuronas del asta dorsal. Las terminaciones de nociceptores aferentes primarios también liberan péptidos, que incluyen la sustancia P y un péptido vinculado con el gen de calcitonina, con lo cual la excitación de las neuronas del asta dorsal es más lenta y dura mayor tiempo. El axón de cada neurona aferente primaria se pone en contacto con muchas neuronas medulares, y en cada una de ellas confluyen los impulsos procedentes de muchas fibras aferentes primarias.

El hecho de que confluyan muchos impulsos sensoriales en una sola neurona medular transmisora del dolor tiene gran importancia, ya que permite explicar el fenómeno del dolor irradiado. Todas las neuronas medulares que reciben impulsos de las vísceras y de las estructuras musculoesqueléticas profundas también los reciben de la piel. Las distintas formas en que se produce esta convergencia de impulsos dependen del segmento medular en el que se encuentre el ganglio de la raíz dorsal que recibe la inervación aferente de una estructura. Por ejemplo, las fibras aferentes que transmiten los impulsos sensoriales de la porción central del diafragma proceden de los ganglios de las raíces cervicales posteriores tercera y cuarta. Las fibras aferentes primarias cuyos cuerpos neuronales se encuentran en esos mismos ganglios inervan la piel del hombro y de la parte inferior del cuello. Por esa razón, los impulsos sensoriales procedentes de la piel del hombro y de la porción central del diafragma confluyen en las neuronas transmisoras del dolor situadas en los segmentos tercero y cuarto de la médula cervical. *Debido a esta convergencia y al hecho de que las neuronas medulares reciben con mayor frecuencia impulsos procedentes de la piel, la excitación que despiertan en esas neuronas los impulsos procedentes de las estructuras profundas se localizan de forma errónea por el paciente en un sitio que corresponde aproximadamente a la región cutánea inervada por el mismo segmento medular.* De ahí que una inflamación situada cerca de la porción central del diafragma se perciba habitualmente como un dolor ubicado en el hombro. Este desplazamiento espacial de la sensación dolorosa desde el sitio donde realmente se asienta la lesión hasta un lugar diferente se denomina *dolor irradiado*.

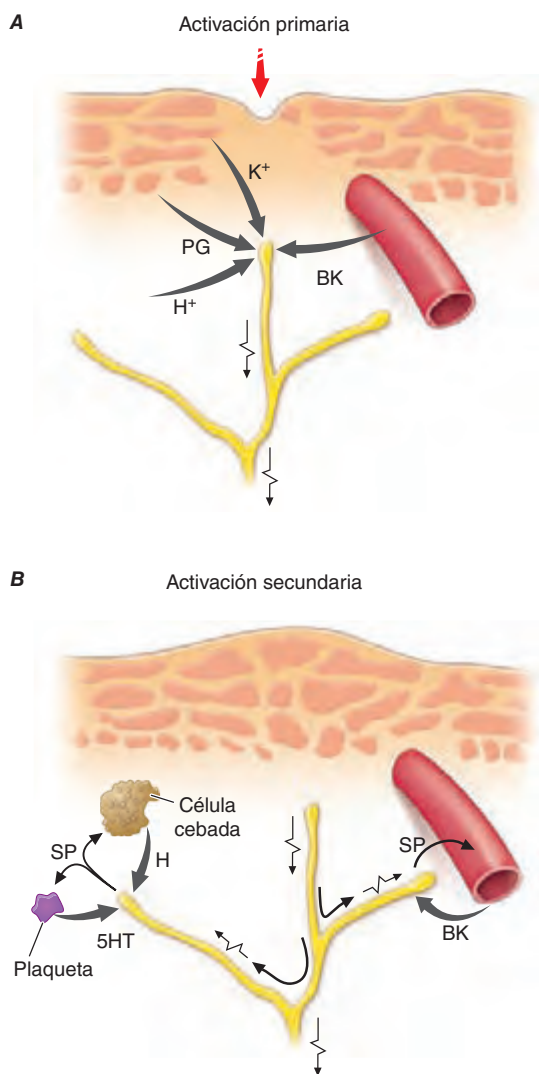


FIGURA 18-2. Episodios que culminan en activación, sensibilización y propagación de la sensibilización de terminaciones nociceptoras aferentes primarias. **A.** Activación directa por presión intensa y lesión celular consecutiva. La lesión celular induce disminución del pH (H^+), es decir, la acidificación del medio, y origina la liberación de potasio (K^+) y la síntesis de prostaglandinas (PG) y bradicinina (BK, *bradykinin*). Las prostaglandinas intensifican la sensibilidad de la terminación a la bradicinina y otras sustancias productoras de dolor. **B.** Activación secundaria. Los impulsos generados en la terminación estimulada se propagan no sólo a la médula espinal, sino también a otras ramas terminales, en las que inducen la liberación de péptidos, incluida la sustancia P (SP). Esta última origina vasodilatación y edema neurógeno, con mayor acumulación de bradicinina. La sustancia P también induce la liberación de histamina (H) de las células cebadas y serotonina (5HT) de las plaquetas.

Vías ascendentes del dolor La mayor parte de las neuronas medulares que reciben los impulsos procedentes de los nociceptores aferentes primarios envían sus axones al tálamo contralateral. Estos axones forman el haz espinotalámico contralateral que ocupa la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal, el borde externo del bulbo raquídeo, y la porción lateral de la protuberancia y el mesencéfalo. El haz espinotalámico resulta esencial para conducir las sensaciones dolorosas del ser humano; su interrupción provoca un déficit permanente de la discriminación del dolor y la temperatura.

Los axones del haz espinotalámico ascienden a varias regiones del tálamo. Se advierte una divergencia extraordinaria en las señales de dolor que parten de tales sitios talámicos hacia diversas zonas de la corteza cerebral encargadas de los aspectos de la experiencia del dolor (fig. 18-4). Una de las proyecciones talámicas se localiza en la corteza somatosensorial, proyección que media los componentes totalmente sensoriales del dolor, es decir, su sitio, intensidad y características. Otras neuronas talámicas envían proyecciones a regiones corticales vinculadas con respuestas emocionales, como sería la circunvolución del cíngulo y otras zonas de los lóbulos

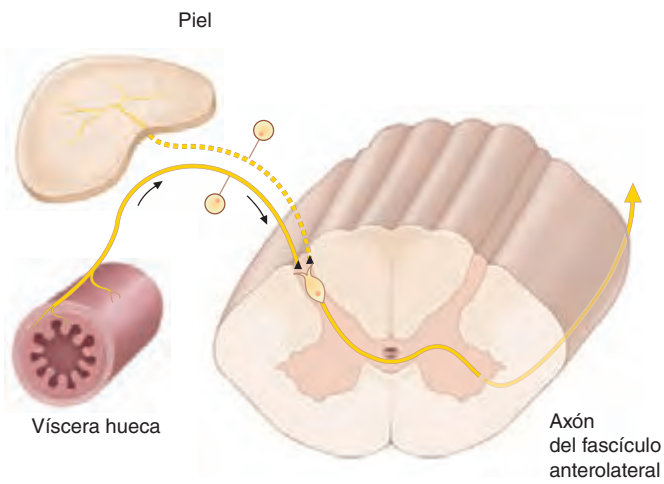


FIGURA 18-3. Hipótesis de convergencia-proyección del dolor irradiado. Según esta hipótesis, los nociceptores aferentes viscerales convergen en las mismas neuronas de proyección del dolor que las aferentes de estructuras somáticas en que éste es percibido. El encéfalo no tiene forma de saber cuál fue el punto real de origen de los estímulos que recibe y “proyecta” erróneamente la sensación a la estructura somática.

frontales. Las vías que llegan a la corteza frontal son las que confieren la dimensión emocional afectiva o desagradable del dolor; dicha dimensión ocasiona sufrimiento y ejerce un control potente en el comportamiento. A causa de tal dimensión, uno de compañeros constantes del dolor es el temor. Como consecuencia, una lesión quirúrgica en las áreas de la corteza frontal activada por estímulos dolorosos disminuye el impacto emocional

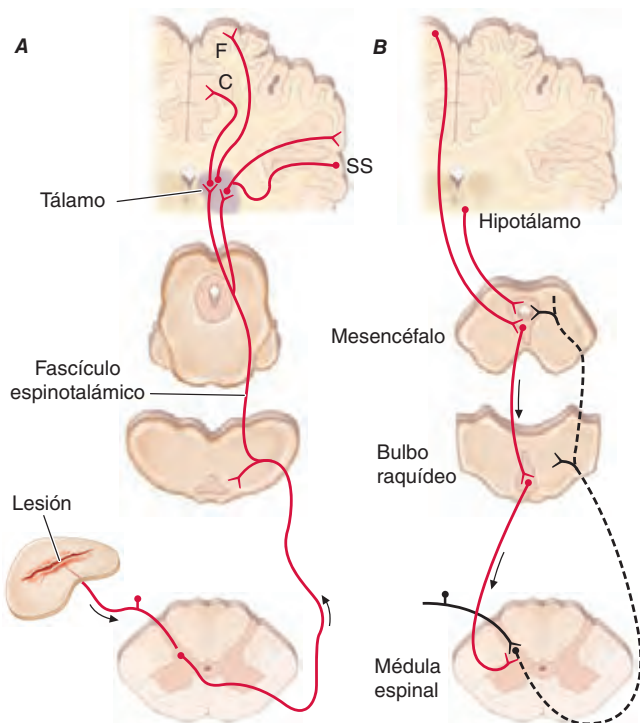


FIGURA 18-4. Vías de transmisión y modulación del dolor. **A.** Sistema de transmisión de mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan las terminaciones periféricas sensoriales del nociceptor aferente primario, por el fenómeno de transducción. Una vez ocurrida, el mensaje es transmitido en el nervio periférico hasta la médula espinal, sitio en el cual establece sinapsis con las neuronas de origen de la vía ascendente principal del dolor, que es el fascículo espinotalámico. El mensaje por medio del relevo llega al talámo y a la circunvolución anterior del cíngulo (C), la corteza insular frontal (F) y la corteza somatosensorial (SS). **B.** Red de modulación del dolor. Los estímulos que provienen de la corteza frontal y el hipotálamo activan neuronas en el mesencéfalo que controlan las células medulares de transmisión del dolor, a través de neuronas en el bulbo raquídeo.

del dolor, al tiempo que conserva en gran medida la capacidad individual para reconocer los estímulos nocivos como dolorosos.

MODULACIÓN DEL DOLOR

El dolor producido por lesiones semejantes varía considerablemente según las circunstancias y la persona. Por ejemplo, hay deportistas que soportan fracturas graves con sólo un dolor mínimo, y la clásica encuesta de Beecher durante la Segunda Guerra Mundial reveló que muchos soldados apenas sentían las heridas de guerra que en la vida civil habrían causado dolores insufribles. Además, la simple sugerencia de un tratamiento puede inducir un efecto analgésico importante (*efecto de placebo*). Por otro lado, hay lesiones mínimas, como una punción venosa, que resultan insoportables a muchos pacientes, y se ha comprobado que la simple expectativa de sufrir un dolor provoca su desarrollo en ausencia de todo estímulo nocivo. La sugestión acerca de que el dolor empeorará después de la administración de una sustancia inerte puede aumentar la intensidad percibida (*efecto nocebo*).

La poderosa influencia que ejercen los factores psicológicos y la misma expectativa del dolor sobre la intensidad con que se perciben las sensaciones dolorosas indica claramente que existen circuitos cerebrales capaces de modular la actividad de las vías transmisoras del dolor. Uno de estos circuitos tiene conexiones con el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo; controla selectivamente a las neuronas medulares que transmiten el dolor a lo largo de una vía descendente (fig. 18-4).

Los estudios por imagen del encéfalo humano han señalado que el circuito que modula el dolor participa en el efecto analgésico de la atención, la sugestión y de los analgésicos opioides (fig 18-5). Además, cada una de las estructuras que componen esa vía contiene receptores de opioides y es sensible a la aplicación directa de ese tipo de fármacos. En los animales, las lesiones del sistema mencionado disminuyen el efecto analgésico de los opioides administrados por vía sistémica, como la morfina. Junto con el receptor de opioides, los núcleos componentes de este circuito que modula el dolor contienen péptidos opioides endógenos, como las encefalinas y la endorfina β .

La manera más confiable de activar este sistema modulador mediado por opioides endógenos es a través de la sugestión de alivio del dolor o por una emoción intensa alejada de la lesión causante del dolor (p. ej., durante una amenaza grave o en una competencia atlética). De hecho, los opioides endógenos que alivian el dolor se liberan después de procedimientos quirúrgicos y en pacientes que reciben un placebo para aliviar el dolor.

Los circuitos que modulan el dolor pueden intensificarlo o suprimirlo. Las neuronas que lo inhiben o lo facilitan en el bulbo raquídeo emiten proyecciones hacia otras que transmiten el dolor medular y lo controlan. Las neuronas encargadas de la transmisión del dolor se activan por las neuronas moduladoras, de manera que en teoría es posible generar una señal de dolor sin que exista un estímulo nocivo periférico. De hecho, los estudios por imagen funcionales han demostrado una mayor actividad del circuito durante la cefalea. El circuito central que facilita el desarrollo de dolor podría explicar el hecho de que se puede inducir dolor por sugestión, y así aportaría una base conceptual para entender la forma en que los factores psicológicos contribuyen al dolor crónico.

DOLOR NEUROPÁTICO

Las sensaciones dolorosas pueden desaparecer o disminuir cuando existen lesiones del sistema nervioso central y periférico. De manera paradójica, las lesiones o trastornos funcionales del sistema nervioso pueden producir dolor. Por ejemplo, las lesiones de los nervios periféricos (como ocurre en la neuropatía diabética) o de las neuronas aferentes primarias (como en el herpes zóster) producen dolores irradiados en la región del cuerpo que normalmente está inervada por los nervios lesionados. El dolor también puede producirse por daño al sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, en algunos pacientes después de un traumatismo o lesión vascular a la médula espinal, tronco del encéfalo o áreas talámicas que contienen las vías nociceptivas centrales. Estos dolores neuropáticos suelen ser intensos y bastante resistentes a los tratamientos habituales del dolor.

En general, el dolor neuropático tiene propiedades extrañas; semeja un hormigueo, quemazón o descarga eléctrica, y los roces muy suaves pueden desencadenarlo, datos todos que son diferentes en otras clases de dolor. En la exploración, es característico que se descubra un déficit sensorial en el territorio del dolor. La *hiperpatía*, una sensación dolorosa muy exagerada ante estímulos nociceptivos inocuos o leves, también es característica del dolor neuropático; los pacientes a menudo se quejan de que el estímulo de movimiento más ligero induce un dolor muy intenso (alodinia). En este sentido, es de interés clínico el hecho de que la lidocaína tópica al 5%,

Patrón de actividad cerebral durante la analgesia con placebo

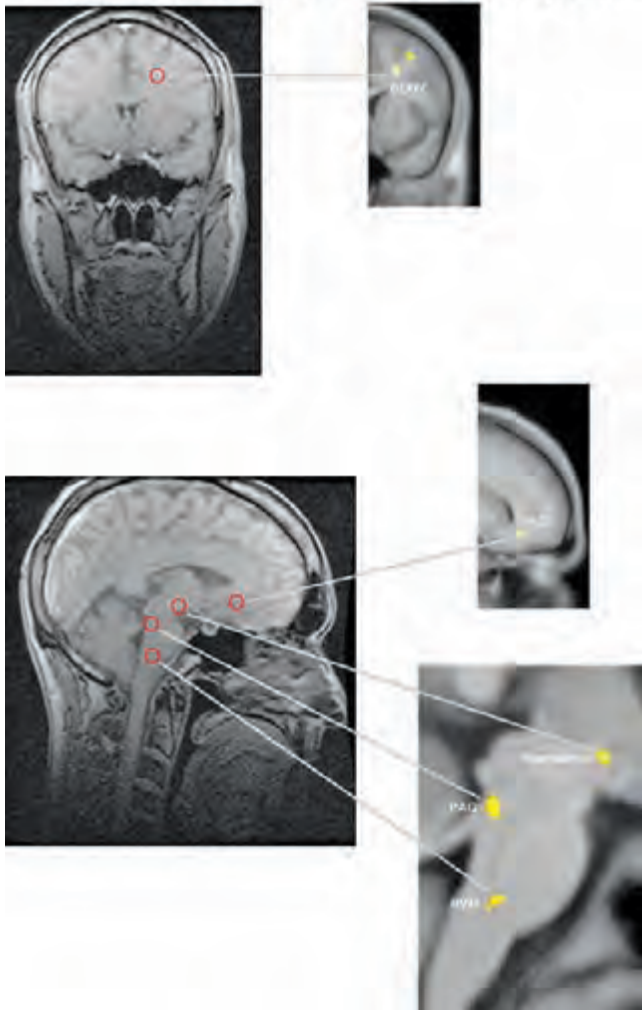


FIGURA 18-5. Imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) que demuestra la actividad cerebral intensificada con placebo en las regiones anatómicas relacionadas con el sistema de control del dolor descendente opioidérgico. (*Panel superior*). Imagen frontal que muestra actividad cerebral intensificada con placebo en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). (*Panel inferior*). Imágenes sagitales que muestran respuestas intensificadas por placebo en la corteza rostral anterior del cíngulo (rACC), la parte rostroventral del bulbo (RVM), el área gris periacueductal (PAG) y el hipotálamo. La actividad intensificada por placebo en todas las áreas se redujo con naloxona, lo que demuestra un vínculo entre el sistema opioidérgico descendente y la respuesta analgésica placebo. (*Adaptado con autorización de F. Eippert et al.: Neuron 63:533,2009.*)

aplicada en forma de parches, sea eficaz en individuos con neuralgia postherpética cuyo signo sobresaliente es la alodinia.

Diversos mecanismos contribuyen al desarrollo del dolor neuropático. Al igual que ocurre con los nociceptores aferentes sensibilizados, las fibras aferentes primarias y también los nociceptores, una vez lesionados, se vuelven muy sensibles a los estímulos mecánicos y empiezan a emitir impulsos en ausencia de todo estímulo. Existen pruebas de que este aumento de la sensibilidad y de la activación espontánea se debe a una concentración alta de los conductos del sodio en la fibra nerviosa lesionada. Cuando las fibras aferentes primarias se lesionan, también pueden sensibilizarse a la noradrenalina. De manera curiosa, las neuronas medulares transmisoras del dolor, que por lo regular interrumpen los impulsos aferentes, también pueden activarse de forma espontánea. De ese modo, los cambios lesivos tanto del sistema nervioso central como del periférico contribuyen al desarrollo del dolor neuropático.

Dolor mantenido por mecanismos simpáticos Los pacientes con lesión nerviosa periférica a veces presentan dolor espontáneo en la región de distribución del nervio. Con frecuencia este dolor se describe como ardoroso. Por lo general, el dolor se desarrolla luego de un retraso de horas o días, incluso semanas, y se acompaña de inflamación de la extremidad, pérdida ósea periarticular y cambios artríticos en las articulaciones distales. El

dolor puede aliviarse con un bloqueo de la inervación simpática a la extremidad afectada con anestésico local. Los nociceptores aferentes primarios dañados adquieren sensibilidad adrenérgica y pueden activarse mediante la estimulación de las señales simpáticas. Este conjunto de dolor espontáneo y signos de disfunción simpática después de una lesión se denomina *síndrome de dolor regional complejo* (CRPS, *complex regional pain syndrome*). Cuando esto ocurre después de una lesión nerviosa identificable, se conoce como CRPS tipo II (también como neuralgia postraumática o, si es intensa, *causalgia*). Cuando se desarrolla un cuadro clínico semejante sin lesión nerviosa evidente, se denomina CRPS tipo I (también conocido como *distrofia simpática refleja*). El CRPS puede producirse por diversas lesiones, como fracturas óseas, traumatismo del tejido blando, infarto del miocardio y apoplejía (*cap. 446*). El CRPS tipo I por lo general se resuelve con tratamiento sintomático, pero cuando persiste, la exploración detallada a menudo revela evidencia de lesión nerviosa periférica. Aunque la fisiopatología de este proceso se conoce mal, el dolor puede aliviarse en cuestión de minutos con un bloqueo anestésico del sistema nervioso simpático. Ello denota que la actividad simpática puede activar a los nociceptores sanos, cuando se desarrolla la inflamación. Es importante identificar signos de hiperactividad simpática en individuos con dolor e inflamación postraumáticos y sin otra explicación evidente.

TRATAMIENTO DOLOR AGUDO

El tratamiento ideal de cualquier dolor es eliminar la causa; por tanto, aunque la terapéutica puede iniciarse de inmediato, siempre deben hacerse esfuerzos para identificar la etiología subyacente mientras se inicia el tratamiento. A veces la corrección del cuadro primario no alivia inmediatamente el dolor. Aún más, algunos trastornos son tan dolorosos que resulta esencial la analgesia rápida y eficaz (como sería el estado posoperatorio reciente, quemaduras, traumatismos, cáncer, crisis drepanocítica). Los analgésicos constituyen la primera línea de la terapéutica en tales casos y todos los médicos deben conocer en detalle su uso.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ACETAMINOFENO Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID)

Estos fármacos se estudian juntos porque se usan para tratar problemas similares y porque quizá tienen el mismo mecanismo de acción (*cuadro 18-1*). Todos inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, salvo el acetaminofeno, todos son antiinflamatorios si se administran en dosis altas. Son especialmente eficaces para aliviar las cefalalgias leves o moderadas y los dolores de origen musculoesquelético.

Los inhibidores de la COX son los analgésicos más utilizados porque pueden adquirirse sin receta y porque son eficaces contra los dolores más frecuentes. Se absorben bien por vía digestiva y, usados esporádicamente, sus efectos secundarios son mínimos. Cuando el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) se consumen por tiempo prolongado, su efecto secundario más frecuente es la irritación gástrica, y éste es el problema que con mayor frecuencia obliga a reducir las dosis. La irritación de la mucosa gástrica es más intensa con el ácido acetilsalicílico, que puede erosionarla y ulcerarla y con ello originar pérdida hemática o perforación. El ácido acetilsalicílico acetila de manera irreversible las plaquetas y con ello interfiere en la coagulación de la sangre, razón por la cual la hemorragia de vías gastrointestinales constituye un peligro particular. La edad avanzada y el antecedente de enfermedad gastrointestinal aumentan los riesgos del ácido acetilsalicílico y de los NSAID. Además de la toxicidad gastrointestinal bien conocida de los NSAID, la nefrotoxicidad es un problema importante para pacientes que usan estos fármacos de forma crónica. Hay que vigilar de cerca a las personas con riesgo de insuficiencia renal, en especial aquellos que tienen reducción considerable del volumen intravascular, como ocurre con el uso prolongado de diuréticos o la hipovolemia aguda. Los NSAID también ocasionan aumento de la presión arterial en algunos individuos. La administración por tiempo prolongado de estos fármacos obliga a medir de forma regular la presión arterial y emprender tratamiento si es necesario. El acetaminofeno, a pesar de su efecto tóxico en el hígado cuando se usa en dosis altas, rara vez produce irritación estomacal y no interfiere con la función plaquetaria.

La introducción de la forma parenteral de NSAID, el ceterolaco y el diclofenaco amplió la utilidad de estos fármacos contra los dolores agudos intensos. Ambos fármacos son lo bastante potentes y rápidos

CUADRO 18-1 Fármacos con propiedades analgésicas

Nombre genérico	Dosis, mg	Intervalo	Comentarios					
Analgésicos no opioides: dosis e intervalos usuales								
Ácido acetilsalicílico	650 PO	c 4 h	Se cuenta con preparados con capa entérica					
Acetaminofeno	650 PO	c 4 h	Pocas veces surgen reacciones secundarias					
Ibuprofeno	400 PO	c 4-6 h	Se obtiene sin prescripción					
Naproxeno	250-500 PO	c 12 h	Los efectos tardíos pueden provenir de su semivida larga					
Fenoprofeno	200 PO	c 4-6 h	Contraindicado en hepatopatía					
Indometacina	25-50 PO	c 8 h	Son frecuentes los efectos secundarios en vías gastrointestinales					
Cetorolaco	15-60 IM/IV	c 4-6 h	Existe una preparación para uso parenteral					
Celecoxib	100-200 PO	c 12-24 h	Útil en artritis					
Valdecoxib	10-20 PO	c 12-24 h	Se le retiró del mercado estadounidense en 2005					
Nombre genérico	Dosis parenteral, mg	Dosis PO, mg	Comentarios					
Analgésicos opioides: dosis e intervalos usuales								
Codeína	30-60 c 4 h	30-60 c 4 h	Su uso genera náusea frecuentemente					
Oxicodona	—	5-10 c 4-6 h	También se le distribuye junto con acetaminofeno o ácido acetilsalicílico					
Morfina	5 c 4 h	30 c 4 h						
Morfina de liberación sostenida	—	15-60 bid o tid	Preparado oral de liberación lenta					
Hidromorfona	1-2 c 4 h	2-4 c 4 h	Su acción es más corta que la del sulfato de morfina					
Levorfanol	2 c 6-8 h	4 c 6-8 h	Su acción es más prolongada que la del sulfato de morfina; se absorbe satisfactoriamente PO					
Metadona	5-10 c 6-8 h	5-20 c 6-8 h	Sedación tardía por semivida prolongada; no debe iniciarse con dosis >40 mg/día y el aumento de dosis no debe hacerse antes de cada tres días					
Meperidina	50-100 c 3-4 h	300 c 4 h	Se absorbe poco por PO; la normeperidina es un metabolito tóxico; no se recomienda el uso habitual de este fármaco					
Butorfanol	—	1-2 c 4 h	Nebulización intranasal					
Fentanilo	25-100 µg/h	—	Parche transdérmico cuya acción dura 72 h					
Buprenorfina	5-20 µg/h	—	Parche transdérmico por siete días					
Buprenorfina	0.3 c 6-8 h	—	Administración parenteral					
Tramadol	—	50-100 c 4-6 h	Acción mixta o de opioides/adrenérgicos					
Nombre genérico	Bloqueo de captación		Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Arritmias cardíacas	Dosis promedio, en mg/día	Límites de dosis, mg/día
	5-HT	NE						
Antidepresores^a								
Doxepina	++	+	Grande	Moderada	Moderada	Menos	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Grande	Máxima	Moderada	Sí	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Grande	Sí	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Pequeña	Sí	100	40-150
Desipramina	+++	++++	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Sí	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	40	30-60
Nombre genérico	Dosis PO, mg	Intervalo	Nombre genérico	Dosis PO, mg	Intervalo			
Anticonvulsivos y antiarrítmicos^a								
Difenilhidantoína	300	Diariamente/qhs	Clonazepam	1	c 6 h			
Carbamazepina	200-300	c 6 h	Gabapentina ^b	600-1 200	c 8 h			
Oxcarbazepina	300	bid	Pregabalina	150-600	bid			

^a En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el uso de antidepresivos, anticonvulsivos ni antiarrítmicos para tratar el dolor. ^b La FDA ha aprobado dosis de gabapentina incluso en 1 800 mg/día contra la neuralgia posherpética.

Abreviaturas: 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina (*norepinephrine*); c, cada; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qhs, a la hora de acostarse.

para sustituir a los opioides en muchos pacientes con cefalalgias y dolores musculoesqueléticos agudos e intensos.

Hay dos clases principales de COX: la COX-1 se expresa de manera constitutiva y la COX-2 se induce en los estados inflamatorios. Los fármacos selectivos para COX-2 tienen una potencia analgésica similar y causan menos irritación gástrica que los inhibidores no selectivos de la COX. El uso de fármacos selectivos para COX-2 no parece reducir el riesgo de nefrotoxicidad en comparación con los NSAID no selectivos.

Por otra parte, los fármacos con selectividad por COX-2 brindan beneficio notable en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo porque no afectan la coagulación. Por lo general, los inhibidores no selectivos de la COX están contraindicados en el posoperatorio porque afectan la coagulación mediada por las plaquetas, por lo que se relacionan con aumento de la hemorragia en el sitio quirúrgico. Los inhibidores de COX-2, incluido el celecoxib, agravan el riesgo cardiovascular; es posible que sea un efecto genérico de los NSAID, excluido el ácido ace-

tisalicílico. Los fármacos mencionados están contraindicados para personas en el periodo inmediato que sigue a la colocación de una derivación arterial coronaria; deben usarse con cautela en ancianos y personas con antecedentes o factores significativos de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides son los analgésicos más potentes disponibles. De todos los analgésicos, los opioides tienen la más amplia gama de eficacia y proporcionan el método más fiable y eficaz para el alivio rápido del dolor. Aunque los efectos secundarios son frecuentes y molestos, casi todos son reversibles, e incluyen náusea, vómito, prurito y estreñimiento. La depresión respiratoria es poco común con las dosis corrientes de analgésicos, pero puede ser letal. Los efectos secundarios de los opioides se revierten rápidamente con la naloxona, antagonista narcótico. Muchos médicos, enfermeras y pacientes muestran alguna indecisión y duda en cuanto a usar los opioides, basadas en el temor exagerado de adicción. De hecho, hay una posibilidad cada vez más pequeña de que los pacientes presenten tal adicción a los narcóticos como resultado de un uso médico apropiado. El médico no debe vacilar en el uso de estos analgésicos en personas con dolor intenso y agudo. El cuadro 18-1 muestra los opioides analgésicos de uso más frecuente.

Los opioides producen analgesia al actuar en el SNC. Activan neuronas inhibitoras del dolor e inhiben de manera directa aquellas encargadas de transmitirlo. Gran parte de los analgésicos opioides que se distribuyen de manera comercial, actúan en el mismo receptor de opioides (receptor μ), con diferencias principalmente en potencia, rapidez con que inicia la acción, duración de la misma y vía óptima de administración. Algunos efectos secundarios provienen de la acumulación de metabolitos no opioides que son peculiares y propios de fármacos individuales. Un ejemplo notable de tal situación es la normeperidina, metabolito de la meperidina; cuando se usan dosis altas de esta última, que típicamente excedan 1 g/día, la acumulación de la normeperidina ocasionará hiperexcitabilidad y convulsiones que no son reversibles con la naloxona. La acumulación de normeperidina aumenta en personas con insuficiencia renal.

El alivio más rápido del dolor se logra con la administración intravenosa de opioides y es mucho más lenta con la administración por vía oral. Ante la posibilidad de depresión respiratoria se necesita vigilar de forma estrecha a todo paciente con cualquier tipo de disfunción respiratoria, después de administrar opioides; puede ser útil un aparato que mida la saturación de oxígeno, pero solamente en la situación donde se vigile continuamente el monitor. Por lo regular, la depresión respiratoria inducida por opioides se acompaña de sedación y lentificación de la frecuencia respiratoria. La disminución de la saturación de oxígeno constituye un nivel crítico de depresión respiratoria y denota la necesidad de intervención inmediata para evitar la hipoxemia letal. La asistencia ventilatoria se conservará hasta que haya mostrado resolución la depresión respiratoria inducida por opioides. Habrá que contar siempre de forma inmediata con naloxona, antagonista de opioides, cuando se utilicen estos últimos en grandes dosis, o en sujetos con deterioro de la función pulmonar. Los efectos de los opioides dependen de las dosis y se observa enorme variación de un paciente a otro en aquellas que alivian el dolor, y producen efectos secundarios. Es frecuente la depresión respiratoria sinérgica cuando se administran opioides con otros depresores del SNC, muy a menudo las benzodiazepinas. Por esta razón, al comenzar el tratamiento es necesario ajustar la dosis y los intervalos más idóneos. El objetivo primordial es aliviar suficientemente el dolor. Para esto es necesario saber si el fármaco produjo un alivio adecuado del dolor y hacer valoraciones frecuentes para determinar el intervalo óptimo de la dosificación. *El error más frecuente que comete el médico al tratar los dolores intensos con un opiáceo es prescribir una dosis insuficiente. Como muchos pacientes son reacios a quejarse, esta conducta acarrea un sufrimiento innecesario.* Si no se desarrollan efectos sedantes en el momento de máxima acción del opiáceo, el médico no debe dudar en repetir la dosis inicial para aliviar satisfactoriamente el dolor.

Un método moderno capaz de aliviar satisfactoriamente el dolor consiste en el uso de la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*). En la PCA se utiliza un dispositivo que libera continuamente una dosis basal de un opiáceo, al que se añaden nuevas dosis predeterminadas, en cuanto el paciente pulsa un botón. Así, el paciente puede calcular la dosis más idónea. Este método se usa

mucho para combatir el dolor posoperatorio, pero no hay ninguna razón que impida aplicarlo a cualquier paciente hospitalizado con dolores intensos y persistentes. La PCA también se utiliza temporalmente en la asistencia domiciliar de los pacientes con dolores resistentes al tratamiento, como los del cáncer metastásico.

Es importante entender que el dispositivo PCA libera dosis repetidas y pequeñas para mantener el alivio del dolor; en pacientes con dolor intenso, primero se debe controlar éste con una dosis de carga antes de iniciarse el uso de PCA. Se puede aplicar repetidamente, según sea necesaria, la dosis inmediata y rápida del fármaco (por lo regular 1 mg de morfina, 0.2 mg de hidromorfona o 10 μ g de fentanilo). Para evitar dosis excesivas se programan con un intervalo entre una y otra dosis, y se cumple después de aplicar la dosis exigida (5 a 10 min) y un límite de la dosis total administrada por hora. Algunos especialistas han recomendado el goteo simultáneo basal del fármaco por PCA, pero ello agrava el peligro de depresión respiratoria y no incrementa la eficacia global de la técnica.

La utilidad de los opioides se ha ampliado desde que se emplean nuevas vías para administrarlos. La más importante es la administración medular. Los opioides se pueden inyectar a través de un catéter colocado a nivel intratecal o epidural. Gracias al contacto directo del opiáceo con la médula espinal se obtiene una analgesia regional con una dosis total bastante baja. En realidad, la dosis necesaria para producir analgesia localizada efectiva cuando se usa morfina intratecal (0.1 a 0.3 mg) es una fracción de la requerida para producir analgesia similar por vía intravenosa (5 a 10 mg). De esta manera, es posible minimizar los efectos secundarios como la sedación, náusea y depresión respiratoria. Este procedimiento se ha usado de manera extensa durante el trabajo de parto y expulsión, y para aliviar el dolor después de intervención quirúrgica. En la actualidad se utiliza ampliamente la administración intratecal continua por medio de sistemas de suministro del fármaco implantados en médula, en particular para tratar dolor por cáncer que obligaría a utilizar dosis sedantes para erradicarlo si se administra por vía sistémica. También se pueden utilizar las vías intranasal (butorfanol), rectal y transdérmica (fentanilo y buprenorfina) o por la mucosa de la boca (fentanilo) y así se evita la molestia de las inyecciones frecuentes de opioides en personas que no pueden recibir dichos fármacos por vía oral. Los parches transdérmicos de fentanilo y buprenorfina poseen la ventaja de alcanzar niveles plasmáticos bastante constantes, lo cual lleva al máximo la comodidad del enfermo.

Entre las adiciones recientes al arsenal terapéutico para tratar efectos secundarios inducidos por los opioides están los antagonistas de acción periférica alvimopan y metilnaltrexona. El alvimopan está disponible como fármaco de administración oral; por su absorción limitada se capta en el interior del intestino; la metilnaltrexona se distribuye de forma subcutánea sin penetración del SNC. Los dos fármacos actúan al unirse a receptores μ periféricos y con ello inhiben o revierten los efectos de los opioides en tales sitios periféricos. La acción de los dos fármacos se circunscribe a sitios receptores fuera del SNC; de este modo, los dos revierten los efectos secundarios de los analgésicos opioides, mediados por sus receptores periféricos, sin anular sus efectos analgésicos. El alvimopan ha resultado eficaz para disminuir la duración del íleo persistente después de cirugía abdominal en pacientes que reciben analgésicos opioides para aliviar el dolor en el posoperatorio. La metilnaltrexona ha resultado eficaz para aliviar el estreñimiento inducido por opioides en personas que los consumen por tiempo prolongado.

Combinaciones de opioides e inhibidores de la ciclooxigenasa Si se usan a la vez opioides e inhibidores de la COX se obtienen efectos aditivos. Como se puede utilizar una dosis menor de cada uno de ellos y obtener el mismo grado de analgesia, y como sus efectos secundarios no se suman, estas combinaciones pueden emplearse para atenuar la intensidad de los efectos colaterales dependientes de las dosis. Sin embargo, las mezclas de acetaminofeno y de un opiáceo en proporciones constantes conllevan un riesgo importante. Si se administran dosis más altas por la mayor intensidad del dolor o por el menor efecto de los opioides, debido al aumento de su tolerancia, pueden alcanzarse concentraciones de acetaminofeno hepatotóxicas. Aunque la hepatotoxicidad por acetaminofeno es infrecuente, aún se mantiene como una causa principal de insuficiencia hepática. Por tanto, muchos médicos han disminuido el uso de combinaciones analgésicas de opioide y acetaminofeno para evitar el riesgo de exposición excesiva a este último conforme se incrementa la dosis del analgésico.

DOLOR CRÓNICO

Tratar a un paciente con dolores crónicos es un verdadero reto intelectual y emocional. El problema del paciente suele ser difícil de diagnosticar con certeza; estos pacientes exigen que el médico les dedique tiempo y a menudo están emocionalmente angustiados. El intento tradicional de investigar una oscura enfermedad orgánica suele resultar infructuoso. Por otro lado, la valoración psicológica y los paradigmas terapéuticos basados en el comportamiento suelen resultar útiles, sobre todo en el ámbito de un centro de tratamiento multidisciplinario del dolor. Por desgracia, aunque esta estrategia es efectiva todavía no se usa mucho en la práctica médica actual.

Hay varios factores que pueden generar, perpetuar o agravar el dolor crónico. Por supuesto, en primer lugar, el paciente puede tener sólo una enfermedad que sea singularmente dolorosa e incurable en el momento actual. La artritis, el cáncer, la cefalea crónica diaria, la fibromialgia y la neuropatía diabética son ejemplos de esto. En segundo lugar, puede haber factores secundarios de cronicidad que se inician con la enfermedad y que perduran una vez curada ésta, como ocurre con las lesiones de los nervios sensitivos, los impulsos simpáticos eferentes y las contracciones musculares reflejas dolorosas espásticas (espasmos). Por último, hay varios procesos psicológicos que pueden agudizar o incluso originar el dolor.

Hay que prestar una atención especial a ciertos aspectos de los antecedentes médicos. Como la depresión es el trastorno afectivo que con mayor frecuencia afecta a los pacientes con dolores crónicos, es necesario preguntarles sobre su estado de ánimo, el apetito, los hábitos del sueño y las actividades diarias. Se puede utilizar un simple cuestionario estándar, por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*, como medio de detección sistemática. Es importante recordar que la depresión mayor es una enfermedad frecuente y potencialmente fatal, pero tratable.

Otros indicios de que los dolores crónicos de un paciente están favorecidos por algún trastorno emocional importante son: dolores en diversos sitios del cuerpo no relacionados entre sí; los problemas dolorosos recurrentes, pero separados en el tiempo, que comenzaron en la infancia o la adolescencia; el dolor que se inicia en el momento de producirse un traumatismo emocional, como la pérdida del cónyuge o de uno de los padres; los antecedentes de abusos físicos o sexuales, y el consumo actual o anterior de sustancias tóxicas.

En la exploración conviene observar especialmente si el paciente protege la región dolorosa y evita ciertas posturas o movimientos a causa del dolor. El dato de un componente mecánico del dolor puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica. En las zonas dolorosas hay que explorar la sensibilidad profunda al dolor, para ver si se localiza en los músculos, las estructuras ligamentosas o las articulaciones. El dolor crónico miofascial es muy frecuente y, en estos pacientes, la palpación profunda puede poner de manifiesto puntos desencadenantes bien delimitados, en forma de bandas o nódulos musculares duros. El diagnóstico se afianza si el dolor se alivia inyectando un anestésico local en esas zonas desencadenantes. Se pensará en un componente neuropático del dolor cuando haya signos de lesión de un nervio, como son: una zona de hipoestesia, sensibilidad intensa de la piel (alodinia), debilidad y atrofia muscular o supresión de los reflejos tendinosos profundos. Las pruebas que sugieren una participación del sistema nervioso simpático son: hinchazón difusa, cambios de coloración y temperatura de la piel e hipersensibilidad cutánea y articular en comparación con el lado normal. El alivio del dolor con el bloqueo simpático refuerza el diagnóstico, pero una vez que el trastorno se torna crónico, la reacción a dicha técnica tiene magnitud y duración variables; no se ha definido la utilidad y participación de los bloqueos simpáticos repetidos en el tratamiento global del CRPS.

Cuando se valora a un paciente con dolor crónico conviene estudiar los factores emocionales y orgánicos antes de emprender el tratamiento. La confianza del paciente aumenta si esos problemas se estudian a la vez, sin esperar a descartar causas orgánicas del dolor, en parte porque así se asegura que un estudio psicológico no significa que el médico ponga en duda la veracidad de sus molestias. Incluso cuando se descubre una causa orgánica del dolor, sigue siendo conveniente investigar otros factores. Por ejemplo, los pacientes cancerosos con metástasis óseas dolorosas también pueden sufrir dolores por lesiones nerviosas y por una depresión importante. El tratamiento ideal obliga a buscar y a tratar cada uno de esos factores.

TRATAMIENTO DOLOR CRÓNICO

Una vez terminada la valoración y descubiertos los probables factores causales y agravantes, hay que elaborar un plan terapéutico explícito. Para ello, es muy importante que el tratamiento persiga unos objetivos

concretos y realistas, como son lograr que el paciente duerma bien por la noche o que sea capaz de salir de compras o de reincorporarse al trabajo. A veces, para mejorar la calidad de vida del paciente hay que acudir a un método multidisciplinario en el que se utilicen fármacos, asesoramiento, fisioterapia, bloqueo de los nervios e incluso la cirugía. Se cuenta también con algunas técnicas nuevas, relativamente cruentas, que pueden ser útiles en algunos casos de dolor resistente; incluyen intervenciones orientadas por imagen, como la inyección epidural de glucocorticoides contra el dolor radicular agudo, y el tratamiento por radiofrecuencia de las articulaciones interapofisarias, en el caso de dorsalgia y cervicalgia crónicas que nacen de tales estructuras articulares. En el caso de dolor grave y persistente que no reacciona con medidas más conservadoras, se ha logrado un beneficio notable con la colocación de electrodos dentro de la columna vertebral que está por encima de las columnas dorsales de la médula espinal (estimulación medular) o la implantación de sistemas intratecales de administración de fármacos. Siguen en fase de evolución los criterios para seleccionar anticipadamente a los pacientes que responderán a los métodos funcionales. Por lo común se les reserva para aquellos que no mejoran con las terapéuticas farmacológicas comunes. Antes de usar cualquiera de los métodos en cuestión conviene evaluar al paciente en forma integral en una clínica de dolor multidisciplinaria. No es necesario remitir a un centro tal a todos los sujetos con dolor crónico. En algunos casos la farmacoterapia es suficiente para obtener alivio apropiado.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*) de manera particular la nortriptilina y la desipramina (cuadro 18-1) son sumamente útiles para tratar a los pacientes con dolores crónicos. Aunque se desarrollaron para combatir la depresión, los tricíclicos tienen varios efectos biológicos dependientes de las dosis entre los que se encuentran su acción analgésica en diversos procesos clínicos. Se desconoce el mecanismo, pero la acción analgésica de los tricíclicos comienza más rápidamente y aparece con dosis menores de las que por lo común se necesitan para tratar la depresión. Además, estos fármacos también alivian el dolor crónico de los pacientes que no están deprimidos. Hay pruebas de que los tricíclicos potencian la acción analgésica de los opioides y, por tanto, de que coadyuvan eficazmente a combatir dolores intensos y persistentes, como los que producen los tumores malignos. En el **cuadro 18-2** se citan algunos de los procesos dolorosos que responden a los tricíclicos. Estos fármacos son de especial utilidad para tratar los dolores neuropáticos, como los que se desarrollan en la neuropatía diabética y en la neuralgia posherpética, en las que hay muy pocas alternativas terapéuticas.

Los antidepresivos tricíclicos con propiedades analgésicas se distinguen por sus efectos secundarios notables (cuadro 18-1; **cap. 466**). Algunas de estas reacciones secundarias, como la hipotensión ortostática, el retraso en la conducción cardíaca, deficiencias de la memoria, estreñimiento y retención de orina, son muy problemáticas en ancianos, y otras más se agregan a los efectos secundarios de los analgésicos opioides. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, como la fluoxetina, tienen reacciones secundarias menos graves y en menor número que los TCA, pero son mucho menos eficaces para aliviar el dolor. Es interesante saber que la venlafaxina y duloxetina, anti-

CUADRO 18-2 Cuadros dolorosos que mejoran con los antidepresivos tricíclicos

- Neuralgia posherpética^a
- Neuropatía diabética^a
- Cefalea tensional^a
- Migraña^a
- Artritis reumatoidea^{a,b}
- Dorsalgia baja crónica^b
- Cáncer
- Dolor después de apoplejía central

^a Estudios comparativos demostraron su capacidad analgésica. ^b Estudios comparativos demostraron su efecto beneficioso, pero no analgésico.

depresivos no tricíclicos que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, conservan gran parte del efecto analgésico de los TCA y tienen un perfil de reacciones secundarias muy similar al de los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina. Dichos fármacos pueden ser de particular utilidad en personas que no toleran los efectos secundarios de los tricíclicos.

ANTICONSULSIVOS Y ANTIARRÍTMICOS

Estos fármacos se utilizan principalmente en los pacientes con dolores neuropáticos. La difenilhidantoína y la carbamazepina fueron los primeros fármacos con los que se demostró un alivio del dolor en la neuralgia del trigémino. Este dolor se caracteriza por ser brusco, breve y lancinante, como un latigazo o una descarga eléctrica. De hecho, los anticonvulsivos parecen ser especialmente útiles contra dolores que tienen ese carácter lancinante. Los nuevos anticonvulsivos, como la gabapentina y la pregabalina, son eficaces contra dolores neuropáticos de muy diversa índole. Además, debido a su favorable perfil de efectos colaterales, estos anticonvulsivos nuevos se usan a menudo como alternativas de primera línea.

ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE OPIOIDES

El uso a largo plazo de los opioides se acepta cuando los pacientes padecen dolores originados por una enfermedad maligna. Es punto de controversia el uso de opioides contra el dolor crónico no canceroso, pero es claro que para muchos enfermos, estos fármacos representan la única opción con que se logra alivio significativo; es una situación incomprensible pues los opioides son los analgésicos más potentes y que tienen la eficacia más variada entre todos los fármacos de esta categoría. Es rara la adicción en personas que los utilizan por primera vez para aliviar el dolor, pero es posible que con el empleo por tiempo prolongado surja algún grado de tolerancia y dependencia física. Aún más, los estudios en animales sugieren que su administración por tiempo prolongado puede empeorar el dolor en algunas personas. Por tal razón, antes de iniciar su empleo, habrá que explorar otras opciones y explicar al paciente las limitaciones y riesgos de este tipo de fármacos. También es relevante insistir en que algunos analgésicos opioides tienen propiedades mixtas agonistas/antagonistas (como el butorfanol y la buprenorfina). Desde el punto de vista práctico, lo anterior significa que puede empeorar el dolor al inducir un síndrome de abstinencia en personas que muestran dependencia física a otros analgésicos opioides.

En el caso de consumo de opioides orales fuera del hospital y por tiempo prolongado es conveniente utilizar fármacos de larga acción como el levorfanol, la metadona, la morfina de liberación sostenida y el fentanilo transdérmico (cuadro 18-1). Los perfiles farmacocinéticos de los medicamentos mencionados permiten conservar niveles sostenidos del analgésico en sangre, y con ello posiblemente llevar al mínimo los efectos secundarios como sedación, que surgen con altos niveles plasmáticos del fármaco y aminorar la posibilidad de dolor de rebote que se desarrolla con la disminución rápida en la concentración plasmática del opioide. Los productos opioides de larga acción pueden producir mayor alivio del dolor en las personas con un perfil de dolor constante, pero otros presentan dolor intermitente, episódico e intenso y en ellos se logra una mayor supresión del dolor y menos efectos colaterales, con el empleo periódico de analgésicos opioides de acción corta. El estreñimiento es un efecto secundario prácticamente ineludible del uso de estos fármacos y es necesario tratarlo a la expectativa. Como se destacó al exponer lo referente al tratamiento del dolor agudo, un progreso reciente es la síntesis de antagonistas opioides de acción periférica que revierten el estreñimiento del uso de opioides, sin interferir en la analgesia.

Poco después de introducir la presentación de liberación controlada de la oxycodona a finales del decenio de 1990 hubo un incremento impresionante en las visitas al servicio de urgencia y en la frecuencia de fallecimientos por la ingestión de dicho fármaco; la atención pública se centró en el empleo erróneo de analgésicos obtenidos con receta. La magnitud del abuso de opioides controlados que se obtienen con receta aumentó enormemente en los últimos 10 años al grado de que en Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* clasificaron el abuso de ese tipo de opioides como epidemia; al parecer proviene en gran medida de que las personas que utilizan los fármacos controlados para fines no médicos, incluyen muy a menudo un analgésico opioide. Los fallecimientos farmacoinducidos han aumentado rápidamente y ocupan el segundo lugar en frecuencia de muerte en los estadounidenses, sólo detrás de los fallecimientos por vehículos moto-

CUADRO 18-3 Guías para la selección y vigilancia de pacientes que reciben opioides por tiempo prolongado (COT, *chronic opioid therapy*) para tratar dolor crónico no canceroso

Selección del paciente

- El médico realizará anamnesis, exploración física y estudios apropiados, que incluyan la valoración del riesgo de abuso, empleo erróneo o adicción a estupefacientes
- Considerará la posibilidad de un lapso de prueba de COT (empleo de opioides por largo tiempo) si el dolor es moderado o intenso, si éste tiene un impacto negativo en las funciones o en la calidad de vida, y si los posibles beneficios terapéuticos son mayores que los daños potenciales
- Es necesario realizar y dejar constancia escrita de la práctica de una valoración entre beneficios y daños que incluyan datos de la anamnesis, la exploración física y de estudios diagnósticos apropiados antes de COT o de manera constante durante su realización

Consentimiento informado y uso de planes de tratamiento

- Es importante obtener el consentimiento informado. Los comentarios siguientes con el paciente en cuanto a COT deben incluir objetivos, expectativas, posibles riesgos y alternativas en vez de COT
- Se considerará el uso de un plan escrito de tratamiento de COT para dejar constancia de las responsabilidades del paciente, del clínico y de las expectativas y ayuda en la orientación del enfermo

Comienzo y ajustes

- Hay que considerar al tratamiento inicial con opioides como un lapso de prueba terapéutico para saber si es apropiado el COT
- Se necesita individualizar al opioide seleccionado, escoger las dosis iniciales y los ajustes de ellas con base en el estado general de la persona, contacto previo con opioides, obtención de objetivos terapéuticos y daños anticipables u observados

Vigilancia

- Es necesario valorar de nuevo periódicamente a las personas sometidas al plan COT, según esté justificado, conforme lo indiquen las circunstancias cambiantes. La vigilancia seriada debe incluir la corroboración de la intensidad del dolor y nivel de función, valoraciones de la evolución hacia la atención y objetivos terapéuticos, desarrollo de reacciones secundarias y cumplimiento con los tratamientos prescritos
- En personas sometidas a COT expuestas a un gran riesgo de comportamientos aberrantes farmacoinducidos o que las llevan a la práctica, el clínico debe obtener periódicamente orina para la medición del fármaco en ella u otras informaciones para confirmar el cumplimiento del plan asistencial con COT
- En pacientes sometidos de COT sin exposición a un alto riesgo y que no se sabe si participaron en comportamientos aberrantes farmacodependientes, el clínico debe considerar en forma periódica la práctica de cuantificaciones de fármacos o drogas en orina u otra información para llevar a cabo el cumplimiento del plan asistencial del COT

Abreviaturas: COT, tratamiento crónico con opioides.

Fuente: Adaptado con autorización de R Chou *et al.*: *J Pain* 10:113, 2009.

rizados. En el año 2011, la *Office of National Drug Control Policy* estableció un sistema polifacético para abordar el abuso de fármacos que se obtienen con receta, incluidos los llamados *Prescription Drug Monitoring Programs* que permite al personal asistencial saber si las personas obtienen recetas (y en consecuencia fármacos) de múltiples proveedores y el empleo de recursos para cumplir la ley y eliminar prácticas de prescripción inapropiadas. Este mayor escrutinio hace que muchos médicos sientan vacilación y duda para recetar y administrar analgésicos opioides, salvo para lapsos cortos y analgesia necesaria para enfermedades o lesiones. En la actualidad, queda a la discreción de cada médico decidir si comienza a administrar opioides por tiempo prolongado a un paciente particular. En el **cuadro 18-3** se incluyen las guías pragmáticas para la selección y la vigilancia apropiada de personas que reciben por largo tiempo este tipo de fármacos.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Es importante individualizar el tratamiento en sujetos con dicha forma de dolor. Algunos principios generales sirven para orientar en la terapéutica; el primero es emprender acciones rápidas para obtener alivio y el segundo, llevar al mínimo las reacciones secundarias de los fármacos. Por ejemplo, en personas con neuralgia posherpética y extraordinaria hipersensibilidad cutánea, con la lidocaína tópica (parches) se puede obtener alivio inmediato sin efectos secundarios. Como primera línea de tratamiento en pacientes con dolor neuropático pueden em-

plarse anticonvulsivantes (gabapentina o pregabalina, véase antes) o antidepresivos (nortriptilina, desipramina, duloxetina o venlafaxina). También son eficaces los antiarrítmicos como la lidocaína y la mexiletina (véase antes en este capítulo). No hay consenso respecto al género de fármacos que deben utilizarse como elementos de primera línea en todos los cuadros dolorosos crónicos. Sin embargo, dado que se necesitan para aliviar el dolor dosis relativamente grandes de anticonvulsivos, es muy frecuente que surja sedación, que también es un problema con los antidepresivos tricíclicos, aunque no lo es tanto con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI [serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors], como venlafaxina y duloxetina). De este modo, en el anciano o en individuos cuyas actividades cotidianas exigen un alto nivel de agudeza psíquica, hay que pensar en el uso de los últimos fármacos como productos de primera línea. A diferencia de ello, los opioides se utilizarán como fármacos de segunda o tercera línea. Los opioides son muy eficaces contra muchos cuadros dolorosos pero producen sedación y su efecto tiende a disminuir con el tiempo y ello obliga a incrementar las dosis; a veces el dolor empeora porque surge dependencia física. Cabe recurrir a combinaciones de fármacos de diferentes clases para llevar a nivel óptimo el control del dolor.

Es importante subrayar que muchos pacientes, en particular los que padecen dolores crónicos, acuden al médico sobre todo porque están sufriendo y porque sólo él puede proporcionarles los medicamentos que necesitan para aliviarse. Es responsabilidad fundamental de todo médico reducir al mínimo las molestias físicas y emocionales de sus pacientes. Un paso importante para cumplir este objetivo es conocer a fondo los mecanismos del dolor y los analgésicos.

19 Dolor torácico

David A. Morrow

El dolor torácico se encuentra entre las causas más comunes por las cuales los pacientes acuden a solicitar atención médica ya sea a los servicios de urgencias (ED) o a las clínicas de atención ambulatoria. La valoración del dolor torácico no traumático es difícil por la amplia variedad de posibles causas, una menor parte de las cuales son enfermedades que ponen en riesgo la vida y que no deben ser pasadas por alto. Es útil enmarcar la valoración diagnóstica inicial y la clasificación de pacientes con dolor torácico agudo alrededor de tres categorías: 1) isquemia miocárdica; 2) otras causas cardiopulmonares (enfermedad pericárdica, urgencias aórticas y enfermedades pulmonares), y 3) causas no cardiopulmonares. Aunque la rápida identificación de enfermedades de alto riesgo es una prioridad de la valoración inicial, las estrategias que incorporan el uso liberal de estudios clínicos conllevan posibles efectos secundarios y estudios innecesarios.

EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN

El dolor torácico es la tercera razón más común para visitas a los servicios de urgencias en Estados Unidos; ocasiona seis a siete millones de visitas a los servicios de urgencias cada año. Más de 60% de los pacientes con esta manifestación clínica se hospitalizan para realización de pruebas adicionales, las cuales suelen realizarse en los servicios de urgencias. Menos de 25% de los pacientes valorados finalmente se diagnostican con síndrome coronario agudo (ACS, *acute coronary syndrome*), con tasas de 5 y 15% en la mayor parte de las series de poblaciones no seleccionadas. En el resto, los diagnósticos más comunes son causas gastrointestinales (fig. 19-1) y en menos de 10% son otras enfermedades cardiopulmonares que ponen en riesgo la vida. En una gran proporción de pacientes con dolor torácico agudo transitorio, se descartaron los diagnósticos de ACS u otras causas cardiopulmonares, pero no se determinó la causa. Por tanto, resultan esenciales los recursos y tiempo dedicados a la valoración del dolor torácico *en ausencia de causas graves*. No obstante, un desconcertante 2 a 6% de pacientes con dolor torácico de causas supuestamente no isquémicas son dados de alta de los servicios de urgencia y más tarde se establece el diagnóstico de infarto miocárdico (MI). Los pacientes con diagnóstico omitido de MI tienen un riesgo de muerte a 30 días que se duplica en comparación con su contraparte hospitalizada.

La evolución de ACS, enfermedades pericárdicas agudas, embolia pulmonar y urgencias aórticas se revisa en los capítulos 288, 294, 295, 300 y 301, de manera respectiva. En un estudio de más de 350 000 pacientes con presunto dolor torácico inespecífico de causa no cardiopulmonar, la tasa de mortalidad a un año después del alta fue <2% y no difirió de manera significativa de la mortalidad ajustada para la edad en la población general. La tasa estimada de episodios cardiovasculares mayores a lo largo de 30 días en pacientes con dolor torácico agudo clasificados con riesgo bajo fue de 2.5% en un estudio realizado en una población grande que descartó pacientes con elevación del segmento ST o con dolor torácico no cardíaco definido.

CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

Las tres principales causas de dolor torácico se revisan en esta sección y se resumen en el cuadro 19-1. Más adelante se revisan los elementos adicionales de la anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio que ayudan a diferenciar estas causas (véase la sección “Estudio del paciente”).

LESIÓN O ISQUEMIA MIOCÁRDICA

La isquemia miocárdica que causa dolor torácico, conocida como *angina de pecho*, es una preocupación clínica en pacientes con síntomas torácicos. La isquemia miocárdica se precipita por un desequilibrio entre los requerimientos de oxígeno miocárdico y el suministro de oxígeno al miocardio, lo que ocasiona un suministro insuficiente de oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas del corazón. El consumo miocárdico de oxígeno puede elevarse por el incremento de la frecuencia cardíaca, presión en la pared ventricular y contractilidad miocárdica, mientras que el suministro de oxígeno al miocardio depende del flujo sanguíneo coronario y del contenido de oxígeno en las arterias coronarias. Cuando la isquemia miocárdica es lo suficientemente grave y prolongada en duración (tan poco como 20 min), ocurre lesión celular irreversible que ocasiona MI.

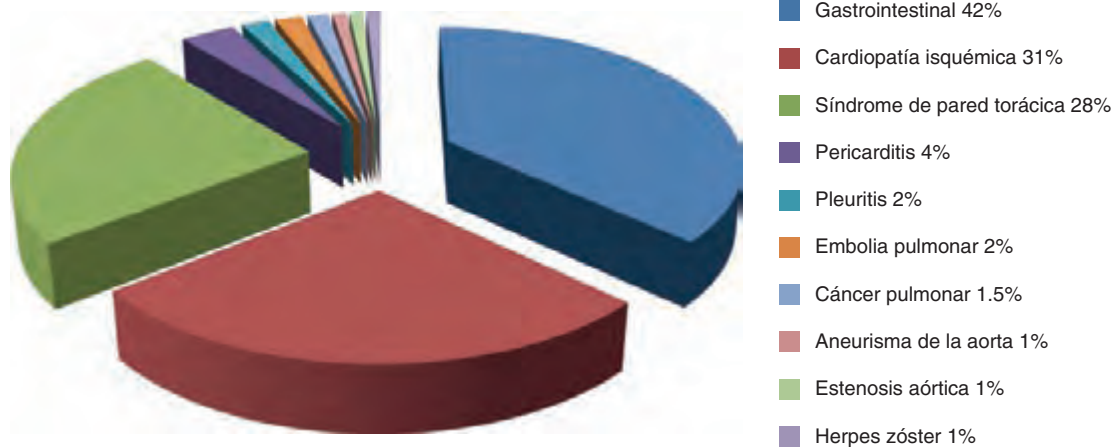


FIGURA 19-1. Distribución de los diagnósticos finales al alta en pacientes con dolor torácico agudo no traumático. (Figura preparada con base en los datos de P Fruergaard et al.: Eur Heart J 17:1028, 1996.)

CUADRO 19-1 Características clínicas típicas de las principales causas de dolor torácico agudo

Aparato o sistema	Enfermedad	Inicio/duración	Características	Ubicación	Síntomas asociados
Cardiopulmonar					
Cardiaco	Isquemia miocárdica	<i>Angina estable:</i> precipitada por el esfuerzo, frío o tensión emocional; 2 a 10 min <i>Angina inestable:</i> patrón con incremento gradual o en reposo <i>Infarto miocárdico:</i> por lo general >30 min	Presión, sensación de opresión, pesadez, dolor urente	Retroesternal; a menudo irradiado al cuello, mandíbula, hombros, brazos; en ocasiones epigástrico	Galope S ₄ o soplos de insuficiencia mitral (poco común) durante el dolor; ruido S ₃ o estertores de isquemia grave o complicación del infarto del miocardio
	Pericarditis	Variable; horas a días; puede ser episódico	Pleurítico, agudo	Retroesternal o hacia el vértice cardíaco; puede irradiarse al hombro izquierdo	Puede aliviarse con la posición sentada y al inclinarse hacia adelante; frote pericárdico
Vascular	Síndrome aórtico agudo	Dolor de inicio súbito que no cede	Dolor desgastante, como si lo atravesara un cuchillo	Cara anterior del tórax, a menudo con irradiación a la espalda entre los omóplatos	Asociado con hipertensión o con adenopatía subyacente o ambas; soplos de insuficiencia aórtica; ausencia de pulsos periféricos
	Embolia pulmonar	Inicio súbito	Pleurítico; puede manifestarse como sensación de pesadez en casos de embolia pulmonar masiva	A menudo lateral, en el lado de la embolia	Disnea, taquipnea, taquicardia e hipotensión
Pulmonar	Hipertensión pulmonar	Variable; a menudo relacionado con el esfuerzo	Sensación de opresión	Subesternal	Disnea, signos de incremento de la presión venosa
	Neumonía o pleuritis	Variable	Pleurítico	Unilateral, a menudo localizado	Disnea, todos, fiebre, estertores, en ocasiones frote
	Neumotórax espontáneo	Inicio súbito	Pleurítico	Lateral, del lado del neumotórax	Disnea, disminución de los ruidos respiratorios en el lado del neumotórax
No cardiopulmonar					
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico	10 a 60 min	Urente	Subesternal, epigástrico	Empeora con el decúbito posprandial; se alivia con antiácidos
	Espasmo esofágico	2 a 30 min	Sensación de opresión, dolor urente	Retroesternal	Puede simular a la angina
	Úlcera péptica	Prolongado; 60 a 90 min después de los alimentos	Dolor urente	Epigástrico, subesternal	Se alivia con alimentos o antiácidos
	Enfermedades de la vesícula biliar	Prolongado	Cólico o pungitivo	Epigástrico o en cuadrante superior derecho; en ocasiones se irradia a la espalda	Puede desarrollarse después del consumo de alimentos
Neuromuscular	Costocondritis	Variable	Doloroso	Esternal	En ocasiones hinchazón, dolor a palpación, calor sobre las articulaciones; puede reproducirse por la aplicación de presión localizada durante la exploración física
	Discopatía cervical	Variable; puede ser súbito	Dolor sordo; puede acompañarse de parestesias	Brazos y hombros	Puede exacerbarse con los movimientos del cuello
	Traumatismos o lesiones	Por lo general constante	Dolor sordo	Localizado al área de la lesión	Reproducido por el movimiento a la palpación
	Herpes zóster	Por lo general prolongado	Dolor agudo o urente	Distribución a lo largo del dermatoma	Lesión vesicular en el área del dolor
Psicológicos	Trastornos emocionales y psiquiátricos	Variable; puede ser súbito o prolongado	Variable; a menudo se manifiesta como sensación de opresión y disnea con sensación de pánico o de muerte inminente	Variable; puede ser retroesternal	Factores situacionales que pueden precipitar los síntomas; antecedentes de ataques de pánico, depresión

La cardiopatía isquémica se origina más a menudo por placas ateromatosas que obstruyen una o más de las arterias coronarias epicárdicas. La cardiopatía isquémica estable (cap. 293) por lo general ocasiona un estrechamiento aterosclerótico gradual de las arterias coronarias. La *angina estable* se caracteriza por episodios de isquemia que típicamente se precipitan por un incremento añadido en la demanda de oxígeno durante el esfuerzo físico y que se alivia con el reposo. La cardiopatía isquémica se vuelve inestable más a menudo cuando la rotura o erosión de una o más de las lesiones ateroscleróticas desencadena trombosis coronaria (cap. 291e). La cardiopatía isquémica inestable se clasifica clínicamente por la presencia o ausencia de lesión miocárdica detectable y la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) del paciente. Cuando se presenta aterotrombosis coronaria aguda, el trombo intracoronario puede estar parcialmente obstruido, lo que resulta por lo general en isquemia miocárdica en ausencia de elevación

del segmento ST. Caracterizada por síntomas sistémicos en reposo, con mínima actividad o en un patrón de aceleración, la cardiopatía isquémica inestable se clasifica como *angina inestable* cuando no hay lesión miocárdica detectable y como *infarto del miocardio sin elevación del segmento ST* (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) cuando hay evidencia de necrosis miocárdica (cap. 294). Cuando el trombo coronario produce oclusión aguda y completa, sobreviene por lo general isquemia miocárdica transmural con elevación del segmento ST en el ECG y la necrosis miocárdica lleva al diagnóstico de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*, cap. 295).

Los médicos deben estar conscientes que los síntomas de isquemia inestables pueden también ocurrir de manera predominante por el incremento de la demanda de oxígeno miocárdico (p. ej., durante la tensión psicológica intensa o fiebre) o por disminución del suministro de oxígeno

por anemia, hipoxia o hipotensión. Sin embargo, el término *síndrome coronario agudo*, que abarca angina inestable, NSTEMI y STEMI en términos generales se reserva para la isquemia precipitada por aterotrombosis coronaria aguda. Con el fin de guiar las estrategias terapéuticas se ha ampliado un sistema estandarizado para la clasificación del infarto del miocardio para discriminar el MI ocasionado por trombosis coronaria aguda (tipo 1) del MI que ocurre de manera secundaria a otros desequilibrios en el suministro y demanda de oxígeno miocárdico (tipo 2; [cap. 294](#)).

Otros factores que contribuyen a la cardiopatía isquémica estable e inestable, como la disfunción endotelial, enfermedad microvascular y vasoespasmo, pueden existir solos o en combinación con la aterosclerosis coronaria y pueden ser la causa dominante de isquemia miocárdica en algunos pacientes. Además, los procesos no ateroscleróticos, incluidas las anomalías congénitas de los vasos coronarios, puente miocárdico, arteritis coronaria y enfermedad coronaria inducida por radiación pueden ocasionar obstrucción coronaria. Además, las enfermedades relacionadas con demandas extremas de oxígeno miocárdico y alteración del flujo sanguíneo endocárdico, como la valvulopatía aórtica ([cap. 301](#)), miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía dilatada idiopática ([cap. 287](#)) pueden precipitar isquemia miocárdica en pacientes con o sin aterosclerosis obstructiva subyacente.

Características del dolor torácico de origen isquémico Las características clínicas de la angina de pecho, que a menudo se conocen simplemente como “angina” son muy similares si las molestias isquémicas son manifestación de cardiopatía isquémica estable, angina inestable o MI; las excepciones son las diferencias de los patrones y duración de los síntomas relacionados con estos síndromes (cuadro 19-1). Heberden originalmente describió la angina como una sensación de “estrangulamiento y ansiedad”. El dolor torácico característico de la isquemia miocárdica típicamente se describe como dolor, pesadez, opresión, aplastamiento o constricción. Sin embargo, en una minoría importante de pacientes, la naturaleza del dolor es extremadamente vaga y puede describirse como una sensación de opresión leve o simplemente como una sensación incómoda, que en ocasiones se experimenta como parestesias o sensación urente. El sitio de la incomodidad suele ser retroesternal, pero es común la irradiación y por lo general ocurre hacia la superficie cubital del brazo izquierdo, pero también se puede presentar en el brazo derecho, ambos brazos, cuello, mandíbula u hombros. Éstas y otras características del dolor torácico relacionado con la diferenciación de otras causas de dolor se revisa más adelante en este capítulo (véase la sección “Estudio del paciente”).

La angina estable por lo general inicia de manera gradual y alcanza su intensidad máxima a lo largo de minutos antes de desaparecer en varios minutos con el reposo o con la administración de nitroglicerina. El dolor por lo general ocurre de manera predecible a un nivel característico de esfuerzo o tensión psicológica. Por definición, la angina inestable se manifiesta por dolor torácico anginoso que cede en forma espontánea, que tiene relación con el esfuerzo, pero ocurre más a menudo con actividad física de intensidad progresivamente menor o incluso en reposo. El dolor torácico relacionado con MI típicamente es más intenso, más prolongado (por lo general dura ≥ 30 min) y no se alivia con el reposo.

Mecanismos de dolor cardíaco Las vías neurales relacionadas con el dolor cardíaco de tipo isquémico se comprenden mal. Se cree que los episodios isquémicos excitan los receptores locales quimiosensibles y mecanorreceptores que, a su vez, estimulan la liberación de adenosina, bradíciclinasa y otras sustancias que activan las terminales nerviosas de las fibras simpáticas y aferentes vagales. Las fibras aferentes atraviesan los nervios que conectan los cinco ganglios simpáticos torácicos superiores y las cinco raíces torácicas distales de la médula espinal. De ahí, se transmiten impulsos al tálamo. En la médula espinal, los impulsos aferentes simpáticos cardíacos pueden converger con impulsos de estructuras torácicas somáticas y esta convergencia es la base para el dolor cardíaco irradiado. Además, las fibras aferentes vagales cardíacas hacen sinapsis en el núcleo del haz solitario y en el bulbo raquídeo, y después descienden hasta el haz espinotalámico cervical superior, y contribuyen al dolor anginoso experimentado en el cuello y la mandíbula.

OTRAS CAUSAS CARDIOPULMONARES

Enfermedades pericárdicas y otras enfermedades miocárdicas (Véase también el [cap. 288](#)) La inflamación del pericardio por causas infecciosas y no infecciosas puede causar el dolor torácico agudo crónico. La superficie visceral y la mayor parte de la superficie parietal del pericardio son insensibles al dolor. Por tanto, el dolor de la pericarditis parece originarse principalmente de la inflamación pleural relacionada y es más común con

causas infecciosas de pericarditis, que típicamente afectan la pleura. Por su asociación pleural, las molestias de la pericarditis suelen ser dolor pleurítico que se exagera durante la inspiración, tos o cambios en la posición. Además, a causa de la superposición de la innervación sensitiva de la porción central del diafragma a través del nervio frénico con fibras sensitivas somáticas que se originan en el tercer a quinto segmentos cervicales, el dolor de la pericarditis pleural a menudo se irradia al hombro y al cuello. La afección de la superficie pleural de la cara lateral del diafragma puede ocasionar dolor en la porción superior del abdomen.

La inflamación aguda y otras enfermedades miocárdicas no isquémicas también producen dolor torácico. Los síntomas de *miocardiopatía de Takotsubo* (relacionada con el estrés) a menudo inician de manera súbita con dolor torácico y disnea. Esta forma de miocardiopatía, en su forma más reconocible, se desencadena por episodios de tensión psicológica o física, y pueden simular un MI agudo por las anomalías del ECG que a menudo se asocian, lo que incluye elevación del segmento ST y elevación de los biomarcadores de lesión miocárdica. Los estudios observacionales apoyan una predilección para mujeres >50 años de edad. Los síntomas de miocarditis aguda varían en gran medida. El dolor torácico puede originarse de una lesión inflamatoria del miocardio o por incremento intenso de la tensión parietal relacionada con mal funcionamiento ventricular.

Enfermedades aórticas (Véase también el [cap. 301](#)) La disección aórtica aguda (fig. 19-1) es una causa menos común de dolor torácico, pero es importante por la evolución catastrófica de ciertos subgrupos de casos cuando se reconocen de manera tardía o no se proporciona tratamiento. Los síndromes aórticos agudos abarcan diversas enfermedades aórticas agudas relacionadas con rotura de la capa media de la pared aórtica. La *disección aórtica* consiste en el desgarro de la íntima de la aorta, lo que ocasiona la separación de la capa media y la creación de una “luz falsa”. Se ha descrito a la *úlcera penetrante* como la ulceración de una placa aórtica ateromatosa que se extiende a través de la íntima y hacia la capa media de la aorta, con la posibilidad de iniciar una disección en la capa media o rotura hacia la adventicia. El *hematoma intramural* es un hematoma de la pared aórtica sin un colgajo demostrable de la capa íntima, sin desgarro radiológico aparente de la íntima y sin luz falsa. El hematoma intramural puede ocurrir por rotura de los vasos vasculares (*vasa vasorum*) o, menos a menudo, por una úlcera penetrante.

Cada uno de estos subtipos de síndrome aórtico agudo por lo general se manifiestan con dolor torácico que a menudo es intenso, de inicio súbito y que en ocasiones se describe como una “sensación de desgarro”. Los síndromes aórticos agudos que afectan a la aorta *ascendente* tienden a causar dolor en la línea media de la pared anterior del tórax, mientras que los síndromes de la aorta *descendente* más a menudo se presentan con dolor en la espalda. Por tanto, las disecciones que inician en la aorta *ascendente* y se extienden hacia la aorta *descendente* causan dolor en la cara anterior del tórax que se extiende hacia la espalda, entre los omóplatos. Las disecciones de la aorta proximal que afectan la aorta *ascendente* (tipo A en la nomenclatura de Stanford) se encuentran en alto riesgo de complicaciones importantes que pueden influir en la presentación clínica, lo que incluye: 1) compromiso de los orificios aórticos de las arterias coronarias, lo que ocasiona MI; 2) rotura de la válvula aórtica, que causa insuficiencia aórtica aguda, y 3) rotura del hematoma hacia el espacio pericárdico, lo que ocasiona taponamiento pericárdico.

El conocimiento de la epidemiología de los síndromes aórticos agudos ayuda a mantener la conciencia de este grupo relativamente poco común de enfermedades (incidencia anual estimada de tres casos por 100 000 habitantes). Las disecciones aórticas no traumáticas son muy poco comunes en ausencia de hipertensión o enfermedades relacionadas con deterioro de los componentes elásticos o musculares de la capa media de la aorta, lo que incluye embarazo, enfermedad aórtica bicúspide o colagenopatías hereditarias, como síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos.

Aunque los aneurismas de la aorta más a menudo cursan asintomáticos, los aneurismas de la aorta torácica pueden causar dolor torácico y otros síntomas por compresión de las estructuras adyacentes. El dolor tiende a ser estable, profundo y ocasionalmente intenso. La aortitis, ya sea de causa infecciosa o no infecciosa, en ausencia de disección aórtica, es una causa poco común de dolor torácico o dorsal.

Enfermedades pulmonares Las enfermedades pulmonares y de la vasculatura pulmonar que causan dolor torácico por lo general se manifiestan en combinación con disnea y a menudo producen síntomas de naturaleza pleurítica.

EMBOLIA PULMONAR (Véase también el [cap. 300](#)) La embolia pulmonar (incidencia anual cercana a un caso por 1 000 habitantes) puede producir

disnea y dolor torácico de inicio súbito. El dolor torácico relacionado con embolia pulmonar, que por lo general tiene un patrón pleurítico, puede ser consecuencia de: 1) afección de la superficie pleural del pulmón adyacente al infarto pulmonar secundario; 2) distensión de la arteria pulmonar, o 3) posiblemente presión en la pared ventricular derecha o isquemia subendocárdica relacionada con hipertensión pulmonar aguda. El dolor asociado con embolia pulmonar pequeña a menudo es pleurítico, lateral y parece relacionarse con el primero de estos tres posibles mecanismos. Por el contrario, la embolia pulmonar masiva puede causar dolor subesternal intenso que simula MI y que posiblemente se atribuya al segundo y tercero de estos mecanismos potenciales. La embolia pulmonar masiva o submasiva puede relacionarse con síncope, hipotensión y manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha. Otras características típicas que ayudan a reconocer la embolia pulmonar se revisan más adelante en este capítulo (véase la sección “Estudio del paciente”).

NEUMOTÓRAX (Véase también el cap. 317) El *neumotórax espontáneo primario* es una causa poco común de dolor torácico, con una incidencia anual estimada en Estados Unidos de 7/100 000 en varones y <2/100 000 en mujeres. Los factores de riesgo incluyen género masculino, tabaquismo, antecedentes familiares y síndrome de Marfan. Estos síntomas suelen tener inicio súbito y la disnea puede ser leve; en ocasiones se busca atención médica de manera tardía. El *neumotórax espontáneo secundario* puede ocurrir en pacientes con neumopatía subyacente, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o fibrosis quística y suele producir síntomas que son más intensos. El neumotórax a presión es una urgencia médica causada por la retención intratorácica que precipita un colapso hemodinámico.

Otras enfermedades del parénquima pulmonar, pleurales o vasculares (Véase también los caps. 304, 305 y 316) La mayor parte de las enfermedades pulmonares que producen dolor torácico incluyen neumonía y cáncer, ya sea por afección de la pleura o de las estructuras circundantes. La pleuresía típicamente se describe como un dolor penetrante que empeora con la inspiración o la tos. Por el contrario, la hipertensión pulmonar crónica puede manifestarse como dolor torácico que puede ser muy similar a la angina de pecho en sus características, que en algunos casos sugiere isquemia miocárdica del ventrículo derecho. Las enfermedades reactivas de las vías respiratorias pueden causar sensación de opresión torácica relacionada con disnea más que con pleuresía.

CAUSAS NO CARDIOPULMONARES

Enfermedades gastrointestinales (Véase también el cap. 344) Las enfermedades gastrointestinales son la causa más común de dolor torácico no traumático y a menudo producen síntomas que son difíciles de diferenciar de causas más graves de dolor torácico, incluida la isquemia miocárdica. Las enfermedades esofágicas pueden simular angina en cuanto a las características y ubicación del dolor. En el diagnóstico diferencial del dolor torácico debe considerarse el reflujo gastroesofágico y los trastornos de la motilidad esofágica (fig. 19-1 y cuadro 19-1). El reflujo ácido a menudo causa dolor urente. Por el contrario, el dolor del espasmo esofágico a menudo es un dolor intenso, opresivo, de ubicación retroesternal y que, al igual que la angina, puede aliviarse con la administración de nitroglicerina o una dihidropiridina antagonista de los conductos del calcio. El dolor torácico también puede ser consecuencia de lesión esofágica, como en el desgarro de Mallory-Weiss o incluso por rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) causado por vómito intenso. La úlcera péptica más a menudo tiene ubicación epigástrica, pero puede irradiarse hacia el tórax (cuadro 19-1).

Las enfermedades hepato biliares, incluida la colecistitis y el cólico biliar, pueden simular enfermedades cardiopulmonares agudas. Aunque el dolor que se origina por estos trastornos suele ubicarse en el cuadrante superior derecho del abdomen, su ubicación es variable y puede percibirse en el epigastrio e irradiarse a la región dorsal y parte baja del tórax. La molestia en ocasiones se irradia al omóplato o en casos poco comunes, puede percibirse en el hombro, lo que sugiere irritación diafragmática. El dolor es estable, suele durar varias horas y disminuye de manera espontánea, sin síntomas entre los ataques. El dolor por pancreatitis suele ser epigástrico, intenso y se irradia hacia la espalda.

Causas musculoesqueléticas y de otros tipos (Véase también el cap. 393) El dolor torácico puede ocasionarse por enfermedades musculoesqueléticas que afectan la pared torácica o los nervios de la pared torácica, cuello o extremidades superiores. La costochondritis que causa dolor de la unión costovertebral (*síndrome de Tietze*) es relativamente común. La radiculitis cervical puede manifestarse por dolor constante o prolongado en la porción superior de tórax y extremidades. El dolor puede exacerbarse con el

movimiento del cuello. En ocasiones el dolor torácico puede originarse por compresión del plexo braquial por una costilla cervical y la tendinitis o bursitis que afecta el hombro izquierdo puede simular la irradiación de un dolor anginoso. El dolor en la distribución de los dermatomas también puede causarse por calambres de los músculos intercostales o por herpes zóster (cap. 217).

Trastornos psicológicos y psiquiátricos Hasta 10% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias con dolor torácico agudo tienen un trastorno de pánico o una enfermedad asociada (cuadro 19-1). Los síntomas pueden incluir sensación de opresión torácica o dolor relacionado con sensación de ansiedad y dificultad para respirar. Los síntomas pueden ser duraderos o transitorios.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor torácico

Dada la amplia variedad de causas potenciales y riesgos heterogéneos de complicaciones graves en pacientes que acuden con dolor torácico agudo no traumático, las prioridades del encuentro clínico inicial incluyen la valoración de 1) estabilidad clínica del paciente y 2) probabilidad de que el paciente tenga una causa subyacente de dolor que pueda poner en riesgo la vida. Las enfermedades de alto riesgo de principal preocupación son las enfermedades cardiopulmonares agudas, lo que incluye ACS, síndrome aórtico agudo, embolia pulmonar, neumotórax a presión y pericarditis con taponamiento. Entre las causas no cardiopulmonares de dolor torácico, la posible rotura esofágica representa una causa de gran urgencia para el diagnóstico. Los pacientes con estas enfermedades pueden deteriorarse con rapidez pese a tener un aspecto inicial bueno. El resto de la población con enfermedades no cardiopulmonares tiene un pronóstico más favorable durante el estudio diagnóstico. La valoración rápida en busca de causas cardiopulmonares graves es de particular relevancia para pacientes con dolor agudo continuo que acuden para valoración de urgencia. Entre los pacientes que acuden a la consulta ambulatoria con dolor crónico o dolor que se ha resuelto, es razonable realizar una valoración diagnóstica general (véase la sección “Valoración del dolor torácico de forma ambulatoria”). En el cuadro 19-2 se muestra una serie de preguntas que pueden utilizarse para la valoración clínica de pacientes con dolor torácico.

CUADRO 19-2 Aspectos a considerar en la valoración del paciente con dolor torácico

1. ¿El dolor torácico puede deberse a una enfermedad aguda, potencialmente letal, que es indicación para valoración y tratamiento urgentes?

Cardiopatía isquémica inestable	Diseccción aórtica	Neumotórax	Embolia pulmonar
---------------------------------	--------------------	------------	------------------

2. De no ser así, ¿el dolor puede deberse a enfermedades crónicas que podrían llevar a complicaciones graves?

Angina estable	Estenosis aórtica	Hipertensión pulmonar
----------------	-------------------	-----------------------

3. De no ser así, ¿podría el dolor ser ocasionado por una enfermedad que requiere tratamiento específico?

Pericarditis	Neumonía/pleuritis	Herpes zóster
--------------	--------------------	---------------

4. De no ser así, ¿el dolor podría deberse a otra enfermedad crónica tratable?

Reflujo gastroesofágico	Discopatía cervical
Espasmo esofágico	Artritis del hombro o la columna vertebral
Enfermedad ulcerosa péptica	Costocondritis
Enfermedades de la vesícula biliar	Otras enfermedades musculoesqueléticas
Otras enfermedades gastrointestinales	Estados de ansiedad

Fuente: Elaborado por el Dr. Thomas H. Lee para la 18a. edición de *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

ANAMNESIS

La valoración del dolor torácico no traumático depende en gran medida de la anamnesis y exploración física para dirigir las pruebas diagnósticas subsiguientes. La valoración clínica debe tomar en consideración las características, ubicación (lo que incluye la irradiación del dolor) y patrón (incluido el inicio y duración) del dolor, así como cualquier factor que lo alivie o que lo desencadene. La presencia de síntomas asociados puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico.

Características del dolor Las características del dolor torácico por sí solas nunca son suficientes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, las características del dolor son cruciales para formular una impresión clínica inicial y para valorar la probabilidad de una enfermedad cardiopulmonar grave (cuadro 19-1), lo que incluye características asociadas al dolor en particular (fig. 19-2). La sensación de opresión es consistente con la presentación típica de dolor de isquemia miocárdica. No obstante, el médico debe recordar que algunos pacientes con síntomas torácicos isquémicos niegan cualquier “dolor”, aunque refieran disnea o una sensación vaga de ansiedad. La intensidad de la molestia tiene mala precisión diagnóstica. A menudo es de utilidad preguntar sobre la similitud de la molestia con síntomas de isquemia previamente definidos. Es poco común que la angina sea como un dolor pungitivo, penetrante o pleurítico; sin embargo, los pacientes en ocasiones usan la palabra “punzadas” para hacer referencia a la intensidad de la molestia más que al tipo de dolor. El dolor pleurítico sugiere una enfermedad que afecta la pleura, incluida la pericarditis, embolia pulmonar o enfermedades del parénquima pulmonar. Con menos frecuencia, el dolor de la pericarditis o de la embolia pulmonar masiva es una sensación de presión intensa estable o de dolorimiento que puede ser difícil de diferenciar de la isquemia miocárdica. El dolor “desgarrante” a menudo se describe en pacientes con disección aórtica aguda. Sin embargo, las urgencias aórticas agudas también se manifiestan a menudo con dolor intenso, pungitivo. Las características del dolor pueden sugerir reflujo ácido o enfermedad ulcerosa péptica, pero pueden ocurrir con isquemia miocárdica. El dolor esofágico, en particular con espasmo, puede causar un dolor opresivo intenso idéntico al de la angina.

Ubicación del dolor La ubicación subesternal con irradiación al cuello, mandíbula, hombros o brazos es típico del dolor de isquemia miocárdica. Algunos pacientes se presentan con dolor en sitios de dolor irradiado similar a los síntomas de isquemia. Sin embargo, el dolor que está

muy localizado (aquel que puede delimitarse con la punta del dedo) es poco probable que esté relacionado con angina. La ubicación retroesternal debe sugerir dolor de origen esofágico; sin embargo, otras enfermedades gastrointestinales por lo general se manifiestan con dolor que es más intenso en el abdomen o el epigastrio, con posible irradiación al tórax. La angina también puede ocurrir en la región epigástrica. Sin embargo, el dolor que ocurre solamente hacia la mandíbula o hacia el epigastrio rara vez está relacionado con angina. El dolor intenso que se irradia a la espalda, en particular entre los omóplatos, debe sugerir síndrome aórtico agudo. La irradiación al músculo trapecio es característica del dolor pericárdico y no suele relacionarse con angina.

Patrón del dolor El dolor de isquemia miocárdica por lo general progresa a lo largo de minutos y se exacerba con la actividad y mejora con el reposo. Por el contrario, el dolor que alcanza su máxima intensidad de inmediato sugiere más disección aórtica, embolia pulmonar o neumotórax espontáneo. El dolor que es transitorio (con duración de unos cuantos segundos) rara vez es de origen isquémico. De la misma forma, el dolor que es constante en intensidad por un periodo prolongado (horas a días) tiene poca probabilidad de originarse por isquemia miocárdica si ocurre en ausencia de otras manifestaciones clínicas como anomalías en el ECG, elevación de los biomarcadores cardiacos o secuelas clínicas (p. ej., insuficiencia cardiaca o hipotensión). La isquemia miocárdica y el reflujo ácido pueden tener inicio en la mañana, esto último por la ausencia de alimentos que absorban el ácido gástrico.

Factores desencadenantes y que alivien el dolor Los pacientes con dolor de isquemia miocárdica por lo general prefieren permanecer en reposo, sentados o dejar de caminar. Sin embargo, los médicos deben estar conscientes del fenómeno de “angina caliente” en la cual algunos pacientes experimentan alivio de la angina conforme continúan con el mismo nivel de esfuerzo o incluso mayor, sin el desarrollo de síntomas (cap. 293). Las alteraciones en la intensidad del dolor con cambios en la posición o en el movimiento de la extremidad superior y cuello tienen menos probabilidad de estar relacionados con isquemia miocárdica y sugieren una causa musculoesquelética. El dolor de la pericarditis a menudo empeora con el decúbito dorsal y se alivia al sentarse en posición erecta e inclinarse hacia el frente. El reflujo gastroesofágico puede incrementarse por el consumo de alcohol, por el consumo de algunos alimentos o por la posición inclinada. El alivio puede ocurrir con la posición sentada.

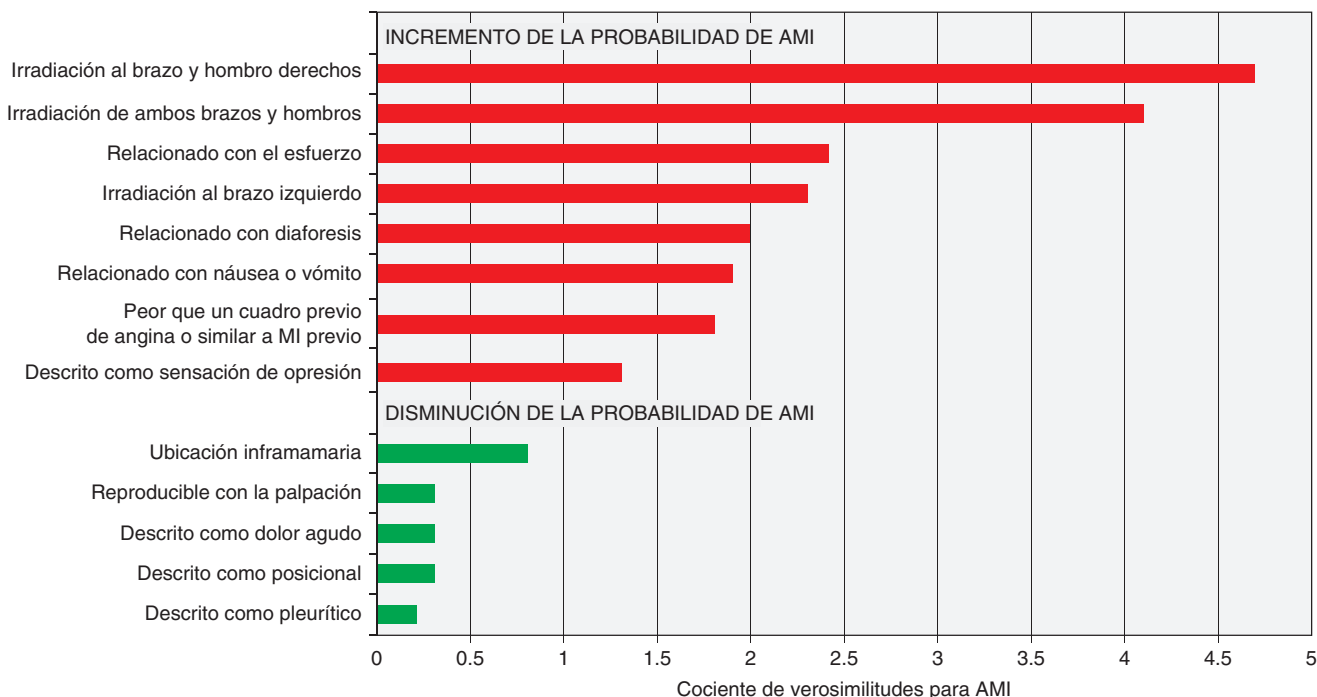


FIGURA 19-2. Asociación de las características del dolor torácico con la probabilidad de infarto agudo de miocardio (AMI). (Figura preparada a partir de los datos de CJ Swap, JT Nagurney: JAMA 294:2623, 2005.)

La exacerbación por los alimentos sugiere una causa gastrointestinal como enfermedad ulcerosa péptica, colecistitis o pancreatitis. La úlcera péptica tiende a producir más síntomas 60 a 90 min después de consumir alimentos. Sin embargo, en caso de aterosclerosis coronaria grave, la distribución del flujo sanguíneo al lecho vascular esplácnico después del consumo de alimentos puede desencadenar angina posprandial. Las molestias del reflujo ácido y de la úlcera péptica por lo general disminuyen de manera rápida con tratamientos que reducen la cantidad de ácido. A diferencia de su impacto en algunos pacientes con angina, es poco probable que el esfuerzo físico modifique los síntomas de las causas gastrointestinales de dolor torácico. El alivio del dolor torácico en unos cuantos minutos después de la administración de nitroglicerina sugiere el diagnóstico de isquemia miocárdica, pero no es suficientemente sensible o específico para establecer un diagnóstico definitivo. El espasmo esofágico también puede verse aliviado con rapidez con la administración de nitroglicerina. Un retraso de >10 min para obtener alivio después de una dosis de nitroglicerina sugiere que los síntomas no son causados por isquemia o bien, que son causados por isquemia grave, como un MI agudo.

Síntomas asociados Los síntomas que acompañan a la isquemia miocárdica pueden incluir diaforesis, disnea, náusea, fatiga, debilidad y eructos. Además, estos síntomas pueden presentarse de manera aislada como equivalentes de la angina (síntomas de isquemia miocárdica diferentes a los de angina típica), en particular en mujeres y en personas de edad avanzada. La disnea puede presentarse con múltiples enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial de dolor torácico y por tanto no permiten la discriminación, pero la presencia de disnea es importante porque sugiere una causa cardiopulmonar. La insuficiencia respiratoria significativa de inicio súbito debe sugerir embolia pulmonar y neumotórax espontáneo. Puede ocurrir hemoptisis con embolia pulmonar, así como esputo teñido de sangre en casos de insuficiencia cardíaca grave, pero por lo general apunta a una causa de enfermedad parenquimatosa pulmonar para los síntomas torácicos. La presentación con síncope o presíncope debe sugerir embolia pulmonar de importancia hemodinámica o disección aórtica, así como arritmias isquémicas. Aunque la náusea y el vómito sugieren una enfermedad gastrointestinal, estos síntomas pueden ocurrir en casos de MI (más a menudo MI inferior), presumiblemente por activación del reflejo vagal o estimulación de los receptores del ventrículo izquierdo como parte del reflejo de Bezold-Jarisch.

Antecedentes personales patológicos Los antecedentes personales patológicos son útiles para la valoración de pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis coronaria (cap. 291e) y tromboembolia venosa (cap. 300), así como para enfermedades que predisponen al paciente a trastornos específicos. Por ejemplo, el antecedente de colagenopatía, como síndrome de Marfan, hace surgir la sospecha de un síndrome aórtico agudo o neumotórax espontáneo. La anamnesis cuidadosa puede ayudar a detectar antecedentes de depresión o ataques de pánico previos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de proporcionar una valoración inicial de la estabilidad clínica del paciente, la exploración física del paciente con dolor torácico puede proporcionar evidencia directa de causas específicas de dolor torácico (p. ej., ausencia unilateral de ruidos pulmonares) y puede identificar posibles factores precipitantes de causas cardiopulmonares agudas de dolor torácico (p. ej., hipertensión descontrolada), enfermedades asociadas relevantes (p. ej., neumopatía obstructiva) y complicaciones del síndrome de presentación (p. ej., insuficiencia cardíaca). Sin embargo, como los datos de la exploración física pueden ser normales en pacientes con cardiopatía isquémica inestable, una exploración física por lo demás normal no es definitiva.

Estado general del paciente Es útil para establecer la impresión inicial de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con MI u otras enfermedades cardiopulmonares agudas a menudo parecen ansiosos, incómodos, pálidos, cianóticos o diaforéticos. Los pacientes que masajean o presionan el pecho pueden describir el dolor como un puño contra el esternón (*signo de Levine*). En ocasiones, el hábito corporal es de utilidad; por ejemplo, en pacientes con síndrome de Marfan o en varones que suelen ser altos y delgados con neumotórax espontáneo.

Signos vitales La taquicardia e hipotensión significativas indican consecuencias hemodinámicas importantes de la causa subyacente del dolor torácico y deben favorecer una rápida anamnesis en busca de las enfermedades más graves, como MI agudo con choque cardiogénico, embolia pulmonar masiva, pericarditis con taponamiento o neumotórax a tensión. Las urgencias aórticas agudas por lo general se manifiestan con hipertensión grave, pero pueden relacionarse con hipotensión grave cuando hay compromiso coronario o disección hacia el pericardio. La taquicardia sinusal es una manifestación importante de embolia pulmonar submasiva. La taquipnea y la hipoxemia señalan una causa pulmonar. La presencia de febrícula es inespecífica, pero puede ocurrir en casos de MI y tromboembolia pulmonar, además de cuadros infecciosos.

Campos pulmonares La exploración de los pulmones puede localizar una causa pulmonar primaria de dolor torácico, como en casos de neumonía, asma o neumotórax. La disfunción del ventrículo izquierdo por isquemia grave o infarto, así como las complicaciones valvulares agudas del MI o la disección aórtica pueden producir edema pulmonar, que es indicación de alto riesgo.

Área cardíaca El pulso venoso yugular a menudo es normal en pacientes con isquemia miocárdica aguda, pero puede revelar patrones característicos con taponamiento pericárdico o disfunción aguda del ventrículo derecho (caps. 267 y 288). La auscultación cardíaca puede revelar un tercero o, más a menudo, un cuarto ruido cardíaco que reflejen disfunción miocárdica sistólica o diastólica. Los soplos de insuficiencia mitral o un soplo áspero por comunicación interventricular pueden indicar complicaciones mecánicas del STEMI. Un soplo de insuficiencia aórtica puede ser una complicación de una disección aórtica proximal. Otros soplos pueden revelar enfermedades cardíacas subyacentes que contribuyen a la isquemia (p. ej., estenosis aórtica con miocardiopatía hipertrófica). Los cortes pericárdicos reflejan inflamación pericárdica.

Abdomen La localización del dolor abdominal en la exploración física es útil para identificar causas gastrointestinales del síndrome de presentación. Las manifestaciones abdominales son poco comunes en el caso de problemas cardiopulmonares agudos, con excepción de la enfermedad cardiopulmonar crónica subyacente o disfunción grave del ventrículo derecho que ocasione congestión hepática.

Vascular La disminución de los pulsos puede reflejar aterosclerosis crónica subyacente, que incrementa la probabilidad de coronariopatía. Sin embargo, la evidencia de isquemia aguda de las extremidades con pérdida de los pulsos y palidez, en particular en las extremidades superiores, puede indicar las consecuencias catastróficas de la disección aórtica. La hinchazón unilateral de las extremidades inferiores debe sugerir la sospecha de tromboembolia venosa.

Musculoesquelético El dolor que se origina de las articulaciones costoverbrales y costoverbrales puede relacionarse con hinchazón localizada, eritema o dolor localizado a la palpación. El dolor a la palpación de esas articulaciones suele estar bien localizado y es un signo clínico útil, aunque puede desencadenarse dolor a la palpación profunda en ausencia de costoverbrales. Aunque la palpación de la pared torácica a menudo desencadena dolor en pacientes con varias enfermedades musculoesqueléticas, debe apreciarse que el dolor de la pared torácica no descarta isquemia miocárdica. Los déficits sensitivos de las extremidades superiores pueden indicar una diskopatía cervical.

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma es indispensable en la valoración del dolor torácico de causa no traumática. El ECG es fundamental para identificar pacientes con isquemia en evolución como la principal razón para su presentación, así como las complicaciones cardíacas secundarias de otras enfermedades. Las guías de las sociedades profesionales recomiendan que se obtenga un ECG en menos de 10 min a partir de la presentación del paciente, con el objetivo primario de identificar a pacientes con elevación del segmento ST para establecer el diagnóstico de MI en individuos que serían elegibles para intervenciones inmediatas con el fin de restablecer el flujo en la arteria coronaria ocluida. La depresión del segmento ST y las inversiones simétricas de la onda T con una profundidad de al menos 0.2 mV de profundidad son útiles para detectar is-

quemia miocárdica en ausencia de STEMI y son indicativas de alto riesgo de muerte o isquemia recurrente. La realización seriada de ECG (cada 30 a 60 min) se recomienda en la valoración en los servicios de urgencias para sospecha de ACS. Además, un ECG con colocación de derivaciones derechas debe considerarse en pacientes con isquemia sospechada que no se diagnosticó en el trazo ECG estándar con 12 derivaciones. Pese a la utilidad del ECG en reposo, su sensibilidad para isquemia es baja, en algunos estudios de hasta 20 por ciento.

Las anomalías en el segmento ST y onda T pueden ocurrir en diversas enfermedades, incluida embolia pulmonar, hipertrofia ventricular, pericarditis aguda y crónica, miocarditis, desequilibrio electrolítico y trastornos metabólicos. La hiperventilación relacionada con trastorno de pánico puede ocasionar anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T. La embolia pulmonar más a menudo se relaciona con taquicardia sinusal, pero puede ocasionar desplazamiento a la derecha en el eje eléctrico del corazón, que se manifiesta como una onda S en la derivación I, con onda Q y onda T en la derivación III (caps. 268 y 300). En pacientes con elevación del segmento ST, la presencia de afección difusa que no corresponde con una distribución anatómica coronaria específica y depresión del segmento ST puede ayudar a distinguir la pericarditis del MI agudo.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

(Véase también el cap. 308e) La radiografía simple de tórax se realiza de manera sistemática cuando los pacientes se presentan con dolor torácico agudo y de manera selectiva cuando el individuo se valora de forma ambulatoria por dolor torácico subagudo o crónico. La radiografía de tórax es de mayor utilidad para la identificación de trastornos pulmonares, como neumonía o neumotórax. A menudo los datos no son sobresalientes en pacientes con ACS, pero puede ser evidente el edema pulmonar. Otros de los datos específicos incluyen el ensanchamiento del mediastino en algunos pacientes con disección aórtica, giba de Hampton o signo de Westermarck en pacientes con embolia pulmonar (caps. 300 y 308e) o calcificación pericárdica en pericarditis crónica.

BIOMARCADORES CARDIACOS

Las pruebas de laboratorio de pacientes con dolor torácico agudo se dirigen a la detección de la lesión miocárdica. Tales lesiones pueden detectarse por la presencia de proteínas circulantes, liberadas de las células miocárdicas lesionadas. Por el tiempo necesario para su liberación, los biomarcadores iniciales de lesión pueden ser normales incluso en pacientes con STEMI. Por la mayor especificidad histórica cardiaca en comparación con la fracción MB de creatina cinasa, se prefiere la troponina cardiaca como biomarcadora para el diagnóstico de MI, el cual debe medirse en todo paciente con sospecha de ACS al momento de la presentación y repetir la medición en 3 a 6 h. Se requiere realizar la prueba después de 6 h sólo si existe falta de certeza con respecto al inicio del dolor o cuando han ocurrido síntomas intermitentes. No es necesario ni recomendable medir la troponina en pacientes con sospecha de ACS a menos que esta prueba se utilice de manera específica para estratificación del riesgo (p. ej., en embolia pulmonar o insuficiencia cardiaca).

El desarrollo de análisis de troponina cardiaca con sensibilidad analítica progresivamente mayor ha facilitado la detección de bajas concentraciones en sangre de troponina en comparación con lo que antes era posible. Esta evolución permite la detección más oportuna de lesión miocárdica, incrementa la precisión general del diagnóstico de MI y mejora la estratificación del riesgo en sospecha de ACS. El mayor valor predictivo negativo de un resultado negativo de troponina con los análisis de la generación actual constituye una ventaja en la valoración de pacientes con dolor torácico en los servicios de urgencias. Los protocolos rápidos para descartar el diagnóstico con el uso de pruebas seriadas y cambios en las concentraciones de troponina en periodos tan cortos como 1 a 2 h parecen ser promisorios y aún se encuentran bajo investigación. Sin embargo, estas ventajas tienen inconvenientes: se detecta lesión miocárdica en una gran proporción de pacientes que padecen enfermedades cardiopulmonares diferentes a ACS en comparación a lo que se decía antes, con estudios con menor sensibilidad. Esta evolución en las pruebas para necrosis miocárdica ha hecho surgir otros aspectos en la valoración clínica que es fundamental para que el médico pueda determinar la probabilidad de que los síntomas tengan relación con ACS. Además, la observación de los cambios en las concentraciones de troponina cardiaca entre muestras seriadas es útil

para discriminar casos agudos de lesión miocárdica por elevación crónica a causa de cardiopatías estructurales subyacentes, nefropatía en etapa terminal o anticuerpos que interfieren con el análisis. El diagnóstico de MI se reserva para la lesión miocárdica aguda con elevación notable o un patrón de descenso (con al menos un valor que exceda el percentil 99 para el límite de referencia) y que se origine por isquemia. Otras lesiones no isquémicas, como la miocarditis, pueden producir lesión miocárdica pero no deben clasificarse como MI.

Otros estudios de laboratorio pueden incluir la prueba de dímero D para ayudar a descartar embolia pulmonar (cap. 300). La medición de péptidos no natriuréticos tipo B es útil cuando se considera en conjunto con la anamnesis y la exploración física para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. El péptido natriurético tipo B también proporciona información pronóstica respecto a los pacientes con ACS y aquellos con embolia pulmonar. Otros biomarcadores para isquemia miocárdica aguda o ACS, como la mieloperoxidasa, no se han adoptado para su uso sistemático.

AYUDA EN LA TOMA DE DECISIONES

Se han desarrollado múltiples algoritmos clínicos para ayudar en la toma de decisiones durante la valoración de pacientes con dolor torácico agudo no traumático. Tales algoritmos dependen de su capacidad para estimar dos probabilidades estrechamente relacionadas, pero no idénticas: 1) la probabilidad de un diagnóstico final de ACS; y 2) la probabilidad de episodios cardiacos mayores durante la vigilancia a corto plazo. Tales algoritmos se utilizan más a menudo para identificar pacientes con baja probabilidad clínica de ACS que son elegibles para pruebas de provocación para isquemia o para su alta del servicio de urgencias. Goldman y Lee desarrollaron uno de los primeros algoritmos para la toma de decisiones, utilizando sólo el ECG e indicadores de riesgo (hipotensión, estertores pulmonares y antecedente de cardiopatía isquémica) para clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo que varían de una probabilidad inferior a 1% a >16% de complicación cardiovascular mayor. El *Acute Cardiac Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument* (ACI-TIPI) combina la edad, género, presencia de dolor torácico y anomalías del segmento ST para definir la probabilidad de ACS. En la figura 19-3 se muestra un algoritmo desarrollado en fecha reciente. Los elementos comunes a todas estas herramientas son: 1) síntomas típicos de ACS; 2) edad avanzada; 3) factores de riesgo para aterosclerosis o aterosclerosis conocida; 4) ECG con anomalías de isquemia, y 5) aumento de las concentraciones de troponina cardiaca. Por su baja especificidad, el desempeño general para el diagnóstico de tales algoritmos es malo (área bajo la curva de funcionamiento del receptor, 0.55 a 0.65) aunque pueden identificar a pacientes con muy baja probabilidad de ACS (p. ej., <1%). No obstante, ninguno de tales algoritmos (o ningún factor clínico aislado) es suficientemente sensible y bien validado para utilizarlo como única herramienta para la toma de decisiones clínicas.

Los médicos deben diferenciar entre los algoritmos que se analizan a continuación y las calificaciones de riesgo derivadas de la estratificación del pronóstico (escalas de riesgo TIMI y GRACE, cap. 295) en pacientes que ya tienen diagnóstico establecido de ACS. Las calificaciones de riesgo mencionadas no se diseñaron para la valoración diagnóstica.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN PARA ISQUEMIA

A menudo se emplea el electrocardiograma durante el ejercicio ("prueba de esfuerzo") para completar la estratificación del riesgo de pacientes sometidos a valoración inicial en la cual no se reveló una causa específica de dolor torácico y que se identificaron como de riesgo bajo o intermedio para ACS. Las pruebas de esfuerzo iniciales son seguras en los pacientes sin factores de riesgo después de 8 a 12 h de observación y pueden ayudar a refinar la valoración pronóstica. Por ejemplo, los pacientes con bajo riesgo sometidos a prueba de esfuerzo en las primeras 48 h después de la presentación, sin evidencia de isquemia, tienen una tasa de episodios cardiacos de 2% a seis meses, mientras que la tasa fue de 15% en pacientes con evidencias claras de isquemia o un resultado dudoso en la prueba de esfuerzo. Los pacientes que son incapaces de realizar esfuerzo pueden someterse a una prueba farmacológica de esfuerzo ya sea con gammagrafía de perfusión o ecocardiograma. Algunos expertos han considerado el uso de pruebas de esfuerzo sistemáticas para pacientes con bajo riesgo, pero no existe evidencia clínica directa y representa un posible gasto innecesario.

Las guías de sociedades profesionales identifican el dolor torácico como una contraindicación para las pruebas de esfuerzo. En pacientes

Calificación HEART		
Anamnesis	Muy sospechoso	2
	Moderadamente sospechoso	1
	Ligeramente sospechoso	0
ECG	Depresión significativa del segmento ST	2
	Anomalia inespecífica	1
	Normal	0
Edad	≥65 años	2
	45 a <65 años	1
	<45 años	0
Factores de riesgo	≥3 factores de riesgo	2
	Uno o dos factores de riesgo	1
	Ninguno	0
Troponina (seriadas)	≥3 × percentil 99	2
	1 a <3 × percentil 99	1
	≥percentil 99	0
Total		
Bajo riesgo: 0 a 3		
Sin bajo riesgo: ≥4		

Capturado como bajo riesgo (%) 20.2

Sensibilidad 99.1

Especificidad 25.7

Valoración de dolor torácico	
Criterios de alto riesgo	Sí/no
Síntomas típicos de isquemia	
ECG: cambios de isquemia aguda	
Edad ≥50 años	
Coronariopatía conocida	
Troponina (mediciones seriadas) 99 >percentil	
Bajo riesgo: ningún sí	
Sin bajo riesgo: cualquier sí	

4.4

100

5.6

FIGURA 19-3. Ejemplos de algoritmos en combinación con mediciones seriadas de troponina cardiaca para la valoración del dolor torácico agudo. (Figura preparada con base en los datos de SA Mahler et al.: *Int J Cardiol* 168:795, 2013.)

seleccionados con dolor persistente y resultados no concluyentes en el electrocardiograma y con los biomarcadores, pueden obtenerse imágenes miocárdicas de perfusión en reposo; la ausencia de cualquier anomalía sustancial en la perfusión reduce la probabilidad de coronariopatía. En algunos centros se realiza la obtención de imágenes miocárdicas de perfusión como parte de una estrategia sistemática para la valoración de pacientes con riesgo bajo o intermedio de ACS en paralelo con otras pruebas. El tratamiento de pacientes con imágenes de perfusión normal después de ser rápido con alta temprana y pruebas de esfuerzo ambulatorias, si están indicadas. Los pacientes con anomalías en las pruebas de perfusión en reposo, que no pueden discriminar entre defectos miocárdicos nuevos o previos, deben someterse a valoración adicional en el hospital.

OTROS ESTUDIOS SIN PENETRACIÓN CORPORAL

Pueden utilizarse otros estudios de imagen sin penetración corporal para proporcionar información diagnóstica y pronóstica adicionales a pacientes con dolor torácico.

Ecocardiografía La ecocardiografía no es necesaria de manera habitual en pacientes con dolor torácico. Sin embargo, en pacientes con diagnóstico incierto, en particular aquellos con elevación diagnóstica del segmento ST, síntomas continuos o inestabilidad hemodinámica, la detección de las anomalías en la cinética parietal regional proporciona evidencia de posible disfunción isquémica. La ecocardiografía es diagnóstica en pacientes con complicaciones mecánicas del MI o en pacientes con taponamiento pericárdico. La ecocardiografía transtorácica es poco sensible para disecciones aórticas, aunque en ocasiones puede detectarse un colgajo de la íntima en la aorta ascendente.

Angiografía por CT (Véase también el cap. 270e) La angiografía por CT ha surgido como una modalidad para la valoración de pacientes con dolor torácico agudo. La angiografía coronaria por CT es una técnica sensible para la detección de enfermedad coronaria obstructiva, en particular en el tercio proximal de las arterias coronarias epicárdicas mayores. La CT parece incrementar la velocidad para decidir el destino de pacientes con probabilidad baja-intermedia para ACS; su

principal fortaleza radica en su valor predictivo negativo, lo que indica que no existe enfermedad significativa. Además, la CT con medio de contraste puede detectar áreas focales de lesión miocárdica en situaciones agudas, así como disminución de la distribución del medio de contraste en determinadas áreas. Al mismo tiempo, la angiografía por CT puede excluir disección aórtica, derrame pericárdico y embolia pulmonar. Al comparar los factores de la utilidad de la angiografía coronaria por CT en pacientes con bajo riesgo debe tomarse en cuenta la exposición a la radiación y las pruebas adicionales que serían indicadas en caso de resultados anormales no diagnósticos.

MRI (Véase también el cap. 270e) La resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) ha surgido como una técnica versátil para la valoración estructural y funcional del corazón, y de los vasos sanguíneos del tórax. La CMR mide con precisión las dimensiones y la función ventriculares y puede realizarse como una modalidad para las pruebas farmacológicas de perfusión con esfuerzo. La CMR con gadolinio puede proporcionar una detección oportuna del MI, al definir áreas de necrosis miocárdica con precisión y puede delinear los patrones de enfermedad miocárdica que a menudo son de utilidad para discriminar la lesión miocárdica isquémica de la no isquémica. Aunque por lo general no es práctica para la valoración urgente del dolor torácico agudo, la CMR puede ser una modalidad útil para la valoración estructural del corazón en pacientes con incremento de las concentraciones de troponina cardiaca en ausencia de coronariopatía definida. La angiografía coronaria por CMR se encuentra en sus etapas iniciales. La MRI también permite la valoración muy precisa de la disección aórtica, pero se utiliza con poca frecuencia porque son más prácticas la CT y la ecocardiografía transesofágica.

VÍAS CRÍTICAS PARA EL PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO AGUDO

Por los retos inherentes a la identificación con fiabilidad de pequeñas proporciones de pacientes con casos graves de dolor torácico agudo al tiempo que se expone a un gran número de pacientes con bajo riesgo a pruebas innecesarias y estancia prolongada en los servicios de urgencias o a valoraciones hospitalarias, muchos centros médicos han adoptado vías críticas para la valoración expedita y tratamiento de pacientes con dolor torácico

no traumático, a menudo en unidades dedicadas a los pacientes con dolor torácico. Tales vías por lo general se dirigen a: 1) la rápida identificación, clasificación y tratamiento de las enfermedades cardiopulmonares de alto riesgo (p. ej., STEMI); 2) identificación precisa de pacientes con bajo riesgo que pueden observarse con seguridad en unidades con vigilancia menos intensiva, sometidas de manera inicial a pruebas de esfuerzo o darse de alta en su domicilio, y 3) a través de protocolos sistemáticos más eficientes y acelerados, con reducción en los costos relacionados con el uso excesivo de pruebas y hospitalizaciones innecesarias. En algunos estudios, la atención por protocolos en unidades dedicadas al dolor torácico ha disminuido los costos y la duración general de la valoración hospitalaria sin incrementos detectables de resultados clínicos secundarios.

VALORACIÓN DEL PACIENTE AMBULATORIO CON DOLOR TORÁCICO

El dolor torácico es común en la práctica ambulatoria, con prevalencia de por vida de 20 a 40% en la población general. Más de 25% de los pacientes con MI han visitado a su médico de atención primaria en los meses previos. Los principios diagnósticos son similares a los de los servicios de urgencias. Sin embargo, la probabilidad de una causa cardiopulmonar antes de la prueba es significativamente menor. Por tanto, los modelos de exámenes son menos intensivos, con mayor énfasis en la anamnesis, exploración física y ECG. Además, los mecanismos de ayuda para la toma de decisiones desarrollados en sitios con mayor prevalencia de enfermedad cardiopulmonar tienen menor valor pronóstico positivo cuando se aplica a la práctica en el consultorio. Sin embargo, en términos generales, si el nivel de sospecha clínico de ACS es lo suficientemente elevado para considerar la realización de pruebas de troponina, el paciente debe enviarse a los servicios de urgencias para su valoración.

20

Dolor abdominal

Danny O. Jacobs, William Silen

Una tarea particularmente difícil es la interpretación exacta y correcta del dolor abdominal agudo. Son pocas las situaciones clínicas en que se necesita tanto criterio, porque muchos de los problemas anómalos pueden predecirse por síntomas y signos muy sutiles. En cada situación, el clínico debe diferenciar los trastornos que exigen intervención urgente, de los que no la necesitan y de otros que pueden tratarse mejor sin recursos quirúrgicos. La anamnesis y la exploración física detalladas y meticulosamente realizadas asumen importancia crítica para orientar el diagnóstico diferencial, cuando es necesario, y permitir la realización expedita de la valoración diagnóstica ([cuadro 20-1](#)).

La clasificación etiológica mostrada en el [cuadro 20-2](#), a pesar de ser incompleta, sirve como un esquema útil para la valoración de pacientes con dolor abdominal.

Las causas más comunes del dolor abdominal al internar a un paciente son apendicitis aguda, dolor abdominal inespecífico, dolor que nace de las vías urinarias y obstrucción intestinal. No se acepta el diagnóstico de “síndrome abdominal agudo o quirúrgico”, porque suele ser desorientador y conlleva connotaciones erróneas. Muchos de los individuos que acuden por primera vez para la atención del dolor abdominal agudo tienen cuadros patológicos que remiten de manera espontánea. Sin embargo, hay que recordar que la intensidad del dolor no necesariamente guarda relación

con la gravedad del cuadro primario. Es posible que entre los “abdomenes agudos” los más notorios tal vez no necesiten intervención quirúrgica, y de los dolores del abdomen, el más leve tal vez sea el signo predictivo de una lesión que necesita corregirse con urgencia. Todo paciente con dolor abdominal de inicio reciente necesita una valoración oportuna y minuciosa que confirme un diagnóstico preciso.

ALGUNOS MECANISMOS DEL DOLOR ORIGINADO EN EL ABDOMEN

Inflamación del peritoneo parietal El dolor de la inflamación del peritoneo parietal se caracteriza por ser constante y sordo, situado directamente sobre el área inflamada; su referencia exacta es posible porque se transmite por nervios somáticos distribuidos en el peritoneo parietal. La intensidad de la molestia depende del tipo y la cantidad de material a la que están expuestas las superficies peritoneales en un lapso particular. Por ejemplo, la llegada repentina a la cavidad mencionada, de un volumen pequeño de jugo gástrico *estéril* y ácido, originará mucho más dolor que la misma cantidad de heces neutras fuertemente contaminadas. El jugo pancreático enzimáticamente activo desencadena dolor e inflamación mayores que el mismo volumen de bilis *estéril* que no contiene enzimas potentes. La sangre normalmente constituye sólo un irritante leve y cabe esperar que la reacción a la orina sea benigna, de tal forma que a veces pasan inadvertidas la presencia de una y otra en la cavidad peritoneal, salvo que sea un cuadro repentino y masivo. La contaminación bacteriana, como la que acaece en la enfermedad inflamatoria pélvica o la perforación de la zona distal del intestino origina dolor poco intenso hasta que la proliferación de los microorganismos libera un grado extraordinario de mediadores de inflamación. El cuadro inicial en sujetos con úlceras perforadas de la zona gastrointestinal superior puede ser totalmente diferente, basado en la rapidez con que los jugos gástricos penetran en la cavidad peritoneal. Por todo lo expuesto, es importante la rapidez con la cual el material inflamatorio irrita el peritoneo.

El dolor de la inflamación peritoneal de manera invariable se intensifica por la presión o los cambios en la tensión del peritoneo, ya sea por la palpación o movimientos, como el de la tos o los estornudos. De forma característica, el sujeto con peritonitis tiene una actitud tranquila en la cama e intenta no moverse, a diferencia del paciente con cólicos que puede estar inquieto en su incomodidad.

Otra característica de la irritación peritoneal es el espasmo reflejo tónico de los músculos del abdomen, en el segmento corporal afectado. Su intensidad depende de la integridad del sistema nervioso, el sitio del fenómeno inflamatorio y la rapidez con que se desarrolla y evoluciona. El espasmo sobre el apéndice retrocecal perforado o la perforación de los epiplones peritoneales puede ser mínimo o no surgir, por el efecto protector de las vísceras suprayacentes. Las anomalías abdominales a veces se acompañan de dolor mínimo o no detectable, o ningún espasmo muscular, en una persona hiporreflexa, en muy grave estado, debilitada, con deficiencias inmunitarias o psicosis. Un cuadro de evolución lenta a menudo atenúa en grado sumo la magnitud del espasmo muscular.

Obstrucción de vísceras huecas De forma clásica, la obstrucción intraluminal desencadena dolor abdominal intermitente o de tipo cólico que no está perfectamente localizado, como el que surge en la irritación del peritoneo parietal. Sin embargo, es importante no desorientarse por el hecho de que no existan molestias de tipo cólico, porque la distensión de una víscera hueca también produce a veces dolor constante que sólo en contadas ocasiones presenta paroxismos.

El cuadro inicial de obstrucción del intestino delgado suele presentarse con dolor periumbilical o supraumbilical intermitente poco localizado. Conforme se dilata el intestino y pierde su tono muscular puede aplacarse la naturaleza del dolor cólico. En el caso de que se sobreañada la obstrucción de una estrangulación, el dolor puede propagarse a la zona inferior de la región lumbar si se ejerce tracción en la raíz del mesenterio. El dolor cólico de la obstrucción del colon es menos intenso y por lo común se sitúa en la zona infraumbilical y puede irradiar a la región lumbar.

La distensión *repentina* del árbol biliar ocasiona un tipo de dolor constante y no cólico; por esa razón, el término *cólico biliar* es desorientador. La distensión aguda de la vesícula biliar suele ocasionar dolor en el cuadrante superior derecho, que irradia a la región posterior derecha del tórax o al extremo del omóplato derecho, pero a menudo se desarrolla cerca de la línea media. La distensión del colédoco frecuentemente origina dolor epigástrico, que a veces irradia a la zona superior de la región lumbar. Sin embargo, es frecuente que surjan variaciones considerables y que resulte imposible diferenciar entre tales tipos de dolor. A menudo no se desarrolla el típico dolor subescapular o la radiación lumbar. La dilatación gradual

CUADRO 20-1 Algunos factores esenciales de la anamnesis

Edad
Fecha y forma de comienzo del dolor
Características del dolor
Duración de los síntomas
Sitio del dolor y de su radiación
Síntomas asociados y su relación con el dolor
Náusea, vómito y anorexia
Diarrea, estreñimiento y otros cambios de la función intestinal
Antecedentes menstruales

CUADRO 20-2 Algunas causas importantes de dolor abdominal**Dolor que se origina en el abdomen**

Inflamación del peritoneo parietal	Vasculopatías
Contaminación bacteriana	Embolia o trombosis
Perforación apendicular o de otra víscera hueca	Rotura de vasos
Enfermedad inflamatoria pélvica	Oclusión por presión o torsión
Irritación de tipo químico	Anemia drepanocítica
Úlcera perforada	Pared abdominal
Pancreatitis	Distorsión o tracción del mesenterio
Dolor intermenstrual	Traumatismo o infección de músculos
Obstrucción mecánica de víscera hueca	Distensión de superficies viscerales, p. ej., por hemorragia
Obstrucción de intestino delgado o grueso	Cápsulas de hígado o riñón
Obstrucción del árbol biliar	Inflamación
Obstrucción del uréter	Apendicitis
	Fiebre tifoidea
	Enterocolitis o "tiflitis" neutropénicas

Dolor referido de un punto extraabdominal

Origen cardioráquico	Pleurodinia
Infarto agudo del miocardio	Neumotórax
Miocarditis, endocarditis, pericarditis	Empiema
Insuficiencia cardíaca congestiva	Alteraciones, espasmo, rotura o inflamación del esófago
Neumonía (en particular, de lóbulos inferiores)	Genitales
Embolia pulmonar	Torsión testicular

Causas metabólicas

Diabetes	Insuficiencia suprarrenal aguda
Uremia	Fiebre mediterránea familiar
Hiperlipidemia	Porfiria
Hiperparatiroidismo	Deficiencia del inhibidor de esterasa C1 (edema angioneurótico)

Causas neurológicas/psiquiátricas

Herpes zóster	Compresión medular o de raíces nerviosas
Tabes dorsal	Trastornos funcionales
Causalgia	Trastornos psiquiátricos
Radiculitis por infección o artritis	

Causas tóxicas

Saturnismo (plomo)
Venenos de insectos o animales
Picaduras de araña viuda negra
Mordeduras de serpientes

Mecanismos inciertos

Abstención del uso de narcóticos
Golpe de calor

del árbol biliar, como acaece con el carcinoma de la cabeza del páncreas, a veces no causa dolor o genera tan sólo una mínima sensación de molestia en el epigastrio o el cuadrante superior derecho. El dolor de la distensión de los conductos pancreáticos es similar al descrito en el caso de disfunción del colédoco, pero además se intensifica muy a menudo por el decúbito dorsal y se alivia por la posición vertical.

La obstrucción de la vejiga por lo común ocasiona dolor poco intenso y sordo en la región suprapúbica. La inquietud sin el señalamiento específico de dolor pudiera ser el único signo de distensión vesical en un paciente aturcido. Por el contrario, la obstrucción aguda del segmento intravesical del uréter se caracteriza por dolor intenso suprapúbico y del flanco que irradia al pene, el escroto y la cara interna del muslo. La obstrucción de la unión ureteropélvica se manifiesta en la forma de dolor cerca del ángulo costovertebral (fosa lumbar), en tanto que la obstrucción del resto del uréter ocasiona dolor del flanco que a menudo se extiende en el mismo lado del abdomen.

Trastornos vasculares Un concepto erróneo y frecuente es que el dolor originado por los trastornos de vasos intraabdominales tiene naturaleza repentina y anómala. Sin duda, algunos cuadros patológicos como la embolia o la trombosis de la arteria mesentérica superior o la rotura inminente de un aneurisma aórtico abdominal se acompañan de dolor intenso y difuso; sin embargo, con la misma frecuencia, el paciente con oclusión

de la arteria mesentérica superior presenta sólo un dolor cólico difuso o continuo leve durante dos o tres días antes del colapso vascular o de que se presenten las manifestaciones de la inflamación peritoneal. La molestia aparentemente insignificante y precoz se origina por el hiperperistaltismo y no por la inflamación peritoneal. Por esta razón, el hecho de que no se desarrolle hipersensibilidad y rigidez en presencia de dolor difuso y continuo (es decir, "dolor que no guarda relación con los signos físicos") en una persona que posiblemente muestre enfermedad vascular, es un dato muy característico de oclusión de la arteria mesentérica superior. El dolor abdominal irradiado a la región sacra, los flancos del abdomen o los genitales siempre debe sugerir la posible rotura de un aneurisma de la aorta abdominal. El dolor puede persistir varios días antes de que sobrevenga la rotura y el colapso vascular.

Pared abdominal El dolor que se origina en la pared abdominal suele ser sordo y continuo. Los movimientos, estar de pie por mucho tiempo y la compresión acentúan el malestar y el espasmo muscular. Cuando se forma un hematoma en la fascia del recto, molestia más frecuente hoy en los sujetos que toman anticoagulantes, puede encontrarse una tumefacción en los cuadrantes inferiores del abdomen. Para distinguir una miositis de la pared abdominal de una anomalía intraabdominal, que puede generar dolor en el mismo lugar, quizá sea útil el dato de afectación simultánea de otros músculos del cuerpo.

DOLOR IRRADIADO EN LAS ENFERMEDADES ABDOMINALES

El dolor que se irradia al abdomen a partir de un trastorno en el tórax, en la columna vertebral o los genitales, puede constituir un problema diagnóstico incómodo, porque las enfermedades de la parte superior del abdomen, como la colecistitis aguda o la úlcera perforada, muchas veces concurren con complicaciones intratorácicas. Una máxima de gran importancia, pero olvidada con frecuencia, afirma que se debe pensar en una alteración intratorácica en todo paciente con dolor abdominal, ante todo si el dolor está ubicado en la parte superior del abdomen.

La anamnesis y la exploración sistemática dirigidos a descubrir un infarto pulmonar o del miocardio, neumonía, pericarditis o esofagitis graves (las enfermedades intratorácicas que con mayor frecuencia simulan urgencias abdominales) casi siempre proporcionan pistas suficientes para establecer el diagnóstico exacto. La pleuritis diafragmática consecutiva a una neumonía o a un infarto pulmonar puede originar dolor en el hipocostrio derecho y en la región supraclavicular, con obligación de distinguir esta última irradiación del dolor subescapular referido debido a la distensión aguda del árbol biliar extrahepático. En último término, para averiguar si el dolor es de origen abdominal tal vez se requiera mantener al individuo en observación varias horas y repetir la anamnesis y la exploración durante ese tiempo hasta conseguir el diagnóstico o decidir los estudios apropiados.

En el dolor irradiado de origen torácico se suele inmovilizar el hemitórax afectado y disminuir su excursión diafragmática, además de contener la respiración y de reducir la amplitud de las oscilaciones respiratorias mucho más que cuando se padece una enfermedad intraabdominal. Asimismo, la contractura de los músculos abdominales causada por el dolor irradiado disminuye claramente durante la inspiración, mientras que en el dolor de origen abdominal, la contractura se mantiene durante las dos fases de la respiración. La palpación del abdomen en la zona a la que se irradia el dolor tampoco lo exacerba y en muchos casos más bien parece aliviarlo.

No es raro que las enfermedades torácicas y abdominales coexistan en un mismo paciente, por lo que a veces es difícil o imposible distinguirlos. Por ejemplo, es frecuente que un paciente con diagnóstico de enfermedad de las vías biliares se queje de dolor epigástrico cuando sufre un infarto del miocardio, o que un cólico biliar produzca un dolor que se irradia a la región precordial o al hombro izquierdo en un sujeto con angina de pecho previa. **Véase el capítulo 18, para una explicación sobre la irradiación del dolor hacia una región ya antes enferma.**

El dolor irradiado procedente de la columna vertebral, que suele deberse a la compresión o la irritación de las raíces nerviosas, se acentúa de manera característica con algunos movimientos, como tos, estornudos o giros inadecuados, y conlleva hiperestesia en los dermatomas afectados. El dolor que se irradia al abdomen desde los testículos o las vesículas seminales, se exacerba en general con la más mínima presión aplicada a cualquiera de estos órganos. En estos casos, el malestar abdominal es sordo, continuo y mal delimitado.

CRISIS ABDOMINALES METABÓLICAS

El dolor generado por alteraciones metabólicas puede confundirse casi con cualquier padecimiento intraabdominal. Los mecanismos que intervienen pueden ser diversos. En algunos casos, como en la hiperlipidemia, la misma alteración metabólica puede acompañarse de una anomalía intraabdominal, como la pancreatitis, la cual si no se diagnostica puede acabar en una laparotomía innecesaria. El déficit de esterasa de C1 vinculado con edema angioneurótico suele acompañarse de accesos de dolor abdominal. Siempre que no esté clara la causa de un dolor abdominal, es necesario pensar en su posible origen metabólico. El dolor abdominal también es un rasgo característico de la fiebre mediterránea familiar (**cap. 392**).

El problema del diagnóstico diferencial no es fácil de resolver. El dolor de la porfiria y el cólico por saturnismo suelen ser difíciles de distinguir de una obstrucción intestinal, porque ambos conllevan hiperperistaltismo. El dolor de la diabetes o la uremia es inespecífico y tanto el dolor espontáneo como el provocado por la exploración cambian de localización e intensidad. A veces, la acidosis diabética se desencadena por una apendicitis aguda o una obstrucción intestinal, de tal modo que si la corrección de las alteraciones metabólicas no va seguida de una rápida desaparición del dolor abdominal, hay que sospechar la existencia de un problema orgánico subyacente. Las picaduras de la araña viuda negra producen dolor y rigidez intensos de los músculos del abdomen y la espalda, una región que en los padecimientos intraabdominales pocas veces se afecta.

INMUNODEPRESIÓN

Es una tarea muy difícil valorar y diagnosticar las causas de dolor abdominal en las personas inmunodeprimidas o por lo demás con deficiencia inmunitaria grave; ello incluye a receptores de órganos; quienes reciben tratamientos inmunodepresores contra enfermedades autoinmunitarias, antineoplásicos o glucocorticoides; pacientes con sida o muy ancianos. En tales circunstancias pueden faltar o quedar disimuladas las respuestas fisiológicas normales. Además, las infecciones poco comunes suelen originar dolor abdominal causado por agentes etiológicos, incluidos el citomegalovirus, micobacterias, protozoos y hongos. Dichos patógenos afectan todos los órganos gastrointestinales, incluidos la vesícula biliar, hígado y páncreas, así como del tubo digestivo con perforaciones ocultas o abiertamente sintomáticas de este último tramo. También hay que pensar en la posibilidad de abscesos esplénicos o infección por *Candida* o *Salmonella*, en particular al valorar a personas con dolor en el cuadrante superior izquierdo o el flanco de ese lado. La colecistitis acalculosa es una complicación relativamente común en personas con sida, asociada con criptosporidiosis o citomegalia.

La enterocolitis neutropénica suele identificarse como causa de dolor abdominal y fiebre en algunas personas con supresión de médula ósea por uso de antineoplásicos. Hay que considerar la posibilidad de enfermedad de injerto contra hospedador. El tratamiento óptimo de tales pacientes obliga a veces a la vigilancia estrecha con exploraciones seriadas para tener la certeza de que no se necesitan intervenciones quirúrgicas para tratar el cuadro primario oculto.

CAUSAS NEURÓGENAS

Las enfermedades que dañan el nervio sensitivo ocasionan a veces causalgia, que tiene carácter ardoroso y por lo común circunscrito a la distribución del nervio periférico particular. Los estímulos indoloros normales, como el del tacto o cambios de temperatura, pueden ocasionar causalgia y a menudo se presentan incluso en el reposo. La demostración de puntos cutáneos de espaciamiento irregular con dolor puede ser el único signo de una lesión previa de nervios. Aunque el dolor se puede desencadenar con la palpación suave, no hay rigidez de la musculatura abdominal ni alteraciones de los movimientos respiratorios. La presentación de distensión abdominal es poco frecuente y el dolor no tiene relación con el consumo de alimentos.

El dolor originado de las raíces o los nervios raquídeos aparece y desaparece con gran rapidez y es de tipo lancinante (**cap. 22**). Éste quizá se deba a neuropatía por herpes zóster, compresiones causadas por artropatías, tumores, hernias del núcleo pulposo, diabetes o sífilis; no tiene relación con el consumo de alimentos ni se acompaña de distensión abdominal o cambios de la respiración. Es frecuente la contractura muscular intensa, como en las crisis gástricas de la tabes dorsal, pero la palpación abdominal lo alivia o no lo acentúa. El dolor empeora con los movimientos de la columna vertebral y suele afectar el territorio de unos pocos dermatomas. La hiperestesia es el signo dominante.

El dolor por causas funcionales no se ajusta a ninguno de los perfiles mencionados; no se han identificado claramente los mecanismos de la enfermedad. El síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) es un trastorno funcional del tubo digestivo que se caracteriza por dolor difuso vinculado con alteraciones en los hábitos de defecación. El diagnóstico se elabora con base en criterios clínicos (**cap. 352**) y después de descartar anomalías estructurales demostrables, sin olvidar los signos de alerta que indiquen otras entidades patológicas. Los episodios de dolor abdominal suelen desencadenarse por estrés y su tipo y situación varían sobremanera. En algunos casos surgen náusea y vómito. El dolor bien delimitado a la palpación y el espasmo muscular son inconstantes o no aparecen. Se desconocen las causas de IBS o los cuadros funcionales similares.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor abdominal

Son pocos los trastornos abdominales en que la intervención quirúrgica es tan urgente que impida cumplir la norma de estudiar de manera ordenada y metódica al paciente, independientemente de su gravedad. Sólo las hemorragias que amenazan con desangrar al enfermo obligan a trasladarlo de inmediato al quirófano (p. ej., la rotura de un aneurisma), pero en esos casos se necesitan sólo unos minutos para valorar la naturaleza del problema. En esas circunstancias es preciso eliminar todo obstáculo, canalizar una vena con el calibre suficiente para inyectar de inmediato los líquidos necesarios e iniciar la intervención quirúrgica. Muchos pacientes de este tipo han fallecido en el servicio de radiología o

en el de urgencias mientras esperaban exploraciones innecesarias, como un electrocardiograma o una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). No hay *contraindicaciones para operar cuando se atiende una hemorragia intraabdominal masiva*. Por fortuna, esta situación es relativamente poco frecuente. Tal planteamiento no es válido necesariamente para personas con hemorragia intraluminal de vías gastrointestinales que a menudo se tratan con otros medios (*cap. 57*). Nada hay que pueda sustituir a una *anamnesis detallada*, ordenada y concienzuda, ya que es mucho más valiosa que cualquier estudio analítico o radiográfico. Esta clase de anamnesis es laboriosa y exige tiempo, lo cual la hace poco socorrida, a pesar de que en la mayor parte de los casos se puede realizar un diagnóstico bastante acertado con base en la sola anamnesis.

Cuando el dolor abdominal es *agudo*, el diagnóstico casi siempre se establece con facilidad, pero se obtienen menos aciertos en los individuos con dolor *crónico*. El IBS es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal que conviene siempre recordar (*cap. 352*). Es posible que la ubicación del dolor ayude a reducir los posibles diagnósticos (*cuadro 20-3*); sin embargo, la *sucesión cronológica de los hechos* relatados por el paciente suele ser más importante que localizar el dolor. Si el explorador actúa sin prisa y con amplitud de miras, plantea las preguntas oportunas y escucha con atención, es frecuente que el propio enfermo le proporcione el diagnóstico. Hay que prestar mucha atención a los trastornos extraabdominales que pueden causar el dolor. No debe renunciarse al empleo de analgésicos o narcóticos hasta que se haya formulado un diagnóstico o un plan de acción definitivo, ya que es poco probable que el diagnóstico quede encubierto por un uso apropiado de los analgésicos.

En las mujeres resulta esencial llevar a cabo una anamnesis detallada de las menstruaciones. Es importante recordar que las relaciones

anatómicas normales pueden alterarse de manera significativa con el útero grávido. El dolor abdominal y pélvico puede desarrollarse durante el embarazo, por trastornos que no necesitan cirugía. Por último, las cifras de estudios de laboratorio por lo demás destacadas (como leucocitosis) pueden representar los cambios fisiológicos del embarazo.

En la exploración quizá baste una inspección perspicaz del paciente, por ejemplo, de la cara, la posición en la cama y los movimientos respiratorios, para obtener pistas valiosas. La cantidad de datos que han de recolectarse es directamente proporcional a la *sutileza* y la meticulosidad del explorador. Cuando se ha explorado de manera ruda o brusca a un individuo con inflamación peritoneal es casi imposible que un segundo explorador consiga valorarlo de modo acertado. En un paciente con sospecha de peritonitis es cruel e innecesaria la maniobra de provocar el dolor de rebote al soltar de manera súbita la mano que palpa con profundidad el abdomen. La misma información se obtiene al percutir con suavidad el abdomen (signo de rebote en miniatura), una maniobra que tiene mucha más especificidad y valor de localización. Si se pide al sujeto que tosa, se obtiene también el signo de rebote sin necesidad de poner la mano en el abdomen. Además, la demostración forzada del rebote provoca un sobresalto y un espasmo defensivo cuando se asiste a un paciente nervioso o aprensivo que no tiene verdadero signo de rebote. Una vesícula biliar palpable puede pasar inadvertida si las maniobras palpatorias son tan súbitas que a la rigidez muscular involuntaria se sobreañade un espasmo muscular voluntario. Igual que con la anamnesis, no hay nada que sustituya a la dedicación del tiempo suficiente para llevar a cabo la exploración. Los signos abdominales pueden ser mínimos, pero si se acompañan de síntomas congruentes, tal vez sean de enorme importancia. En la práctica, los signos abdominales pueden faltar por completo en las peritonitis pélvicas, de modo que *es indispensable realizar una exploración rectal y pélvica concienzuda en todas las pacientes con dolor abdominal*. El dolor generado por el tacto rectal o la exploración de la pelvis en ausencia de otros signos abdominales, tal vez se deba a procesos quirúrgicos, como apendicitis perforada, diverticulitis, torsión de un quiste ovárico y muchos otros. Se ha prestado mucha atención a la presencia o ausencia de ruidos peristálticos, así como su carácter y frecuencia. La auscultación del abdomen es uno de los métodos menos fructíferos de la exploración física de los pacientes con dolor abdominal. Las anomalías abdominales agudas, como la obstrucción con estrangulamiento del intestino delgado o la apendicitis perforada, pueden acompañarse de ruidos peristálticos normales. Por el contrario, cuando la porción del intestino situada por encima del lugar de la obstrucción sufre distensión y edema graves, los ruidos peristálticos quizá pierdan los rasgos propios de los borborismos y debilitarse o desaparecer aunque no exista peritonitis. La peritonitis química grave y de comienzo súbito suele relacionarse con un verdadero silencio abdominal.

A veces, los datos de laboratorio tienen gran valor para valorar a un sujeto con dolor abdominal pero, con pocas excepciones, es raro que ayuden a establecer el diagnóstico. La leucocitosis nunca debe utilizarse como dato aislado para decidir si una intervención está indicada o no. Puede haber leucocitosis $>20\ 000/\mu\text{l}$ en una perforación visceral, pero la pancreatitis, la colecistitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica y el infarto intestinal también pueden presentar leucocitosis grave. En los casos de perforación de una viscera abdominal, no es inusual que la concentración de leucocitos sea normal. El diagnóstico de anemia quizá sea más útil que el recuento de leucocitos, sobre todo si se tienen en cuenta los datos de los antecedentes.

El análisis de orina puede servir para conocer el estado de hidratación o descartar enfermedad renal grave, diabetes o infección urinaria. Tal vez también sean eficaces las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo, glucosa y bilirrubina sérica. Los valores de amilasa sérica pueden elevarse en muchas enfermedades distintas a la pancreatitis, como la úlcera perforada, la obstrucción intestinal con estrangulación y la colecistitis aguda; por tanto, una amilasa sérica alta no excluye la necesidad de una intervención quirúrgica.

Las radiografías simples de abdomen en bipedestación o decúbito lateral pueden ser valiosas cuando hay obstrucción intestinal, úlcera perforada y otros padecimientos, pero suelen ser innecesarias en aquellos con apendicitis aguda o con una hernia externa estrangulada. Hay casos raros, el estudio de la porción superior del tubo digestivo con bario o con un contraste hidrosoluble puede demostrar una obstrucción intestinal parcial que no se habría diagnosticado por otros medios. Si hay dudas sobre la presencia de una obstrucción del colon, no debe administrarse sulfato de bario por vía oral. Por otro lado, cuando

CUADRO 20-3 Diagnóstico diferencial del dolor abdominal por localización

Cuadrante superior derecho	Zona epigástrica	Cuadrante superior izquierdo
Colecistitis	Enfermedad por úlcera péptica	Infarto esplénico
Colangitis	Gastritis	Rotura esplénica
Pancreatitis	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, <i>gastroesophageal reflux disease</i>)	Absceso esplénico
Neumonía o empiema		Gastritis
Pleuritis o pleurodinia		Úlcera gástrica
Absceso subdiafragmático	Pancreatitis	Pancreatitis
Hepatitis	Infarto del miocardio	Absceso subdiafragmático
Síndrome de Budd-Chiari	Pericarditis	
	Rotura de aneurisma aórtico	
	Esofagitis	
Cuadrante inferior derecho	Zona periumbilical	Cuadrante inferior izquierdo
Apendicitis	Etapas incipientes de apendicitis	Diverticulitis
Salpingitis		Salpingitis
Hernia inguinal	Gastroenteritis	Hernia inguinal
Embarazo ectópico	Obstrucción intestinal	Embarazo ectópico
Nefrolitiasis	Rotura de aneurisma aórtico	Nefrolitiasis
Enfermedad intestinal inflamatoria		Síndrome de colon irritable
Linfadenitis mesentérica		Enfermedad intestinal inflamatoria
Tiflitis		
Dolor difuso no localizado		
Gastroenteritis	Paludismo	
Isquemia mesentérica	Fiebre mediterránea familiar	
Obstrucción intestinal	Enfermedades metabólicas	
Síndrome de colon irritable	Enfermedades psiquiátricas	
Peritonitis		
Diabetes		

se sospecha una obstrucción del colon (sin perforación), una radiografía de colon por enema puede ser parte del diagnóstico.

Si no hay antecedentes de traumatismo, el lavado peritoneal se ha sustituido por otras técnicas diagnósticas, como CT y laparoscopia. Se ha comprobado que la ecografía es útil para detectar una vesícula biliar o un páncreas agrandado, para descubrir cálculos biliares, un ovario agrandado o un embarazo ectópico. La laparoscopia es de particular utilidad en el diagnóstico de las anomalías de la pelvis, como quiste ovárico, embarazo ectópico, salpingitis y apendicitis aguda.

Los estudios radioisotópicos pueden servir para diferenciar la colecistitis aguda o cólico biliar de la pancreatitis aguda. La CT puede demostrar agrandamiento del páncreas, rotura del bazo o engrosamiento de la pared del colon o del apéndice y las imágenes espiculares o estriadas del mesocolon o del mesoapéndice, las cuales son características de la diverticulitis o la apendicitis.

A veces, incluso en el mejor de los casos, a pesar de disponer de todos los medios y de la máxima pericia clínica, resulta imposible hacer un diagnóstico concluyente en la primera exploración. A pesar de ello, incluso si no se cuenta con un diagnóstico anatómico preciso, puede ser muy evidente para un médico y cirujano expertos y sesudos, que la intervención quirúrgica está indicada sólo sobre bases clínicas. Siempre que esta decisión sea dudosa, una conducta expectante para repetir la anamnesis y la exploración acabará por aclarar casi siempre la verdadera naturaleza de la enfermedad e indicará la conducta correcta que convenga seguir.

relativamente rara, pero se necesita vigilancia para identificarla y tratar de manera apropiada a los pacientes que la presenten.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LAS CEFALIAS

El dolor por lo común se origina cuando los nociceptores periféricos se estimulan en respuesta a lesión tisular, distensión visceral u otros factores (cap. 18). En las situaciones de esa índole, la percepción del dolor es una respuesta fisiológica normal mediada por el sistema nervioso sano. El dolor también es consecuencia del daño o de la activación inapropiada de vías algógenas del sistema nervioso periférico o del central (SNC). La cefalea puede originarse de uno o ambos mecanismos. Son relativamente escasas las estructuras craneales algógenas, e incluyen la piel cabelluda, la arteria meníngea media, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y segmentos proximales de grandes arterias piales. No producen dolor el epéndimo ventricular, el plexo coroideo, las venas piales y gran parte del parénquima cerebral.

Las estructuras básicas que intervienen en la cefalea primaria al parecer son las siguientes:

- Los grandes vasos intracraneales y la duramadre, y las terminaciones periféricas del nervio trigémino que inervan tales estructuras.
- La porción caudal del núcleo del trigémino, el cual llega incluso a las astas dorsales de la porción superior de la médula cervical y que recibe impulsos de la primera y segunda raíces cervicales (complejo trigemino-cervical).
- Las regiones “algógenas” rostrales como la porción ventroposteromedial del tálamo y la corteza.
- Sistemas moduladores del dolor en el encéfalo que modulan los impulsos de entrada desde nociceptores trigemino-cervicales en todos los niveles de las vías “algógenas” e influyen en las funciones vegetativas, como las estructuras del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

La inervación de grandes vasos intracraneales y la duramadre por parte del trigémino se conoce como *sistema trigeminovascular*. Los síntomas autonómicos craneales como *epifora, hiperemia conjuntival, congestión nasal, rinorrea, edema periorbitario, plétora aurial y ptosis* son notables en las cefalalgias autonómicas trigemino-cervicales, que incluyen la cefalea en racimo (en brotes) y la hemicránea paroxística, y también se observan en la migraña, incluso en niños. Los síntomas autonómicos mencionados reflejan la activación de vías parasimpáticas craneales, y los resultados de estudios funcionales de imagen denotan que los cambios vasculares en la migraña y en la cefalea en brotes al presentarse, se impulsan de forma similar por dichos sistemas autonómicos craneales. Además, a menudo se les toma de manera errónea por síntomas o signos de inflamación de senos craneales, situación que se diagnostica en exceso y se trata de manera inapropiada. La migraña y otros tipos de cefalea primaria no son de “tipo vascular”, y tales trastornos no manifiestan indudablemente cambios vasculares; por ello, es imposible anticipar, con base en los efectos vasculares, los resultados y puntos finales del tratamiento. La migraña es un trastorno encefálico, y como tal, se le puede conocer y tratar mejor.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA CEFALEA RECIENTE Y AGUDA

El individuo que se presenta por primera vez con una cefalea intensa, de inicio reciente puede considerarse dentro del diagnóstico diferencial como un caso distinto al de la persona que muestra cefaleas repetitivas en el curso de varios años. En el dolor intenso de comienzo reciente, la probabilidad de detectar una causa potencialmente grave es mucho mayor que en el caso de la cefalea recidivante. Las personas con dolor de comienzo reciente necesitan valoración inmediata y tratamiento apropiado. Entre las causas graves por considerar están meningitis, hemorragia subaracnoidea, hematoma epidural o subdural, glaucoma, tumores y sinusitis purulenta. Si se identifican síntomas y signos preocupantes (cuadro 21-2), el diagnóstico y el tratamiento oportunos son de máxima importancia.

La exploración neurológica cuidadosa es la primera medida esencial de la valoración. En casi todos los casos, las personas con anomalías en la exploración o con el antecedente de cefalea de comienzo reciente, deben valorarse por medio de estudios como tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Los dos métodos recién mencionados, como técnicas de detección inicial, al parecer tienen igual sensibilidad en la situación comentada. En algunas circunstancias también se necesita la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*), salvo que por lo demás no se pueda corroborar un origen benigno. La valoración general de la cefalea aguda debe incluir a las arterias craneales, por medio de palpación, la columna cervical, por el movimiento pasivo de la cabeza, y por estudios de imagen; la investigación

21 Cefaleas

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

La cefalea constituye una de las causas más frecuentes por la que los pacientes solicitan atención médica, y en forma global, origina más discapacidad que cualquier otro problema neurológico. El diagnóstico y tratamiento se basan en estrategias clínicas cuidadosas, auxiliadas por el conocimiento de la anatomía, la fisiología y la farmacología de vías del sistema nervioso que median los diversos síndromes de cefalea. Este capítulo se ocupará de la estrategia general para el diagnóstico y tratamiento de la persona con dolor de cabeza. En el capítulo 447 se expone lo referente a la migraña (jaqueca) y a otros trastornos de cefalea primarios.

PRINCIPIOS GENERALES

El sistema de clasificación creado por la *International Headache Society* (www.ihs-headache.org/) define a la cefalea como primaria o secundaria (cuadro 21-1). Las *cefaleas primarias* son aquellas en que el dolor y sus manifestaciones constituyen por sí mismos la entidad patológica, en tanto que las *secundarias* son las ocasionadas por trastornos exógenos (*Headache Classification Committee* de la *International Headache Society*, 2013). La forma primaria origina notable discapacidad y deterioro de la calidad de vida del paciente. La variante leve o benigna secundaria que surge junto con infecciones de la zona alta de las vías respiratorias es común, pero rara vez preocupante. La cefalea asociada a trastornos que amenazan la vida es

CUADRO 21-1 Causas frecuentes de cefaleas

Cefaleas primarias		Cefaleas secundarias	
Tipo	%	Tipo	%
Tensional	69	Infección sistémica	63
Migraña	16	Lesión craneoencefálica	4
Transfictiva idiopática	2	Trastornos vasculares	1
Por esfuerzo	1	Hemorragia subaracnoidea	<1
En brotes	0.1	Tumor cerebral	0.1

Fuente: J Olesen et al.: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

CUADRO 21-2 Síntomas de cefalea que sugieren un trastorno primario grave

Cefalea de inicio repentino
Primera cefalea muy intensa
“La peor cefalea” percibida
Antes de la cefalea hay vómito
Empeoramiento subagudo en el curso de días o semanas
Dolor inducido por la flexión del tronco hacia adelante, alzar objetos o la tos
Dolor que perturba el sueño o que se presenta inmediatamente después del despertamiento
Enfermedades sistémicas identificadas
Comienzo después de los 55 años
Fiebre o signos generales inexplicados
Anormalidades en la exploración neurológica
Dolor que se acompaña de hipersensibilidad local, por ejemplo en la región de la arteria temporal

del estado cardiovascular y renal por la medición seriada de la presión arterial y los análisis de orina, y la revisión de los ojos por examen del fondo ocular, medición de la presión intraocular y la refracción.

Se necesita, de igual forma, valorar el estado psicológico del paciente porque existe una relación entre el dolor de cabeza y la depresión; con lo anterior se pretende identificar otras morbilidades asociadas en vez de buscar la explicación de la cefalea, porque el dolor molesto pocas veces se origina simplemente por un cambio en el estado de ánimo. A pesar de resultar notable que los fármacos con acciones antidepresivas también sean eficaces para evitar la cefalea tensional y la migraña, cada síntoma debe tratarse de forma óptima.

Los trastornos primarios de la cefalea recidivante pueden activarse por el dolor que surge después de técnicas quirúrgicas otológicas o endodónticas; de ese modo, el dolor de diversas zonas de la cabeza como consecuencia del tejido enfermo o de traumatismos puede reactivar un síndrome migrañoso por lo demás inactivo. El tratamiento de la cefalea en gran medida es ineficaz, hasta que se trata la causa del problema primario.

Los cuadros primarios graves que se acompañan de cefalea se describen más adelante. El tumor encefálico es una causa rara de dicho dolor e incluso todavía más rara de cefalea intensa. La mayor parte de los pacientes con cefalea intensa tienen una causa benigna.

CEFALEA SECUNDARIA

La atención de la cefalea secundaria se basa predominantemente en el diagnóstico y el tratamiento.

MENINGITIS

La cefalea intensa y aguda que se acompaña de rigidez del cuello y de fiebre sugiere la existencia de meningitis. En tales casos es indispensable realizar una LP. Se advierte una intensificación notable del dolor con el movimiento de los ojos. La meningitis puede confundirse con migraña porque suele presentar síntomas cardinales como cefalea pulsátil, fotofobia, náusea y vómito, y ello tal vez refleja los aspectos biológicos fundamentales de algunos pacientes.

La meningitis se expone en los capítulos 164 y 165.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La cefalea aguda e intensa con rigidez de cuello, pero sin fiebre, sugiere hemorragia subaracnoidea. Un aneurisma roto, malformaciones arteriovenosas o hemorragia en el interior del parénquima encefálico pueden también presentarse solamente con cefalea. Pocas veces, si la hemorragia es pequeña u ocurre por debajo del agujero occipital, los signos de la CT de la cabeza pueden ser normales. En consecuencia, puede necesitarse una LP para el diagnóstico definitivo de la hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia intracraneal se expone en el capítulo 330.

TUMOR CEREBRAL

En promedio, 30% de los pacientes con tumor cerebral consideran que la cefalea constituye el síntoma principal. Dicho dolor por lo común es indefinido, es decir, es una molestia sorda, intermitente y profunda de intensidad moderada, que puede empeorar con el esfuerzo o los cambios de

posición y puede acompañarse de náusea y vómito. El perfil de los síntomas es consecuencia más de la migraña, que del tumor cerebral. La cefalea de este último origen altera el sueño en 10%, aproximadamente, de los pacientes. El vómito que antecedió varias semanas a la cefalea es muy característico de los tumores de la fosa posterior del cráneo. El antecedente de amenorrea o galactorrea debe plantear el dilema de si la cefalea se origina en un adenoma secretor de prolactina (o de un síndrome de ovario poliúístico). El dolor de cabeza que surge de nuevo en una persona con un cáncer identificado sugiere la presencia de metástasis cerebrales, meningitis carcinomatosa o ambas complicaciones. El dolor que surge de manera repentina después de flexionar el tronco hacia adelante, alzar peso o toser, puede originarse de una masa en la fosa posterior del cráneo, de la malformación de Chiari o de disminución del volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los tumores cerebrales se exponen en el capítulo 118.

ARTERITIS TEMPORAL

(Véanse también los caps. 39 y 385) La arteritis temporal de células gigantes es un trastorno inflamatorio arterial que a menudo afecta la circulación del segmento extracraneal de la carótida; es un cuadro frecuente en el anciano y su incidencia anual es de 77 casos por 100 000 personas de 50 años y mayores. El promedio de edad al comenzar es de 70 años, y 65% de los casos ocurre en mujeres. Cerca de la mitad de los sujetos con arteritis temporal no tratada termina por quedar ciega, por afectación por la arteria oftálmica y sus ramas; en consecuencia, la neuropatía óptica isquémica inducida por arteritis de células gigantes constituye la causa principal de ceguera bilateral de evolución rápida en personas >60 años. Debido a que el tratamiento con glucocorticoides es eficaz para evitar tal complicación, la identificación inmediata del problema es importante.

Los típicos síntomas iniciales incluyen cefaleas, polimialgia reumática (cap. 385), claudicación de músculos de la masticación, fiebre y pérdida de peso. La cefalea es la manifestación predominante y suele acompañarse por malestar general y mialgias. El dolor de cabeza puede ser unilateral o bilateral, o estar situado en el área temporal en la mitad de los pacientes, pero puede abarcar cualquier zona del cráneo o todas ellas. El dolor por lo regular surge poco a poco en cuestión de horas, hasta alcanzar su intensidad máxima; a veces, tiene un comienzo explosivo. El dolor pocas veces es pulsátil y se le describe casi invariablemente como sordo y terebrante, y se sobreañaden de forma episódica dolores transictivos semejantes a los puntivos que aparecen en la migraña. Casi todos los pacientes pueden reconocer que el origen del dolor es superficial, por fuera del cráneo, y no en plano profundo del interior de la bóveda craneal (sitio del dolor de los migrañosos). Por lo común, hay hipersensibilidad de la piel cabelluda, a menudo muy intensa; a veces es imposible el cepillado del cabello o colocar la cabeza en una almohada, por el dolor. La molestia suele ser peor por la noche y se agrava por la exposición al frío. Entre los signos adicionales están a veces nódulos dolorosos o rojizos, estrías rojizas de la piel sobre las arterias temporales, hipersensibilidad en la misma zona o, con menor frecuencia, sobre las arterias occipitales.

La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) suele estar acelerada, aunque no siempre; su cifra normal no descarta la posibilidad de arteritis de células gigantes. Si es muy grande la sospecha de esta última entidad, hay que obtener una muestra de la arteria temporal para biopsia, y emprender la administración inmediata de 80 mg de prednisona al día, durante las primeras cuatro a seis semanas. La prevalencia de migraña en los ancianos es notable, mucho mayor que la de arteritis de células gigantes. Los individuos con migraña a menudo indican mejoría de su dolor con la prednisona y, por ello, hay que tener cautela cuando se interprete la respuesta terapéutica.

GLAUCOMA

El cuadro inicial del glaucoma puede ser una cefalea postrante, acompañada de náusea y vómito. La cefalea a menudo comienza con dolor intenso de los ojos. En la exploración física se advierte que el ojo a menudo está enrojecido, con una pupila moderadamente midriática y fija.

El glaucoma se expone en el capítulo 39.

CEFALEAS PRIMARIAS

Las cefaleas primarias son trastornos en los que el dolor y sus características se presentan sin que exista una causa exógena. Las más comunes son la migraña, la cefalea tensional, y las cefalalgias autonómicas trigeminianas, en particular la cefalea en brotes. Dichas entidades se presentan con más detalle en el capítulo 447.

CUADRO 21-3 Clasificación de la cefalea crónica diaria

Primaria		
>4 h al día	<4 h al día	Secundaria
Migraña crónica ^a	Cefalea en brotes crónica ^b	Postraumática: Lesión craneoencefálica Yatrógena Posinfecciosa
Cefalea crónica tensional ^a	Hemicránea paroxística crónica	De origen inflamatorio: Arteritis de células gigantes Sarcoidosis Síndrome de Behçet
Hemicránea continua ^a	SUNCT/SUNA	Infección crónica del SNC
Cefalea nueva diaria y persistente ^a	Cefalea hipóica	Cefalea por abuso de fármacos

^a Puede ser complicada por el abuso de fármacos. ^b Algunos pacientes pueden tener cefalea >4 h/día.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; SUNA, crisis de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de nervios craneales; SUNCT, cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epifora.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

El diagnóstico general de la cefalea crónica diaria (CDH, *chronic daily headache*) se aplica a la situación en que la persona presenta dolor de cabeza durante 15 días o más al mes. La CDH no constituye una entidad aislada; comprende diversos síndromes dolorosos diferentes primarios y secundarios (**cuadro 21-3**). En conjunto, el grupo en cuestión ocasiona incapacidad considerable, y en este apartado se estudiará de manera particular el tema. Las estimaciones basadas en datos poblacionales sugieren que, en promedio, 4% de los adultos tiene una cefalea diaria, o casi diaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Cefalea crónica diaria

El primer elemento en la atención de sujetos con CDH es diagnosticar cualquier cefalea secundaria existente y tratar el problema original (**cuadro 21-3**); lo anterior a veces constituye una tarea difícil cuando la causa subyacente empeora la cefalea primaria. En el caso de individuos con cefaleas primarias, el diagnóstico del tipo del dolor orientará el tratamiento. Las medidas preventivas, como el uso de tricíclicos, sea amitriptilina o nortriptilina, en dosis incluso de 1 mg/kg, son muy útiles en individuos con CDH que proviene de migraña o cefalea tensional o si la causa secundaria activó la cefalea primaria. El uso de tricíclicos se comienza en dosis pequeñas (10 a 25 mg) al día, y pueden administrarse 12 h antes del momento previsto del despertamiento, para evitar la somnolencia matinal excesiva. También son útiles contra la migraña los anticonvulsivos como el topiramato, el valproato, la flunarizina (no disponible en Estados Unidos) y el candesartán.

TRATAMIENTO DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA DISCAPACITANTE RESISTENTE A FÁRMACOS

El tratamiento de la cefalea resistente a fármacos es difícil. En la actualidad, se cuenta con diversas estrategias neuromoduladoras promisorias, como la estimulación del nervio occipital, que al parecer modula el procesamiento talámico de la migraña, y que han resultado promisorias en la cefalea en brotes crónica, en las crisis de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales (SUNA, *short-lasting unilateral neuralgiform attacks*); en la cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epifora (SUNCT, *short-lasting unilateral neuralgiform attacks with conjunctival injection and tearing*), y hemicránea continua (**cap. 447**). En Europa se utiliza la estimulación magnética transcranial de pulsos únicos, y ha sido aprobado su uso contra la migraña con aura, en Estados Unidos. Otras modalidades se comentan en el **capítulo 447**.

CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS

El abuso de analgésicos contra la cefalea puede agravar la frecuencia de la misma, disminuir extraordinariamente el efecto de fármacos preventivos e inducir un estado de cefalea resistente diaria, o casi diaria, denominada *cefalea por abuso de fármacos*. Una fracción de individuos que interrumpen el uso de analgésicos mejorará sustancialmente aspectos como la intensidad y la frecuencia de su dolor de cabeza. Sin embargo, incluso

después de emprender tal medida, es decir, no usar analgésicos, muchos pacientes continuarán con cefalea, aunque pueden sentir mejoría clínica de alguna forma, en particular, si también utilizaban regularmente opioides o barbitúricos. Los síntomas residuales probablemente representan un trastorno no manifiesto de la cefalea primaria y, muy a menudo, este problema se presenta en individuos predispuestos a la migraña.

Tratamiento del abuso de fármacos: modalidad ambulatoria En el caso de pacientes que abusan de fármacos es esencial disminuir la dosis y eliminar el consumo de analgésicos. Una estrategia es reducir la dosis del medicamento 10% cada una o dos semanas. En algunos pacientes es factible interrumpir inmediatamente el consumo de analgésicos, a condición de no existir contraindicación alguna. Ambas estrategias se facilitan por el uso de un diario de fármacos, llevado durante el mes o dos meses anteriores a la interrupción, y tal medida es útil para identificar la magnitud del problema. Con una dosis pequeña de un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como naproxeno, a razón de 500 mg dos veces al día, si es tolerado, se podrá eliminar el dolor residual conforme disminuya el consumo del analgésico. El abuso de NSAID por lo común no es un problema en pacientes con cefalea diaria cuando se administra una o dos veces al día un NSAID con semivida más larga; sin embargo, pueden surgir problemas de abuso con planes posológicos más frecuentes o con fármacos de esa categoría de acción más corta. Una vez que la persona ha aminorado sustancialmente el consumo de analgésicos habrá que introducir un fármaco preventivo. Es necesario insistir en que *los productos preventivos por lo común no actúan en presencia del abuso de analgésicos*. La causa más común de insensibilidad al tratamiento es el empleo de un producto preventivo cuando se continúa utilizando de forma regular el analgésico. En algunos pacientes es muy difícil interrumpir el consumo de analgésicos; a menudo, la mejor estrategia es informar directamente al paciente que es inevitable tener dolor de alguna intensidad durante el periodo inicial.

Tratamiento del abuso de fármacos: modalidad intrahospitalaria Algunos pacientes necesitarán hospitalizarse para su desintoxicación. En ellos típicamente han fracasado todos los intentos de abstinencia fuera del hospital, o tienen un cuadro clínico significativo, como la diabetes mellitus, que complicaría la abstinencia extrahospitalaria. Una vez internado el paciente, se interrumpe por completo desde el primer día el uso de fármacos de empleo agudo, en caso de no haber alguna contraindicación. Se administran, según sean necesarios, antieméticos y soluciones; en el caso de los síntomas de abstinencia de opioides, se usa clonidina. Si la persona muestra dolor intolerable y agudo en las horas de vigilia, es útil que reciba 1 g de ácido acetilsalicílico IV (no aprobado en Estados Unidos). Por la noche puede ser provechoso el uso de clorpromazina IM; habrá que hidratar adecuadamente al paciente. Tres a cinco días después de su internamiento, conforme desaparezca el efecto de la sustancia adictiva que dejó de usarse, puede emplearse un ciclo de dihidroergotamina IV (DHE, *dihydroergotamine*); este último fármaco, que se administrará cada 8 h durante cinco días consecutivos, inducirá remisión notable que permitirá el establecimiento de un programa preventivo. A veces se necesitan, junto con DHE, antagonistas de 5-HT₂, como ondansetrón o granisetron, o el aprepitant, antagonista del receptor de neurocinina, para evitar la náusea intensa; la domperidona (no aprobada en Estados Unidos) por vía oral o en supositorios, puede ser muy útil. Es provechoso no usar sedantes, o antieméticos que por lo demás generan fácilmente efectos secundarios.

CEFALEA NUEVA DIARIA Y PERSISTENTE

La cefalea con tales características (NDPH, *new daily persistent headache*) es un síndrome clínicamente peculiar y sus causas se incluyen en el **cuadro 21-4**.

CUADRO 21-4 Diagnóstico diferencial de cefalea nueva diaria y persistente

Primaria	Secundaria
De tipo migrañoso	Hemorragia subaracnoidea
Sin signos (tensional)	Cefalea por disminución del volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR)
	Cefalea por mayor presión del LCR
	Cefalea postraumática ^a
	Meningitis crónica

^a Incluye formas posinfecciosas.

Cuadro inicial La persona con NDPH tiene como manifestación inicial cefalea casi todos los días (a veces todos los días) y recuerda con nitidez de forma vívida el momento en que comenzó. El dolor por lo regular empieza de forma repentina, aunque puede hacerlo de modo más gradual y se ha planteado como límite superior la evolución por tres días. El paciente recuerda típicamente el día y las circunstancias exactas del comienzo de la molestia; el dolor nuevo y persistente de la cabeza no mostró remisión. En estas situaciones la prioridad primera es diferenciar entre la causa primaria y la secundaria del síndrome. La hemorragia subaracnoidea es la más grave entre las causas secundarias y hay que descartarla por los datos de la anamnesis o de investigaciones apropiadas (cap. 330).

NDPH secundaria • CEFALEA POR DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN DE LCR En estos síndromes, la cefalea depende de la posición: comienza cuando la persona se sienta o se pone de pie erecta, y cede cuando adopta el decúbito. La molestia, que suele ser occipitofrontal, suele ser sorda y persistente, pero puede ser pulsátil. Los pacientes con cefalea crónica por disminución del volumen del LCR, en el comienzo señalan el antecedente de haber tenido el dolor de un día a otro, que por lo común no comenzó en horas de la vigilia, pero que empeoró en el transcurso de ese lapso. El decúbito por lo común mejora el dolor en término de minutos y a veces se necesita que transcurran minutos o incluso una hora para que reaparezca, cuando la persona retoma la posición erecta.

La causa más común de cefalea por disminución crónica y persistente del LCR es la fuga de dicho líquido después de punción lumbar. La cefalea en dicha situación por lo común comienza en término de 48 h, pero puede hacerlo en un lapso de 12 días. Su incidencia varía de 10 a 30%. Se obtiene a veces alivio temporal con bebidas con cafeína. Además de la punción lumbar, los hechos primarios pueden incluir inyección epidural o una maniobra vigorosa de Valsalva, como pujar intensamente, alzar objetos pesados, toser, desobturar las trompas de Eustaquio en el vuelo en un aeroplano, o múltiples orgasmos. Se identifican fugas espontáneas de LCR y hay que considerar la posibilidad de esta entidad siempre que los antecedentes de cefalea sean típicos, incluso si no es evidente un hecho primario. Conforme pasa el tiempo desde ese último, la naturaleza postural puede manifestarse cada vez menos, situaciones en las cuales el hecho primario se produjo años antes de que se confirmara el diagnóstico final. Los síntomas al parecer son consecuencia de la disminución del volumen y no de la baja presión; a pesar de que se identifican disminuciones de la presión de LCR (típicamente 0 a 50 mmH₂O), se ha probado con una fuga típica, una presión incluso de 140 mmH₂O.

El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*; cap. 454) puede manifestarse inicialmente por cefalea ortostática similar a la que ocurre con disminución del volumen de LCR, y es una entidad diagnóstica que hay que considerar en tal situación.

Cuando está indicada la práctica de estudios de imagen para identificar el origen de la supuesta fuga, la primera investigación más indicada es MRI con gadolinio (fig. 21-1). El perfil notable del mayor contraste meníngeo difuso es tan típico que en un contexto clínico adecuado se corrobora el diagnóstico. A veces en MRI se detectan las malformaciones de Chiari; en tales casos, la cirugía para descomprimir la fosa posterior empeora el dolor. En MRI espinal con ponderación en T2 se puede identificar una fuga, y el mismo método puede demostrar quistes meníngeos espinales, cuya participación en tales síndromes no se ha dilucidado. El origen de la fuga de LCR se puede identificar por medio de MRI espinal, con secuencias apropiadas, por CT o con frecuencia cada vez mayor, por medio de mielografía de MR. Aunque hoy día se practican menos, los estudios con ¹¹¹Indio-DTPA, en una situación en que no se identifique directamente el sitio de la fuga, puede demostrar el vaciamiento inicial de dicho compuesto marcado con núclido, en la vejiga, o el desplazamiento lento del núclido por el cerebro sugiere la fuga de LCR.

El tratamiento inicial de la cefalea por disminución del volumen de LCR es el reposo absoluto. Si el dolor es persistente, resulta muy eficaz la administración de 500 mg de cafeína en 500 mL de solución salina fisiológica, por vía IV en un lapso de 2 h. Antes de administrar la cafeína hay que practicar un electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*), en busca de arritmias. Es razonable administrar cuando menos dos soluciones con cafeína antes de emprender métodos adicionales, para identificar el origen de la fuga de LCR. Debido a que la cafeína por vía IV es inocua y puede ser curativa, ahorraría a muchos pacientes la necesidad de nuevas investigaciones. Si no se obtienen buenos resultados, puede ser útil colocar una faja en el abdomen. Si se identifica una fuga, por lo común se logra curación con un parche de sangre autóloga, téc-

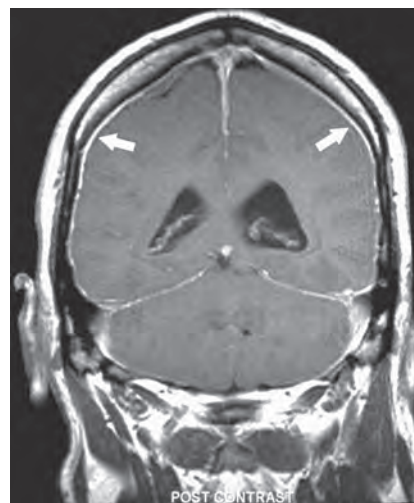


FIGURA 21-1. Imagen por resonancia magnética que muestra la intensificación difusa después de administrar gadolinio en una persona con cefalea por disminución del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR).

nica que también es eficaz en el caso de la cefalea después de la punción lumbar; en tal situación, se escoge la ubicación empírica para ser el sitio de la LP. En personas con dolor resistente, la teofilina oral es una alternativa útil, aunque su efecto no es tan rápido como el de la cafeína.

CEFALEA POR MAYOR PRESIÓN DE LCR Una causa identificada de cefalea es la mayor presión del LCR. Los estudios de imagen del cerebro a menudo revelan la causa, por ejemplo, una lesión expansiva. La NDPH por mayor presión de LCR puede ser la manifestación inicial en individuos con hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) sin problemas visuales, en particular cuando el fondo de los ojos es normal. La mayor presión intracraneal persistente puede desencadenar migraña crónica; los pacientes con tales características iniciales, indican el desarrollo de cefalea generalizada presente al despertar, y que mejora durante el día. Por lo común empeoró con el decúbito. Con frecuencia hay lapsos de amaurosis. El diagnóstico es relativamente sencillo si existe papiledema, pero hay que considerar tal posibilidad incluso en personas en quienes el estudio del fondo de ojo no presentó cambios. Se emprenderán métodos formales de campimetría incluso si no se advierte afectación manifiesta de los ojos. La cefalea al levantarse la persona por la mañana o el dolor nocturno es característica de la apnea obstructiva del sueño o de la hipertensión mal controlada.

Para la valoración de la persona en quien se sospecha mayor presión del LCR se necesita practicar estudios de imagen del cerebro. Es más eficiente practicar MRI, incluso un venograma por MR, como primer estudio. Si no se detectan contraindicaciones, se medirá la presión del LCR durante una punción lumbar, técnica que se realizará en la etapa sintomática, y con ello se podrá conocer la presión y la respuesta a la extracción de 20 a 30 mL de LCR. Un signo diagnóstico es la mayor presión de abertura, y la mejoría de la cefalea después de la extracción del LCR.

El tratamiento inicial incluye acetazolamida (250 a 500 mg dos veces al día), y la cefalea puede mejorar en el transcurso de semanas. De no ser eficaz, el siguiente fármaco por usar es el topiramato, que posee varias acciones que pueden ser útiles en esa situación, como inhibición de la anhidrasa carbónica, pérdida de peso y estabilización de la membrana neuronal, fenómenos mediados quizá por las vías de fosforilación. Los sujetos con discapacidad grave sin mejoría con el tratamiento médico necesitan monitoreo de la presión intracraneal y a veces una derivación.

CEFALEA POSTRAUMÁTICA Un episodio traumático desencadena a veces un cuadro de cefalea que dura meses o años después de tal incidente. El término *traumatismo* se utiliza en sentido muy general: la cefalea puede surgir después de lesión de la cabeza, pero puede hacerlo después de un episodio infeccioso, típicamente la meningitis viral, un cuadro similar a la gripe, o una parasitosis. El dolor de cabeza puede acompañarse de mareo, vértigo y deficiencia de la memoria. Los síntomas pueden mostrar remisión después de varias semanas, o persistir durante meses o años después de la lesión. Por lo regular, los datos de la exploración neurológica son normales y la CT o MRI no aportan información esclarecedora. El hematoma subdural crónico en ocasio-

nes remeda el cuadro. También se observa cefalea postraumática después de la disección de la carótida y hemorragia subaracnoidea, y después de cirugía intracraneal. El factor decisivo al parecer es que un hecho traumático que afectó las meninges y produjo dolor, puede desencadenar un cuadro de cefalea que dure muchos años.

OTRAS CAUSAS En una serie, 33% de individuos con NDPH señalaron tener cefalea que comenzó después de un cuadro transitorio similar a gripe caracterizado por fiebre, rigidez de cuello, fotofobia y malestar general intenso. En la valoración no se identificó causa manifiesta alguna del dolor. No se han obtenido pruebas convincentes de que la infección persistente por virus de Epstein-Barr intervenga en NDPH. Un factor de complicación es que a muchos pacientes se les practica punción lumbar durante una enfermedad aguda; en tales casos debe ser considerada la disminución yatrógena del volumen de LCR.

TRATAMIENTO El tratamiento es empírico en gran medida. Se han utilizado con beneficio notificado antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina, y anticonvulsivos, como el topiramato, el valproato y la gabapentina. La fenelzina, inhibidor de la monoamino oxidasa, también puede ser útil en pacientes seleccionados de forma cuidadosa. La cefalea suele mostrar resolución en término de tres a cinco años, pero puede ser muy incapacitante.

MEDIDAS PRIMARIAS Y TRATAMIENTO DE LA CEFALEA

Muchos de los individuos con cefalea se atenderán por primera vez en centros de atención primaria. La labor del médico familiar es identificar las muy escasas cefaleas secundarias y preocupantes, de la enorme mayoría de las primarias y secundarias menos molestas (cuadro 21-2).

En caso de no haber signos premonitorios, una estrategia razonable es emprender el tratamiento, una vez corroborado el diagnóstico. Por regla general, la investigación debe centrarse en las causas preocupantes de las cefaleas, o lograr confianza del paciente si es imposible hacer el diagnóstico de cefalea primaria.

Una vez comenzado el tratamiento es esencial la vigilancia seriada para verificar si se hacen progresos contra el dolor; no todas las cefaleas mejorarán con el tratamiento, pero, en términos generales, evolucionarán las preocupantes y será más fácil identificarlas.

Si un médico familiar o de atención primaria piensa que el diagnóstico corresponde a un trastorno de cefalea primaria, hay que destacar que más de 90% de los pacientes que acuden por primera vez a los servicios de atención primaria quejándose de cefalea, tendrán migrañas (cap. 447).

En términos generales, si no es posible confirmar con certeza un diagnóstico evidente, si la persona tiene un trastorno de cefalea primaria diferente de la migraña o de la cefalea tensional o no reacciona y mejora con dos o más tratamientos corrientes para el tipo de cefalea que se está sospechando, habrá que pensar en referirlo a un especialista. En sentido práctico, la disposición expedita para referir al paciente también depende de la experiencia del médico familiar o de atención primaria en el tratamiento de las cefaleas, y del hecho de contar con opciones de atención secundaria.

22

Cervicalgia y dorsalgia

John W. Engstrom, Richard A. Deyo

La importancia de la cervicalgia y dorsalgia en la sociedad se resalta por los siguientes datos: 1) el costo por dorsalgia en Estados Unidos rebasa los 100 mil millones de dólares por año; casi una tercera parte de los costos son gastos directos en atención a la salud y dos terceras partes indirectos por la pérdida de salarios y productividad; 2) los síntomas de la región dorsal son la causa más común de incapacidad en individuos <45 años de edad; 3) la lumbalgia es la segunda razón para acudir a consulta con el médico en Estados Unidos, y 4) 70% de las personas tendrán dorsalgia en algún momento de su vida.

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La cara anterior de la columna vertebral consiste de cuerpos vertebrales cilíndricos separados por discos intervertebrales, que se mantienen unidos por los ligamentos longitudinales anterior y posterior. Los discos interver-

tebrales están compuestos de un núcleo pulposo central gelatinoso rodeado por un anillo cartilaginoso fuerte, el anillo fibroso. Los discos causan 25% de la longitud de la columna vertebral y permiten que las vértebras óseas se desplacen con facilidad una con otra (figs. 22-1 y 22-2). La desecación del núcleo pulposo y la degeneración del anillo fibroso se incrementan con la edad y ocasionan disminución de la altura del disco. Los discos son más grandes en las regiones cervical y lumbar, donde los movimientos de la columna vertebral son más amplios. La cara anterior de la columna vertebral absorbe el impacto de los movimientos corporales como la marcha y correr y, junto con la cara posterior de la columna vertebral, protege a la médula espinal y a las raíces nerviosas en el conducto medular.

La cara posterior de la columna vertebral consiste de los arcos vertebrales y las apófisis. Cada arco consiste de pedículos cilíndricos pares en dirección anterior y láminas pares en sentido posterior. Los arcos vertebrales dan origen a dos apófisis transversales en dirección lateral, una apófisis espinosa en sentido posterior más dos carillas articulares superiores y dos inferiores. La posición de las carillas articulares superior e inferior constituyen la *carilla articular*. La parte posterior de la columna proporciona un punto de fijación para la inserción de músculos y ligamentos. La contracción de los músculos unidos a las apófisis espinosas y transversas así como la lámina del arco vertebral trabajan como un sistema de poleas y palancas que producen la flexión, extensión y movimientos laterales de la columna vertebral.

La lesión de las raíces nerviosas (*radiculopatía*) es una causa común de dolor de cuello, brazos, región lumbar y extremidades inferiores (figs. 31-2 y 31-3). Las raíces nerviosas salen en el nivel superior a su respectivo cuerpo vertebral en la región cervical (p. ej., la raíz nerviosa C7 sale en el nivel C6-C7) y por debajo de su cuerpo vertebral respectivo en las regiones torácica y lumbar (p. ej., la raíz nerviosa T1 sale al nivel de T1-T2). Las raíces nerviosas cervicales siguen un trayecto intravertebral corto antes de salir; por el contrario, como la médula espinal termina al nivel vertebral L1 o L2, las raíces nerviosas lumbares siguen un trayecto largo en el conducto medular y pueden sufrir lesiones en cualquier sitio desde la porción superior de la columna vertebral lumbar hasta su salida al nivel del agujero intervertebral. Por ejemplo, la herniación del disco a nivel L4-L5 puede producir compresión de la raíz nerviosa L5, pero también compresión de la raíz nerviosa S1 (fig. 22-3). Las raíces nerviosas lumbares son móviles en el conducto medular, pero finalmente pasan a través de la *fosa lateral* estrecha del conducto medular y del *agujero intervertebral* (figs. 22-2 y 22-3). Los estudios de neuroimagen de la columna vertebral deben incluir proyecciones sagital y accesible para valorar posible compresión en la fosa lateral o en los agujeros intervertebrales.

Las estructuras sensibles al dolor de la columna vertebral incluyen el periostio de las vértebras, duramadre, carillas articulares, anillo fibroso de los discos intervertebrales, venas y arterias epidurales y ligamentos longitudinales. La enfermedad de estas estructuras puede explicar muchos casos de dorsalgia sin compresión de las raíces nerviosas. Bajo circunstancias normales, el núcleo pulposo del disco intervertebral no es sensible al dolor.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dorsalgia

TIPOS DE DORSALGIA

Delimitar el tipo de dolor reportado por el paciente es el primer paso, el cual es esencial. La atención se dirige a la identificación de los factores de riesgo en busca de una causa subyacente grave. Las causas más frecuentes de dorsalgia son radiculopatía, fractura, tumor, infección o dolor irradiado de estructuras viscerales (cuadro 22-1).

El *dolor local* es causado por lesión a estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminales nerviosas sensitivas. El sitio del dolor es cercano a la parte afectada de la espalda.

El *dolor irradiado a la espalda* puede originarse de vísceras abdominales o pélvicas. El dolor suele describirse como principalmente abdominal o pélvico, acompañado de dolor dorsal y no suele ser afectado por la postura. Los pacientes en ocasiones refieren sólo dorsalgia.

El *dolor de origen en la columna vertebral* puede localizarse en la espalda o irradiarse a las nalgas o a las extremidades inferiores. Las enfermedades que afectan la porción superior de la columna lumbar tienden a referir el dolor a la región lumbar, ingles o cara anterior de los muslos. Las enfermedades que afectan la columna vertebral lumbar baja tienden a producir dolor irradiado a la región de las nalgas, cara posterior de los muslos, pantorrillas o pies. El dolor irradiado puede explicar síndromes dolorosos que atraviesan múltiples dermatomas sin evidencia de compresión de las raíces nerviosas.

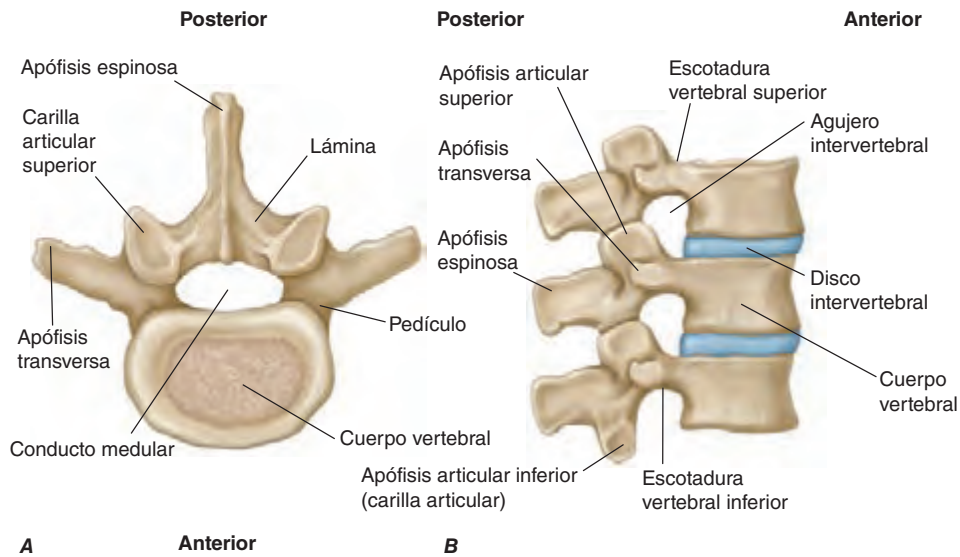


FIGURA 22-1. Anatomía vertebral. (Tomado de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: *Radiographic Anatomy Positioning*. New York, McGraw-Hill, 1998; con autorización.)

El *dolor radicular* típicamente es agudo y se irradia de la región lumbar hacia la extremidad inferior en el territorio de la raíz nerviosa (véase “Enfermedad de los discos lumbar”, más adelante). La tos, estornudos o la contracción voluntaria de los músculos abdominales (levantar objetos pesados o el esfuerzo durante la evacuación) pueden desencadenar el dolor irradiado. El dolor puede incrementarse en posturas que aplican tracción a los nervios y a las raíces nerviosas. Sentarse con las piernas en extensión aplica tracción al nervio ciático de las raíces nerviosas L5 y S1, porque el nervio pasa por detrás de la cadera. El nervio femoral (raíces nerviosas L2, L3 y L4) pasan por delante de la cadera y no sufren tracción en la posición sentada. La descripción de dolor sólo a menudo falla en diferenciar entre el dolor

irradiado y la radiculopatía, aunque el dolor urente o con sensación de estímulo eléctrico favorece el diagnóstico de radiculopatía.

El *dolor relacionado con espasmo muscular*, aunque es de origen oscuro, a menudo se asocia con muchas enfermedades de la columna vertebral. Los espasmos se acompañan de postura anormal, incremento de la tensión de los músculos paravertebrales y dolor sordo en la región paravertebral.

Conocer las circunstancias relacionadas con el inicio de la dorsalgia es importante cuando se valoran posibles causas graves del dolor. Algunos pacientes que sufrieron accidentes o tuvieron lesiones relacionadas con actividades laborales pueden exagerar su dolor con el fin de obtener compensaciones o bien, por razones psicológicas.

EXPLORACIÓN DE LA REGIÓN DORSAL

Se recomienda la exploración física que incluya el abdomen y el recto. El dolor irradiado desde órganos viscerales puede reproducirse con la palpación del abdomen (pancreatitis, aneurisma de la aorta abdominal [AAA]) o con la percusión sobre el ángulo costovertebral (pielonefritis).

La columna vertebral normal tiene lordosis cervical y lumbar y cifosis torácica. La exageración de esta alineación normal puede ocasionar hiper cifosis de la columna vertebral torácica o hiperlordosis de la columna lumbar. La inspección puede revelar curvatura lateral de la columna vertebral (escoliosis). La asimetría en la prominencia de los músculos paravertebrales sugiere espasmo muscular. El dolor vertebral reproducido por la palpación sobre las apófisis espinosas refleja lesión de las vértebras afectadas o bien, de estructuras adyacentes sensibles al dolor.

La flexión hacia el frente a menudo se ve limitada por el espasmo de los músculos paravertebrales; dicho espasmo puede hacer menos evidente la lordosis lumbar habitual. La afección al nivel de las caderas es normal en pacientes con enfermedad de la columna vertebral lumbar, pero la flexión de la columna lumbar es limitada y en ocasiones es dolorosa. La flexión lateral hacia el lado opuesto del lado lesionado puede aplicar tracción de los tejidos lesionados, empeorando el dolor y limitando el movimiento. La hiperextensión de la columna vertebral (con el paciente en decúbito dorsal o en posición de pie) es limitada cuando hay compresión de las raíces nerviosas, enfermedad de las carillas articulares u otras enfermedades de la porción ósea de la columna vertebral.

El dolor al nivel de la cadera puede simular el dolor por enfermedad de la columna lumbar. El dolor de cadera puede reproducirse con la rotación interna y externa al nivel de la cadera con las caderas y rodilla en flexión o bien, al comprimir el tobillo con la palma del explorador, mientras la pierna se mantiene en extensión (signo de percusión del talón).

La maniobra de *elevación de la pierna en extensión* (SLR, *straight leg-raising*) es una prueba simple que se realiza al lado de la cama en busca de enfermedad de las raíces nerviosas. Con el paciente en decúbito dorsal, se realiza flexión pasiva con la pierna en extensión al nivel de la cadera, con lo que se aplica tracción a las raíces nerviosas L5 y S1

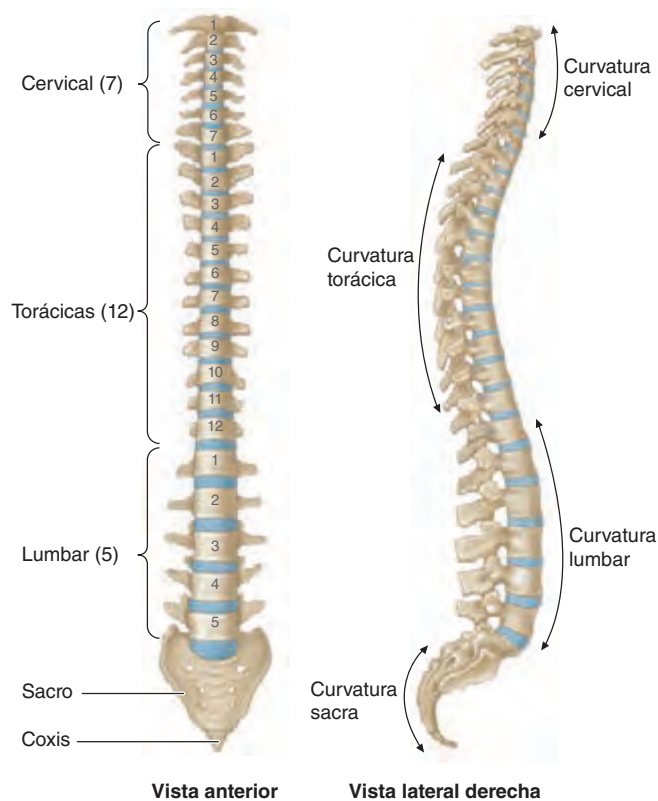


FIGURA 22-2. Columna vertebral. (Tomado de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: *Radiographic Anatomy Positioning*. New York, McGraw-Hill, 1998; con autorización.)

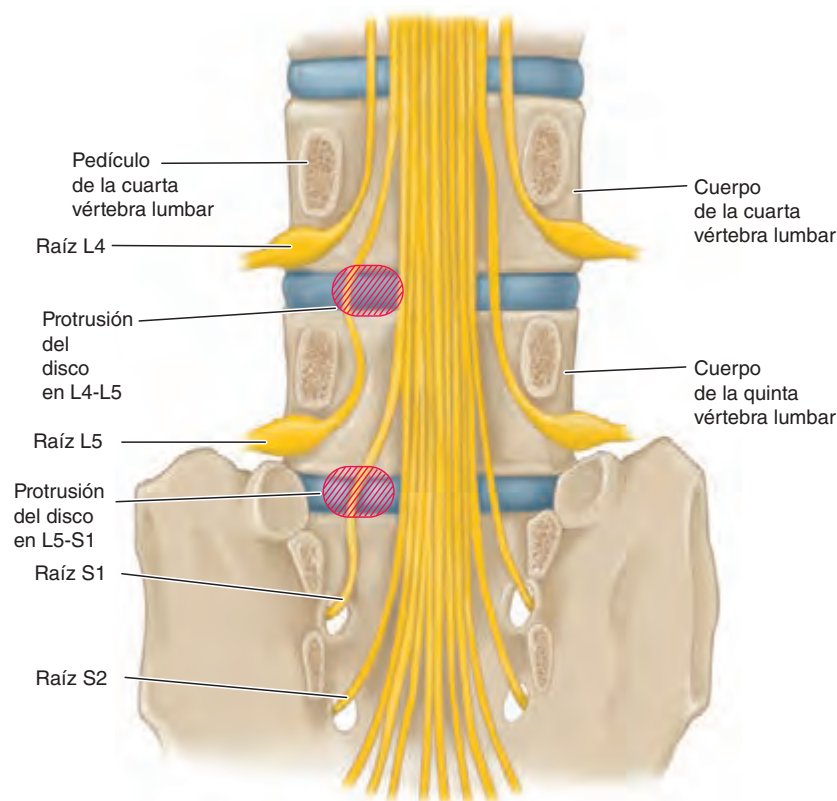


FIGURA 22-3. Compresión de las raíces nerviosas L5 y S1 por un disco herniado. (Tomado de AH Ropper, MA Samuels: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009; con autorización.)

y el nervio ciático. La dorsiflexión pasiva del pie durante la maniobra añade tracción.

En individuos sanos, la flexión de al menos 80° suele ser posible sin causar dolor, aunque es común una sensación de estiramiento al nivel de la región de la corva. La prueba SLR es positiva si la maniobra reproduce el dolor que se le presenta al paciente en la espalda o en las extremidades. Desencadenar el signo de SLR en decúbito dorsal y en posición sentada puede ayudar a establecer si el hallazgo es reproducible. El paciente puede describir dolor en la región lumbar, nalgas, cara posterior de los muslos o región distal de las extremidades inferiores, pero *la característica fundamental es la reproducción del dolor que suele tener el*

paciente. El signo de SLR contralateral se presenta cuando la flexión de una de las extremidades inferiores reproduce el dolor habitual en las extremidades inferiores o en la región de la nalga del lado opuesto. En la herniación del disco, el signo de SLR contralateral es menos sensible pero es más específico que el signo de SLR. El signo de SLR inverso se desencadena al poner de pie al paciente cerca de la mesa de exploraciones y realizar extensión pasiva de cada extremidad inferior con la rodilla en extensión completa. Esta maniobra aplica tracción a las raíces nerviosas L2-L4, al plexo lumbosacro y al nervio femoral y se considera positiva si se reproduce el dolor que suele tener el paciente en la región lumbar o en las extremidades inferiores. Para todas estas pruebas, el nervio o raíz nerviosa lesionada siempre se encuentra en el lado del dolor.

La exploración neurológica incluye la búsqueda de debilidad focal o atrofia muscular, cambios reflejos focales, disminución de la sensibilidad en las extremidades inferiores o signos de lesión de la médula espinal. El médico debe estar alerta a la posibilidad de debilidad intermitente, definida como la fluctuación en la fuerza máxima producida durante la prueba muscular. La debilidad intermitente puede deberse al dolor o a la combinación de dolor con debilidad subyacente. La debilidad intermitente sin dolor casi siempre es ocasionada por falta de esfuerzo. Si hay duda, la electromiografía (EMG) puede determinar si la debilidad verdadera se debe a la lesión histica. En el cuadro 22-2 se muestran los hallazgos con lesiones de raíces nerviosas lumbosacras específicas y el tema se revisa más adelante.

ESTUDIOS DE LABORATORIO, DE IMAGEN Y EMG

Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios para la valoración inicial de lumbalgia aguda inespecífica (<3 meses de duración). Los factores de riesgo para una causa grave subyacente y para infección, tumor o fractura, deben buscarse a través de la anamnesis y la exploración física. Si hay factores de riesgo (cuadro 22-1), entonces está indicada la realización de estudios de laboratorio (biometría hemática completa [CBC], tasa de eritrosedimentación [ESR], examen general de orina). Si no hay factores de riesgo, entonces el tratamiento es conservador (véase más adelante la sección de "Tratamiento").

La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es mejor que las radiografías habituales para la detección de fracturas que afectan estructuras de la porción posterior de la columna vertebral, unio-

CUADRO 22-1 Lumbalgia aguda: factores de riesgo para una causa estructural de importancia

Anamnesis

El dolor empeora en reposo o por la noche
 Antecedente de cáncer
 Antecedente de infección crónica (en especial de pulmón, vías urinarias, piel)
 Antecedente de traumatismos
 Incontinencia
 Edad >70 años
 Uso de drogas intravenosas
 Uso de glucocorticoides
 Antecedente de déficit neurológico rápidamente progresivo

Exploración física

Fiebre inexplicada
 Pérdida de peso inexplicada
 Dolor a la percusión sobre la columna vertebral
 Tumorción abdominal, rectal o pélvica
 Rotación interna/externa de la extremidad inferior al nivel de la cadera; signo de talopercusión
 Signos de aparición de dolor por elevación de la pierna o por elevación invertida de la pierna
 Déficit neurológico focal progresivo

CUADRO 22-2 Radiculopatía lumbosacra: características neurológicas

Raíces nerviosas lumbosacras	Datos a la exploración física			
	Reflejo	Sensibilidad	Respuesta motora	Distribución del dolor
L2 ^a	—	Cara anterosuperior del muslo	Psoas (flexores de la cadera)	Cara anterior del muslo
L3 ^a	—	Cara anterior inferior del muslo Cara anterior de la rodilla	Psoas (flexores de la cadera) Cuádriceps (extensores de la rodilla) Aductores del muslo	Cara anterior del muslo, rodilla
L4 ^a	Cuádriceps (rodilla)	Porción media de la pantorrilla	Cuádriceps (extensores de la rodilla) ^b Aductores del muslo	Rodilla, porción media de la pantorrilla Cara anterolateral del muslo
L5 ^c	—	Superficie dorsal del pie Porción lateral de la pantorrilla	Peroneos (eversores del pie) ^b Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo medio (aductores de la cadera) Dorsiflexores de los dedos de los pies	Cara externa de la pantorrilla, dorso del pie, cara posterolateral del muslo, nalgas
S1 ^c	Gastrocnemio/sóleo (tobillo)	Superficie plantar del pie Cara externa del pie	Gastrocnemio/sóleo (flexores de la planta del pie) ^b Aductores del primer dedo del pie (flexores del primer dedo del pie) ^b Glúteo mayor (extensores de la cadera)	Cada planta del pie, cara posterior de la pantorrilla, cara posterior de los muslos, nalgas

^a Signo de elevación de la pierna invertido: véase "Exploración de la espalda". ^b Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz. ^c Signo de elevación de la pierna: véase "Exploración de la espalda".

nes craneocervical y cervicotorácica, vértebras C1 y C2, fragmentos óseos en el conducto medular o mala alineación.

Cada vez se utiliza más a menudo la CT como modalidad primaria de detección para los traumatismos agudos moderados a graves. La resonancia magnética nuclear (MRI) o la mielografía por CT son la prueba radiológica preferida para valorar enfermedades más graves que afectan la columna vertebral. La MRI es mejor para definir las estructuras de tejidos blandos, mientras que la mielografía por CT proporciona imágenes óptimas para la fosa lateral del conducto medular y la toleran mejor los pacientes con claustrofobia.

Las encuestas poblacionales anuales en Estados Unidos sugieren que los pacientes con dolor de espalda han reportado limitaciones progresivamente más intensas en la función en años recientes, más que mejoría progresiva, pese al rápido incremento en los estudios de imagen de la columna vertebral, prescripción de opioides, inyecciones y cirugía de columna vertebral. Esto sugiere que podría ser más apropiado el uso más selectivo de modalidades diagnósticas y terapéuticas.

Los estudios de imagen de la columna vertebral a menudo muestran anomalías de relevancia clínica dudosa que pueden alarmar a los médicos y a los pacientes y favorecer la realización de pruebas y tratamientos innecesarios. Estudios clínicos con asignación al azar y estudios observacionales han sugerido que se origina un "efecto de cascada" por la obtención de imágenes lo que puede dar paso a otras medidas terapéuticas innecesarias. Basado en parte en tales evidencias, el *American College of Physicians* ha constituido en una prioridad la obtención adecuada de imágenes de la columna vertebral con su campaña "Choosing Wisely", dirigida a reducir tratamientos innecesarios. Los esfuerzos exitosos para disminuir los estudios de imagen innecesarios típicamente tienen múltiples facetas. Algunos incluyen educación a los médicos por líderes clínicos y apoyo en la toma de decisiones por computadora, con el fin de identificar cualquier prueba de imagen relevante y requerir las indicaciones apropiadas para solicitar estudios de imagen. Otras estrategias han incluido la realización de auditorías y retroalimentación con respecto a las tasas individuales de solicitud de estudios y sus indicaciones y un acceso más rápido a terapia física o valoración para pacientes sin indicaciones para estudios de imagen.

Cuando se reportan las pruebas de imagen, podría ser útil indicar que ciertos datos degenerativos son comunes en individuos sanos, sin dolor. En un estudio observacional, tal estrategia se relacionó con tasas más bajas de repetición de estudios de imagen, tratamientos con opioides y envío a terapia física.

Pueden utilizarse estudios selectos diagnósticos para valorar la integridad funcional del sistema nervioso periférico (cap. 442e). Los estudios de conducción de los nervios sensitivos que son normales cuando se confirma pérdida sensitiva focalizada por exploración física se deben al daño de las raíces nerviosas, porque las raíces nerviosas son proximales a los cuerpos celulares del nervio en los ganglios de la raíz dorsal. La lesión del tejido nervioso distal al ganglio de la raíz dorsal (p. ej., plexo o nervio periférico) ocasiona disminución de las señales de los nervios.

Los estudios de EMG con aguja son complementarios a los estudios de conducción nerviosa al detectar cambios de desinervación o reinervación en la distribución de un miotoma. Se obtienen muestras de varios músculos inervados por diferentes raíces nerviosas y nervios; el patrón de afección muscular indica a las raíces nerviosas causantes de la lesión. La EMG con aguja proporciona información objetiva sobre la lesión de las fibras nerviosas motoras cuando la valoración clínica de la debilidad se limita al dolor o poco esfuerzo. La EMG y los estudios de conducción nerviosa son normales cuando el dolor se origina en las raíces nerviosas sensitivas ya sea por lesión o por irritación.

CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA

(Cuadro 22-3)

ENFERMEDAD DE LOS DISCOS LUMBARES

Ésta es una causa común de dolor lumbar crónico o recurrente y de dolor de las extremidades inferiores (figs. 22-3 y 22-4). Es más probable que ocurra la enfermedad de los discos en los niveles L4-L5 o L5-S1, pero en ocasiones se ven afectados niveles lumbares superiores. La herniación del disco no suele ocurrir antes de los 20 años de edad y es poco común en los discos fibrosos de las personas de edad avanzada. Factores genéticos complejos pueden participar en la predisposición de algunos pacientes a la enfermedad de los discos intervertebrales. El dolor puede ubicarse sólo en la región lumbar o bien, irradiarse a las extremidades inferiores, región de las nalgas o cadera. Estornudar, toser o los movimientos triviales pueden ocasionar que el núcleo pulposo sufra prolapso, desplazando el anillo desgastado y debilitado en sentido posterior. Con la enfermedad grave de los discos intervertebrales, el núcleo puede protruir a través del anillo (herniación) o sufrir extrusión como fragmento libre hacia el conducto medular.

Es motivo de controversia el mecanismo por el cual la lesión de los discos intervertebrales causan dolor lumbar. El anillo fibroso interno y el núcleo pulposo normalmente carecen de inervación. La inflamación y producción de citocinas proinflamatorias en el núcleo pulposo roto puede desencadenar o perpetuar dolor lumbar. La proliferación de fibras nerviosas nociceptivas en las porciones internas del disco enfermo pueden explicar parte del dolor "discógeno" crónico. La lesión de las raíces nerviosas (radiculopatía) por herniación del disco suele ser ocasionada por inflamación, pero la herniación lateral puede producir compresión en la fosa lateral o en el agujero intervertebral.

Un disco roto puede cursar asintomático o causar lumbalgia, postura normal, delimitación de los movimientos de la columna vertebral (en particular de la flexión), déficit neurológico focal o dolor radicular. Un patrón de pérdida sensitiva en el área de un dermatoma o disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos profundos es más sugestivo de lesión de una raíz específica que el propio patrón del dolor. Las manifestaciones motoras (debilidad focal, atrofia muscular, fasciculaciones) ocurren menos a menudo que los cambios sensitivos focales o en los reflejos. Los síntomas y signos suelen ser unilaterales, pero ocurre afección bilateral con hernia-

CUADRO 22-3 Causas de dolor de espalda o del cuello**Enfermedad de los discos lumbares****Enfermedad degenerativa de la columna vertebral**

Estenosis de la columna lumbar con o sin claudicación neurógena
 Estrechamiento de los agujeros intervertebrales o de la fosa lateral
 Complejo de disco-osteofitos
 Hipertrofia de las carillas articulares o de la articulación uncovertebral
 Protrusión lateral de disco
 Espondilosis (osteoartritis) y espondilolistesis

Infección de la columna vertebral

Osteomielitis vertebral
 Absceso epidural
 Infección del disco (discitis)
 Meningitis
 Aracnoiditis lumbar

Neoplasias: metastásicas, hematológicas, tumores óseos primarios**Fracturas**

Traumatismos/caídas, accidentes en vehículos automotores
 Fracturas atraumáticas: osteoporosis, infiltración neoplásica, osteomielitis

Traumatismos menores

Esguinces o distensiones musculares
 Lesiones por mecanismo de latigazo

Enfermedades metabólicas de la columna vertebral

Osteoporosis: hiperparatiroidismo, inmovilidad
 Osteoesclerosis (p. ej., enfermedad de Paget)

Enfermedades congénitas/del desarrollo

Espondilolisis
 Cifoescoliosis
 Espina bifida oculta
 Fijación de la médula espinal

Artritis inflamatoria autoinmunitaria**Otras causas de dolor de espalda**

Dolor irradiado por enfermedades viscerales (p. ej., aneurisma de la aorta abdominal)
 Postural
 Trastornos psiquiátricos, simulación, síndromes de dolor crónico

ciones grandes de la porción central del disco que causan compresión de múltiples raíces nerviosas o inflamación de las raíces nerviosas en el conducto medular. Las manifestaciones clínicas de lesiones específicas de raíces nerviosas se resumen en el cuadro 22-2.

El diagnóstico diferencial abarca diversas enfermedades graves y tratables, lo que incluye el absceso epidural, hematoma, fractura o tumores. La fiebre, el dolor constante que no se modifica con la posición, las anomalías de los esfínteres o signos de enfermedad de la médula espinal sugieren una causa diferente a la enfermedad de los discos lumbares. La ausencia de reflejo aquileo puede ser un dato normal en personas mayores de 60 años de edad o un signo de radiculopatía S1 bilateral. La ausencia de reflejos osteo-

tendinosos profundos o pérdida sensitiva focal puede indicar lesión de una raíz nerviosa, pero también deben tomarse en consideración otros sitios de lesión a lo largo del nervio. Por ejemplo, la ausencia del reflejo rotuliano puede deberse a neuropatía femoral o a lesión de la raíz nerviosa L4. La pérdida de sensibilidad sobre el pie y cara externa de la porción distal de la pantorrilla puede ser consecuencia de neuropatía del nervio peroneo o del ciático lateral o bien, de una lesión de la raíz nerviosa L5. La atrofia muscular focalizada puede reflejar lesión de las astas anteriores de la médula espinal, de la raíz nerviosa, de un nervio periférico o de la falta de uso.

La MRI de la columna lumbar o la mielografía por CT son necesarias para establecer la ubicación y tipo de enfermedad. La MRI de la columna vertebral proporciona excelentes proyecciones de la anatomía de los tejidos blandos intervertebrales y de los tejidos blandos adyacentes. La lesión ósea de la fosa lateral o del agujero intervertebral se visualizan mejor con mielografía por CT. La correlación de los datos neurorradiológicos con los síntomas, en particular el dolor, no es simple. Los desgarros en el anillo fibroso o las protrusiones del disco, que se observan mejor con medio de contraste, se aceptan ampliamente como fuentes comunes de dolor lumbar; sin embargo, algunos estudios han encontrado que muchos adultos asintomáticos tienen resultados similares. Las protrusiones de disco asintomáticas también son comunes y además, en pacientes con herniación de disco conocida tratados con medicamentos o con cirugía, la persistencia de herniación 10 años más tarde no tiene correlación con el resultado clínico. Pueden hacerse más evidentes con el medio de contraste. En resumen, los datos de protrusión de disco en la MRI, los desgarros en el anillo fibroso o la hipertrofia de las carillas articulares son hallazgos incidentales comunes que, por sí mismos, no deben dictar las decisiones terapéuticas para pacientes con dolor lumbar.

El diagnóstico de lesiones de la raíz nerviosa es más seguro cuando la anamnesis, la exploración física, los resultados de los estudios de imagen y la EMG son concordantes. La correlación entre CT y EMG para la localización de lesiones de las raíces nerviosas se encuentra entre 65 y 73%. Hasta una tercera parte de los adultos asintomáticos tiene protrusión de los discos lumbares detectada por CT o MRI.

El tratamiento de la enfermedad de los discos lumbares se revisa más adelante.

El *síndrome de cola de caballo* (CES, *cauda equina syndrome*) significa la lesión de múltiples raíces nerviosas lumbosacras en el conducto medular, distal a la terminación de la cola de caballo al nivel de L1-L2. Pueden presentarse dolor lumbar, debilidad y arreflexia en extremidades inferiores, anestesia en silla de montar o pérdida de la función vesical. El problema debe diferenciarse de las enfermedades de la médula espinal distal (síndrome del cono medular), mielitis transversal aguda (cap. 456) y síndrome de Guillain-Barré (cap. 460). Pueden ocurrir de manera simultánea afección del cono medular y de la cola de caballo. El CES más a menudo se debe a rotura de los discos intervertebrales lumbosacros, fractura de la columna lumbosacra, hematoma en el conducto medular (después de punción lumbar en pacientes con coagulopatía), tumor que causa compresión u otras lesiones de masa. Las opciones terapéuticas incluyen descompresión quirúrgica, en ocasiones urgente en un intento por restablecer o conservar la función motora o del esfínter, o bien radioterapia para tumores metastásicos (cap. 118).

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

El término *estenosis de la columna lumbar* (LSS, *lumbar spinal stenosis*) describe el estrechamiento del conducto medular y a menudo es asintomático. Es común la *claudicación neurógena*, que consiste de dolor en la región lumbar y región de la nalga o piernas inducida por la marcha o por permanecer de pie y que se alivia con la posición sentada. Los síntomas en las extremidades inferiores suelen ser bilaterales. A diferencia de la claudicación vascular, los síntomas con frecuencia son provocados por permanecer de pie sin caminar. A diferencia de la enfermedad de discos lumbares, los síntomas suelen aliviarse con la posición sentada. Los pacientes con claudicación neurógena a menudo pueden caminar mucho más lejos cuando se apoyan sobre un carrito del supermercado y pueden pedalear con facilidad en una bicicleta fija mientras están sentados. Estas posiciones en flexión incrementan el diámetro anteroposterior del conducto medular y reducen la hipertensión venosa en el conducto raquídeo, lo que ocasiona alivio del dolor. La debilidad focal, pérdida sensitiva o cambios en los reflejos pueden ocurrir cuando la estenosis en el conducto medular se asocia de estrechamiento de los agujeros neurales y radiculopatía. Sólo rara vez ocurren déficits neurológicos graves, lo que incluye parálisis e incontinencia urinaria.

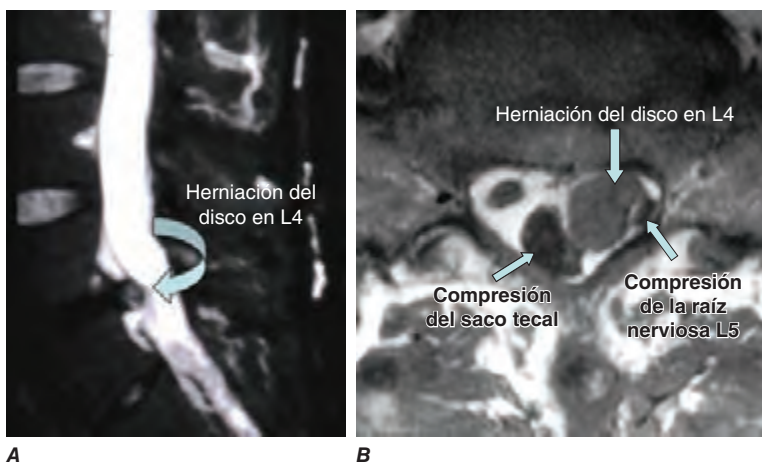


FIGURA 22-4. Radiculopatía izquierda de L5. A. Imagen en corte sagital con ponderación T2 del lado izquierdo que revela la herniación de disco al nivel de L4-L5. **B.** Imagen en corte sagital axial con ponderación T1 que muestra herniación paracentral del disco con desplazamiento del saco tecal hacia la línea media y de la raíz nerviosa L5 izquierda en sentido posterior hacia la fosa lateral izquierda.

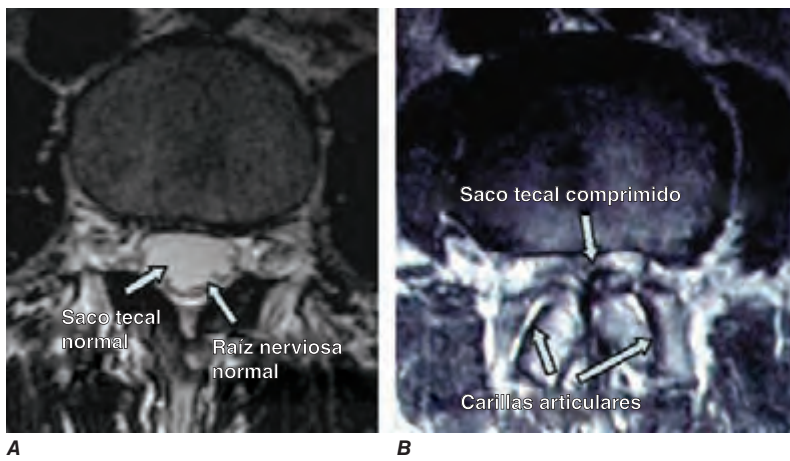


FIGURA 22-5. Imágenes de resonancia magnética nuclear en cortes accesibles con ponderación T2 de la columna lumbar. **A.** La imagen muestra un saco tecal normal en el conducto medular lumbar. El saco tecal es brillante. Las raíces nerviosas lumbares se observan como puntos oscuros en el saco tecal posterior con el paciente en decúbito dorsal. **B.** El saco tecal no se observa bien por estenosis grave del conducto medular lumbar, ocasionado en parte por hipertrofia de las carillas articulares.

La LSS por sí misma a menudo cursa asintomática y la correlación entre la gravedad de los síntomas y el grado de estenosis del conducto medular es variable. La LSS puede ser adquirida (75%), congénita o ambas. Las formas congénitas (acondroplasia, idiopática) se caracterizan por pedículos cortos, gruesos que producen estenosis del conducto medular y de la fosa lateral. Los factores adquiridos que contribuyen a la estenosis del conducto medular incluyen enfermedades degenerativas (espondilosis, espondilolistesis, escoliosis), traumatismos, cirugía de columna vertebral, enfermedades metabólicas o endocrinas (lipomas, ptosis epidural, osteoporosis, acromegalia, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo) y enfermedad de Paget. La MRI proporciona la mejor definición de la anatomía anormal (fig. 22-5).

El tratamiento conservador de la LSS sintomática incluye fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), acetaminofeno, programas de ejercicio y tratamiento sintomático de los episodios agudos de dolor. Existe evidencia insuficiente para apoyar el uso sistemático de las inyecciones de

glucocorticoides epidurales. Se considera el tratamiento quirúrgico cuando el tratamiento médico no alivia los síntomas lo suficiente para permitir la reanudación de las actividades cotidianas o cuando hay signos neurológicos focales. La mayor parte de los pacientes con claudicación neurógena que reciben tratamiento médico no mejoran con el paso del tiempo. El tratamiento quirúrgico puede producir alivio significativo del dolor lumbar y de las extremidades inferiores en un periodo de seis semanas y el alivio del dolor puede persistir por al menos dos años. Sin embargo, hasta 25% de los pacientes desarrolla estenosis recurrente al mismo nivel de la columna vertebral o en un nivel adyacente siete a 10 años después de la cirugía inicial; los síntomas recurrentes por lo general responden a una segunda descompresión quirúrgica.

La estenosis de los agujeros neurales con radiculopatía es una consecuencia común de los procesos de osteoartritis que causan estenosis de la columna lumbar (figs. 22-1 y 22-6), lo que incluye osteofitos, protrusión lateral del disco, calcificación del disco con osteofitos, hipertrofia de las carillas articulares, hipertrofia de la articulación uncovertebral (columna vertebral cervical), pedículos cortos congénitos o, con alguna frecuencia, la combinación de estas alteraciones. Las neoplasias (primarias o metastásicas), fracturas, infecciones (absceso epidural) o hematomas son otras consideraciones. Estas enfermedades pueden producir síntomas o signos unilaterales de las raíces nerviosas por compresión del agujero intervertebral o bien, de la fosa lateral; los síntomas son indistinguibles de la radiculopatía relacionada con enfermedad de los discos, pero el tratamiento puede diferir dependiendo de la causa específica. La anamnesis y la exploración neurológica solas no pueden diferenciar entre estas posibilidades. Se necesita un procedimiento de neuroimagen de la columna vertebral (CT o MRI) para identificar la causa anatómica. Los datos neurológicos por el examen y la EMG pueden ayudar a dirigir la atención del radiólogo a raíces nerviosas específicas, en especial en imágenes axiales. Para la hipertrofia de las carillas articulares, la foraminotomía quirúrgica produce alivio a largo plazo del dolor en extremidades inferiores y la espalda en 80 a 90% de los pacientes. La utilidad de los bloqueos terapéuticos de las carillas articulares para el tratamiento del dolor es motivo de controversia. Las causas médicas de radiculopatía lumbar o cervical no relacionadas con enfermedades anatómicas de la columna vertebral incluyen infecciones (p. ej., herpes zóster, enfermedad de Lyme), meningitis carcinomatosa y avulsión o tracción de las raíces nerviosas (traumatismo intenso).

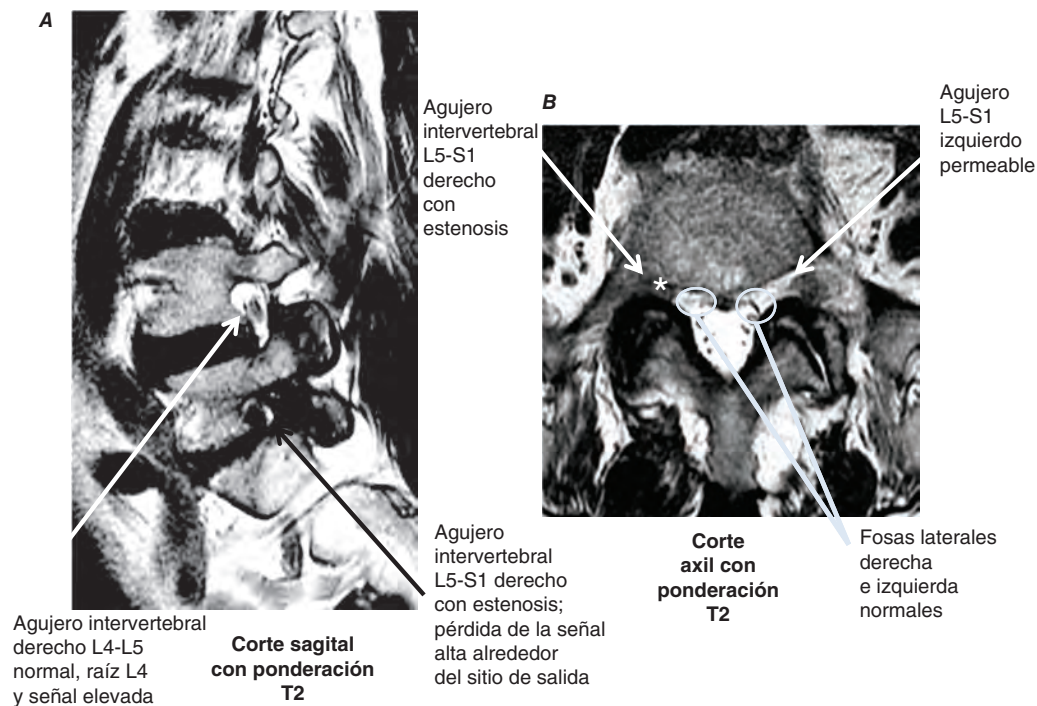


FIGURA 22-6. Radiculopatía L5 derecha. **A.** Imágenes sagitales con ponderación T2. Existe una señal normal alta alrededor del sitio de salida de la raíz nerviosa L4 derecha en el agujero neural derecho en L4-L5; borramiento de la señal alta en el agujero L5-S1 derecho que está presente un nivel por debajo de L5-S1 del lado derecho. **B.** Cortes accesibles en imágenes con ponderación T2. La fosa lateral es normal en ambos lados; el agujero intervertebral es normal en el lado izquierdo, pero se observa estenosis grave en el lado derecho. * Estenosis grave del agujero intervertebral L5-S1 derecho.

ESPONDILIOSIS Y ESPONDILOLISTESIS

La *espondilosis* u osteoartritis de la columna vertebral, típicamente ocurre en etapas avanzadas de la vida y afecta principalmente la columna vertebral cervical y lumbosacra. Los pacientes a menudo refieren dolor de espalda que se incrementa con los movimientos, acompañada de rigidez y que mejora con la inactividad. La relación entre los síntomas clínicos y los datos radiológicos no suele ser fácil. El dolor podría ser prominente con manifestaciones radiográficas, por CT o MRI mínimas y puede observarse una enfermedad degenerativa prominente de la columna vertebral en pacientes asintomáticos. Los osteofitos o las alteraciones combinadas de discos y osteofitos pueden causar o contribuir a estenosis del conducto medular, estenosis de la fosa lateral o estrechamiento de los agujeros neurales.

La *espondilolistesis* es el deslizamiento en dirección anterior de los cuerpos vertebrales, pedículos y carillas articulares superiores, dejando en su sitio los elementos posteriores. La *espondilolistesis* puede relacionarse con *espondilosis*, anomalías congénitas, enfermedad degenerativa de la columna vertebral, otras causas de debilidad mecánica (p. ej., infección, osteoporosis, tumor, traumatismos, cirugía previa). El deslizamiento puede ser asintomático o puede causar dorsalgia y sensación de opresión en la corva, lesión de las raíces nerviosas (más a menudo de la raíz L5), estenosis sintomática del conducto medular o CES en casos graves. Puede desencadenarse dolor a la palpación cerca del segmento “deslizado” hacia adelante (más a menudo en L4-L5 o en ocasiones en L5-S1). La *anterolistesis* o la *retrolistesis* puede ocurrir a cualquier nivel cervical o lumbar y puede ser el origen de dolor cervical o lumbar. Las radiografías simples de cuello o de la región lumbar en flexión y extensión revelan el desplazamiento del segmento anormal de la columna vertebral. La cirugía se considera en casos de dolor que no responde al tratamiento conservador (p. ej., reposo, fisioterapia) y en casos con déficit neurológico progresivo, deformidad postural, deslizamiento >50% o escoliosis.

NEOPLASIAS

El dolor de espalda es el síntoma neurológico más común en pacientes con cáncer sistémico y es el síntoma de presentación en 20% de los casos. La causa suele ser metástasis a los cuerpos vertebrales, pero también puede ser consecuencia de la diseminación del cáncer a través de los agujeros intervertebrales (en especial en casos de linfoma), por meningitis carcinomatosa o por metástasis de la médula espinal. La dorsalgia relacionada con el cáncer tiende a ser constante, con un dolor sordo, que no se alivia con el reposo y que empeora por la noche. Por el contrario, la lumbalgia mecánica por lo general mejora con el reposo. Los estudios preferidos cuando se sospecha metástasis de la columna vertebral incluyen MRI, CT y mielografía por CT. Una vez que se ha encontrado la metástasis, los estudios de imagen de la totalidad de la columna vertebral revelan depósitos adicionales de tumores en casi 33% de los pacientes. Para la definición de los tejidos blandos se prefiere la MRI, pero es mejor la modalidad de imagen más rápidamente disponible, porque sin intervención, el estado del paciente puede empeorar con rapidez. Menos de 5% de los pacientes que se encontraban hospitalizados al momento del diagnóstico recuperan la capacidad para caminar, por lo que es crucial el diagnóstico temprano. **En el capítulo 118 se revisa con detalle el tratamiento de las metástasis a la columna vertebral.**

INFECCIONES/INFLAMACIÓN

La *osteomielitis vertebral* es causada por estafilococos, pero también pueden ser por otras bacterias o el bacilo de la tuberculosis (enfermedad de Pott). La fuente primaria de infección suelen ser las vías urinarias, piel o pulmones. El uso de drogas intravenosas es un factor de riesgo bien conocido. Siempre que se encuentra una osteomielitis piógena, debe considerarse la posibilidad de endocarditis bacteriana. El dolor de espalda que no se alivia con el reposo, el dolor a palpación sobre la columna vertebral en el segmento involucrado y la elevación de la tasa de eritrosedimentación (ESR) son los datos más comunes en la osteomielitis vertebral. En una pequeña proporción de pacientes ocurre fiebre e incremento del recuento leucocítico. La MRI y CT son sensibles y específicas para la detección temprana de la osteomielitis; la CT puede encontrarse más fácilmente disponible en situaciones de urgencia y se tolera mejor por algunos pacientes con dolor intenso de espalda. Los discos intervertebrales también pueden verse afectados por la infección (disquitis) y, muy rara vez, por el tumor.

Los *abscesos epidurales de la columna vertebral* (cap. 456) se manifiestan con dolor de espalda (que se agrava por el movimiento o por la palpación), fiebre, radiculopatía o signos de compresión de la médula espinal. El desarrollo subagudo de dos o más de estas manifestaciones debe incrementar el índice de sospecha de un absceso epidural de la columna vertebral. El absceso puede avanzar sobre varios niveles de la columna vertebral y se delimita mejor por MRI.

La *aracnoiditis adhesiva lumbar* con radiculopatía es ocasionada por fibrosis después de inflamación en el espacio subaracnoideo. La fibrosis ocasiona adherencias en las raíces nerviosas y se manifiesta como dolor en la región lumbar y en las extremidades inferiores relacionado con cambios focales motores, sensitivos o reflejos. Las causas de *aracnoiditis* incluyen múltiples operaciones lumbares, infecciones crónicas de la columna vertebral (en especial tuberculosis en los países en vías de desarrollo), lesión de la médula espinal, hemorragia intratecal, mielografía (poco común), inyecciones intratecales (glucocorticoides, anestésicos u otros fármacos) y cuerpos extraños. La MRI muestra aglomeración de raíces nerviosas o tabicaciones de líquido cefalorraquídeo en el saco tecal. La aglomeración de las raíces nerviosas también puede ocurrir con polineuropatía desmielinizante o infiltración neoplásica. El tratamiento suele ser insatisfactorio. Se ha intentado el tratamiento con lisis microquirúrgica de las adherencias, rizotomía dorsal, resección del ganglio de la raíz dorsal y con la administración de glucocorticoides epidurales, pero los resultados han sido malos. La estimulación de la columna dorsal para alivio del dolor ha producido resultados variables.

TRAUMATISMOS

Un paciente que refiere dolor de espalda e incapacidad para mover las extremidades inferiores puede tener una fractura de la columna vertebral o una luxación; con fracturas por arriba de L1, existe el riesgo de compresión de la médula espinal. Debe tenerse cuidado de evitar el daño adicional a la médula espinal o a las raíces nerviosas mediante la inmovilización de la espalda o del cuello, lo que depende de los estudios radiológicos. A menudo ocurren fracturas vertebrales en ausencia de traumatismos, en asociación con osteoporosis, uso de glucocorticoides, osteomielitis o infiltración neoplásica.

Esguinces y distensiones musculares El término *esguince lumbar, distensión muscular y espasmo muscular inducido por factores mecánicos* hace referencia a lesiones que ceden en forma espontánea, relacionadas con levantar objetos pesados, con caídas o con desaceleraciones súbitas como las que ocurren en accidentes automovilísticos. Estos términos se utilizan libremente y no describen con claridad una lesión anatómica específica. El dolor suele limitarse a la región lumbar y no hay radiación a la región de las nalgas o a extremidades inferiores. Los pacientes con espasmo de los músculos paraespinales a menudo asumen posturas anómalas.

Fracturas vertebrales traumáticas La mayor parte de las fracturas traumáticas de los cuerpos vertebrales lumbares son consecuencia de lesiones que producen compresión o acunamiento anterior. Con los traumatismos intensos, el paciente puede sufrir una fractura-luxación o fractura “por aplastamiento” que afecte el cuerpo vertebral y los elementos posteriores. Las fracturas vertebrales traumáticas son causadas por caídas de grandes alturas, desaceleración súbita en un accidente automovilístico o por lesiones directas. Es común la afectación neurológica y está indicado el tratamiento quirúrgico temprano. En víctimas de traumatismos cerrados, pueden hacerse reconstrucciones de las imágenes de tórax, abdomen o pelvis para detectar fracturas vertebrales asociadas.

CAUSAS METABÓLICAS

Osteoporosis y osteoesclerosis La inmovilización, osteomalacia, el estado posmenopáusico, la nefropatía, mieloma múltiple, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, carcinoma metastásico o uso de glucocorticoides pueden acelerar la osteoporosis y debilitar el cuerpo vertebral, lo que ocasiona fracturas por compresión y dolor. Hasta dos terceras partes de las fracturas por compresión que se observan en los estudios de imagen radiológicos son asintomáticas. Las fracturas no traumáticas de cuerpos vertebrales más comunes se deben a osteoporosis posmenopáusica o senil (cap. 425). El riesgo de fractura vertebral adicional a un año después de la primera fractura vertebral es de 20%. La presencia de fiebre, pérdida de peso, fractura por arriba de T4 o las enfermedades antes descritas deben incrementar la sospecha de otra causa diferente a osteoporosis senil. La única manifestación de fractura por compresión puede ser el dolor radicular o lumbar localizado, que se incrementa con los movimientos y que a menudo se reproduce con la palpación sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas.

El alivio del dolor agudo a menudo puede lograrse con acetaminofeno o combinación de opioides y acetaminofeno. Es motivo de controversia la utilidad de los NSAID. El dolor y la incapacidad mejoran con el uso de soportes. Los fármacos que inhiben la reabsorción ósea, en especial los bisfosfonatos (p. ej., alendronato), reducen el riesgo de fracturas por osteoporosis y son el tratamiento preferido para la prevención de fracturas adicionales. Menos de una tercera parte de los pacientes con antecedente de fracturas por compresión se tratan de manera adecuada por osteoporosis pese al incremento en el riesgo de futuras fracturas; incluso los pacientes con bajo riesgo sin antece-

dentes de fractura reciben tratamiento adecuado. Dados los resultados negativos de los estudios con grupo testigo con simuladores de vertebroplastia percutánea (PVP, *percutaneous vertebroplasty*) y de cifoplastia por fracturas por compresión por osteoporosis asociadas con dolor debilitante, estos procedimientos no se recomiendan de manera sistemática.

La osteoesclerosis, un incremento anormal de la densidad ósea a menudo por enfermedad de Paget, es fácilmente identificable en los estudios radiográficos habituales y en ocasiones puede ser la causa de dolor de espalda. Puede relacionarse con incremento aislado en las concentraciones de fosfata alcalina en personas por lo demás sanas. La invasión ósea puede ocasionar compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal. El diagnóstico de enfermedad de Paget como causa de dolor de espalda del paciente es un diagnóstico de exclusión.

Para revisión adicional de estos trastornos óseos, véanse los capítulos 424, 425 y 426e.

ARTRITIS INFLAMATORIA AUTOINMUNITARIA

La enfermedad inflamatoria autoinmunitaria de la columna vertebral puede manifestarse con inicio insidioso de dolor lumbar, en la región de las nalgas o del cuello. Ejemplos incluyen artritis reumatoide (**cap. 380**), espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica o enfermedad intestinal inflamatoria (**cap. 384**).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL LUMBAR

La espondilolisis es un defecto óseo en la porción interarticular de la vértebra (un segmento cercano a la unión del pedículo con la lámina); la causa suelen ser microfracturas por sobrecarga en un segmento anormal congénito. Ocurre hasta en 6% de los adolescentes. El defecto (por lo general bilateral) se observa mejor en radiografías simples, CT o gammagrafía ósea y a menudo cursa asintomático. Los síntomas pueden ocurrir en caso de lesiones aisladas, lesiones menores de repetición o durante un brote de crecimiento. La espondilolisis es la causa más común de dolor lumbar persistente en adolescentes y a menudo tiene relación con actividades deportivas.

El término *escoliosis* hace referencia a una curvatura anormal del plano coronal (lateral) de la columna vertebral. Con la *cifoescoliosis* hay una curvatura adicional hacia delante de la columna vertebral. La curvatura anormal puede ser congénita, por desarrollo anormal de la columna vertebral, adquirida en la edad adulta por enfermedad degenerativa de la columna vertebral o en ocasiones, ser progresiva por enfermedad neuromuscular. La deformidad puede progresar hasta que se compromete la función pulmonar o la ambulación.

La espina bífida oculta es una falta en el cierre de uno o de varios arcos vertebrales en sentido posterior; las meninges y la médula espinal son normales. Sobre el defecto puede observarse un hoyuelo o un lipoma pequeño. La mayor parte de los casos cursan asintomáticos y se descubren de manera incidental durante una valoración por lumbalgia.

El síndrome de fijación de la médula espinal por lo general se manifiesta como un trastorno progresivo de la cola de caballo (véase más adelante), aunque la mielopatía también puede ser la manifestación inicial. El paciente a menudo es un adulto joven que refiere dolor perineal o perianal, en ocasiones seguido de traumatismo menor. Los estudios de MRI muestran un cono en posición baja (por debajo de L1 y L2) y un *filum terminale* corto y engrosado.

DOLOR IRRADIADO DE UNA ENFERMEDAD VISCERAL

Las enfermedades de la aorta, abdomen o pelvis pueden producir dolor irradiado a la porción posterior del segmento espinal que proporciona inervación al órgano enfermo. En ocasiones, la primera y la única manifestación puede ser el dolor en la espalda. Las enfermedades de la porción superior del abdomen por lo general dan dolor irradiado a la porción baja de la columna torácica o a la porción superior de la región lumbar (de la octava vértebra torácica a la primera y segunda vértebras lumbares), las enfermedades abdominales bajas a la región lumbar media (segunda a cuarta vértebras lumbares) y las enfermedades pélvicas a la región sacra. Suelen estar ausentes dos signos locales (dolor a la palpación sobre la columna vertebral, espasmo de los músculos paravertebrales) y poco o ningún dolor acompaña los movimientos habituales de la columna vertebral.

Dolor torácico bajo o dolor lumbar con enfermedades abdominales Los tumores de la pared posterior del estómago o del duodeno típicamente producen dolor epigástrico (**caps. 109 y 348**), pero el dolor en la línea media de la espalda o en la región paravertebral puede ocurrir si hay extensión retroperitoneal. Los alimentos grasos en ocasiones inducen dorsalgia relacionada con enfermedad biliar. Las enfermedades del páncreas pueden producir dolor paravertebral derecho o izquierdo. Las enfermedades en las estructuras retroperitoneales (hemorragia, tumores, pielonefritis) pueden producir dolor paravertebral que se irradia a la porción baja del abdomen, región inguinal o cara anterior de los músculos. Una tumoración en la región del iliopsoas puede producir dolor lumbar unilateral con irradiación a la región

inguinal, labios mayores o testículo. La aparición súbita de dolor lumbar en un paciente que recibe anticoagulantes sugiere hemorragia retroperitoneal.

Ocurre dolor lumbar aislado en algunos pacientes con rotura contenida de un aneurisma de la aorta abdominal (AAA). La tríada clínica clásica consiste en dolor abdominal, estado de choque y dolor de espalda, el cual ocurre en menos de 20% de los pacientes. El paciente típico en riesgo es un varón de edad avanzada, fumador, con dolor en la espalda. El diagnóstico puede pasarse por alto porque los síntomas y signos pueden ser inespecíficos. Los diagnósticos erróneos incluyen dolor inespecífico en la espalda, diverticulitis, cólico renal, septicemia e infarto miocárdico. La exploración abdominal cuidadosa revela una tumoración pulsátil (presente en 50 a 75% de los pacientes) lo que es un dato físico importante. Los pacientes con sospecha de AAA deben ser valorados con ecografía, CT o MRI del abdomen (**cap. 301**).

Dolor en la región sacra en enfermedades ginecológicas y urológicas Los órganos pélvicos rara vez causan dolor lumbar, con excepción de los trastornos ginecológicos que afectan los ligamentos uterosacros. El dolor se irradia a la región sacra. La endometriosis con los cánceres uterinos pueden invadir los ligamentos uterosacros. El dolor relacionado con endometriosis por lo general es premenstrual y a menudo continúa hasta que se fusiona con el dolor menstrual. Las posiciones uterinas anómalas pueden causar tracción sobre los ligamentos uterosacros (retroversión, descenso y prolapso) o pueden producir dolor sacro después de estar de pie por periodos prolongados.

El dolor menstrual puede percibirse en la región sacra, en ocasiones como un dolor tipo cólico, localizado, que se irradia hacia las extremidades inferiores. El dolor ocasionado por infiltración neoplásica de los nervios suele ser continuo, progresivo en intensidad y no se alivia con el reposo por la noche. Menos a menudo, la radioterapia de tumores pélvicos puede producir dolor sacro por necrosis tardía por radiación de los tejidos. El dolor lumbar que se irradia hacia una o ambas extremidades es común en las últimas semanas del embarazo.

Los orígenes urológicos del dolor lumbosacro incluyen prostatitis crónica, cáncer prostático con metástasis espinales (**cap. 115**) y enfermedades del riñón o del uréter. Las lesiones de la vejiga y testículos no causan dolor lumbar a menudo. Las enfermedades infecciosas, inflamatorias o neoplásicas del riñón pueden producir dolor lumbosacro ipsilateral, así como trombosis de la arteria o vena renal. El dolor lumbar paravertebral puede ser un síntoma de obstrucción ureteral por nefrolitiasis.

OTRAS CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA

Dolor de espalda postural Existe un grupo de pacientes con lumbalgia crónica (CLBP, *chronic low back pain*) inespecífica, en quienes no puede encontrarse una lesión anatómica específica pese a un estudio exhaustivo. Estos individuos refieren dolor vago, difuso en la espalda al permanecer sentados o de pie por periodos prolongados, que se alivia con el reposo. En ocasiones son de utilidad ejercicios para fortalecer los músculos paravertebrales y abdominales.

Enfermedades psiquiátricas Puede encontrarse CLBP en aquellos pacientes que buscan compensación económica; en simuladores o en individuos que abusan de sustancias. Muchos pacientes con CLBP tienen antecedentes de enfermedad psiquiátrica (estados de depresión o ansiedad) o traumas infantiles (abuso físico o sexual) que antecede al inicio del dolor de espalda. La valoración psicológica preoperatoria se ha utilizado para excluir a los pacientes con afectación psicológica notable, lo que predice un mal resultado de la cirugía de columna vertebral.

TRASTORNOS IDIOPÁTICOS

En ocasiones permanece poco clara la causa del dolor lumbar. Algunos pacientes se han sometido a múltiples operaciones por enfermedades de disco, pero pueden tener dolor e incapacidad persistentes. Las indicaciones originales para cirugía pueden haber sido cuestionables, sólo con dolor de espalda, sin signos neurológicos definidos o con protrusión menor de disco detectada en la CT o en la MRI. Los sistemas de calificación basados en signos neurológicos, factores psicológicos, estudios fisiológicos y estudios de imagen se han diseñado para reducir la probabilidad de cirugía sin éxito.

TRATAMIENTO DOLOR DE ESPALDA

ATENCIÓN A LA SALUD PARA POBLACIONES DE PACIENTES CON DOLOR DE ESPALDA: PUNTO DE VISTA DE LA ATENCIÓN CLÍNICA

Existen presiones notables para contener los costos en atención a la salud, en especial cuando los gastos en la atención médica no se basan en evidencia sólida. Los médicos, los pacientes y la industria aseguradora, así como personal gubernamental de servicios sanitarios necesitan trabajar en conjunto para asegurar una atención médica rentable para los pacientes con dolor de espalda.

Encuestas en Estados Unidos indican que los pacientes con dolor de espalda han reportado limitaciones funcionales progresivamente peores en años recientes, pese a rápido incremento en las imágenes de la columna vertebral, prescripción de opioides, inyecciones y cirugía de la columna vertebral. Esto sugiere que podría ser apropiado el uso más selectivo de modalidades diagnósticas y terapéuticas.

Los estudios de imagen de la columna vertebral a menudo revelan anomalías de dudosa importancia clínica que pueden alarmar a los médicos y a los pacientes y favorecen la realización de exámenes y tratamientos innecesarios. Los estudios clínicos con asignación al azar y los observacionales han sugerido un “efecto de cascada” de los estudios de imagen, los cuales crean una vía de acceso para otras atenciones médicas innecesarias. Basado en parte en tal evidencia, el *American College of Physicians* ha creado un sistema de priorización estricta de los estudios de imagen en su campaña “*Choosing Wisely*” dirigida a reducir la atención médica innecesaria. Los esfuerzos exitosos para reducir los estudios de imagen innecesarios han incluido educación a los médicos por líderes clínicos, apoyo en la toma de decisiones por computadora con el fin de identificar pruebas de imagen recientes y eliminar la duplicación, así como de requerir la aprobación para solicitar estudios de imagen. Otras estrategias han incluido auditorías y retroalimentación con respecto a las tasas individuales de los médicos para ordenar estudios de imagen y análisis de las indicaciones y facilitar el rápido acceso a fisioterapia para pacientes que no necesitan estudios de imagen. Cuando se reportan las pruebas de imagen, también podría ser de utilidad observar que algunos datos degenerativos son comunes en pacientes normales, sin dolor. En un estudio observacional, dicha estrategia se relacionó con tasas más bajas de repetición de estudios de imagen, tratamiento de opioides y envío a fisioterapia.

Evidencia creciente de la morbilidad por el tratamiento con opioides a largo plazo (lo que incluye dosis excesivas, dependencia, adicción, caídas, fracturas, riesgo de accidentes y disfunción sexual) ha favorecido los esfuerzos para reducir su uso para el dolor crónico, lo que incluye el dolor de espalda (cap. 18). La seguridad puede mejorar con recordatorios automáticos para la prescripción de dosis altas, dotación temprana de nuevas recetas y la superposición de prescripción de opioides con benzodiazepinas. El incremento del acceso a programas alternativos para el dolor crónico, como los programas de ejercicio individualizados y el tratamiento cognitivo-conductual, también pueden reducir la prescripción de opioides.

Los elevados costos, las variaciones geográficas y el rápido incremento en las tasas de cirugía de fusión de la columna vertebral han favorecido el escrutinio sobre las indicaciones apropiadas. Algunas compañías aseguradoras han empezado a limitar la cobertura para la mayor parte de las indicaciones más controversiales, como el dolor lumbar sin radiculopatía. Por último, podrían ser necesarios programas públicos de educación para los pacientes sobre los riesgos de los estudios de imagen y para el tratamiento excesivo. Una campaña mediática exitosa en Australia proporciona un modelo exitoso para este método.

LUMBALGIA AGUDA SIN RADICULOPATÍA

La lumbalgia aguda (ALBP) se define como el dolor de menos de tres meses de evolución. Es de esperarse la recuperación plena en más de 85% de los adultos con ALBP sin dolor en las extremidades inferiores. En la mayor parte de los casos los síntomas son puramente “mecánicos” (dolor que se incrementa con el movimiento y que se alivia con el reposo).

La valoración inicial descarta causas graves de enfermedades de la columna vertebral que requieran intervención urgente, lo que incluye infección, cáncer o traumatismos. Los factores de riesgo que causan ALBP grave se muestran en el cuadro 22-1. Son innecesarios los estudios de imagen y de laboratorio si no hay factores de riesgo. Rara vez está indicada la realización de CT, MRI o radiografías simples en el primer mes de los síntomas, a menos que se sospeche de fracturas de la columna vertebral, tumores o infección.

El pronóstico suele ser excelente. Muchos pacientes no buscan atención médica y mejoran por sí mismos. Incluso entre aquellos que buscan atención primaria, dos terceras partes de los casos reportan mejoría sustancial después de siete semanas. Esta mejoría espontánea puede confundir a los médicos e investigadores con respecto a la eficacia de las intervenciones terapéuticas a menos que se sometan a estudios clínicos prospectivos rigurosos. En el pasado se han utilizado muchos tratamientos, pero ahora se sabe que eran ineficaces, lo que incluye el reposo en cama, la tracción lumbar y la resección del coxis, procedimientos que en gran medida se han abandonado.

El médico debe tranquilizar a los pacientes e informarles que es muy probable la mejoría e instruirlos para su atención personal. La educación

es una parte importante del tratamiento. La satisfacción y la probabilidad de que a futuro se continúe el tratamiento se incrementan cuando los pacientes reciben educación con respecto al pronóstico, métodos terapéuticos, modificaciones de las actividades y estrategias para evitar exacerbaciones a futuro. Los pacientes que reportan que no recibieron una explicación adecuada por sus síntomas probablemente soliciten pruebas diagnósticas adicionales. En términos generales, debe evitarse reposo en cama para el alivio de los síntomas intensos o bien, mantener el reposo por un día o dos cuando mucho. La mayor parte de los estudios clínicos con asignación al azar sugiere que el reposo en cama no acelera la recuperación. En términos generales, las mejores recomendaciones sobre actividad consisten en el reinicio temprano de la actividad física normal, evitando sólo las actividades manuales extenuantes. Posibles ventajas del tratamiento ambulatorio temprano para ALBP incluyen la conservación del estado cardiovascular, mejoría de la nutrición del disco y cartílago, mejoría de la fuerza ósea y muscular e incremento de las concentraciones de endorfinas. Los ejercicios específicos para la espalda y los ejercicios enérgicos tempranos no muestran beneficios para el dolor lumbar agudo, pero pueden ser de utilidad para el dolor crónico. El uso de compresas calientes o mantas en ocasiones es de utilidad.

Las guías de práctica clínica recomiendan los medicamentos de venta sin receta como acetaminofeno y NSAID como opciones de primera línea para el tratamiento de la ALBP. En pacientes por lo demás sanos, puede iniciarse un ciclo terapéutico con acetaminofeno seguido por NSAID por periodos limitados. En teoría, los efectos antiinflamatorios de los NSAID pueden proporcionar ventajas sobre el acetaminofeno para suprimir los cambios inflamatorios que acompañan a muchas causas de ALBP, pero en la práctica no hay evidencia clínica que sustente la superioridad de los NSAID. El riesgo de toxicidad renal y gastrointestinal con NSAID se incrementa en pacientes con enfermedades preexistentes (p. ej., insuficiencia renal, cirrosis, hemorragia gastrointestinal previa, uso de anticoagulantes o esteroides, insuficiencia cardíaca). Los relajantes del músculo estriado, como la ciclobenzaprina o el metocarbamol pueden ser de utilidad, pero la sedación es un efecto secundario común. Limitar el uso de relajantes musculares sólo por la noche podría ser una opción para pacientes con dolor de espalda que interfiere con el sueño.

No existe evidencia que sustente el uso de analgésicos opioides o tramadol como tratamiento de primera línea para ALBP. Su uso se reserva para pacientes que no toleran el acetaminofeno o los NSAID o para aquellos con dolor resistente e intenso. Al igual que con los relajantes musculares, estos fármacos a menudo producen sedación de manera que podría ser útil prescribirlos sólo por la noche. Los efectos secundarios por el uso a corto plazo de opioides incluyen náusea, estreñimiento y prurito; los riesgos del uso de opioides a largo plazo incluyen hipersensibilidad al dolor, hipogonadismo y dependencia. Otros riesgos incluyen caídas, fracturas, accidentes automovilísticos y retención fecal. No se ha demostrado la eficacia clínica del uso de opioides por más de 16 semanas.

No existe evidencia que sustente el uso de glucocorticoides orales o inyectados para el tratamiento de ALBP sin radiculopatía. De la misma forma, los tratamientos para el dolor neuropático como la gabapentina o antidepresivos tricíclicos no están indicados en casos de ALBP.

Los tratamientos no farmacológicos para ALBP incluyen manipulación de la columna vertebral, ejercicio, fisioterapia, masaje, acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y ultrasonido. La manipulación de la columna vertebral parece ser equivalente a los tratamientos médicos convencionales y puede ser una alternativa útil para pacientes que desean evitar el tratamiento farmacológico o bien, que no lo toleran. Existe poca evidencia que sustente el uso de fisioterapia, masaje, acupuntura y tratamiento con láser, ultrasonido terapéutico, corsés o atracción lumbar. Aunque es importante para el dolor crónico, los ejercicios de la espalda para ALBP por lo general no tienen sustento en evidencia clínica. No existe evidencia convincente con respecto a la utilidad de la aplicación de hielo o calor para ALBP; sin embargo, muchos pacientes reportan alivio sintomático transitorio por la aplicación de compresas de hielo o de gel congelado y el calor puede producir reducción a corto plazo del dolor durante la primera semana. Los pacientes a menudo informan mayor satisfacción con la atención médica que reciben cuando participan de manera activa en la elección de los métodos de tratamientos sintomáticos intentados.

CLBP SIN RADICULOPATÍA

La lumbalgia crónica (CLBP) inespecífica se define como el dolor de más de 12 semanas; representa casi 50% de los costos totales del dolor de espalda. Los factores de riesgo incluyen obesidad, género femenino, edad avanzada, antecedentes de dolor de espalda, disminución de la movilidad de la columna vertebral, dolor que se irradia hacia las extremidades, alto nivel de estrés psicológico, mala percepción de la sa-

lud personal, mínima actividad física, tabaquismo, falta de satisfacción laboral y dolor amplio. En términos generales, los nuevos tratamientos que se recomiendan para ALBP pueden utilizarse para pacientes con CLBP. Sin embargo, en esta situación son menos claros los beneficios del tratamiento a largo plazo con opioides o relajantes musculares.

La evidencia sustenta el uso de tratamiento con ejercicios, el cual puede ser la base del tratamiento para CLBP. Los regímenes eficaces en general han incluido una combinación de ejercicios aeróbicos, los que se incrementan gradualmente, ejercicios de fortalecimiento y ejercicios de estiramiento. La motivación a los pacientes en ocasiones es difícil y, en esta situación, un programa de ejercicios supervisados puede mejorar el apego terapéutico. En términos generales, el objetivo terapéutico primario es la tolerancia de la actividad, mientras que el alivio del dolor es secundario. Los ejercicios físicos intensivos bajo supervisión han sido eficaces para reanudar las actividades laborales, mejorar la distancia que se puede caminar y para reducir el dolor. Además, en algunos estudios clínicos con asignación al azar se ha valorado el uso de algunas formas de yoga, método que puede ser útil para pacientes que están interesados en esta actividad. No se han demostrado los beneficios a largo plazo de la manipulación o masajes de la columna vertebral para el tratamiento de CLBP.

Los medicamentos para CLBP pueden incluir acetaminofeno, NSAID y antidepresivos tricíclicos. Los estudios clínicos no sustentan la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de CLBP. Sin embargo, es común la depresión en pacientes con dolor crónico, la cual debe ser tratada de manera apropiada.

La terapia cognitivo-conductual se basa en evidencia de que los factores psicológicos y sociales, así como la enfermedad somática, son importantes en la producción del dolor crónico y la incapacidad. Esta terapia incluye esfuerzos para identificar y modificar cualquier pensamiento del paciente con respecto a su dolor e incapacidad. Una revisión sistemática concluyó que tales tratamientos son más eficaces que un grupo testigo en lista de espera para alivio del dolor a corto plazo; sin embargo, los resultados a largo plazo permanecen poco claros. La terapia conductual puede tener efectos similares en la magnitud de la terapia física.

El dolor de espalda es la razón más frecuente para buscar tratamientos complementarios y alternativos. Los más comunes de éstos son la manipulación de la columna vertebral, acupuntura y masaje. La utilidad de estos métodos complementarios y alternativos es poco clara. La biorretroalimentación no se ha estudiado de manera rigurosa. No existe evidencia concluyente de que la manipulación de la columna vertebral o la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) sea eficaz en el tratamiento de CLBP. Estudios clínicos recientes, rigurosos sobre acupuntura, sugieren que la verdadera acupuntura no es superior a la acupuntura fingida, pero que ambos métodos pueden ofrecer ventajas sobre la atención médica sistemática. Se desconoce si es por completo por el efecto placebo que se obtienen beneficios por la acupuntura fingida. Algunos estudios clínicos de tratamiento con masajes han sido alentadores, pero esto ha sido menos estudiado que la manipulación de la columna vertebral o la acupuntura.

Para el tratamiento de CLBP se han utilizado diversas inyecciones, lo que incluye el uso de inyecciones epidurales de glucocorticoides, inyecciones en las carillas articulares e inyecciones en los puntos desencadenantes de dolor. Sin embargo, en ausencia de radiculopatía, no existe evidencia de que estos métodos sean eficaces.

En ocasiones se utilizan estudios con inyección con fines diagnósticos para ayudar a determinar el origen anatómico del dolor de espalda. No se recomienda el uso de discografía para obtener evidencia de cuál es el disco específico que produce el dolor. El alivio del dolor después de inyección de glucocorticoides en una carilla articular se utiliza a menudo como evidencia de que dicha carilla articular es el origen del dolor; sin embargo, es difícil descartar la posibilidad de que la respuesta sea un efecto placebo o sea por absorción sistémica del glucocorticoide.

Otra categoría de intervenciones para el dolor de espalda crónico es la terapia electrotrémica y de radiofrecuencia. El tratamiento intradiscal se ha propuesto utilizando ambos tipos de energía para termocoagular y destruir los nervios en el disco intervertebral, utilizando electrodos o catéteres de diseño especial. La evidencia actual no sustenta el uso de estos tratamientos intradiscales.

En ocasiones se utiliza la deservación con radiofrecuencia para destruir los nervios que parecen mediar el dolor; esta técnica se ha utilizado para el dolor que se origina en las carillas articulares (dirigida a la rama medial del ramo dorsal primario) para el dolor de espalda que parece originarse de un disco intervertebral (ramo comunicante) y dolor de espalda de origen radicular (ganglio de la raíz dorsal). Unos cuantos estudios clínicos han producido resultados contradictorios

para el dolor que se origina en los discos y en las carillas articulares. Un estudio clínico en pacientes con dolor radicular crónico no reportó diferencia entre la deservación con radiofrecuencia de los ganglios de la raíz dorsal y un tratamiento fingido. Dichas terapias intervencionistas no se han estudiado con detalle suficiente para obtener conclusiones sobre su utilidad para CLBP.

Las intervenciones quirúrgicas para CLBP sin radiculopatía han sido valoradas en varios estudios clínicos pequeños con asignación al azar, todos realizados en Europa. Cada uno de estos estudios incluyó pacientes con dolor de espalda y enfermedad degenerativa del disco, pero sin ciática. Tres de cuatro estudios clínicos llegaron a la conclusión de que la cirugía de fusión lumbar no era más eficaz que la rehabilitación rigurosa y bien estructurada en combinación con terapia cognitivo-conductual. Un cuarto estudio clínico que encontró ventajas de la cirugía de fusión en comparación con el "tratamiento habitual" que en otros estudios clínicos pareció ser menos eficaz que la rehabilitación estructurada. Dada la evidencia contradictoria, las indicaciones para cirugía por CLBP sin radiculopatía continúan como tema de controversia. Las guías terapéuticas estadounidenses y británicas sugieren estimar el envío para valoración de cirugía de fusión de la columna vertebral en personas que han completado un programa de tratamiento no quirúrgico óptimo (lo que incluye terapia física y psicológica combinada) y que tenían dolor lumbar persistente intenso por el cual debería considerarse la cirugía.

La U. S. Food and Drug Administration aprobó el remplazo de discos lumbares para pacientes no complicados que requerían cirugía en un solo nivel entre los niveles L3-S1. Los discos por lo general se diseñan como placas metálicas con cojinetes de polietileno interpuestos. Los estudios clínicos que llevaron a la aprobación de estos dispositivos los compararon con la fusión de la columna vertebral y concluyeron que los discos artificiales "no proporcionaban resultados inferiores". Es más probable que ocurran complicaciones graves con el uso de discos artificiales. Este método de tratamiento continúa en controversia para el tratamiento de CLBP.

Los programas intensivos con rehabilitación multidisciplinaria pueden incluir la fisioterapia diaria o frecuente, ejercicios, terapia cognitivo-conductual o valoración en el sitio de trabajo y otras intervenciones. Para pacientes que no responden a otros métodos, tales programas parecen ofrecer algunos beneficios. Las revisiones sistemáticas sugieren que la evidencia es limitada y se están incrementando los beneficios.

Algunos observadores han manifestado preocupación de que la CLBP a menudo podría recibir tratamiento excesivo. Para CLBP sin radiculopatía, las nuevas guías terapéuticas británicas recomiendan de manera explícita no utilizar SSRI, cualquier tipo de inyección, TENS, apoyos lumbares, tracción, deservación de las carillas articulares con radiofrecuencia, tratamiento electrotrémico intradiscal o termocoagulación intradiscal por radiofrecuencia. Estos tratamientos tampoco se recomiendan en las guías del *American College of Physicians* y de la *American Pain Society*. Por otra parte, el tratamiento con ejercicios y el tratamiento de la depresión parecen ser útiles y subutilizados.

DOLOR LUMBAR CON RADICULOPATÍA

Una causa común de lumbalgia con radiculopatía es la herniación de disco con lesión de la raíz nerviosa, que ocasiona lumbalgia con irradiación a las extremidades inferiores. El término ciática se utiliza cuando el dolor se irradia a la cara posterior de las extremidades inferiores en la distribución de L5/S1. El pronóstico para la lumbalgia aguda y dolor en las extremidades inferiores con radiculopatía por herniación de disco suele ser favorable y la mayor parte de los pacientes muestran mejoría sustancial a lo largo de algunos meses. Los estudios seriados de imagen sugieren regresión espontánea de la porción herniada del disco en casi 66% de los pacientes a lo largo de seis meses. No obstante, existen varias opciones terapéuticas importantes para proporcionar alivio sintomático sin interferir en este proceso natural de curación.

Se recomienda la reanudación de las actividades cotidianas. Evidencia de estudios clínicos con asignación al azar sugiere que el reposo en cama es ineficaz para el tratamiento de la ciática y para el tratamiento del dolor de espalda solo. El acetaminofeno y los NSAID son útiles para el alivio del dolor, aunque el dolor intenso podría requerir ciclos cortos de analgésicos opioides.

Las inyecciones epidurales de glucocorticoides son beneficiosas para el alivio sintomático transitorio para la ciática por herniación de disco. Sin embargo, parecen no serlo en términos de reducir las intervenciones quirúrgicas subsiguientes. Se han recomendado los bloqueos de la raíz nerviosa para establecer si el dolor se origina de una raíz nerviosa específica. Sin embargo, puede haber mejoría incluso si la raíz nerviosa no causa el dolor; esto puede ocurrir por efecto placebo, por dolor

generado por una lesión ubicada en un sitio distal al nervio periférico o por efectos de la absorción sistémica. El uso de bloqueos de raíces nerviosas con fines diagnósticos continúa como tema de debate.

La intervención quirúrgica se indica para pacientes con debilidad motora progresiva por lesión de las raíces nerviosas demostrada en la valoración clínica o por electromiografía (EMG). Se recomienda la cirugía urgente para pacientes con evidencia de CES o compresión de la médula espinal, que por lo general se sospecha por la presencia de distensión vesical intestinal, disminución de la sensibilidad con distribución en silla de montar, nivel de sensibilidad al nivel del tronco y debilidad o espasticidad de las extremidades inferiores.

La cirugía es una opción importante para pacientes con dolor radicular incapacitante pese al tratamiento conservador óptimo. La ciática quizá es la razón más común para recomendar cirugía de columna vertebral. Como los pacientes con herniación de disco y ciática por lo general experimentan mejoría rápida a lo largo de semanas, la mayor parte de los expertos no recomienda la cirugía a menos que el paciente no haya respondido a un tratamiento no quirúrgico máximo de seis a ocho semanas de duración. Para pacientes que no mejoraron, los estudios clínicos con asignación al azar indican que, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, la cirugía produce un alivio más rápido del dolor. Sin embargo, después de un periodo de vigilancia de uno o dos años, los pacientes con ciática parecen tener un nivel mucho mayor de alivio del dolor y mejoría funcional con o sin cirugía. Así, ambos métodos terapéuticos son razonables y la toma de decisiones debe verse influida fuertemente por las preferencias y necesidades del paciente (p. ej., restablecimiento rápido de las actividades laborales). Algunos pacientes desearán el alivio más rápido posible del dolor y encontrarán aceptable el riesgo quirúrgico. Otros con mayor preocupación por los riesgos y con mayor tolerancia de los síntomas podrían elegir un periodo de espera si comprenden que es probable la mejoría con el paso del tiempo.

El procedimiento quirúrgico habitual es la hemilaminectomía parcial con ablación del disco prolapsado (discectomía). Debe considerarse la fusión de los segmentos lumbares afectados sólo si hay incapacidad significativa de la columna vertebral (p. ej., espondilolistesis degenerativas). Los costos relacionados con la fusión de los cuerpos vertebrales se ha incrementado de manera espectacular en años recientes. No existen estudios clínicos grandes, prospectivos, con asignación al azar que comparen la fusión de la columna vertebral con otros tipos de intervención quirúrgica. En un estudio, los pacientes con dolor lumbar persistente pese a una discectomía inicial evolucionaron mejor con la fusión de la columna vertebral que con el tratamiento conservador con intervenciones cognitivas y ejercicios. Durante el último decenio se han utilizado en Europa los discos artificiales; su utilidad es motivo de controversia en Estados Unidos.

DOLOR EN CUELLO Y HOMBROS

El dolor del cuello, que por lo general se origina por enfermedades de la columna vertebral cervical y tejidos blandos del cuello, es una alteración

común. El dolor de cuello que se origina en la columna vertebral cervical por lo general es desencadenado por el movimiento y puede verse acompañado de dolor local a la palpación y limitación de los movimientos. Muchos de los comentarios sobre las causas de dolor lumbar también aplican a los trastornos de la columna cervical. A continuación se hace énfasis en las diferencias. El dolor que se origina del plexo braquial, hombros o nervios periféricos puede confundirse con enfermedad de la columna cervical (**cuadro 22-4**) pero la anamnesis y exploración física por lo general identifican un origen más distal del dolor. Los traumatismos de la columna cervical, las enfermedades de los discos o la espondilosis con estrechamiento del agujero intervertebral pueden cursar asintomáticos o con dolor que pueden producir mielopatía, radiculopatía o ambos. Los mismos factores de riesgo para causas graves de lumbalgia también aplican al dolor de cuello con la característica adicional de que también pueden encontrarse los signos neurológicos de mielopatía (incontinencia, nivel sensitivo, espasticidad de las extremidades inferiores). El signo de Lhermitte, una sensación de choque eléctrico sobre la columna vertebral con la flexión del cuello, sugiere afección de la columna vertebral cervical.

TRAUMATISMOS A LA COLUMNA CERVICAL

Los traumatismos a la columna cervical (fracturas, subluxación) ponen en riesgo de compresión a la médula espinal. Los accidentes en vehículos automotores, crímenes violentos o caídas representan casi 87% de las lesiones de la médula espinal cervical (**cap. 456**). Es esencial la inmovilización inmediata del cuello para reducir la lesión adicional de la médula espinal por el movimiento de los segmentos inestables de la columna cervical. La decisión de obtener estudios de imagen debe basarse en la naturaleza de la lesión. Los criterios NEXUS de bajo riesgo establecen que los pacientes alertas sin dolor a la palpación en la línea media, sin intoxicación, sin déficits neurológicos y sin lesiones adicionales tienen poca probabilidad de haber sufrido una lesión traumática significativa a la columna vertebral cervical. Las reglas canadienses para la valoración de la columna cervical recomiendan que se obtengan estudios de imagen después de traumatismos a la región cervical y si el paciente tiene más de 65 años, si tiene parestesias en las extremidades o si el mecanismo de lesión era peligroso (p. ej., colisiones en bicicletas contra árboles o automóviles estacionados, caídas de alturas a más de 1 m o cinco escalones, accidentes de buceo). Estas guías son útiles pero deben ajustarse a las circunstancias individuales; por ejemplo, los pacientes con osteoporosis avanzada, consumo de glucocorticoides o cáncer pueden tener indicaciones para obtener imágenes después de traumatismos incluso leves. La CT es el procedimiento diagnóstico preferido para la detección de fracturas agudas después de traumatismos intensos; pueden utilizarse radiografías simples para los traumatismos de menor intensidad. Cuando se sospechan lesiones traumáticas a las arterias vertebrales o a la médula espinal cervical, se prefiere una MRI nuclear con angiografía por resonancia magnética.

Las lesiones con mecanismo de latigazo son ocasionadas por flexión y extensión rápidas del cuello, por lo general en accidentes automovilísticos. Es poco claro el mecanismo exacto de la lesión. El diagnóstico no debe

CUADRO 22-4 Radiculopatía cervical: manifestaciones neurológicas

Raíz nerviosa cervical	Datos en la exploración física			
	Reflejo	Sensibilidad	Respuesta motora	Distribución del dolor
C5	Bíceps	Cara externa del deltoides	Músculos romboideos ^a (extensión de los codos hacia atrás con las manos en las caderas) Infraespinoso ^a (rotación externa de los brazos con los codos en dirección a ambos lados) Deltoides ^a (elevación lateral de los brazos en 30 a 45° desde el costado)	Cara externa del brazo, porción interna del omóplato
C6	Bíceps	Dedos índice y pulgar Dorso de la mano/cara externa del antebrazo	Bíceps ^a (flexión del brazo con el codo en supinación) Pronador redondo (antebrazo en pronación)	Cara externa del antebrazo, dedos índice y pulgar
C7	Tríceps	Dedo medio	Tríceps ^a (extensión del antebrazo, flexión al nivel del codo) Extensores de la muñeca/de los dedos ^a	Cara posterior del brazo, dorso del antebrazo, dorso de la mano
C8	Flexores de los dedos	Superficie palmar del quinto dedo Cara interna de la mano y del antebrazo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar) Primer interóseo dorsal (abducción del segundo dedo) Abductor del quinto dedo (abducción del quinto dedo)	Cuarto y quinto dedos, cara interna de la mano y del antebrazo
T1	Flexores de los dedos	Axila y cara interna del brazo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar) Primer interóseo dorsal (abducción del segundo dedo) Abductor del quinto dedo (abducción del quinto dedo)	Cara interna del brazo, axila

^a Estos músculos reciben la mayor parte de la inervación de esta raíz.

aplicarse a pacientes con fracturas, herniación de disco, lesión cefálica, manifestaciones neurológicas focales o alteración del estado de conciencia. Hasta 50% de las personas que reportaron lesión por mecanismo de latigazo tuvieron dolor de cuello persistente después de un año. Cuando el sistema de salud australiano retiró las compensaciones por el dolor y sufrimiento, mejoró el pronóstico de recuperación a un año en relación con el mecanismo de latigazo. Los estudios de imagen de la columna cervical no son rentables en la etapa aguda, pero son de utilidad para detectar desviaciones de disco cuando los síntomas persisten por más de seis semanas después de la lesión. Varios síntomas iniciales se han asociado con malos resultados a largo plazo.

ENFERMEDAD DE LOS DISCOS CERVICALES

La herniación de los discos cervicales bajos es una causa común de dolor o parestesias en la región del cuello, hombros, brazos o manos. El dolor de cuello, la rigidez y la limitación del arco de movimientos por dolor son las manifestaciones habituales. La herniación de los discos cervicales representa casi 25% de las radiculopatías cervicales. La extensión y la rotación lateral del cuello causan estrechamiento del agujero intervertebral ipsolateral y pueden reproducir síntomas de dolor radicular (signo de Spurling). En adultos jóvenes, la compresión aguda de las raíces nerviosas por un disco cervical roto a menudo es ocasionada por traumatismos. La herniación de los discos cervicales suele tener dirección posterolateral, cerca de la fosa lateral. Los patrones típicos de cambios de los reflejos, sensitivos y motores que acompañan a las lesiones de la raíz cervical se resumen en el cuadro 22-4. Aunque el patrón clásico es de utilidad en la clínica, existen numerosas excepciones porque 1) hay superposición en las funciones sensitivas entre raíces nerviosas adyacentes, 2) los signos y los síntomas pueden ser evidentes sólo en parte del territorio de la raíz nerviosa lesionada y 3) la ubicación del dolor es la característica clínica más variable.

ESPONDILOSIIS CERVICAL

La osteoartritis de la columna cervical puede producir dolor de cuello que se irradia a la cara posterior de la cabeza, hombros o brazos o puede ser la causa de cefaleas en la región occipital posterior (que recibe inervación de las raíces nerviosas C2-C4). Los osteofitos, protrusiones de disco o hipertrofia de las carillas articulares o de las articulaciones uncovertebrales, como lesiones aisladas o en combinaciones, causan compresión de una o varias raíces nerviosas al nivel de los agujeros intervertebrales; éstas en conjunto representan casi 75% de las radiculopatías cervicales. Las raíces afectadas más a menudo son C7 y C6. El estrechamiento del conducto medular por osteofitos, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL, *ossification of the posterior longitudinal ligament*) o bien, un disco central grande puede causar compresión de la médula espinal cervical y producir signos de radiculopatía y mielopatía en combinación (mielorradiculopatía). Cuando la afección de la médula espinal cervical se acompaña de poco o ningún dolor de cuello, deben tomarse en consideración otros diagnósticos, lo que incluye esclerosis lateral amiotrófica (cap. 452), esclerosis múltiple (cap. 458), tumores de la médula espinal o siringomielia (cap. 456). Debe considerarse la posibilidad de espondilosis cervical incluso cuando el paciente acude con síntomas o signos sólo en las extremidades inferiores. La MRI es el estudio preferido para definir las anomalías anatómicas de los tejidos blandos en la región cervical, lo que incluye la médula espinal, pero la CT simple es adecuada para valorar espolones, estrechamientos foraminales, estenosis de la fosa lateral o bien OPLL. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden localizar y valorar la gravedad de las lesiones de las raíces nerviosas.

OTRAS CAUSAS DE CERVICALGIA

La *artritis reumatoide* (RA) (cap. 380) de las carillas articulares de la columna cervical produce dolor de cuello, rigidez y limitación de los movimientos. La sinovitis de la articulación atlantoaxial (C1-C2; fig. 22-2) puede lesionar los ligamentos transversos del atlas, produciendo desplazamiento anterógrado del atlas sobre el axis (subluxación atlantoaxial). Se observa la evidencia radiológica de dicha subluxación hasta en 30% de los pacientes con artritis reumatoide. El grado de subluxación se correlaciona con la gravedad de la enfermedad erosiva. Cuando hay subluxación, es importante la valoración cuidadosa para identificar signos tempranos de mielopatía. En ocasiones los pacientes desarrollan compresión alta de la médula espinal que ocasiona cuadriparesia, insuficiencia respiratoria y muerte. Debe considerarse la intervención quirúrgica cuando hay mielopatía o inestabilidad de la columna vertebral. La MRI es la modalidad de imagen preferida. La *espondilitis anquilosante* puede causar cervicalgia y menos a menudo, subluxación atlantoaxial; podría ser necesaria la cirugía para evitar la compresión de la médula espinal.

El *herpes zóster* agudo, antes de la aparición de las vesículas, puede manifestarse como cervicalgia o dolor en la región occipital posterior. Las *neoplasias* metastásicas a la columna cervical, las *infecciones* (osteomielitis y absceso epidural) y las *enfermedades óseas metabólicas* pueden causar cervicalgia, como se revisa antes entre las causas de dolor en la región lumbar. La cervicalgia también podría corresponder a dolor irradiado por isquemia cardíaca con arteriopatía coronaria (síndrome de angina cervical).

SÍNDROMES DEL ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

El estrecho torácico superior contiene la primera costilla, la arteria y vena subclavias, plexo braquial, clavícula y el vértice del pulmón. La lesión a estas estructuras puede ocasionar dolor postural o inducido por el movimiento en la región de los hombros y la región supraclavicular, que se clasifica de la siguiente manera.

El *síndrome del estrecho torácico con manifestaciones verdaderamente neurógenas* (TOS, *true neurogenic thoracic outlet syndrome*) es un trastorno poco común ocasionado por la compresión de los troncos inferiores del plexo braquial o de los ramos centrales de las raíces nerviosas C8 o T1, causado más a menudo por una banda anómala de tejido que conecta la apófisis transversa aumentada de tamaño en C7 con la primera costilla. El dolor puede ser leve o estar ausente. Los signos incluyen debilidad y emaciación de los músculos intrínsecos de la mano y disminución de la sensibilidad en la cara palmar del quinto dedo. La radiografía anteroposterior de la columna cervical muestra elongación de la apófisis transversa de C7 (un marcador anatómico de la presencia de una banda cartilaginosa anómala) y la EMG y estudios de conducción nerviosa confirman el diagnóstico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la banda anómala. La debilidad y emaciación de los músculos intrínsecos de la mano por lo general no mejora, pero la cirugía detiene la progresión insidiosa de la debilidad.

El *TOS arterial* es consecuencia de la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical, lo que ocasiona dilatación posestenótica de la arteria y en algunos casos, formación secundaria de trombos. Se reduce la presión arterial en la extremidad afectada y puede haber signos de embolia en la mano. No hay manifestaciones neurológicas. La ecografía puede confirmar el diagnóstico, sin necesidad de penetración corporal. El tratamiento consiste en trombólisis o anticoagulación (con o sin embolectomía) y ablación quirúrgica de la costilla cervical que comprime la arteria subclavia.

El *TOS venoso* se debe a trombosis de la vena subclavia, que ocasiona hinchazón del brazo y dolor. La vena puede presentar compresión por la costilla cervical o por un músculo escaleno anómalo. La prueba diagnóstica preferida es la venografía.

El *TOS cuestionable* se encuentra en 95% de los pacientes diagnosticados con TOS; hay dolor crónico del brazo y del hombro, que es prominente y de causa poco clara. La falta de datos clínicos sensibles y específicos en la exploración física o de marcadores específicos para esta enfermedad ocasiona la falta de certeza diagnóstica. La utilidad de la cirugía en el TOS cuestionable es motivo de controversia. Un método conservador consiste en el tratamiento multidisciplinario del dolor, aunque el tratamiento a menudo no tiene éxito.

PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS

El dolor por lesión del plexo braquial o de los nervios periféricos del brazo en ocasiones puede comportarse como dolor irradiado de la columna cervical, lo que incluye la radiculopatía cervical. La infiltración neoplásica de los troncos inferiores del plexo braquial puede producir dolor de hombro o supraclavicular irradiado hacia el brazo, que causa parestesias del cuarto y quinto dedos o de la cara interna del antebrazo y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano que reciben inervación de los nervios cubital y mediano. La lesión tardía por radiación puede producir manifestaciones similares, aunque el dolor se presenta menos a menudo y casi siempre es menos intenso. El tumor pulmonar de Pancoast (cap. 107) es otra causa que debe considerarse, en especial cuando hay síndrome de Horner de manera simultánea. La *neuropatía supraescapular* puede producir dolor intenso del hombro, debilidad y emaciación de los músculos supraespinosos e interespinosos. La *neuritis braquial aguda* a menudo se confunde con radiculopatía; el dolor intenso de hombro o escapular, de inicio agudo, típicamente se continúa con varios días de debilidad de la porción proximal del brazo y de los músculos del cinturón escapular que reciben inervación de la porción superior del plexo braquial. El inicio puede verse precedido por un cuadro infeccioso, vacunación o por un procedimiento quirúrgico menor. El nervio torácico largo puede verse afectado, dando origen a omóplato alado. La neuritis braquial también puede manifestarse como parálisis aislada del diafragma con o sin afección de otros nervios de la extremidad superior. La recuperación puede tardar hasta tres años.

Casos ocasionales de síndrome del túnel del carpo producen dolor y parestesias que se extienden hacia el antebrazo, brazo y hombro, simulando lesiones de la raíz nerviosa en C5 o C6. Las lesiones del nervio radial cubital pueden simular radiculopatía en C7 o C8, respectivamente. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden localizar con precisión las lesiones a las raíces nerviosas, al plexo braquial o a los nervios periféricos.

Para una revisión más amplia de los trastornos de los nervios periféricos, véase el capítulo 459.

HOMBRO

El dolor que se origina del hombro en ocasiones puede simular dolor que se origina en la columna vertebral. Si no hay síntomas y signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial incluye dolor mecánico de hombro (tendinitis, bursitis, desgarro del manguito de rotadores, luxación, capsulitis adhesiva o lesión del manguito de rotadores por debajo del acromion) y dolor irradiado (irritación subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). El dolor mecánico a menudo empeora por la noche, lo que se relaciona con dolor local a nivel del hombro y que se agrava con la abducción pasiva, rotación interna o extensión del brazo. El dolor por enfermedad del hombro puede irradiarse hacia el brazo o la mano, pero no suele haber datos neurológicos focales (cambios sensitivos, motores o reflejos).

TRATAMIENTO CERVICALGIA SIN RADICULOPATÍA

La evidencia con respecto al tratamiento de la cervicalgia es menos completa que para la lumbalgia, pero los métodos son notablemente similares en muchos aspectos. Al igual que con la lumbalgia, la mejoría espontánea es la norma para la cervicalgia aguda. Los objetivos del tratamiento son favorecer un restablecimiento rápido de la función normal y proporcionar alivio mientras ocurre la curación.

La evidencia que apoye los tratamientos no quirúrgicos para las lesiones relacionadas con mecanismo de latigazo suele ser de utilidad limitada y no apoyan ni rechazan los tratamientos habituales utilizados para el alivio de los síntomas. La movilización suave de la columna cervical combinada con programas de ejercicios puede ser beneficiosa. La evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra el uso sistemático de acupuntura, tracción cervical, TENS, ultrasonido, diatermia o masaje. Algunos pacientes obtienen alivio leve utilizando un collarín suave; existen pocos riesgos o costos.

Para pacientes con cervicalgia no relacionada con traumatismo, parecen ser eficaces los programas supervisados de ejercicio con o sin movilización. Los ejercicios a menudo incluyen aplicación de rollos sobre los hombros y estiramiento del cuello. La evidencia para el uso de relajantes musculares, analgésicos y NSAID en la cervicalgia aguda y crónica es de baja calidad y menos consistente en comparación con la lumbalgia.

El tratamiento con láser de bajo nivel dirigido a las áreas de dolor, la acupuntura local o una rejilla de puntos predeterminados son méto-

dos controversiales para el tratamiento de la cervicalgia. Un metaanálisis realizado en el año 2009 sugirió que este tratamiento podría proporcionar mayor alivio que los tratamientos dirigidos para la cervicalgia aguda y crónica, pero se necesita comparación con otros métodos terapéuticos conservadores y menos costosos.

Aunque algunos estudios quirúrgicos han propuesto la utilidad de la discectomía interior y fusión de la columna en pacientes con cervicalgia, estos estudios no han tenido un método científico riguroso. Una revisión sistemática sugirió que no había evidencia clínica válida para apoyar la función cervical con la artroplastia con discos cervicales en pacientes con cervicalgia sin radiculopatía. De la misma forma, no hay evidencia que apoye la neurectomía con radiofrecuencia o las infecciones en las carillas articulares cervicales para la cervicalgia sin radiculopatía.

TRATAMIENTO CERVICALGIA CON RADICULOPATÍA

La evolución de la cervicalgia con radiculopatía aguda por enfermedad de disco es favorable y muchos pacientes mejoran sin tratamiento específico. Aunque no existen estudios clínicos con asignación al azar de NSAID para la cervicalgia, resulta razonable utilizar un psicoterapéutico con NSAID, acetaminofeno o ambos, con o sin administración de relajantes musculares, lo que incluye analgésicos opioides, glucocorticoides orales, tracción cervical e inmovilización con collarín duro o blando. Sin embargo, no existen estudios clínicos con asignación al azar que establezcan la eficacia de estos tratamientos. Los collarines cervicales blandos pueden ser de poca utilidad para limitar los movimientos espontáneos y reflejos del cuello que podrían exacerbar el dolor.

Al igual que con la radiculopatía lumbar, los glucocorticoides epidurales parecen proporcionar alivio a corto plazo de los síntomas en la radiculopatía cervical, pero no se han realizado estudios vigorosos que valoren este aspecto. Si la radiculopatía cervical se debe a compresión ósea por espondilosis cervical con estrechamiento foraminal, está indicada la valoración periódica para conocer la progresión de la enfermedad y es razonable considerar la descompresión quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico puede producir alivio rápido del dolor, aunque es poco claro si mejoran los resultados a largo plazo en comparación con el tratamiento quirúrgico. Las indicaciones para cirugía de discos cervicales incluyen déficit motor radicular progresivo, dolor que limita la función y que no responde al tratamiento conservador o bien, compresión de la médula espinal.

El tratamiento quirúrgico incluye la discectomía cervical anterior sola, laminectomía con discectomía o discectomía con fusión. El riesgo de radiculopatía o mielopatía subsiguientes en los segmentos cervicales adyacentes a la función es cercano a 3% por año y 26% por década. Aunque este riesgo en ocasiones se menciona como una complicación tardía de la cirugía, también podría reflejar la evolución de la enfermedad degenerativa de los discos cervicales.

SECCIÓN 2 ALTERACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL

23

Fiebre

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

El control de la temperatura corporal es una función del hipotálamo. Tanto las neuronas de su porción anterior preóptica como las de la porción posterior reciben dos tipos de señales: una procedente de los receptores de calor y frío que llega por los nervios periféricos y otra de la temperatura de la sangre que riega la región. Estos tipos de señales se integran en el centro termorregulador del hipotálamo para mantener la temperatura normal. En un ambiente neutro, el metabolismo humano produce siempre más calor del necesario para mantener la temperatura corporal central entre 36.5 y 37.5°C.

En condiciones normales y a pesar de las variaciones ambientales, el organismo mantiene la temperatura normal porque el centro termorregu-

lador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor derivado de la actividad metabólica en los músculos y el hígado con la pérdida de calor producida a partir de la piel y los pulmones. Según estudios realizados en personas sanas de 18 a 40 años de edad, la temperatura bucal media es de $36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$, con niveles mínimos a las 6:00 a.m., y máximos a las 4:00 a 6:00 p.m. La temperatura bucal máxima normal es de 37.2°C a las 6:00 a.m. y de 37.7°C a las 4:00 p.m.; estos valores corresponden al percentil 99 de las personas sanas. Según los resultados de estos estudios, *debe definirse como fiebre una temperatura matutina $>37.2^\circ\text{C}$ o definiría una temperatura vespertina $>37.7^\circ\text{C}$* . La variación diaria normal típica de la temperatura es de 0.5°C . Sin embargo, en algunas personas en fase de recuperación de una enfermedad febril, esta variación diaria puede llegar a ser de incluso 1.0°C . Durante una enfermedad febril, la variación diaria se mantiene, pero en niveles más altos, febriles. Las variaciones diarias de la temperatura al parecer son fijas al comienzo de la niñez; por el contrario, algunos ancianos tienen una menor capacidad de presentar fiebre, y muestran sólo un incremento mínimo de temperatura, incluso en infecciones graves.

La temperatura rectal suele ser 0.4°C mayor que la bucal. Es probable que estas lecturas bucales más bajas se atribuyan a la respiración bucal, factor ante todo importante en los pacientes con infecciones respiratorias y respiración rápida. La temperatura esofágica baja refleja con mayor exactitud la temperatura central. Los termómetros de la membrana timpánica miden la energía calórica radiante de la membrana timpánica y del conducto auditivo vecino, y muestran valores absolutos (*modo no ajustado*) o valores calculados de forma automática a partir de los valores absolutos, con base en nomogramas que relacionan la energía radiante medida con la temperatura central real obtenida en estudios clínicos (*modo ajustado*). Estas mediciones, aunque cómodas, pueden ser más variables que las obtenidas de manera directa en la boca o el recto. Los estudios efectuados en adultos demuestran que las lecturas son más bajas con los termómetros de la membrana timpánica de modo no ajustado que con los de modo ajustado; los primeros tienen valores 0.8°C inferiores a los obtenidos en el recto.

Durante la edad fértil, la temperatura matutina de la mujer suele ser menor en las dos semanas anteriores a la ovulación; luego aumenta unos 0.6°C con la ovulación y permanece en ese valor hasta que se produce la menstruación. La temperatura corporal puede elevarse en el estado posparto. El embarazo y las disfunciones endocrinas también afectan la temperatura corporal.

FIEBRE E HIPERTERMIA

La fiebre es un aumento de la temperatura corporal que supera la variación diaria normal y se produce *en combinación con un incremento del punto de ajuste hipotalámico* (p. ej., de 37 a 39°C). Esta desviación del punto de ajuste desde un nivel "normotérmico" a otro febril es muy similar al reajuste de un termostato casero a un nivel más alto con el fin de aumentar la temperatura ambiental de una habitación. Una vez que el punto de ajuste hipotalámico se eleva, las neuronas del centro vasomotor se activan y comienza la vasoconstricción; ésta la observa primero el individuo en las manos y los pies. La desviación de la sangre que se aparta de la periferia hacia los órganos internos determina en esencia una disminución de la pérdida de calor por la piel y el paciente siente frío. En la mayor parte de los casos, la temperatura corporal aumenta de 1 a 2°C. En este momento puede presentarse temblor, que hace que los músculos aumenten la producción de calor; sin embargo, si los mecanismos de conservación del calor son suficientes para aumentar la temperatura de la sangre, este temblor no será necesario. La producción calórica por mecanismos químicos (sin contracción) por parte del hígado también contribuye a incrementar la temperatura central. En los seres humanos, los ajustes conductuales (como colocarse más ropas o mantas) ayudan a aumentar la temperatura corporal al disminuir la pérdida calórica.

Los procesos de conservación (vasoconstricción) y producción (escalofrío y aumento de la actividad metabólica) de calor se mantienen hasta que la temperatura de la sangre que baña las neuronas hipotalámicas se adapta a la nueva situación del termostato. Una vez alcanzado ese punto, el hipotálamo mantiene la temperatura en un nivel febril mediante los mismos mecanismos de equilibrio de calor que tienen lugar en el estado afebril. Cuando el punto de ajuste hipotalámico vuelve a su ajuste más bajo (porque disminuye la concentración de pirógenos o por la administración de antipiréticos), se inician los procesos de pérdida de calor mediante vasodilatación y sudoración. La pérdida de calor por medio de la sudoración y la vasodilatación continúa hasta que la temperatura de la sangre del hipotálamo se acopla al punto de fijación más bajo. Cambios conductuales (como quitarse prendas de vestir) facilitan la pérdida calórica.

Se le denomina *hiperpirexia* a la fiebre >41.5°C. Esta fiebre extraordinariamente alta puede presentarse en pacientes con infecciones graves, pero lo más frecuente es que se observe en enfermos con hemorragias del sistema nervioso central (SNC). Antes de la era de los antibióticos, la fiebre secundaria a diversas enfermedades infecciosas rara vez superaba los 41.1°C; se ha propuesto que este "techo térmico" natural dependería de la formación de neuropéptidos que actuarían como antipiréticos centrales.

En algunos casos raros, el punto de ajuste hipotalámico se eleva a causa de traumatismos, hemorragias o tumores locales o por una alteración funcional intrínseca del hipotálamo. A veces, se utiliza el término *fiebre hipotalámica* para aludir a los incrementos de la temperatura causados por alteraciones de la función hipotalámica. Sin embargo, la temperatura corporal de la mayoría de los pacientes con lesión hipotalámica es *subnormal*, en lugar de *supranormal*.

Muchas personas con incremento térmico tienen fiebre, pero hay circunstancias en las que el aumento de la temperatura no constituye fiebre sino *hipertermia* (*golpe de calor*). Dicho signo se caracteriza por incremento no controlado de la temperatura corporal, que rebasa la capacidad del

organismo para perder calor. No cambia el punto de ajuste de la función del centro termorregulador del hipotálamo. A diferencia de la fiebre que surge durante infecciones, en la hipertermia no participan moléculas pirógenas. La exposición al calor exógeno y la producción de calor endógeno son los dos mecanismos por los que la hipertermia puede dar lugar a temperaturas internas peligrosamente altas. La producción excesiva de calor puede producir hipertermia con gran facilidad, pese al control fisiológico y conductual de la temperatura corporal. Por ejemplo, el trabajo o el ejercicio en ambientes cálidos puede generar calor a una velocidad superior a la que puede perderse a través de los mecanismos periféricos. **Para una revisión más detallada de la hipertermia, véase el capítulo 479e.**

Es importante distinguir entre fiebre e hipertermia, ya que esta última puede ser muy pronto letal y es característico que no responda a los antipiréticos. Sin embargo, en una situación de urgencia es difícil hacer tal diferenciación. En el caso de septicemia sistémica, la fiebre (hiperpirexia) puede tener comienzo rápido y las temperaturas rebasar los 40.5°C. La hipertermia suele diagnosticarse con base en los hechos que ocurrieron poco antes de que aumentara la temperatura central; por ejemplo, exposición al calor o administración de fármacos que interfieren en la termorregulación. En individuos con síndromes de golpe de calor y en los que reciben fármacos que bloquean la sudoración, la piel está caliente pero seca, en tanto que en la fiebre, la piel puede estar fría como consecuencia de vasoconstricción. En la hipertermia, los antipiréticos no reducen el incremento térmico, en tanto que en la fiebre (e incluso en la hiperpirexia) las dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico o de acetaminofeno disminuyen en forma moderada la temperatura corporal.

PATOGENIA DE LA FIEBRE

PIRÓGENOS

El término *pirógeno* (del griego *pyro*, fuego) se usa para aludir a cualquier sustancia productora de fiebre. Los pirógenos *exógenos* proceden del entorno exterior del paciente; casi todos son productos microbianos, toxinas o microorganismos completos (incluidos los virus). El ejemplo clásico de pirógeno exógeno es la endotoxina de tipo lipopolisacárido producida por todas las bacterias gramnegativas. Entre los productos pirógenos de los microorganismos grampositivos están las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* y las toxinas de los estreptococos de grupos A y B, llamadas también *superantígenos*. Una toxina estafilocócica de importancia clínica es la que poseen algunas cepas de *S. aureus* obtenidas de individuos con síndrome de choque tóxico. Dichos productos de estafilococos y estreptococos causan fiebre en animales de experimentación cuando se les inyecta por la vena en concentraciones de 1 a 10 µg/kg. La endotoxina es una molécula fuertemente pirógena en los seres humanos, y si se inyecta una dosis de 2 a 3 ng/kg a voluntarios por la vena produce fiebre, leucocitosis y proteínas de fase aguda y por lo regular síntomas de malestar general.

CITOCINAS PIRÓGENAS

Las citocinas son proteínas pequeñas (peso molecular 10 000 a 20 000 Da) que regulan los procesos inmunitarios, inflamatorios y hematopoyéticos. Por ejemplo, la leucocitosis con neutrofilia absoluta en respuesta a infecciones graves resulta de la acción de IL-1 e IL-6. Algunas citocinas también originan fiebre; en el pasado se les conocía como *pirógenos endógenos* y ahora tienen el nombre de *citocinas pirógenas*; éstas incluyen las IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), y el factor neurotrófico ciliar (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*), un miembro de la familia IL-6. Los interferones (IFN), sobre todo IFN-α, también son citocinas pirógenas; la fiebre es un efecto colateral sobresaliente del IFN-α usado como tratamiento para la hepatitis. Cada citocina pirógena está codificada por un gen independiente y se ha demostrado que cada citocina pirógena ocasiona fiebre en animales de laboratorio y en personas. Cuando se inyectan a seres humanos, la IL-1 y el TNF causan fiebre incluso en dosis pequeñas (10 a 100 ng/kg). Por el contrario, en lo que se refiere a la IL-6, se necesita una dosis de 1 a 10 µg/kg para que surja la fiebre.

La síntesis y la liberación de las citocinas pirógenas dependen de la inducción de una amplia variedad de pirógenos exógenos que en su mayor parte proceden de fuentes bacterianas o fúngicas reconocibles. Sin embargo, en ausencia de infecciones microbianas, la fiebre puede ser una manifestación de la enfermedad. Por ejemplo, los procesos inflamatorios, los traumatismos, la necrosis del tejido o los complejos antígeno-anticuerpo pueden inducir la producción de IL-1, TNF, IL-6 o de todas ellas que, tanto de manera individual como combinada, hacen que el hipotálamo eleve el punto de ajuste hasta niveles febriles.

ELEVACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE HIPOTALÁMICO POR LAS CITOCINAS

Durante la fiebre, los niveles de prostaglandina E_2 (PGE_2) ascienden en el tejido hipotalámico y en el tercer ventrículo cerebral. La concentración de PGE_2 alcanza su máximo valor en los órganos vasculares circunventriculares (*organum vasculosum* de la lámina terminal), que son las redes de capilares de gran calibre situadas en torno a los centros reguladores hipotalámicos. La destrucción de estos órganos reduce la capacidad de los pirógenos para producir fiebre. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios animales no fue posible demostrar que las citocinas pirógenas pasen de la circulación al propio encéfalo. Por eso, parece que tanto los pirógenos exógenos como los endógenos actúan en el endotelio de estos capilares y que esta interacción es el primer paso de la producción de la fiebre, es decir, el aumento del punto de ajuste en niveles febriles.

En la **figura 23-1** se muestran los fenómenos esenciales del desarrollo de la fiebre. Las células mieloides y endoteliales son los tipos celulares primarios que producen citocinas pirógenas. Éstas, IL-1, IL-6 y TNF, pasan a la circulación general. Aunque los efectos generales de estas citocinas circulantes provocan el desarrollo de fiebre por la síntesis de PGE_2 , también inducen la formación de esta última en los tejidos periféricos. El aumento de la PGE_2 en la periferia es la causa de las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Según expertos, parte de PGE_2 sistémica no es destruida por el pulmón y llega al hipotálamo a través de la sangre de la carótida interna. Sin embargo, es la inducción de la PGE_2 en el encéfalo la que inicia el proceso de elevación del punto de ajuste hipotalámico para la temperatura central.

Hay cuatro receptores de PGE_2 y cada uno estimula la célula de una forma distinta. De los cuatro, el tercero (EP-3) resulta esencial para la fiebre: cuando el gen de este receptor falta en el ratón, la inyección de IL-1 o de endotoxina no provoca fiebre. La delección de los demás genes de los receptores de PGE_2 no produce efecto alguno en el mecanismo de la fiebre. Aunque la PGE_2 resulta esencial para la fiebre, esta sustancia no es un neurotransmisor. Más bien, su liberación en el lado encefálico del endotelio hipotalámico estimula el receptor de PGE_2 de las células gliales, lo que se traduce en la rápida liberación de 5'-monofosfato de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) cíclico, que sí es un neurotransmisor. Como se muestra en la **figura 23-1**, la liberación de cAMP por las células gliales activa las terminales neuronales del centro termorregulador que se extienden hacia el interior de la zona. Parece que la liberación de cAMP es la causa de los cambios del punto de ajuste hipotalámico, bien por vía directa o por vía indirecta, al inducir la liberación de neurotransmisores. En el endotelio hipotalámico se identificaron receptores característicos de productos microbianos. Los receptores en cuestión reciben el nombre de *receptores tipo Toll* y son similares en muchos sentidos a los receptores de IL-1. Los receptores IL-1 y los del tipo *Toll* comparten el mismo mecanismo de transducción de señal. Por tanto, la activación directa de estos receptores también hace que se produzcan PGE_2 y fiebre.

PRODUCCIÓN DE CITOCINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las citocinas que se producen en el encéfalo contribuyen a la hiperpirexia que ocurre en caso de hemorragia, traumatismos o infecciones del SNC.

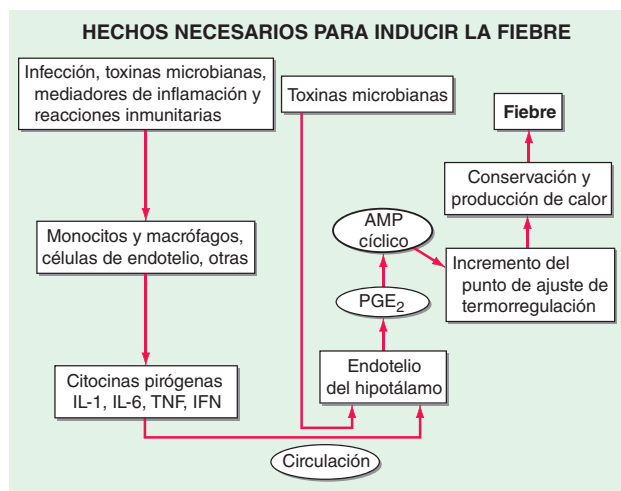


FIGURA 23-1. Cronología de hechos necesarios para inducir la fiebre. AMP, 5'-monofosfato de adenosina; IFN, interferón; IL, interleucina; PGE_2 , prostaglandina E_2 ; TNF, factor de necrosis tumoral.

Las infecciones virales del SNC activan la producción microglial y tal vez neuronal de IL-1, TNF e IL-6. En los animales de experimentación, las concentraciones de citocinas necesarias para producir fiebre son varios órdenes de magnitud inferiores cuando se inyectan directamente en el encéfalo o los ventrículos cerebrales que cuando se inyectan por vía intravenosa. Por tanto, las citocinas producidas en el SNC pueden aumentar el punto de ajuste del hipotálamo, lo cual evita los órganos circunventriculares. Las citocinas del SNC podrían ser las causantes de la hiperpirexia vinculada a las hemorragias, los traumatismos o las infecciones del SNC.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se debe verificar la cronología de los sucesos que antecedieron a la fiebre, incluido el contacto con otros individuos infectados o vectores de enfermedad. Los dispositivos electrónicos para medir la temperatura en la cavidad bucal, la membrana timpánica y en el recto son fiables, pero siempre se debe utilizar el mismo lugar para el seguimiento de una enfermedad febril. Asimismo, se debe tener en cuenta que recién nacidos, ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal crónica y personas que toman glucocorticoides o que reciben tratamiento con un fármaco anticitocina pueden desarrollar una infección activa sin fiebre debido a la respuesta febril amortiguada.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La serie de pruebas incluirá la biometría hemática completa; el recuento diferencial se hará de forma manual o con un instrumento sensible a la identificación de neutrófilos, formas juveniles o en banda, gránulos tóxicos y cuerpos de Döhle, y estos últimos tres elementos sugieren una infección bacteriana. En caso de infecciones virales puede haber neutropenia.

Medir las citocinas circulantes en sujetos con fiebre no es útil, ya que las concentraciones de citocinas circulantes como IL-1 y TNF a menudo son inferiores al límite de detección de la prueba o no coinciden con la fiebre. Sin embargo, en pacientes febriles o con enfermedad posible, las mediciones más útiles son las de proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación. Estos marcadores de procesos inflamatorios son muy útiles para detectar la enfermedad oculta. La medición de IL-6 circulante es útil porque ésta induce la proteína C reactiva. **Los reactantes de fase aguda se describen en el capítulo 325.**

FIEBRE EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTICITOCINA

Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con regímenes de anticitocina están en desventaja por la disminución de la defensa contra la infección. Incluso cuando los resultados de las pruebas para infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* son negativos, puede desarrollarse tuberculosis activa en pacientes que reciben tratamiento anti-TNF. Con el uso creciente de compuestos anticitocinas para reducir la actividad de IL-1, IL-6, IL-12 o TNF en pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o psoriasis, debe tenerse presente la posibilidad de que estos regímenes amortigüen la respuesta febril.

El bloqueo de la actividad de la citocina conlleva la desventaja clínica distintiva de reducir las defensas del hospedador contra las infecciones bacterianas habituales y las oportunistas. Las infecciones oportunistas notificadas en los pacientes tratados con fármacos que neutralizan el TNF- α son similares a las que se comunican en la población de individuos con infección por VIH-1 (p. ej., nuevas infecciones o reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*, con diseminación).

En casi todos los casos notificados de infección asociada al tratamiento con anticitocinas, la fiebre es uno de los signos iniciales. Sin embargo, todavía se desconoce el grado en que se mitiga la respuesta febril en estos pacientes. Esta situación es similar a la observada en quienes reciben tratamiento con glucocorticoides en dosis altas o antiinflamatorios como el ibuprofeno. Por tanto, la febrícula tiene considerable importancia en los individuos que reciben tratamiento con anticitocinas. Se debe llevar a cabo una valoración diagnóstica oportuna y rigurosa en estos pacientes.

DECISIÓN DE TRATAR LA FIEBRE

Casi todas las fiebres surgen en casos de infecciones que ceden por sí solas, como las virosis comunes. En dichos casos no está contraindicado el uso de un antipirético; no hay pruebas clínicas significativas de que tal tipo de fármacos retrasen la resolución de las infecciones virales o bacterianas, ni hay datos de que la fiebre facilite la recuperación después de infección o actúe como un complemento del sistema inmunitario. En resumen, el tratamiento sistemático de la fiebre y los síntomas que produce con antipiréticos no es dañino ni disminuye la rapidez con la que se resuelven las infecciones virales y bacterianas frecuentes.

Sin embargo, en las infecciones bacterianas el hecho de no usar antipiréticos a veces permite valorar la eficacia de algún antibiótico particular, en especial en caso de que no se haya logrado identificar el microorganismo patógeno en cultivo. El empleo habitual de antipiréticos puede disimular alguna infección bacteriana mal tratada. En algunos casos el hecho de no administrar antipiréticos puede facilitar el diagnóstico de un cuadro febril poco común. En casos de fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis, algunas fiebres inducidas por fármacos y fiebre simulada, se produce una disociación entre pulso y temperatura (*bradicardia relativa*). En los recién nacidos, los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal crónica y los que reciben glucocorticoides, las infecciones pueden no acompañarse de fiebre. En el choque séptico se observa hipotermia.

Algunas infecciones tienen evoluciones características en que los episodios febriles están separados por lapsos en que hay temperatura normal. Por ejemplo, *Plasmodium vivax* origina fiebre cada tres días, en tanto que *P. malariae* lo hace cada cuatro. Otras fiebres recidivantes son las que surgen en infecciones por *Borrelia* en que se observa un lapso de fiebre durante días, seguido de un periodo afebril de varios días, y otro de días de recidiva de la fiebre. En el caso del modelo de Pel-Ebstein, después de fiebre que dura tres a 10 días se observan periodos afebriles de igual duración; el modelo anterior puede ser el característico de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la neutropenia cíclica, la fiebre se presenta cada 21 días y acompaña a la neutropenia. No se advierte periodicidad de la fiebre en individuos con fiebre mediterránea familiar. Sin embargo, en dichos pacientes estos patrones no tienen ninguna utilidad diagnóstica o ésta es escasa en comparación con los análisis de laboratorio específicos y rápidos.

TRATAMIENTO CON ANTICITOCINAS PARA REDUCIR LA FIEBRE EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y AUTOINFLAMATORIAS

Se documenta la fiebre recidivante en algún momento en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias y casi en todas las enfermedades autoinflamatorias. Aunque la fiebre también puede ser una manifestación de enfermedades autoinmunitarias, las fiebres recidivantes son características de las enfermedades autoinflamatorias (**cuadro 23-1**), incluidas la enfermedad de Still del adulto y juvenil, la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de hiper-IgD. Además de las fiebres recidivantes, la neutrofilia y la inflamación de las serosas caracterizan a las enfermedades autoinflamatorias. La fiebre que acompaña a estas enfermedades disminuye de manera impresionante cuando se

bloquea la actividad de IL-1 β . Por tanto, las anticitocinas reducen la fiebre en enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. A pesar de que las fiebres de este último tipo de enfermedades son mediadas por IL-1 β , los pacientes también mejoran con antipiréticos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIPIRÉTICOS

La disminución de la fiebre al bajar el punto de ajuste hipotalámico que mostró elevación, está en función directa de la disminución de los niveles de PGE₂ en el centro termorregulador. La síntesis de PGE₂ depende de la enzima ciclooxigenasa, que se expresa de forma constitutiva. El sustrato para la ciclooxigenasa es el ácido araquidónico liberado por la membrana celular, y es esta liberación el paso limitador para la síntesis de aquella. Por tanto, los inhibidores de la ciclooxigenasa son antipiréticos potentes. La potencia antipirética de diversos fármacos guarda una relación directa con la inhibición de la ciclooxigenasa cerebral que producen. El acetaminofeno es un débil inhibidor de la ciclooxigenasa en el tejido periférico, por lo que su actividad antiinflamatoria es escasa; sin embargo, en el encéfalo el sistema del citocromo p450 lo oxida, y esta forma oxidada inhibe la actividad de la ciclooxigenasa. Además, en el encéfalo, la inhibición de otra enzima, la COX-3, por parte del acetaminofeno, podría explicar el efecto antipirético de este último. Sin embargo, la COX-3 no se detecta fuera del SNC.

La actividad reductora de la fiebre en el ser humano es similar para el ácido acetilsalicílico y el acetaminofeno administrados por vía oral. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como el ibuprofeno e inhibidores específicos de COX-2, también son excelentes antipiréticos. El tratamiento prolongado con dosis altas de antipiréticos como el ácido acetilsalicílico o los NSAID usados en la artritis no reduce la temperatura central normal del organismo, por lo que parece que la PGE₂ no desempeña función alguna en la termorregulación normal.

Como antipiréticos eficaces, los glucocorticoides actúan en dos niveles. En primer lugar, y al igual que los inhibidores de la ciclooxigenasa, reducen la síntesis de PGE₂ al oponerse a la actividad de la fosfolipasa A₂ necesaria para la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular. En segundo lugar, bloquean la transcripción del mRNA de las citocinas pirógenas. Las escasas pruebas de experimentos indican que el ibuprofeno y los inhibidores de COX-2 disminuyen la producción de IL-6 inducida por IL-1 y pueden contribuir a la actividad antipirética de los NSAID.

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

Los objetivos del tratamiento de la fiebre consisten, en primer lugar, en bajar el punto de ajuste hipotalámico que ha aumentado y, en segundo, facilitar la pérdida de calor. La reducción de la fiebre con antipiréticos favorece el alivio de otros síntomas generales como la cefalea, las mialgias y las artralgias.

El ácido acetilsalicílico y los NSAID por vía oral reducen de manera eficaz la fiebre, pero pueden dañar las plaquetas y el tubo digestivo. Por tanto, se prefiere el acetaminofeno como antipirético. En los niños se debe utilizar el acetaminofeno o el ibuprofeno por vía oral porque el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de síndrome de Reye. Si el paciente no puede tomar antipiréticos orales, se pueden administrar preparados parenterales de NSAID y supositorios rectales de diversos antipiréticos.

Es muy conveniente el tratamiento de la fiebre en algunos pacientes. La fiebre aumenta la necesidad de oxígeno (es decir, por cada 1°C que se rebasen los 37°C, hay un aumento de 13% en el consumo de oxígeno) y puede agravar el estado de los pacientes con alteraciones preexistentes de la función cardiaca, pulmonar o del SNC. En los niños con antecedentes de convulsiones febriles o no febriles es necesario el tratamiento energético para reducir la fiebre. Sin embargo, no está claro lo que desencadena las convulsiones febriles y no existe ninguna correlación entre la elevación absoluta de la temperatura y el inicio de una convulsión febril en niños susceptibles.

En la hiperpirexia, el uso de mantas frías facilita la reducción de la temperatura; sin embargo, éstas no deben usarse sin antipiréticos orales. En aquellos pacientes con hiperpirexia por enfermedades o traumatismos del SNC (hemorragia del SNC), la reducción de la temperatura central mitiga los efectos nocivos que el aumento de la temperatura ejerce sobre el encéfalo.

Para una revisión del tratamiento de la hipertermia, véase el capítulo 479e.

CUADRO 23-1 Enfermedades autoinflamatorias características de la fiebre

Enfermedad de Still del adulto y juvenil
Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de hiper-IgD
Síndrome de Behçet
Síndrome de activación de macrófagos
Vasculitis urticarial normocomplementémica
Miositis por antisintetasa
Síndrome PAPA ^a
Síndrome de Blau
Artritis gotosa

^a Artritis piógena, piodermia gangrenosa y acné.

El paciente que presenta un cuadro febril agudo acompañado de un exantema (erupción) constituye muchas veces un problema diagnóstico para el médico. Sin embargo, las características de la erupción, junto con las del cuadro clínico, ayudan a llegar pronto al diagnóstico y permiten iniciar un tratamiento que salve la vida o tomar medidas esenciales para controlar la infección. **En el capítulo 25e se presentan imágenes representativas de muchos de los exantemas considerados en este capítulo.**

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre y exantemas

La anamnesis del paciente con fiebre y erupción deben contener: estado inmunitario, medicamentos tomados el mes anterior, antecedentes de ciertos viajes, vacunaciones, contactos con animales de compañía u otra clase, antecedentes de mordeduras de animales o picaduras de artrópodos, exposiciones dietéticas recientes, existencia de anomalías cardíacas, artefactos de prótesis, contacto con otras personas enfermas y exposición a las enfermedades de transmisión sexual. Asimismo, en los antecedentes deben registrarse el comienzo de la erupción, la dirección que sigue al extenderse y su velocidad de difusión.

Para que la exploración física sea completa, habrá que prestar mucha atención a la erupción, además de valorar y definir con precisión sus rasgos más sobresalientes. En primer lugar, resulta esencial establecer el *tipo* de lesión que la constituye. Las *máculas* son lesiones planas caracterizadas por una zona que cambia de color (p. ej., un eritema que palidece con la presión). Las *pápulas* son lesiones sólidas y elevadas <5 mm de diámetro; las *placas* son lesiones planas de superficie lisa (en meseta) que miden >5 mm y los *nódulos* son lesiones >5 mm de diámetro y de forma más redondeada. Las *ronchas* (*habones*) son pápulas o placas de color rosado pálido que, al extenderse, pueden hacerse anulares (en forma de anillo); las ronchas clásicas (no vasculíticas) son transitorias y sólo duran 24 h en una zona concreta. Las *vesículas* (<5 mm) y las *ampollas* (>5 mm) son lesiones elevadas y circunscritas de contenido líquido. Las *pústulas* son lesiones elevadas que contienen un exudado purulento; las enfermedades que causan erupciones vesiculosas, como la varicela y el herpes simple, pueden evolucionar hacia la formación de pústulas. La *púrpura no palpable* es una lesión plana debida a hemorragia de la piel; las lesiones purpúricas <3 mm se llaman *petequias*, y las que miden >3 mm, *equimosis*. La *púrpura palpable* consiste en lesiones elevadas originadas por inflamación de la pared vascular (vasculitis), con la consiguiente hemorragia. Una *úlcera* es un defecto de la piel que se extiende por lo menos hasta la capa superior de la dermis y una *escara* (mancha negra o *tâche noir*) es una lesión necrótica cubierta por una costra negra.

Otras características propias de las erupciones son su *morfología* (p. ej., anular, o en blanco), su *disposición* y su *distribución* (p. ej., central o periférica).

Para más detalles, véanse los capítulos 70, 72 y 147.

CLASIFICACIÓN DE LOS EXANTEMAS

En este capítulo se revisan los exantemas que son una manifestación de enfermedades generales, sin incluir las erupciones cutáneas circunscritas (como la celulitis o el impétigo), que también pueden asociarse con fiebre (cap. 156). Este capítulo no pretende ser exhaustivo, sino que cubre las enfermedades manifestadas por fiebre y exantema más importantes y más frecuentes. Las erupciones se clasifican aquí de acuerdo a la forma y distribución de las lesiones. Por razones prácticas, esta clasificación se establece a partir de las manifestaciones patológicas más típicas. Ahora bien, la forma puede variar conforme evoluciona la erupción, y las manifestaciones de las enfermedades que se vinculan con erupciones están sujetas a muchas variaciones (cap. 72). Por ejemplo, la erupción petequial clásica de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas ([RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*], cap. 211) puede consistir al principio en máculas eritematosas circunscritas en la periferia y que palidecen al comprimir las; sin embargo, hay veces en que esa erupción no afecta a las partes acras e incluso puede faltar por completo.

Las enfermedades que producen fiebre y erupciones se pueden clasificar según la clase de erupción en maculopapulosas de distribución central o periférica, exfoliativas confluentes, vesiculoampollares, urticarianas, nodulares, purpúricas, ulceradas o escaras. Las enfermedades se presentan conforme a estas categorías en el cuadro 24-1 y muchas se resaltan en el texto. Sin embargo, para obtener una descripción más detallada de cada enfermedad acompañada de erupciones, se refiere al lector al capítulo que aborda esa enfermedad específica. **(Los capítulos de referencia se citan en el texto y en el cuadro 24-1.)**

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS DE DISTRIBUCIÓN CENTRAL

Los exantemas del tronco son los más comunes. Los de sarampión se inician en la línea del nacimiento del pelo a los dos o tres días de instaurada la enfermedad y desciende hacia el tronco respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies (cap. 229). Comienza por lesiones eritematosas separadas, que confluyen al extenderse la erupción. Las manchas de Koplik (lesiones blanco-azuladas de 1 a 2 mm rodeadas de un halo eritematoso y situadas en la mucosa bucal) son patognomónicas del sarampión y se descubren por lo general en los dos primeros días de síntomas. No deben confundirse con las manchas de Fordyce (glándulas sebáceas ectópicas), que carecen de halo eritematoso y se observan en la boca de las personas sanas. Las manchas de Koplik pueden coincidir de manera parcial en el tiempo con el exantema del sarampión.

La *rubeola* también se extiende desde la línea del cabello hacia abajo, pero a diferencia del sarampión, su exantema tiende a desaparecer de las zonas inicialmente afectadas conforme se desplaza a otros sitios y puede ser pruriginoso (cap. 230e). En ocasiones aparecen manchas de Forchheimer (petequias en el paladar), pero no son específicas, ya que también se observan en la *mononucleosis infecciosa* (cap. 218) y en la *fiebre escarlatina* (cap. 173). En los adultos con rubeola son frecuentes las adenopatías retroauriculares y suboccipitales, como también la artritis. Hay que evitar el contacto de las embarazadas con las personas enfermas, puesto que la rubeola provoca malformaciones congénitas graves. Muchas cepas de *enterovirus* (cap. 228), sobre todo los virus ECHO y los coxsackievirus, producen trastornos inespecíficos de fiebre y erupciones que, a veces, se parecen a las de la rubeola y el sarampión. Tanto la *mononucleosis infecciosa* causada por virus de Epstein-Barr (cap. 218), como la *infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) (cap. 226) pueden provocar faringitis, linfadenopatías y un exantema maculopapuloso inespecífico.

El exantema del *eritema infeccioso* (quinta enfermedad), causado por el parvovirus humano B19, afecta sobre todo a niños de tres a 12 años de edad; se presenta después de remitir la fiebre como un eritema brillante en las mejillas ("mejillas abofeteadas") que palidece con la presión y que va acompañado de palidez peribucal (cap. 221). Al día siguiente, se inicia una erupción más difusa (con frecuencia pruriginosa) en el tronco y las extremidades que, luego, se convierte pronto en una erupción reticular con aspecto de encaje que aparece y desaparece (sobre todo con los cambios de temperatura) durante tres semanas. Los adultos con la quinta enfermedad suelen sufrir artritis y en las embarazadas puede ocasionar una hidropesía fetal.

El *exantema súbito* (roséola) se origina por el virus del herpes humano 6 y es más frecuente en niños <3 años de edad (cap. 219). Como en el eritema infeccioso, la erupción suele aparecer una vez desaparecida la fiebre y está formada por máculas y pápulas rosadas de 2 o 3 mm que rara vez confluyen, aparecen al principio en el tronco y a veces en las extremidades (respetando la cara), y se desvanecen al cabo de dos días.

Aunque las reacciones a fármacos se manifiestan de muchas maneras, como la urticaria, los *exantemas inducidos por fármacos* (cap. 74) son muy frecuentes y es difícil distinguirlos de los exantemas virales; las erupciones de origen farmacológico suelen ser más eritematosas y pruriginosas que los exantemas virales, pero estas diferencias no tienen mucho valor. El antecedente de haber tomado un medicamento nuevo y la ausencia de post-tracción pueden ayudar a distinguir entre un eritema farmacológico de la erupción de otro origen. Estas erupciones pueden durar hasta dos semanas después de interrumpir el fármaco nocivo. Algunos grupos de población están más predispuestos que otros a las erupciones por fármacos. Entre 50 y 60% de los pacientes infectados por el VIH presenta erupciones al tomar sulfamidas y 90% de los pacientes con mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr manifiesta erupciones al recibir ampicilina.

Se debe pensar en una *rickettsiosis* (cap. 211) en el paciente con una erupción maculopapulosa de distribución central. El contexto habitual del *tifus epidémico* (exantemático) es el de una guerra o una catástrofe natural, donde la población está expuesta a los piojos del cuerpo. En los ambientes urbanos donde proliferan los roedores es posible observar *tifus endémico* o *leptospirosis* (esta última causada por una espiroqueta) (cap. 208). Fuera

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones maculopapulosas de distribución central					
Meningococemia aguda	—	—	—	—	180
Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales (DRESS) (también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS) ^p	—	—	—	—	74
Sarampión (primera enfermedad)	Paramixovirus	Lesiones circunscritas que confluyen en forma de erupción y que se propagan de la línea de implantación del cabello hacia abajo, sin afectar palmas ni plantas; dura tres días o más y se observan manchas de Koplik	Individuos no inmunes	Tos, conjuntivitis, coriza, postración intensa	229
Rubeola (tercera enfermedad)	Togavirus	Se propaga desde la línea de implantación del cabello hacia abajo y desaparece conforme avanza; puntos de Forchheimer	Individuos no inmunes	Adenopatía, artritis	230e
Eritema infeccioso (quinta enfermedad)	Parvovirus humano B19	Aspecto de "mejillas abofeteadas" de color rojo vivo, seguido de una erupción reticular en entramado que aparece y desaparece en un lapso de tres semanas; en raras ocasiones aparece el síndrome papuloso-purpúrico de "guantes y calcetines" en manos y pies	Más común en niños de tres a 12 años; aparece en invierno y primavera (hemisferio septentrional)	Febrícula; artritis en adultos; después de que la fiebre muestra resolución surge erupción	221
Exantema súbito (roséola, sexta enfermedad)	Virus herpes humano 6	Erupción maculopapulosa difusa en tronco y cuello que muestra resolución en dos días	Por lo común afecta a niños <3 años	Surge erupción después de resolución de la fiebre; semejante al exantema Boston (virus ECHO 16); puede haber convulsiones febriles	219
Infección primaria por VIH	VIH	Máculas y pápulas difusas inespecíficas; pueden ser urticarianas; en algunos casos úlceras en la boca o los genitales	Personas infectadas recientemente por VIH	Faringitis, adenopatía y artralgias	226
Mononucleosis infecciosa	Virus de Epstein-Barr	Erupción maculopapulosa difusa (5% de los casos; 90% si se administra ampicilina); urticaria en algunos casos; edema periorbitario (50%); petequias en paladar (25%)	Adolescentes y adultos jóvenes	Hepatoesplenomegalia, faringitis, linfadenopatía cervical, linfocitosis atípica y anticuerpos heterófilos	218
Otros exantemas virales	Virus ECHO 2, 4, 9, 11, 16, 19 y 25; virus coxsackie A9, B1 y B5; etc.	Signos cutáneos amplios que se parecen a los de rubeola o sarampión	Afecta a los niños con mayor frecuencia que a los adultos	Síndromes virales inespecíficos	228
Erupción exantematosa farmacoinducida	Fármacos (antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos y otros)	Máculas y pápulas de color rojo vivo, intensamente pruriginosas, simétricas, en tronco y extremidades; pueden confluir	Aparece dos a tres días después de la exposición en personas con sensibilidad previa; si no, surge después de dos a tres semanas (pero puede hacerlo en cualquier momento incluso poco después de interrumpir el uso del fármaco)	Signos variables; fiebre y eosinofilia	74
Tifus epidémico	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Erupción maculopapulosa que aparece en axilas, se propaga al tronco y luego a extremidades; por lo común no afecta cara, palmas ni plantas; evoluciona de máculas que palidecen a una erupción confluyente con petequias; erupción evanescente en tifus recidivante (enfermedad de Brill-Zinsser)	Exposición a piojos del cuerpo; aparece tifus recidivante, incluso después de 30-50 años	Cefalea, mialgias; sin tratamiento la mortalidad es de 10-40%; el cuadro inicial es menos intenso en la forma recidivante	211
Tifus endémico (murino)	<i>Rickettsia typhi</i>	Erupción maculopapulosa que en general no afecta palmas ni plantas	Exposición a pulgas de ratas o gatos	Cefalea, mialgias	211
Tifus de la maleza	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Erupción maculosa difusa que comienza en el tronco; escara en el sitio de picadura del ácaro	Endémico en el Pacífico Sur, Australia, Asia; se transmite por ácaros	Cefalea, mialgias, adenopatía regional; mortalidad de hasta 30% sin tratamiento	211
Rickettsiosis maculadas	<i>Rickettsia conorii</i> (fiebre exantemática), <i>Rickettsia australis</i> (tipo de garrapata del norte de Queensland), <i>Rickettsia sibirica</i> (tifus de garrapata siberiana) y otros	La escara es frecuente en el sitio de picadura; erupción maculopapulosa (en raras ocasiones, vesiculosa y petequeal) en la porción proximal de extremidades, que se difunde al tronco y la cara	Exposición a garrapatas; <i>R. conorii</i> en zonas mediterráneas, India y África; <i>R. australis</i> en Australia; <i>R. sibirica</i> en Siberia y Mongolia	Cefalea, mialgias y adenopatía regional	211

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones maculopapulosas de distribución central					
Ehrlichiosis monocitotrópica humana ^c	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Erupción maculopapulosa (40% de los casos) que aparece en tronco y extremidades; puede ser petequiral	Transmitida por picadura de garrapata; más común en zonas del sureste, sur del oeste medio y zona mesoatlántica de Estados Unidos	Cefalea, mialgias y leucopenia	211
Leptospirosis	<i>Leptospira interrogans</i>	Erupción maculopapulosa; conjuntivitis; en algunos casos, hemorragia de escleróticas	Exposición a agua contaminada con orina de animales	Mialgias; meningitis aséptica; <i>forma fulminante</i> : fiebre icterohemorrágica (enfermedad de Weil)	208
Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i> (causa sola en Estados Unidos), <i>Borrelia afzelii</i> , <i>Borrelia garinii</i>	Pápula que se expande a una lesión anular eritematosa con una zona pálida central (eritema migratorio [EM]; diámetro promedio, 15 cm), a veces con anillo concéntrico y otras con un centro indurado o vesiculoso; en algunos casos hay múltiples lesiones EM secundarias	Picadura de la garrapata vectora <i>Ixodes</i>	Cefalea, mialgias, escalofríos, fotofobia de desarrollo agudo; afectación del SNC o del miocardio, artritis, semanas o meses después en algunos pacientes	210
Enfermedad exantemática vinculada con garrapatas del sur (STARI, enfermedad de Master)	Desconocido (quizá <i>Borrelia lonestari</i> u otras espiroquetas <i>Borrelia</i>)	Similar al eritema migratorio de la enfermedad de Lyme con varias diferencias, en especial: menor probabilidad de lesiones secundarias múltiples, las lesiones tienden a ser más pequeñas (diámetro promedio ~8 cm); es más probable la curación central	Mordedura de la garrapata vector <i>Amblyomma americanum</i> ; a menudo se encuentra en regiones en las que es infrecuente la enfermedad de Lyme, incluido el sur de Estados Unidos	Comparada con la enfermedad de Lyme: menos síntomas generales, es más probable que se recuerde la mordedura de la garrapata; ausencia de otras secuelas de la enfermedad de Lyme	210
Fiebre tifoidea	<i>Salmonella typhi</i>	Máculas y pápulas eritematosas transitorias que palidecen al tacto, de 2-4 mm por lo común en el tronco (color rosa)	Consumo de alimentos o agua contaminados (rara en Estados Unidos)	Dolor abdominal y diarrea variables; cefalea, mialgias y hepatoesplenomegalia	190
Dengue ^d	Virus de dengue (cuatro serotipos; flavivirus)	Erupción en la mitad de los casos; al principio hay rubicundez difusa; en un punto medio durante la enfermedad, comienzo de maculopápulas en el tronco y se difunden en sentido centrífugo, a extremidades y cara; prurito, hiperestesia en algunos casos; después de la defervescencia, petequias en las extremidades en algunos pacientes	Aparece en zonas de trópicos y subtropicales; transmitida por mosquitos	Cefalea, dolor musculoesquelético ("fiebre quebrantahuesos"); leucopenia, a veces fiebre bifásica	233
Sodoku	<i>Spirillum minus</i>	Escara en el sitio de la mordedura; después hay una erupción violácea o rojo pardusca irregular que afecta tronco y extremidades	Mordedura de rata; se observa sobre todo en Asia y es rara en Estados Unidos	Adenopatía regional; sin tratamiento, fiebres recidivantes	167e
Borreliosis (fiebre recidivante)	Especies de <i>Borrelia</i>	Erupción central al final del episodio febril; en algunos pacientes hay petequias	Exposición a garrapatas o piojos corporales	Fiebre recidivante, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia	209
Eritema marginado (fiebre reumática)	<i>Streptococcus</i> del grupo A	Pápulas anulares eritematosas y "placas" que surgen en la forma de lesiones policíclicas en "rachas" sobre el tronco y zona proximal de extremidades; en término de horas evolución y muestra resolución	Sujetos con fiebre reumática	Faringitis antes de que aparezcan poliartitis, carditis, nódulos subcutáneos y corea	381
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad autoinmunitaria	Eritema maculoso y papuloso a menudo en zonas expuestas a la luz solar; lesiones de lupus discoide (atrofia local, exfoliación, cambios pigmentosos); telangiectasia periungueal; eritema malar; la vasculitis a veces origina urticaria, púrpura palpable; erosiones en la boca en algunos casos	Más común en mujeres jóvenes o en etapa intermedia de la vida; las exacerbaciones son desencadenadas por la exposición a rayos solares	Artritis; afección de corazón, pulmones, riñones, sangre y vasos finos	378
Enfermedad de Still	Enfermedad autoinmunitaria	Pápulas eritematosas transitorias de 2 a 5 mm que en su punto máximo aparecen en fiebre o tronco, porción proximal de extremidades; las lesiones son evanescentes	En niños y adultos jóvenes	Fiebre alta en agujas, poliartitis, esplenomegalia, velocidad de eritrosedimentación >100 mm/h	398
Tripanosomosis africana	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> / <i>gambiense</i>	Exantema maculopapuloso eritematoso, en manchas o anular (trípánide); sobre todo en el tronco; prurito; el chancre en el sitio de picadura de la mosca tse-tsé puede preceder al exantema por varias semanas	Picadura de mosca tse-tsé en África oriental (<i>T. brucei rhodesiense</i>) u occidental (<i>T. brucei gambiense</i>)	Enfermedad hemolinfática seguida de meningoencefalitis; signo de Winterbottom (linfadenopatía cervical posterior) (<i>T. brucei gambiense</i>)	252
Faringitis arcanobacteriana	<i>Arcanobacterium</i> (<i>Corynebacterium</i>) <i>haemolyticum</i>	Erupción maculopapulosa eritematosa difusa que abarca tronco y porción proximal de extremidades; puede mostrar descamación	Niños y adultos jóvenes	Faringitis exudativa, linfadenopatía	175
Fiebre del Nilo occidental	Virus del Nilo occidental	Erupción maculopapular que afecta el tronco, extremidades y cabeza o cuello; exantema en 20-50% de los casos	Picadura de mosquito; raras veces transfusión u órgano transplantado	Cefalea, debilidad, malestar, mialgias, enfermedad invasiva neurológica (encefalitis, meningitis, parálisis flácida)	233

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Exantemas periféricos					
Meningococemia crónica; infección gonocócica diseminada; ^a infección por parvovirus B19 humano ^e	—	—	—	—	180, 181, 221
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	La erupción comienza en las muñecas y tobillos y se dispersa en sentido centrípeto; después aparece en palmas y plantas; evolución de máculas que palidecen a petequias	Garrapata vectora; distribución amplia pero es más frecuente en zonas del sureste y suroeste-centro de Estados Unidos	Cefalea, mialgias, dolor abdominal; sin tratamiento la mortalidad asciende a 40%	211
Sífilis secundaria	<i>Treponema pallidum</i>	Chancro primario coincidente en 10% de los casos; erupción papulosa exfoliativa bronceada, difusa pero notable en palmas y plantas; la erupción nunca es vesiculosa en adultos; condiloma plano, placas mucosas y alopecia en algunos casos	Transmisión sexual	Fiebre, síntomas generales	206
Fiebre chikungunya	Virus chikungunya	Erupción maculopapulosa; sobre todo en las extremidades superiores y cara, pero también puede aparecer en el tronco y extremidades inferiores	Picaduras de mosquito <i>Aedes aegypti</i> y <i>A. albopictus</i> , sobre todo en África y región del Océano Índico	Artralgias migratorias poliarticulares intensas, sobre todo en articulaciones pequeñas (p. ej., manos, muñecas, tobillos)	233
Exantema viral de manos, pies y boca	La causa más frecuente es el virus coxsackie A16	Vesículas y erosiones dolorosas en la boca; máculas de 0.25 cm en manos y pies con un borde eritematoso que evolucionan hasta la forma de vesículas dolorosas	Verano y otoño; sobre todo en niños <10 años; afecta a múltiples miembros de la familia	Fiebre transitoria	228
Eritema multiforme (EM)	Infección, fármacos, causas idiopáticas	Lesiones en tiro al blanco (eritema central rodeado de un área clara y otro borde de eritema) de hasta 2 cm; simétrica en rodillas, codos, palmas, plantas; diseminación centrípeta; papuloso, a veces vesicular; cuando es extenso y afecta mucosas, se llama <i>EM mayor</i>	Infección por virus herpes simple o <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; fármacos (p. ej., sulfa, difenilhidantoína, penicilina)	50% es <20 años de edad; la fiebre es más frecuente en la forma más grave, EM mayor, que puede confundirse con síndrome de Stevens Johnson (pero en el EM mayor no hay desprendimiento importante de piel)	— ^f
Fiebre por mordedura de rata (de Haverhill)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Erupción maculopapulosa en palmas, plantas y extremidades; tiende a ser más intensa en articulaciones; la erupción a veces se generaliza; puede ser purpúrica o mostrar descamación	Mordedura de rata, ingestión de alimento contaminado	Mialgias; artritis (50%); la fiebre muestra recidiva en algunos casos	167e
Endocarditis bacteriana	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> y otros	<i>Curso subagudo</i> : nódulos de Osler (nódulos rosa dolorosos en yemas de dedos de manos o pies); petequias en piel y mucosa; hemorragias en astilla. <i>Curso agudo</i> (<i>Staphylococcus aureus</i>): lesiones de Janeway (máculas eritematosas o hemorrágicas indoloras, por lo común en palmas y plantas)	Anomalías en válvulas cardíacas [estreptococos (p. ej., grupo estreptococo viridans)], consumo de drogas intravenosas	Soplo cardíaco de desarrollo reciente o cambiante	155
Eritemas exfoliativos concluyentes					
Escarlatina	<i>Streptococcus</i> de grupo A (exotoxinas pirógenas A, B, C)	Eritema difuso que puede palidecer y comienza en la cara y avanza a tronco y extremidades; palidez peribucal; al palpar la piel parece de "papel de lija"; intensificación del eritema lineal en pliegues cutáneos (líneas de Pastia); enantema de la lengua que en el comienzo es blanquecino y evoluciona a rojo "frambuesa"; descamación en la segunda semana	Afecta con mayor frecuencia a niños de dos a 10 años; suele surgir después de faringitis por estreptococo de grupo A	Fiebre, faringitis y cefalea	173
Enfermedad de Kawasaki	Causas idiopáticas	Erupción semejante a la de la escarlatina (escarlatiniforme) o eritema multiforme; grietas de labios, lengua de frambuesa; conjuntivitis, eritema de manos y pies; descamación en etapa ulterior de la enfermedad	Niños <8 años de edad	Adenopatía cervical, faringitis, inflamación de arterias coronarias	72, 385
Síndrome de choque tóxico por estreptococos	<i>Streptococcus</i> de grupo A (vinculado con la exotoxina A pirógena, B, o ambas, o algunos tipos M)	Si aparece, erupción a menudo de tipo escarlatiniforme	Surge a veces en el marco de infecciones graves por estreptococo del grupo A, como fascitis necrosante, bacteriemia o neumonía	Falla de múltiples órganos; hipotensión; tasa de mortalidad de 30%	173
Síndrome de choque tóxico por estafilococos	<i>S. aureus</i> (síndrome de choque tóxico por toxina 1, enterotoxina B o C)	Eritema difuso que abarca palmas; eritema notable en superficies mucosas; conjuntivitis; descamación a los siete a 10 días de la enfermedad	Colonización con <i>S. aureus</i> productor de toxina	Fiebre >39°C, hipotensión, disfunción de múltiples órganos	172

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Eritemas exfoliativos concluyentes					
Síndrome de piel escaldada por estafilococos	<i>S. aureus</i> , grupo fago II	Eritema difuso y doloroso al tacto, a menudo con ampollas y descamación; signo de Nikolsky	Colonización con <i>S. aureus</i> toxígeno; aparece en niños <10 años (llamada "enfermedad de Ritter" en recién nacidos) y en adultos con disfunción renal	Irritabilidad; secreciones nasales o en conjuntivas	172
Síndrome de eritrodermia exfoliativa	Psoriasis como trastorno primario, eccema, erupción medicamentosa, micosis fungoide	Eritema difuso (a menudo exfoliativo) intercalado con lesiones del problema primario	Suele afectar a adultos >50 años y es más común en varones	Fiebre, escalofríos (dificultad en la termorregulación); linfadenopatía	72, 74
DRESS (DIHS)	Anticonvulsivos aromáticos; otros fármacos, como sulfonamidas y minociclina	Erupción maculopapulosa (simula erupción farmacológica exantematosa) que a veces progresa a eritrodermia exfoliativa; edema intenso; sobre todo facial; puede haber pústulas	Sujetos con incapacidad genética para eliminar los óxidos arenos (anticonvulsivos), pacientes con capacidad lenta de <i>N</i> -acetilación (sulfonamidas)	Linfadenopatía, falla de múltiples órganos (sobre todo hepática), eosinofilia, linfocitos atípicos; simula septicemia	74
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Fármacos (80% de los casos); a menudo alopurinol, anticonvulsivos, antibióticos, infección, idiopático	Máculas eritematosas y purpúricas, a veces en tiro al blanco, o eritema difuso que progresa a ampollas, con desprendimiento y necrosis de toda la epidermis; signo de Nikolsky; afecta superficies mucosas; la TEN (>30% necrosis epidérmica) es la forma máxima; el SJS afecta <10% de epidermis; SJS/TEN superpuestos afectan 10-30% de la epidermis	Infrecuente en niños, más frecuente en sujetos con VIH, SLE, ciertos tipos HLA o con acetilación lenta	Deshidratación, septicemia a veces derivada de falta de integridad cutánea normal; mortalidad de hasta 30%	74
Erupciones vesiculoampolares o pustulosas					
Exantema viral de manos, pies y boca; ^a síndrome estafilocócico de "piel escaldada"; necrólisis epidérmica tóxica; ^b TEN; ^b DRESS ^b	—	—	—	—	— ^f
Varicela	Virus de varicela-zóster	Máculas (de 2-3 mm) que evolucionan hasta formar pápulas y después vesículas (a veces umbilicadas) o una base eritematosa ("gotas de rocío en el pétalo de una rosa"); pústulas que después forman costras; lesiones que aparecen en brotes y pueden abarcar piel cabelluda, boca y son muy pruriginosas	Suele afectar niños; 10% de los adultos son susceptibles; surge con mayor frecuencia a finales del invierno y en la primavera; la incidencia bajó 90% en Estados Unidos debido a la vacunación contra varicela	Malestar general; ataque leve en niños sanos; forma más intensa con complicaciones en adultos y niños inmunodeprimidos	217
Foliculitis por <i>Pseudomonas</i> (agua caliente de tinas)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Lesiones foliculares, papulosas, vesiculosas o pustulosas, pruriginosas y eritematosas que pueden abarcar axilas, glúteos, abdomen y en especial zonas cubiertas por trajes de baño; pueden manifestarse en la forma de nódulos muy sensibles aislados en superficies palmar o plantar (a este último cuadro se ha dado el nombre de "síndrome por <i>Pseudomonas</i> " en el pie)	Personas que se bañan en agua caliente de tinas y piscinas; aparece en brotes	Otalgia, ardor de ojos, de faringe o ambas zonas; puede estar ausente la fiebre; en general cede por sí sola	189
Viruela	Virus de viruela	Máculas rojas en lengua y paladar que evolucionan hasta la forma de pápulas y vesículas; las máculas en la piel evolucionan hasta generar pápulas y después vesículas y al final pústulas en el curso de una semana y luego hay costras de las lesiones; en el comienzo, las lesiones aparecen en la cara y se diseminan de modo centrífugo desde el tronco a las extremidades; difieren de la varicela en que: 1) las lesiones cutáneas en cualquier zona particular están en la misma fase del desarrollo y 2) se advierte una distribución notable de las lesiones en la cara y las extremidades (incluidas palmas y plantas)	Personas no inmunes expuestas al virus de la viruela	Pródromo que incluye fiebre, cefalea, dorsalgia y mialgias; vómito en la mitad de los pacientes	261e
Infección primaria por virus de herpes simple (HSV)	HSV	Eritema seguido rápidamente de las vesículas agrupadas características que evolucionan hasta formar pústulas; las lesiones dolorosas pueden ulcerarse, en particular en las mucosas; lesiones en el sitio de inoculación; más común la gingivostomatitis en caso de ataque por HSV-1 y lesiones en genitales en ataque por HSV-2; la enfermedad recidivante es menos intensa (el herpes labial no afecta la mucosa de la boca)	La infección primaria más frecuente en niños y adultos jóvenes es con HSV-1, y en adultos jóvenes sexualmente activos, con HSV-2; no hay fiebre en la infección recurrente	Linfadenopatía regional	216

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones vesiculoampollares o pustulosas					
Infección diseminada por virus herpes	Virus varicela zóster o HSV	Vesículas generalizadas que evolucionan a pústulas y ulceraciones; lesiones individuales parecidas a la varicela zóster y HSV. <i>Diseminación cutánea zóster</i> : >25 lesiones fuera del dermatoma afectado. <i>HSV</i> : lesiones mucocutáneas extensas, progresivas que pueden ocurrir en ausencia de diseminación, a veces se diseminan en piel eczematosa (eczema herpético); puede haber diseminación visceral de HSV con sólo enfermedad mucocutánea localizada; en la enfermedad neonatal localizada, las lesiones cutáneas ayudan al diagnóstico cuando existen, pero en una minoría sustancial de casos no hay erupciones	Pacientes inmunodeprimidos, eccema; recién nacidos	Daño visceral (p. ej., hígado, pulmones) en algunos casos; la enfermedad neonatal es muy grave	164, 216, 217
Rickettsiosis exantemática	<i>Rickettsia akari</i>	En el sitio de la picadura del ácaro surge una escara; erupción generalizada que abarca cara, tronco y extremidades; puede afectar palmas y plantas; <100 pápulas y placas (2-10 mm); las primeras lesiones terminan formando vesículas y evolucionan a la forma de pústulas	Se observa en grupos urbanos; transmitida por mordeduras de ratón	Cefaleas, mialgias, adenopatía regional, enfermedad leve	211
Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)	Fármacos (sobre todo anticonvulsivos o antibióticos); también viral	Diminutas pústulas estériles no foliculares, piel edematosa; comienza en la cara y en pliegues cutáneos, luego se generaliza	Aparece dos a 21 días después del inicio del fármaco, según si hubo sensibilización previa	Fiebre aguda, prurito, leucocitosis	74
Infección por <i>Vibrio vulnificus</i> diseminada	<i>V. vulnificus</i>	Las lesiones eritematosas evolucionan hasta la forma de ampollas hemorrágicas y después úlceras necróticas	Pacientes con cirrosis, diabetes, insuficiencia renal; exposición por ingestión de mariscos contaminados	Hipotensión; mortalidad de 50%	193
Ectima gangrenoso	<i>P. aeruginosa</i> , otros bacilos gramnegativos y hongos	La placa indurada evoluciona a la forma de ampolla hemorrágica o pústula que muestra esfacelo y con ella se forma una escara; hay una aureola eritematosa más común en axilas, ingles y regiones perianales	En general afecta a pacientes neutropénicos; se presenta en hasta 28% de individuos con bacteriemia por <i>Pseudomonas</i>	Signos clínicos de septicemia	189
Erupciones urticarianas					
Vasculitis urticariana	Enfermedad del suero, a menudo debida a infección (hepatitis B, enterovirus, parásitos), fármacos; enfermedad del tejido conjuntivo	Placas eritematosas, edematosas, urticarianas, pruríticas o con ardor; a diferencia de la urticaria, la duración de la lesión típica es >24 h (hasta cinco días) y falta de desaparición completa de la lesión con la compresión debido a hemorragia	Pacientes con enfermedad del suero (incluida hepatitis B), enfermedad del tejido conjuntivo	Fiebre variable; artralgias/artritis	385^f
Erupciones nodulares					
Infección diseminada	Hongos (p. ej., candidosis, histoplasmosis, criptococosis, esporotricosis, coccidioidomicosis); micobacterias	Nódulos subcutáneos (incluso de 3 cm); fluctuantes, y que drenan como signo común en caso de ataque por micobacterias; nódulos necróticos (en extremidades, regiones periorbitarias o nasales) como signo más frecuente con <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>	Hospedadores inmunodeprimidos (personas que han recibido médula ósea en trasplante; individuos sometidos a quimioterapia y sujetos infectados por VIH y alcohólicos)	Los signos varían con el microorganismo	— ^f
Eritema nudoso (paniculitis septal)	Infecciones (p. ej., las causadas por estreptococos, hongos, micobacterias o <i>Yersinia</i>); fármacos (como sulfas, penicilinas, anticonceptivos orales); sarcoidosis; causas idiopáticas	Grandes nódulos subcutáneos no ulcerados y violáceos; en extremo sensibles; por lo común en piernas, pero también en brazos	Más frecuentes en mujeres de 15-30 años	Artralgias (50%); los signos varían con el cuadro coexistente	— ^f
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda)	<i>Yersinia</i> ; infección de las vías respiratorias altas; enfermedad intestinal inflamatoria; embarazo; neoplasias malignas (casi siempre hematológicas); fármacos (G-CSF)	Nódulos edematosos dolorosos, rojos o azulosos que parecen vesículas; por lo común en cara, cuello, extremidades superiores; al aparecer en las extremidades inferiores pueden remedar el eritema nudoso	Más frecuentes en mujeres y en personas de 30-60 años; 20% de los casos se vinculan con neoplasias malignas (en este grupo afecta igual a varones y mujeres)	Cefalea, artralgias y leucocitosis	72

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones nodulares					
Angiomatosis bacilar	<i>Bartonella henselae</i> o <i>Bartonella quintana</i>	Muchas formas que incluyen nódulos eritematosos vasculares lisos; lesiones exofíticas friables; placas eritematosas (pueden estar secas y exfoliativas); nódulos subcutáneos (pueden ser eritematosos)	Sujetos inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con infección por VIH avanzada	Peliosis de hígado y bazo en algunos casos; las lesiones pueden afectar múltiples órganos; bacteriemia	197
Erupciones purpúricas					
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas; espirofilosis; endocarditis; ^g tífus epidémico; ^e dengue ^{d,e} infección por parvovirus B19 humano ^e	—	—	—	—	f
Meningococemia aguda	<i>Neisseria meningitidis</i>	En el comienzo surgen lesiones maculopapulosas de color rosa que evolucionan hasta formar petequias; estas últimas comienzan a ser numerosas y a veces se agrandan y forman vesículas; afección más común de tronco y extremidades; pueden aparecer en cara, manos, pies e incluir púrpura fulminante que refleja coagulación intravascular diseminada (véase más adelante)	Más frecuente en niños, en personas con asplenia o deficiencia terminal de componentes del complemento (C5-C8)	Hipotensión, meningitis (antecedida a veces por infección de vías respiratorias altas)	180
Púrpura fulminante	Coagulación intravascular diseminada grave	Grandes equimosis de formas irregulares y nítidas que evolucionan a ampollas hemorrágicas y después a lesiones necróticas oscuras	Personas con septicemia (en general, la causada por <i>N. meningitidis</i>); neoplasias malignas o traumatismos masivos; sujetos esplénicos con gran peligro de mostrar septicemia	Hipotensión	180, 325
Meningococemia crónica	<i>N. meningitidis</i>	Diversas erupciones recidivantes que incluyen maculopápulas rosas; nódulos (por lo común en extremidades inferiores); petequias (a veces en centros vesiculosos en evolución); zonas purpúricas con centros azul grisáceo pálidos	Sujetos con deficiencias de complemento	Fiebre, a veces intermitente; artritis, mialgias, cefalea	180
Infección gonocócica diseminada	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pápulas (1-5 mm) que en cuestión de uno a dos días evolucionan a la forma de pústulas hemorrágicas con centros necróticos grises; las ampollas hemorrágicas aparecen rara vez; las lesiones (por lo común menos de 40) están distribuidas en sentido periférico cerca de articulaciones (más comunes en extremidades superiores)	Personas sexualmente activas (más a menudo mujeres); algunos sujetos con deficiencia de complemento	Febrícula, tenosinovitis y artritis	181
Erupción petequial por enterovirus	Por lo común virus ECHO 9 o Cocksackie A9	Lesiones petequiales diseminadas (también pueden ser maculopapulosas, vesiculares o urticarianas)	A menudo aparece en brotes	Faringitis, cefalea; meningitis aséptica por virus echo 9	228
Fiebre hemorrágica viral	Arbovirus y arenavirus	Erupción petequial	Personas que han residido en zonas endémicas o han viajado a ellas, u otras formas de exposición a virus	Tríada de fiebre, estado de choque, hemorragia en mucosa o de tubo digestivo	233, 234
Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico-urémico	Diarrea sanguinolenta idiopática causada por bacterias productoras de toxina shiga (p. ej., <i>Escherichia coli</i> O157:H7), deficiencia de ADAMTS13 (separa el factor de Von Willebrand), fármacos (p. ej., quinina, quimioterapia, inmunosupresión)	Petequias	Personas con gastroenteritis por <i>E. coli</i> O157:H7 (en especial niños); quimioterapias antineoplásicas; infección por VIH; enfermedades autoinmunitarias; embarazadas o mujeres postparto	Fiebre (no siempre surge); anemia hemolítica microangiopática; trombocitopenia, disfunción de riñones y de sistema nervioso; los datos de estudios de coagulación son normales	72, 129, 140, 186, 191
Afección de vasos finos de la piel (vasculitis leucocitoclástica)	Infecciones (que incluyen las causadas por <i>Streptococcus</i> grupo A, hepatitis viral), fármacos, y causas idiopáticas	Lesiones purpúricas palpables en brotes en piernas u otras zonas inferiores; pueden tornarse vesiculosas o ulcerosas	Aparece en enfermedades de muy diversa índole y que incluyen enfermedades del tejido conjuntivo, crioglobulinemia, neoplasias malignas, púrpura de Henoch-Schönlein (HSP); más frecuente en niños	Fiebre (no siempre presente), malestar general, artralgias, mialgias; vasculitis sistémica en algunos casos; en HSP a menudo hay daño de riñones, articulares y vías gastrointestinales	72

(Continúa)

CUADRO 24-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantemas (Continuación)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones con úlceras, escaras, o ambas					
Tifus de la maleza; fiebres exantemáticas por <i>Rickettsia</i> ; fiebre por mordedura de ratas; ^a rickettsiosis exantemática, ectima gangrenoso ^b	—	—	—	—	—
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	Forma ulceroglandular; pápula dolorosa y eritematosa que evoluciona a la forma de úlcera dolorosa y necrótica con bordes elevados; en 35% de los casos, erupciones (maculopapulosas, vesiculopapulosas, acneiformes, urticarianas, eritema nudoso o eritema multiforme)	Exposición a garrapatas, insectos voladores hematófagos y animales infectados	Fiebre, cefalea, linfadenopatía	195
Carbunco	<i>Bacillus anthracis</i>	Pápula pruriginosa que se agranda y evoluciona hasta formar una úlcera indolora de 1 × 3 cm, rodeada de vesículas, y después se transforma en una escara central con edema; cicatriz residual	Exposición a animales o productos animales infectados u otra exposición a esporas del carbunco	Linfadenopatía, cefaleas	261e

^a Véase "Erupciones purpúricas". ^b Véase "Eritemas exfoliativos confluentes". ^c En la ehrlichiosis granulocitotrópica humana o anaplasmosis (causada por *Anaplasma phagocytophila*; más frecuente en las regiones del oeste medio y del noreste de Estados Unidos), es raro el exantema. ^d Véase en "Fiebre hemorrágica viral", en "erupciones purpúricas", la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue. ^e Véase "Erupciones maculopapulosas de distribución central". Véanse los capítulos sobre la etiología específica. ^f Véase "Erupciones periféricas". ^h Véase "Erupciones vesiculoampollares o pustulosas".

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulación intravascular diseminada; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; HLA, antígeno leucocítico humano.

de Estados Unidos, hay otras rickettsiosis que producen estados de fiebre exantemática y que hay que sospechar en los residentes de estos países o en las personas que viajan a las zonas endémicas. Del mismo modo, la *fiebre tifoidea*, una enfermedad distinta de las rickettsiosis y causada por *Salmonella typhi* (cap. 190), suele adquirirse al viajar fuera de Estados Unidos. En regiones tropicales y subtropicales del mundo (cap. 233) se observa el dengue, causado por un flavivirus transmitido por mosquitos.

Algunas erupciones maculopapulosas de distribución central poseen rasgos característicos. El eritema migratorio, o erupción de la *enfermedad de Lyme* (cap. 210), se manifiesta por placas anulares únicas o múltiples. Las lesiones no tratadas de eritema migratorio suelen desaparecer al cabo de un mes, pero a veces duran más de un año. La enfermedad exantemática vinculada con garrapatas del sur (STARI, *southern tick-associated rash illness*) (cap. 210) se manifiesta como un exantema parecido al eritema migratorio, pero es menos grave que la enfermedad de Lyme y a menudo ocurre en regiones en las que ésta no es endémica. El *eritema marginado* o erupción de la *fiebre reumática* aguda (cap. 381) se caracteriza normalmente por lesiones anulares transitorias que se extienden y cambian de lugar.

Las enfermedades vasculares del colágeno pueden producir fiebre y erupciones. Los pacientes con *lupus eritematoso sistémico* (cap. 378) suelen presentar una erupción eritematosa de bordes bien definidos, que se distribuye en forma de mariposa por las mejillas (eritema malar) además de otras muchas manifestaciones de la piel. La *enfermedad de Still* (cap. 398) se caracteriza por una erupción fugaz de color salmón ubicada en el tronco y la parte proximal de las extremidades y que coincide con los picos de fiebre.

EXANTEMAS PERIFÉRICOS

Estas erupciones se caracterizan por ser más intensas en la periferia del cuerpo o por comenzar en las partes periféricas (acras) antes de avanzar hacia el centro. En la RMSF (cap. 211) son esenciales el diagnóstico y el tratamiento oportuno, porque el pronóstico es grave si no se trata. Las lesiones, primero maculosas, se convierten en petequiales, comienzan por las muñecas y tobillos, se extienden hacia las partes centrales y sólo en fases tardías de la enfermedad se presentan en las palmas de las manos y las plantas de los pies. La erupción de la *sífilis secundaria* (cap. 206), que puede ser difusa pero más pronunciada en las palmas y las plantas, debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la pitiriasis rosada, sobre todo en pacientes con una vida sexual activa. La *fiebre chikungunya* (cap. 233), que se transmite por la picadura de un mosquito en África y la región del Océano Índico, se acompaña de una erupción maculopapulosa y artralgias intensas múltiples de pequeñas articulaciones. El *exantema viral de manos, pies y boca* (cap. 228), causada con frecuencia por el coxsackievirus A16, se distingue por las vesículas dolorosas ubicadas en boca y extremidades; se observan brotes epidémicos en el ámbito familiar. Las clásicas lesiones en blanco del *eritema multiforme* se distribuyen de forma simétrica en codos, rodillas, palmas, plantas y cara. En casos graves, dichas lesiones se diseminan de manera difusa y afectan superficies mucosas. Las lesiones pueden presentarse en las manos y los pies en la *endocarditis* (cap. 155).

EXANTEMAS EXFOLIATIVOS CONFLUENTES

Consisten en un eritema difuso, seguido por descamación. Las erupciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* del grupo A están mediadas por toxinas. La *escarlatina* (cap. 173) suele desarrollarse después de una faringitis; los pacientes tienen rubefacción facial, lengua en "frambuesa" y petequias marcadas en los pliegues del tronco (líneas de Pastia). La *enfermedad de Kawasaki* (caps. 72 y 385) se presenta en la población infantil, en la que causa grietas en los labios, lengua en frambuesa, conjuntivitis, adenopatías y, a veces, anomalías cardíacas. El *síndrome del choque tóxico estreptocócico* (cap. 173) se manifiesta por hipotensión arterial, falla de múltiples órganos y, a menudo, una infección grave por estreptococos del grupo A (p. ej., fascitis necrosante). El *síndrome del choque tóxico estafilocócico* (cap. 172) también produce hipotensión y falla de múltiples órganos pero, por lo general, sólo se demuestra una colonización por *S. aureus*, no una infección grave por dicho microorganismo. El *síndrome estafilocócico de la piel escaldada* (cap. 172) se presenta sobre todo en adultos inmunodeprimidos y en niños. Suele haber un eritema generalizado evidente durante la fase prodrómica de fiebre y malestar; es característica la hipersensibilidad profunda provocada con la presión sobre la piel. En la fase de descamación, es fácil conseguir que se formen ampollas cutáneas al ejercer una ligera presión lateral (signo de Nikolsky). En su variante leve, hay una erupción de tipo escarlatiniforme, pero el paciente no tiene lengua en frambuesa ni palidez peribucal. A diferencia del síndrome estafilocócico de la piel escaldada, en el que el plano de despegamiento se sitúa en la superficie epidérmica, en la *necrólisis epidérmica tóxica* (cap. 74), variante máxima del *síndrome de Stevens-Johnson*, el desprendimiento afecta a la totalidad de la epidermis, lo que hace que la enfermedad sea grave. El *síndrome de la eritrodermia exfoliativa* (caps. 72 y 74) es una reacción grave vinculada a una intoxicación general que se debe muchas veces a ecemas, psoriasis, micosis fungoide o a una reacción farmacológica. La reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) causada por antiepilépticos y antibióticos (cap. 74) al principio es similar a una reacción farmacológica exantemática, pero muchos pacientes evolucionan a eritrodermia exfoliativa; se acompaña de falla de múltiples órganos; la mortalidad relacionada es cercana al 10 por ciento.

ERUPCIONES VESICULOAMPOLLARES O PUSTULOSAS

La *varicela* (cap. 217) es una enfermedad muy contagiosa que suele presentarse en invierno o primavera. En cualquier momento y dentro de una misma región del cuerpo, las lesiones de la varicela se encuentran en distintos estadios evolutivos. En los hospedadores inmunodeprimidos, las vesículas de la varicela pueden carecer de la base eritematosa característica o mostrar un aspecto hemorrágico. Las lesiones de la foliculitis por *Pseudomonas* (cap. 189) también son pruriginosas y el aspecto inicial puede ser semejante al de la varicela. Sin embargo, dicha forma de foliculitis se desarrolla a menudo en forma de brotes después que la persona se baña con agua caliente en tinas o balnearios, y las lesiones surgen en regiones cubiertas por los trajes de baño (bañadores). Las lesiones de la *viruela* (cap. 261e) tam-

bién tienen aspecto similar a las de la varicela, pero todas están en la misma fase de evolución en una región particular. Las lesiones de la viruela se localizan preferentemente en la cara y las extremidades, en tanto que las de la varicela lo hacen más bien en el tronco. La *infección por virus de herpes simple* (cap. 216) se caracteriza por las típicas vesículas en grupos sobre una base eritematosa. La infección primaria de tipo herpético se acompaña de fiebre y efectos tóxicos, en tanto que la forma recurrente es menos intensa seguida de pústulas. La *rickettsiosis exantemática* (cap. 211) suele verse en el medio urbano y se caracteriza por vesículas seguidas de pústulas. Se puede distinguir de la varicela por la presencia de una escara en el sitio de la picadura del ácaro del ratón y la base de placa o pápula de cada vesícula. La *pustulosis exantemática generalizada aguda* (AGEP, *acute generalized eruptive pustulosis*) debe considerarse en personas con fiebre aguda y que toman fármacos nuevos, sobre todo anticonvulsivos o antibióticos (cap. 74). La infección diseminada por *Vibrio vulnificus* (cap. 193) o el *ectima gangrenoso* debido a *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 189) debe tenerse en cuenta en pacientes inmunodeprimidos con septicemia y ampollas hemorrágicas.

ERUPCIONES URTICARIANAS

Las personas que padecen la urticaria clásica ("ronchas") experimentan reacciones de hipersensibilidad que no van acompañadas de fiebre. Cuando hay fiebre, las erupciones urticarianas suelen deberse a *vasculitis urticariana* (cap. 385). A diferencia de las lesiones de la urticaria clásica, que duran más de 24 h, estas otras lesiones persisten de tres a cinco días. Sus causas incluyen la enfermedad del suero (inducida a menudo por fármacos como penicilina, sulfamidas, salicilatos o barbitúricos), enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren) e infecciones (p. ej., virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos). Las neoplasias malignas (en especial linfomas) también pueden causar fiebre y urticaria crónica (cap. 72).

ERUPCIONES NODULARES

En personas inmunodeprimidas, las lesiones nodulares suelen depender de una infección diseminada. Los pacientes con *candidosis* diseminada (a menudo por *Candida tropicalis*) pueden presentar la tríada de fiebre, mialgias y exantemas nodulares (cap. 240). Las lesiones de *criptococosis* diseminada (cap. 239) pueden imitar a las del molusco contagioso (cap. 220e). Cuando los nódulos se necrosan, debe sospecharse una *aspergilosis* (cap. 241) o una *mucormicosis* (cap. 242). El *eritema nudoso* se manifiesta por nódulos muy dolorosos en las extremidades inferiores. Debe pensarse en el *síndrome de Sweet* (cap. 72) en individuos con múltiples nódulos y placas, a menudo tan edematosos que adoptan el aspecto de vesículas o ampollas. El síndrome de Sweet puede desarrollarse en personas con infección, enfermedad intestinal inflamatoria o neoplasia maligna; también puede ser resultado de fármacos.

ERUPCIONES PURPÚRICAS

La *meningococemia aguda* (cap. 180) se manifiesta de manera clásica en los niños con una erupción petequeal, aunque las primeras lesiones pueden palidecer con la compresión o parecerse a las de la urticaria. La RMSF debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la meningococemia aguda; la *infección por virus ECHO 9* (cap. 228) también puede remedarla; los pacientes deben tratarse como si tuvieran una septicemia bacteriana, ya que resulta imposible diferenciar con oportunidad estos padecimientos. Las grandes zonas equimóticas de la *púrpura fulminante* (caps. 180 y 325) reflejan una grave coagulación intravascular diseminada que puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. Las lesiones de la *meningococemia crónica* (cap. 180) pueden adoptar diversos aspectos, entre ellos el petequeal. En las piernas pueden desarrollarse nódulos purpúricos similares a los del eritema nudoso, aunque sin su intensa sensibilidad. Las lesiones de la *gonococemia diseminada* (cap. 181) son pústulas hemorrágicas peculiares, escasas y cuantificables, ubicadas por lo general cerca de las articulaciones. Las lesiones de la meningococemia crónica y las de la gonococemia pueden ser indistinguibles en cuanto a su aspecto y distribución. En los pacientes con antecedentes de un viaje compatible y una erupción petequeal hay que pensar en la *fiebre hemorrágica viral* (caps. 233 y 234). La *púrpura trombocitopénica trombótica* (caps. 72, 129 y 140) y el *síndrome hemolítico-urémico* (caps. 140, 186 y 191) se relacionan muy de cerca y constituyen causas no infecciosas de fiebre y petequias. La *vasculitis cutánea de vaso pequeño* (*vasculitis leucocitoclástica*) se manifiesta como púrpura palpable y obedece a múltiples causas (cap. 72).

ERUPCIONES CON ÚLCERAS O ESCARAS

La presencia de una úlcera o una escara en el contexto de una erupción más amplia puede ser importante para el diagnóstico. La presencia de una escara puede indicar el diagnóstico de *tifus de la maleza* o *rickettsiosis exantemática* (cap. 211) en el ambiente apropiado. En otras enfermedades (p. ej., el carbunco; cap. 261e) la úlcera o la escara puede ser la única manifestación cutánea.

25e Atlas de exantemas relacionados con fiebre

Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Debido a la enorme amplitud del diagnóstico diferencial, la presentación de un paciente con fiebre y exantema constituye un desafío diagnóstico difícil, incluso para el médico más astuto y experimentado. El estrechamiento rápido del diagnóstico diferencial mediante la pronta identificación de las características clave de un exantema puede derivar en el tratamiento apropiado y, a veces, que salva la vida. Este atlas tiene imágenes de alta calidad de diversos exantemas de causa infecciosa, los cuales a menudo se acompañan de fiebre.

26 Fiebre de origen desconocido

Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer

DEFINICIÓN

Los médicos a menudo se refieren a cualquier enfermedad febril sin una causa evidente inicial como *fiebre de origen desconocido* (FUO, *fever of unknown origin*). La mayoría de las enfermedades febriles se resuelve antes de hacer el diagnóstico o desarrollan características distintivas que conducen a un diagnóstico. El término FUO debe reservarse para aquellas enfermedades febriles prolongadas sin una etiología establecida a pesar de la valoración intensiva y pruebas diagnósticas. Este capítulo se enfoca en la FUO típica del paciente adulto.

En un principio, la FUO fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como una enfermedad con duración mayor de tres semanas con fiebre $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) en dos ocasiones y diagnóstico incierto a pesar de una semana de valoración intrahospitalaria. Hoy en día, la mayoría de los pacientes con FUO se hospitaliza si sus condiciones clínicas lo ameritan, pero no sólo para estudio diagnóstico; así, el requerimiento de la valoración intrahospitalaria se eliminó de la definición. Otra modificación a la definición de FUO fue la exclusión de pacientes inmunodeprimidos cuyo estudio amerita una estrategia diagnóstica y terapéutica del todo distinta. Para la comparación óptima de pacientes con FUO en distintas áreas geográficas, se propuso cambiar el criterio cuantitativo (diagnóstico desconocido después de una semana de valoración) a un criterio cualitativo que requiere la realización de una lista específica de investigaciones. Por consiguiente, la FUO se define como:

1. Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) al menos en dos ocasiones.
2. Duración ≥ 3 semanas de la enfermedad.
3. Sin compromiso inmunitario conocido.
4. Diagnóstico que permanece incierto después de la anamnesis minuciosa, exploración física y las siguientes pruebas obligadas: medición de velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y proteína C reactiva; conteo plaquetario; conteo de leucocitos con diferencial; cuantificación de hemoglobina, electrolitos, creatinina, proteína total, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, deshidrogenasa láctica, creatina cinasa, ferritina, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide; electroforesis de proteínas; análisis urinario; hemocultivos ($n = 3$); urocultivo; radiografía torácica; ecografía abdominal, y prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La variedad de causas de la fiebre de origen desconocido ha evolucionado con el tiempo debido a los cambios en el espectro de enfermedades que causan FUO, el uso diseminado de antibióticos y la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas. Por ejemplo, el porcentaje de casos originados por abscesos intraabdominales y tumores ha disminuido por la detección oportuna mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y ecografía. Además, la endocarditis infecciosa es una causa menos

CUADRO 26-1 Etiología de la fiebre de origen desconocido (FUO) en los últimos 20 años: datos de grandes estudios de FUO

Primer autor (país, año de publicación)	Núm. de pacientes (período de inclusión)	Porcentaje de casos por la causa señalada				
		Infecciones	Enfermedades inflamatorias no infecciosas	Neoplasias	Diversos	Desconocido
Países occidentales						
De Kleijn <i>et al.</i> (Países Bajos, 1997)	167 (1992-1994)	26	24	13	8	30
Vanderschueren <i>et al.</i> (Bélgica, 2003)	185 (1990-1999)	11	18	10	8	53
Zenone <i>et al.</i> (Francia, 2006)	144 (1999-2005)	23	26	10	15	26
Bleeker-Rovers (Países Bajos, 2007)	73 (2003-2005)	16	22	7	4	51
Mansueto <i>et al.</i> (Italia, 2008)	91 (1991-2002)	32	12	14	10	32
Efstathiou <i>et al.</i> (Grecia, 2010)	112 (2001-2007)	30	33	11	5	21
Total	772	22	23	11	9	36
Otras regiones geográficas						
Tabak <i>et al.</i> (Turquía, 2003)	117 (1984-2001)	34	29	19	4	14
Saltoglu <i>et al.</i> (Turquía, 2004)	87 (1994-2002)	59	18	14	2	7
Ergonul <i>et al.</i> (Turquía, 2005)	80 (1993-1999)	52	16	18	3	11
Chin <i>et al.</i> (Taiwán, 2006)	94 (2001-2002)	57	7	9	9	18
Colpan <i>et al.</i> (Turquía, 2007)	71 (2001-2004)	45	27	14	6	9
Hu <i>et al.</i> (China, 2008)	142 (2002-2003)	36	32	13	5	14
Kucukardali <i>et al.</i> (Turquía, 2008)	154 (2003-2004)	34	31	14	5	16
Ali-Eldin <i>et al.</i> (Egipto, 2011)	93 (2009-2010)	42	15	30	0	12
Total	838	43	23	16	4	13

frecuente porque las técnicas de hemocultivo y ecocardiografía han mejorado. Por el contrario, algunos diagnósticos, como la infección aguda por VIH, se desconocían hace 40 años.



El **cuadro 26-1** resume los datos de varios estudios grandes sobre FUO realizados en los últimos 20 años. En general, la infección causa 20 a 25% de los casos de FUO en países occidentales; le siguen en frecuencia las neoplasias y enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID, *noninfectious inflammatory diseases*), que incluyen “enfermedades de la colágena o reumáticas”, síndromes por vasculitis y trastornos granulomatosos. En áreas geográficas no occidentales, las infecciones son una causa mucho más frecuente de FUO (43 frente a 22%), mientras que las proporciones de casos debidos a NIID y neoplasias fueron similares. Hasta 50% de los casos causados por infecciones en pacientes con FUO fuera de países occidentales se debe a tuberculosis, que es una causa menos frecuente en Estados Unidos y Europa occidental. Es probable que el número de pacientes con FUO diagnosticados con NIID no disminuya en el futuro próximo, ya que en estas enfermedades la fiebre puede preceder por meses a las manifestaciones más típicas o la evidencia serológica. Además, muchas NIID sólo pueden diagnosticarse después de observación prolongada y exclusión de otras enfermedades.

En países occidentales, el porcentaje de casos no diagnosticados de FUO aumentó en los estudios más recientes. Un factor importante que contribuye a una tasa de falla diagnóstica en apariencia elevada es que por lo general, el diagnóstico se establece antes que pasen tres semanas, ya que los pacientes con fiebre tienden a buscar atención médica pronto y se dispone de mejores técnicas diagnósticas, como CT e imágenes por resonancia

magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Por tanto, sólo los casos más difíciles de diagnosticar cumplen todavía los criterios de FUO. Además, en la actualidad la mayoría de los pacientes con FUO sin diagnóstico evolucionan bien, por lo que puede usarse una estrategia menos agresiva en los pacientes en condiciones clínicas estables una vez que se descartan en medida razonable las enfermedades con consecuencias terapéuticas o diagnósticas inmediatas. Este factor puede ser muy relevante para personas con fiebre recurrente que permanecen asintomáticas entre los episodios febriles. En sujetos con fiebre recurrente (definida como episodios repetidos de fiebre intercalados con intervalos afebriles de al menos dos semanas y remisión aparente de la enfermedad subyacente), la probabilidad de llegar a un diagnóstico etiológico es <50 por ciento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la FUO es amplio, pero es importante recordar que por lo general, la FUO representa un cuadro atípico de una enfermedad bastante frecuente, y no una enfermedad muy rara. El **cuadro 26-2** presenta las generalidades de las causas posibles de FUO. Los diagnósticos de enfermedades infecciosas más frecuentes son formas atípicas de endocarditis, diverticulitis, osteomielitis vertebral y tuberculosis extrapulmonar. La fiebre Q y la enfermedad de Whipple son bastante raras, pero siempre deben tenerse en mente como causa de FUO, ya que los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos. La prueba serológica para fiebre Q, causada por exposición a animales o productos animales, debe realizarse cuando el sujeto viva en un área rural o tenga antecedente de valvulopatía

CUADRO 26-2 Todas las causas publicadas de FUO^a

Infecciones	
Bacterianas, inespecíficas	Absceso abdominal, anexitis, granuloma apical, apendicitis, colangitis, colecistitis, diverticulitis, endocarditis, endometritis, absceso epidural, catéter vascular infectado, prótesis articular infectada, artritis infecciosa, mionecrosis infecciosa, absceso intracraneal, absceso hepático, absceso pulmonar, malacoplaquia, mastoiditis, mediastinitis, aneurisma micótico, osteomielitis, enfermedad pélvica inflamatoria, prostatitis, pielonefritis, pifilebitis, absceso renal, flebitis séptica, sinusitis, espondilodiscitis, infección urinaria xantogranuloma
Bacterianas, específicas	Actinomicosis, infección micobacteriana atípica, bartonelosis, brucelosis, infección por <i>Campylobacter</i> , infección por <i>Chlamydia pneumoniae</i> , meningococemia crónica, ehrliquiosis, gonococemia, legionelosis, leptospirosis, listeriosis, fiebre recurrente transmitida por piojos (<i>Borrelia recurrentis</i>), enfermedad de Lyme, leioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>), infección por <i>Mycoplasma</i> , nocardiosis, psitacosis, fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>), rickettsiosis, infección por <i>Spirillum minor</i> , o infección por <i>Streptobacillus moniliformis</i> , sífilis, fiebre recurrente transmitida por garrapata (<i>Borrelia duttonii</i>), tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea y otras salmonelosis, enfermedad de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>), yersiniosis
Micóticas	Aspergilosis, blastomicosis, candidosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, infección por <i>Malassezia furfur</i> , paracoccidioidomicosis, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , esporotricosis, cigomicosis
Parasitarias	Amibiasis, babesiosis, equinococosis, faciolosis, paludismo, esquistosomosis, estrongiloidosis, toxocariosis, toxoplasmosis, triquinelosis, tripanosomosis, leishmaniosis visceral
Virales	Fiebre por garrapata de Colorado, infección por coxsackievirus, infección por citomegalovirus, dengue, infección por virus Epstein-Barr, infección por hantavirus, hepatitis (A, B, C, D, E), herpes simple, infección por VIH, infección por virus herpes humano 6, infección por parvovirus, infección por virus de Nilo occidental
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	
Enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas	Espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia, dermatomiositis, síndrome de Felty, gota, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis, pseudogota, artritis reactiva, policondritis recidivante, fiebre reumática, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Vasculitis	Vasculitis alérgica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis de células gigantes/polimialgia reumática, granulomatosis con poliangeítis, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nudosa, arteritis de Takayasu, vasculitis urticarial
Enfermedades granulomatosas	Hepatitis granulomatosa idiopática, sarcoidosis
Síndromes autoinflamatorios	Enfermedad de Still con inicio en el adulto, síndrome de Blau, CAPS ^b (síndromes periódicos relacionados con criopirina), enfermedad de Crohn, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor para interleucina-1), fiebre mediterránea familiar, síndrome hemofagocítico, síndrome por hiper-IgD (HIDS, también conocido como deficiencia de mevalonato cinasa), artritis idiopática juvenil, síndrome PAPA (artritis estéril piógena, piodermia gangrenosa y acné), síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis), pericarditis idiopática recurrente, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteomielitis), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódico relacionado con el receptor para factor de necrosis tumoral)
Neoplasias	
Neoplasias malignas hematológicas	Amiloidosis, linfoma angioinmunoblástico, enfermedad de Castleman, enfermedad de Hodgkin, síndrome hipereosinófilico, leucemia, granulomatosis linfomatoide, histiocitosis maligna, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, linfoma no Hodgkin, plasmacitoma, mastocitosis sistémica, crisis oclusiva vascular en la drepanocitosis
Tumores sólidos	La mayoría de los tumores sólidos y metástasis pueden causar fiebre. Los causantes de FUO más frecuentes son los carcinomas mamario, colónico, hepatocelular, pulmonar, pancreático y de células renales
Tumores benignos	Angiomiolipoma, hemangioma cavernoso del hígado, craneofaringioma, necrosis de tumor dermoide en síndrome de Gardner
Diversas	
	ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), insuficiencia suprarrenal, aneurismas, conducto torácico anómalo, disección aórtica, fístula aórtico-enteral, meningitis aséptica (síndrome de Mollaret), mixoma auricular, ingestión de levadura de cerveza, enfermedad de Caroli, embolia de colesterol, cirrosis, estado epiléptico parcial complejo, neutropenia cíclica, fiebre farmacológica, enfermedad de Erdheim-Chester, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad de Fabry, enfermedad facticia, pulmón de tragafuego, fiebre fraudulenta, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hamman-Rich (neumonía intersticial aguda), encefalopatía de Hashimoto, hematoma, neumonitis por hipersensibilidad, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalámico, hidrocefalia idiopática con presión normal, pseudotumor inflamatorio, enfermedad de Kikuchi, dermatosis lineal por IgA, fibromatosis mesentérica, fiebre por vapores metálicos, alergia a la proteína de leche, distrofia miotónica, osteítis no bacteriana, síndrome tóxico por polvo orgánico, paniculitis, POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, cambios cutáneos), fiebre por vapores de polímero, síndrome posterior a lesión cardíaca, cirrosis biliar primaria, hiperparatiroidismo primario, embolia pulmonar, piodermia gangrenosa, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Rosai-Dorfman, mesenteritis esclerosante, embolización de sílica, tiroiditis subaguda (de De Quervain), síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), trombosis, nefritis tubulointersticial y síndrome de uveítis (TINU), colitis ulcerativa
Trastornos en la termorregulación	
Central	Tumor cerebral, apoplejía, encefalitis, disfunción hipotalámica
Periférico	Displasia ectodérmica anhidrótica, hipertermia inducida por el ejercicio, hipertiroidismo, feocromocitoma

^a Este cuadro incluye todas las causas de FUO que se han descrito en la bibliografía. ^b CAPS incluye el síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA, también conocido como enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal o NOMID), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y síndrome de Muckle-Wells.

cardíaca, un aneurisma aórtico o una prótesis vascular. En pacientes con síntomas inexplicables referidos al sistema nervioso central (SNC), tubo digestivo o articulaciones, debe realizarse la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para *Tropheryma whipplei*. El viaje o residencia previa en países tropicales o en el suroeste americano obligan a considerar enfermedades infecciosas como paludismo, leishmaniosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis. La fiebre con signos

de endocarditis y hemocultivos negativos representa un problema particular. La endocarditis con hemocultivo negativo puede deberse a bacterias difíciles de cultivar, como las bacterias con variantes nutricionales, organismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. paraphrophilus*, *Aggregatibacter* spp. [*actinomycetemcomitans*, *aphrophilus*], *Cardiobacterium* spp. [*hominis*, *valvarum*], *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*, tratadas más adelante), *Coxiella burnetii* (como se indicó antes), *T. whipplei* y *Bar-*

tonella spp. La endocarditis caquética es una enfermedad trombótica estéril que ocurre como fenómeno paraneoplásico, sobre todo en presencia de adenocarcinomas. La endocarditis estéril también se observa en el contexto del lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido.

De las NIID, la vasculitis de vasos grandes, polimialgia reumática, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar y enfermedad de Still con inicio en el adulto son diagnósticos bastante frecuentes en pacientes con FUO. Los síndromes autoinflamatorios hereditarios son muy raros y casi siempre se observan en pacientes jóvenes. El síndrome de Schnitzler, que puede desarrollarse a cualquier edad, es infrecuente, pero a menudo puede diagnosticarse con facilidad en un paciente con FUO que presenta urticaria, dolor óseo y gammapatía monoclonal.

Aunque la mayoría de los tumores pueden manifestarse con fiebre, el linfoma maligno es por mucho el diagnóstico neoplásico más frecuente de la FUO. A veces, la fiebre precede a la linfadenopatía detectable en la exploración física.

Aparte de la fiebre causada por fármacos y la hipertermia inducida por el ejercicio, ninguna de las causas diversas de fiebre es muy frecuente en los pacientes con FUO. Todos los fármacos pueden causar fiebre, incluso ésta puede presentarse después del uso prolongado. La *fiebre inducida por fármacos*, incluida la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, fig. 25e-49), a menudo se acompaña de eosinofilia y linfadenopatía, la cual puede ser extensa. Las causas más frecuentes de fiebre por fármacos son alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, difenilhidantoinato, sulfasalazina, furosemida, antimicrobianos (en particular sulfonamidas, minociclina, vancomicina, lactámicos β e isoniazida), algunos fármacos cardiovasculares (p. ej., quinidina) y algunos antirretrovirales (p. ej., nevirapina). La *hipertermia inducida por ejercicio* (cap. 479e) se caracteriza por elevación de la temperatura corporal relacionada con el ejercicio moderado a extenuante de media hora a varias horas de duración, sin incremento en la concentración de CRP o ESR; por lo general, estos pacientes sudan durante el aumento de temperatura. La *fiebre simulada* (fiebre causada de manera artificial por el paciente, por ejemplo por inyección IV de agua contaminada) debe considerarse en todos los casos, pero es más frecuente entre mujeres jóvenes que trabajan en la atención a la salud. En la *fiebre fraudulenta*, el sujeto está normotérmico, pero manipula el termómetro. Las mediciones simultáneas en distintos sitios del cuerpo (recto, oído, boca) permite detectar con facilidad este diagnóstico. Otro indicio sobre la fiebre fraudulenta es la disociación entre la frecuencia del pulso y la temperatura.

Estudios previos sobre FUO mostraron que un diagnóstico es más probable en ancianos que en personas más jóvenes. En muchos casos, la FUO en ancianos es una manifestación atípica de una enfermedad frecuente, y entre las más frecuentes están la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática. La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más frecuente en pacientes geriátricos con FUO, ocurre mucho más a menudo que en enfermos más jóvenes. Como muchas de estas enfermedades son tratables, vale la pena buscar la causa de la fiebre en pacientes ancianos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre de origen desconocido

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PRIMERA ETAPA

La *figura 26-1* muestra un esquema estructurado para los pacientes con FUO. El paso más importante en el estudio diagnóstico es buscar indicios con potencial diagnóstico (PDC, *potentially diagnostic clues*) mediante la anamnesis completa y repetida, exploración física y las investigaciones obligadas mencionadas antes. Los PDC se definen como signos y síntomas de localización y anomalías que pueden señalar un diagnóstico. Aunque los PDC a menudo son engañosos, sólo con su ayuda puede hacerse una lista concisa de diagnósticos probables. La anamnesis debe incluir información sobre el patrón de la fiebre (continua o recurrente) y su duración, antecedentes médicos, consumo de fármacos presente y reciente, antecedentes familiares y sexuales, país de origen, viaje reciente y remoto, exposiciones ambientales inusuales vinculadas con viajes o pasatiempos y contacto con animales. Debe realizarse una exploración física completa, con atención especial de los ojos, ganglios linfáticos, arterias temporales, hígado, bazo, sitios de cirugía previa, superficie cutánea completa y mucosas. Antes de iniciar más pruebas diagnósticas, debe suspenderse el tratamiento antibiótico y glucocorticoide, que puede ocultar muchas enfermedades. Por ejemplo, los hemocultivos y otros tipos de cultivos no son confiables cuando las muestras se obtienen

durante el tratamiento antibiótico, y el tamaño de los ganglios linfáticos crecidos casi siempre se reduce durante el tratamiento glucocorticoide, sin importar la causa de la linfadenopatía. A pesar del alto número de ecografías positivas falsas y la sensibilidad relativamente baja de las radiografías torácicas, la práctica de estas pruebas sencillas y económicas se mantiene como obligatoria en todos los pacientes con FUO para separar los casos causados por enfermedades de fácil diagnóstico de las que no lo son. Es preferible la ecografía abdominal a la CT abdominal, como prueba obligada debido a su bajo costo, falta de exposición a la radiación y ausencia de efectos secundarios.

Son raras las ocasiones en que las pruebas bioquímicas (aparte de los análisis obligados necesarios para clasificar la fiebre del paciente como FUO) conducen de manera directa a un diagnóstico definitivo en ausencia de PDC. El rendimiento diagnóstico de la serología inmunitaria, aparte de la incluida en las pruebas obligatorias, es relativamente bajo. Lo más frecuente es que estos análisis tengan resultados positivos falsos, en lugar de positivos verdaderos y tienen poca utilidad sin PDC que apunten a trastornos inmunitarios específicos. Debido a la ausencia de síntomas específicos en muchos pacientes y el costo relativamente bajo de la prueba, la investigación de crioglobulinas parece ser una herramienta de detección valiosa en pacientes con FUO.

Deben cultivarse múltiples muestras sanguíneas en el laboratorio por el tiempo suficiente para permitir el crecimiento de organismos de cultivo difícil, como los del grupo HACEK. Es indispensable informar al laboratorio sobre la intención de buscar microorganismos inusuales. Deben usarse medios especializados cuando la anamnesis sugiera organismos infrecuentes, como *Histoplasma* o *Legionella*. La realización de más de tres hemocultivos o más de un urocultivo es inútil en pacientes con FUO si no existen PDC (p. ej., sospecha elevada de endocarditis). La repetición de los cultivos de sangre u orina sólo tiene utilidad cuando las muestras previas se obtuvieron durante el tratamiento antibiótico o en la semana siguiente a su suspensión. La FUO con cefalea obliga al examen microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar microorganismos incluidos el virus herpes simple (HSV), en particular HSV-2, *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*. En la tuberculosis del SNC, el LCR casi siempre tiene concentraciones altas de proteína y bajas de glucosa, con pleocitosis mononuclear. La concentración de proteína en LCR varía de 100 a 500 mg/100 mL en la mayoría de los pacientes, la de glucosa es <45 mg/100 mL en 80% de los casos y el conteo celular usual en el LCR está entre 100 y 500 células/ μ L.

La serología microbiológica no debe incluirse en el estudio diagnóstico de pacientes sin PDC para infecciones específicas. Se incluye una TST en las pruebas obligatorias, pero puede tener resultados negativos falsos en pacientes con tuberculosis miliar, desnutrición o inmunosupresión. Aunque la prueba de liberación de interferón γ se modifica menos con la vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin o por infección con micobacterias no tuberculosas, su sensibilidad es similar a la de la TST; un resultado negativo en la TST o en la prueba de liberación de interferón γ no descarta el diagnóstico de tuberculosis. La tuberculosis miliar es muy difícil de diagnosticar. La enfermedad granulomatosa en el hígado o las muestras de biopsia de médula ósea siempre deben llevar a considerar (o reconsiderar) este diagnóstico. Si se sospecha tuberculosis miliar, la biopsia hepática para frotis ácido-rrésistente, cultivo y PCR quizá tenga todavía el mejor rendimiento diagnóstico. Sin embargo, pueden considerarse las biopsias de médula ósea, ganglios linfáticos u otros órganos afectados.

El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía, radiografía sinusal, examen radiográfico o endoscópico del tubo digestivo y broncoscopia es muy bajo en ausencia de PDC. Por tanto, estas pruebas no deben usarse como procedimientos de detección.

Después de identificar todos los PDC recuperados de la anamnesis, la exploración física y las pruebas obligatorias, debe hacerse una lista limitada de los diagnósticos más probables. Como la mayoría de las investigaciones sólo son útiles en pacientes con PDC para los diagnósticos que se buscan, los procedimientos diagnósticos adicionales deben limitarse a investigaciones específicas enfocadas en confirmar o descartar enfermedades de la lista. En la FUO hay muchos y diversos indicadores diagnósticos, pero pueden pasar inadvertidos en la exploración inicial, a menudo sólo se detectan luego de un examen muy cuidadoso realizado después. En ausencia de PDC, la anamnesis y la exploración física deben repetirse con regularidad. Uno de los primeros pasos debe ser descartar la fiebre simulada y la fraudulenta, sobre

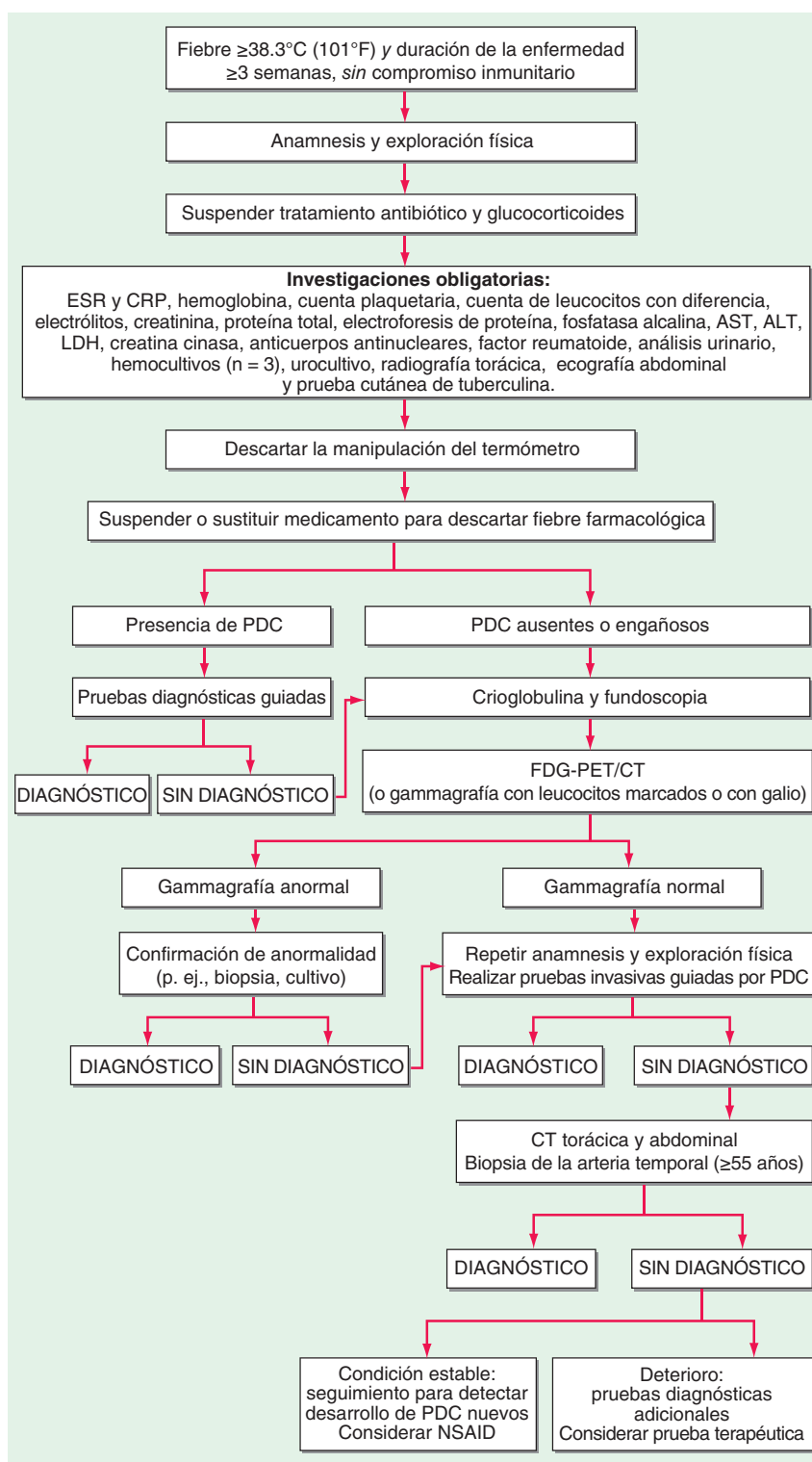


FIGURA 26-1. Valoración estructurada de pacientes con FUO. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritrosedimentación; FDG-PET/CT, tomografía por emisión de positrones de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía computarizada de dosis baja; LDH, deshidrogenasa láctica; PDC, indicios con potencial diagnóstico (todos los signos, síntomas y anomalías localizados que pueden señalar a un diagnóstico); NSAID, antiinflamatorio no esteroideo.

todo en pacientes sin signos de inflamación en las pruebas de laboratorio. Todos los medicamentos, incluidos los que no requieren prescripción y los suplementos dietéticos, deben suspenderse al principio de la valoración para descartar la fiebre farmacológica. Si la fiebre persiste más de 72 h después de suspender el fármaco sospechoso, es improbable que sea la causa. En pacientes sin PDC o sólo con PDC engañosos, la fundoscopia a cargo de un oftalmólogo puede ser útil en la etapa inicial del estudio diagnóstico. Cuando las pruebas diagnósticas de la primera etapa no conducen a un diagnóstico, debe practicarse una gammagrafía, sobre todo si la ESR o la CRP están elevadas.

Fiebre recurrente En pacientes con fiebre recurrente, el estudio diagnóstico debe consistir en una anamnesis minuciosa, exploración física y pruebas obligatorias. La búsqueda de PDC debe dirigirse a indicios que concuerden con síndromes recurrentes conocidos (**cuadro 26-3**). Debe pedirse a los sujetos que regresen durante un episodio febril para repetir la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio durante la fase sintomática. Las pruebas diagnósticas adicionales, como la gammagrafía (véase más adelante), sólo deben realizarse durante un episodio febril porque es probable que las anomalías no existan entre los episodios. En pacientes con fiebre recurrente por más de dos

CUADRO 26-3 Todas las causas publicadas de fiebre recurrente^a

Infecciones	
Bacterianas, inespecíficas	Granuloma apical, diverticulitis, prostatitis, bacteriemia recurrente causada por neoplasia colónica o infección focal persistente, celulitis recurrente, colangitis o colecistitis recurrente, neumonía recurrente, sinusitis recurrente, infección urinaria recurrente
Bacterianas, específicas	Bartonelosis, brucelosis, gonococemia crónica, meningococemia crónica, fiebre recurrente transmitida por piojos (<i>Borrelia recurrentis</i>), melioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>), fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>), salmonelosis, infección por <i>Spirillum minor</i> , infección por <i>Streptobacillum moniliformis</i> , sífilis, fiebre recurrente transmitida por garrapatas (<i>Borrelia duttoni</i>), tularemia, enfermedad de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>), yersiniosis
Micóticas	Coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
Parasitarias	Babesiosis, paludismo, toxoplasmosis, tripanosomosis, leishmaniosis visceral
Virales	Infección por citomegalovirus, infección por virus Epstein-Barr, herpes simple
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	
Enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas	Espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia, gota, polimiositis, pseudogota, artritis reactiva, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico
Vasculitis	Síndrome de Churg-Strauss, vasculitis de células gigantes/polimialgia reumática, vasculitis por hipersensibilidad, poliarteritis nudosa, vasculitis urticarial
Enfermedades granulomatosas	Hepatitis granulomatosa idiopática, sarcoidosis
Síndromes autoinflamatorios	Enfermedad de Still con inicio en el adulto, síndrome de Blau, CAPS ^b (síndromes periódicos relacionados con criopirina), enfermedad de Crohn, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor para interleucina-1), fiebre mediterránea familiar, síndrome hemofagocítico, síndrome por hiper-IgD (HIDS, también conocido como deficiencia de mevalonato cinasa), artritis idiopática juvenil, síndrome PAPA (artritis estéril piógena, piodermia gangrenosa y acné), síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis), pericarditis idiopática recurrente, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteomielitis), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódico relacionado con el receptor para factor de necrosis tumoral)
Neoplasias	
	Linfoma angioinmunoblástico, enfermedad de Castleman, carcinoma colónico, craneofaringioma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis maligna, mesotelioma
Diversas	
	Insuficiencia suprarrenal, fístula aórtico-enteral, meningitis aséptica (síndrome de Mollaret), mixoma auricular, ingestión de levadura de cerveza, embolia de colesterol, neutropenia cíclica, fiebre farmacológica, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad de Fabry, enfermedad facticia, fiebre fraudulenta, enfermedad de Gaucher, neumonitis por hipersensibilidad, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalámico, pseudotumor inflamatorio, fiebre por vapores metálicos, alergia a la proteína de leche, fiebre por vapores de polímero, embolia pulmonar, mesenteritis esclerosante
Trastornos en la termorregulación	
Central	Disfunción hipotalámica
Periférico	Displasia ectodérmica anhidrótica, hipertermia inducida por el ejercicio, feocromocitoma

^a Este cuadro incluye todas las causas de fiebre recurrente descritas en la bibliografía. ^b CAPS incluye el síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA, también conocido como enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal o NOMID), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y síndrome de Muckle-Wells.

años, es muy improbable que la fiebre se deba a una infección o tumor maligno. Deben considerarse pruebas diagnósticas adicionales relacionadas con éstos sólo cuando haya PDC de infecciones, síndromes por vasculitis o neoplasias malignas, o cuando la condición clínica del paciente se deteriore.

Gammagrafía La gammagrafía es un método no invasivo que permite delinear focos en todas partes del cuerpo generados por los cambios funcionales de los tejidos. Este procedimiento tiene una función importante en el diagnóstico de pacientes con FOU en la práctica clínica. Los métodos gammagráficos convencionales usados en la práctica clínica son la gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga y gammagrafía con leucocitos marcados con ¹¹¹In- o ^{99mTc}. Las infecciones y los procesos inflamatorios focales también pueden detectarse con varias técnicas radiográficas, como CT, MRI y ecografía. Sin embargo, por la falta de cambios patológicos sustanciales en la fase inicial, los focos infecciosos e inflamatorios no pueden detectarse en ese momento. Además, es crucial distinguir entre lesiones infecciosas e inflamatorias agudas y los cambios residuales debidos a los procesos de curación o cirugía. Por último, la CT y la MRI siempre aportan información sólo de una parte del cuerpo, mientras que la gammagrafía permite obtener una imagen del cuerpo completo. Tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa.

La PET (positron emission tomography) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) se ha convertido en un procedimiento imagenológico establecido en la FOU. La FDG se acumula en tejidos con una tasa elevada de glucólisis, lo que no sólo ocurre en células malignas, sino también en

leucocitos activados, lo que permite obtener imágenes de procesos inflamatorios agudos y crónicos. La captación normal puede ocultar focos patológicos en el cerebro, corazón, intestino, riñones y vejiga. En pacientes con fiebre, la captación en la médula ósea a menudo aumenta de manera inespecífica por la activación de citocinas, lo cual incrementa los transportadores de glucosa en las células medulares. En comparación con la gammagrafía convencional, la FDG-PET ofrece las ventajas de mayor resolución, mejor sensibilidad en infecciones leves crónicas y un alto grado de exactitud en el esqueleto central. Además, la captación vascular de FDG aumenta en pacientes con vasculitis. Los mecanismos que inducen la captación de FDG no permiten distinguir entre la infección, inflamación estéril y neoplasia maligna. Sin embargo, como todos estos trastornos son causa de FOU, la FDG-PET puede usarse para guiar las pruebas diagnósticas adicionales (p. ej., biopsias dirigidas) que podrían conducir al diagnóstico final. La mejor resolución anatómica mediante la integración directa con CT (FDG-PET/CT) ha mejorado aún más la exactitud de esta modalidad.

Las tasas generales de utilidad en el diagnóstico final de FOU son de 40% para la FDG-PET y 54% para FDG-PET/CT. En un estudio, FDG-PET nunca ayudó al diagnóstico de la FOU en pacientes con cifras normales de CRP y ESR. En dos estudios prospectivos de pacientes con FOU, la FDG-PET fue mejor que la gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga, con rendimiento diagnóstico similar o superior, y los resultados se tenían en horas, en lugar de días. En un estudio, la sensibilidad de FDG-PET fue mayor que la de la gammagrafía con ¹¹¹In-granulocitos (86 frente a 20%) en pacientes con FOU.

Aunque las técnicas gammagráficas no aportan de manera directa un diagnóstico definitivo, a menudo identifican la localización anatómica de un proceso metabólico particular y con la ayuda de otras técnicas, como la biopsia o el cultivo, facilitan el diagnóstico y tratamiento oportunos. La captación patológica de FDG se erradica en poco tiempo con glucocorticoides en muchas enfermedades, como la vasculitis y el linfoma; por tanto, el uso de glucocorticoides debe suspenderse o posponerse hasta después de la FDG-PET. Los resultados informados en la bibliografía y las ventajas ofrecidas por la FDG-PET indican que las técnicas gammagráficas convencionales deben sustituirse por FDG-PET/CT en la investigación de pacientes con FOU en instituciones que cuentan con esta técnica. La FDG-PET/CT es un procedimiento relativamente costoso con disponibilidad limitada todavía, en comparación con la CT o la gammagrafía convencional. No obstante, la FDG-PET/CT puede ser rentable en el estudio diagnóstico de la FOU si se usa en una etapa inicial, ayuda a establecer un diagnóstico oportuno, lo que reduce días de hospitalización con propósito diagnóstico y elimina pruebas innecesarias e inútiles.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN UNA ETAPA MÁS AVANZADA

En algunos casos es adecuado hacer pruebas más invasivas. Las anomalías detectadas con la gammagrafía a menudo deben confirmarse con examen patológico y cultivo de muestras de biopsia o ambos métodos. Si se descubre linfadenopatía, es necesaria la biopsia de ganglios linfáticos, incluso si los ganglios afectados son de difícil acceso. En caso de lesiones cutáneas, debe realizarse una biopsia de piel. En un estudio se realizaron escisión pulmonar en cuña, examen histológico de una amígdala extirpada y biopsia del peritoneo en vista de los PDC o resultados anormales en la FDG-PET, y se obtuvo un diagnóstico.

Si no se llega a un diagnóstico a pesar de la gammagrafía y los exámenes histológicos o cultivos indicados por los PDC, deben considerarse las pruebas diagnósticas de detección de segunda etapa (fig. 26-1). En tres estudios, el rendimiento diagnóstico de la CT torácica y abdominal de detección en pacientes con FOU fue ~20%. La especificidad de la CT torácica fue ~80%, pero la de la CT abdominal varió entre 63 y 80%. A pesar de la especificidad relativamente baja de la CT abdominal y el escaso valor adicional probable de la CT torácica después de una FDG-PET normal, las CT torácica y abdominal pueden usarse como procedimientos de detección en una etapa posterior del protocolo diagnóstico por su naturaleza no invasiva y su elevada sensibilidad. La aspiración de médula ósea pocas veces es útil en ausencia de PDC para trastornos medulares. Con la adición de FDG-PET, que es muy sensible para detectar el linfoma, carcinoma y osteomielitis, el valor de la biopsia de la médula ósea como procedimiento de detección se reduce todavía más. Varios estudios mostraron una elevada prevalencia de arteritis de células gigantes entre los pacientes con FOU, con tasas de hasta 17% entre los ancianos. La arteritis de células gigantes a menudo afecta arterias grandes y casi siempre puede diagnosticarse con FDG-PET. Sin embargo, todavía se recomienda la biopsia de la arteria temporal para pacientes ≥55 años de edad en una etapa avanzada del protocolo diagnóstico: la FDG-PET no será útil en la vasculitis limitada a las arterias temporales por el pequeño diámetro de estos vasos y los altos niveles de captación de FDG en el cerebro que los cubre. Antes, a menudo se practicaban biopsias hepáticas como procedimiento de detección en pacientes con FOU. En dos estudios recientes, la biopsia hepática como parte de un protocolo diagnóstico en una etapa avanzada sólo tuvo utilidad en un paciente. Además, los resultados anormales de las pruebas de función hepática no son predictivos de una biopsia hepática diagnóstica en la FOU. La biopsia hepática es un procedimiento invasivo que conlleva la posibilidad de complicaciones, incluso la muerte. Por tanto, no debe usarse con fines de detección en pacientes con FOU, salvo en los que tienen PDC para enfermedad hepática.

En pacientes con fiebre inexplicable después de todos los procedimientos mencionados, el último paso del estudio diagnóstico, que sólo tiene un rendimiento diagnóstico marginal, tiene un precio alto extraordinario en términos de costo y de molestia para el paciente. Se recomienda repetir la anamnesis y exploración física minuciosas, y la revisión de los resultados de laboratorio e imágenes (incluidas las de otros hospitales). El retraso diagnóstico a menudo se debe a la falta de identificación de los PDC en la información disponible. En estos

pacientes con FOU persistente es probable que sea mejor esperar el desarrollo de nuevos PDC que solicitar más investigaciones de detección. Sólo si la condición del paciente se deteriora sin proporcionar PDC nuevos, debe realizarse un estudio diagnóstico adicional.

TRATAMIENTO FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Las pruebas terapéuticas empíricas con antibióticos, glucocorticoides o fármacos antituberculosos deben evitarse en la FOU, salvo cuando el paciente se deteriora con rapidez después que las pruebas diagnósticas mencionadas no aportaron un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y ANTITUBERCULOSO

El tratamiento antibiótico o antituberculoso puede disminuir de manera irrevocable la capacidad para cultivar bacterias o micobacterias de difícil cultivo. Sin embargo, la inestabilidad hemodinámica o la neutropenia son buenos indicadores para el tratamiento antibiótico empírico. Si la TST es positiva o si existe una enfermedad granulomatosa con anergia y la sarcoidosis parece improbable, debe iniciarse una prueba terapéutica para tuberculosis. Puede ser muy difícil obtener un diagnóstico rápido, sobre todo en la tuberculosis miliar. Si la fiebre no responde después de seis semanas de tratamiento antituberculoso empírico, debe considerarse otro diagnóstico.

COLQUICINA, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y GLUCOCORTICOIDES

La colquicina es muy efectiva para evitar ataques de fiebre mediterránea familiar, pero no siempre es efectiva una vez que un ataque está en proceso. Cuando se sospecha fiebre mediterránea familiar, la respuesta a la colquicina no es una herramienta diagnóstica del todo confiable en la fase aguda, pero la mayoría de los pacientes tiene mejorías notables con la colquicina en la frecuencia y la gravedad de los episodios febriles subsiguientes en semanas o meses. Si la fiebre persiste y el origen aún se desconoce después de completar las investigaciones de la fase avanzada, el tratamiento de apoyo con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) puede ser útil. La respuesta de la enfermedad de Still del adulto a los NSAID es drástica en algunos casos. Los efectos de los glucocorticoides en la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática también son impresionantes. Sin embargo, las pruebas terapéuticas empíricas iniciales con glucocorticoides disminuyen la probabilidad de llegar a un diagnóstico para el cual podría haber un tratamiento más específico y a veces salvador de la vida, como el linfoma maligno. La capacidad de los NSAID y los glucocorticoides para ocultar la fiebre al tiempo que permiten la diseminación infecciosa dicta que su uso debe evitarse, a menos que se descarten enfermedades infecciosas y linfoma maligno, y que la enfermedad inflamatoria sea probable, con capacidad para debilitar o poner en peligro al paciente.

ANAKINRA

La interleucina (IL) 1 es una citocina clave en la inflamación local y sistémica, así como en la respuesta febril. La disponibilidad de compuestos específicos dirigidos contra IL-1 reveló la función fisiopatológica de la inflamación mediada por IL-1 en una lista cada vez mayor de enfermedades. Anakinra, una forma recombinante del antagonista natural del receptor para IL-1 (IL-1Ra), bloquea la actividad de IL-1 α e IL-1 β . Este compuesto es muy efectivo en el tratamiento de muchos síndromes autoinflamatorios, como la fiebre familiar del Mediterráneo, síndrome periódico relacionado con criopirina, síndrome periódico relacionado con el receptor para el factor de necrosis tumoral, síndrome de hiper-IgD y síndrome de Schnitzler. Hay una lista creciente de trastornos inflamatorios crónicos en los que la disminución de la actividad de IL-1 puede ser muy efectiva. Puede considerarse una prueba terapéutica con anakinra en pacientes con FOU sin diagnóstico después de las pruebas diagnósticas de etapa avanzada. Aunque la mayoría de los trastornos inflamatorios crónicos sin una causa conocida puede controlarse con glucocorticoides, la monoterapia con bloqueador de IL-1 permite un mejor control sin los efectos secundarios metabólicos, inmunitarios y gastrointestinales de los glucocorticoides.

Las tasas de mortalidad relacionada con FUO han disminuido de manera constante en las últimas décadas. La mayoría de los casos de fiebre se debe a enfermedades tratables y el riesgo de muerte vinculado con la FUO depende de la enfermedad subyacente, por supuesto. En un estudio del grupo de los autores (cuadro 26-1), ninguno de los 37 pacientes con FUO sin diagnóstico murió durante un período de seguimiento de al menos seis meses; cuatro de 36 sujetos con diagnóstico murieron durante el seguimiento a causa de infección ($n = 1$) o neoplasia maligna ($n = 3$). Otros es-

tudios también demostraron que el cáncer causa la mayoría de las muertes relacionadas con FUO. El linfoma no Hodgkin se acompaña de una tasa de mortalidad alta desproporcionada. En la FUO no maligna, la tasa de mortalidad es muy baja. El resultado favorable en los pacientes sin diagnóstico confirma que las enfermedades ocultas potencialmente letales son muy inusuales y que rara vez se necesita tratamiento empírico con antibióticos, antituberculosos o glucocorticoides en pacientes estables. En regiones con menos recursos, las enfermedades infecciosas se mantienen como una causa sustancial de FUO y es posible que los resultados sean distintos.

SECCIÓN 3 DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

27 Síncope

Roy Freeman

El síncope es la pérdida de conciencia transitoria y autolimitada causada por la insuficiencia global aguda de flujo sanguíneo cerebral. El inicio es rápido, la duración corta y la recuperación espontánea y completa. Es necesario distinguir el síncope de otras causas de pérdida transitoria de la conciencia; éstas incluyen convulsiones, isquemia vertebrobasilar, hipoxemia e hipoglucemia. Es frecuente un pródromo de síncope (*presíncope*), aunque la pérdida de la conciencia puede ocurrir sin síntomas de advertencia. Los síntomas prodrómicos típicos incluyen mareo, sensación de desmayo, debilidad, fatiga y trastornos visuales y auditivos. Las causas del síncope pueden dividirse en tres categorías generales: 1) síncope mediado por mecanismos neurales (también llamado *síncope reflejo* o *vasovagal*); 2) hipotensión ortostática, y 3) síncope cardiaco.

El síncope de causas neurales comprende un grupo heterogéneo de trastornos funcionales caracterizado por un cambio transitorio en los reflejos que mantienen la homeostasis cardiovascular. Se producen vasodilatación episódica (o pérdida del tono vasoconstrictor) y bradicardia en combinaciones variables, lo cual origina una falla temporal en el control de la presión sanguínea. En contraste, en pacientes con hipotensión ortostática debida a insuficiencia autonómica, estos reflejos homeostáticos cardiovasculares presentan un trastorno crónico. El síncope cardiaco quizá se genere por arritmias o cardiopatías estructurales que causan un descenso del gasto cardiaco. Las manifestaciones clínicas, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las intervenciones terapéuticas y los pronósticos difieren mucho entre las tres causas.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El síncope es una causa frecuente de consulta, genera cerca de 3% de todas las visitas a la sala de urgencias y 1% de todas las hospitalizaciones. El costo anual por hospitalizaciones relacionadas con síncope en Estados Unidos es cercano a 2 400 millones de dólares estadounidenses. El síncope tiene una incidencia acumulada en una vida completa de hasta 35% en la población general. La incidencia máxima en los jóvenes ocurre entre los 10 y los 30 años de edad, con una mediana del pico alrededor de los 15 años. Los mecanismos neurológicos son la causa del síncope en casi todos estos casos. En las personas de edad avanzada, se observa un incremento marcado en la incidencia de síncope después de los 70 años de edad.

En estudios poblacionales, el síncope de origen neurológico es la variedad más frecuente. La incidencia es un poco más alta en mujeres. En sujetos jóvenes a menudo existe un antecedente familiar en parientes de primer grado. La enfermedad cardiovascular por anomalías estructurales o arritmias es la siguiente causa más habitual en la mayoría de las series, sobre todo en las salas de urgencias y en pacientes de edad avanzada. Asimismo, la prevalencia de la hipotensión ortostática se eleva con la edad por la disminución en la capacidad de respuesta de los barorreflexos, la distensibilidad cardiaca disminuida y la atenuación del reflejo vestibulo-simpático a causa del envejecimiento. En los ancianos, la hipotensión ortostática es mucho más frecuente en personas residentes de instituciones (54 a 68%) que en quienes permanecen en la comunidad (6%), una observación que tal vez se explique por la prevalencia de trastornos neurológi-

CUADRO 27-1 Características de alto riesgo que son indicación de hospitalización o valoración intensiva del síncope

Dolor torácico que sugiera isquemia coronaria
Manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Valvulopatía moderada o grave
Cardiopatía estructural moderada o grave
Manifestaciones electrocardiográficas de isquemia
Antecedente de arritmias ventriculares
Intervalo QT prolongado (>500 ms)
Bloqueo senoauricular repetitivo o pausas sinusales
Bradicardia sinusal persistente
Bloqueo bifascicular o trifascicular, o retraso en la conducción intraventricular con duración de QRS ≥ 120 ms
Fibrilación auricular
Taquicardia ventricular no sostenida
Antecedente familiar de muerte súbita
Síndromes de preexcitación
Patrón de Brugada en el ECG
Palpitaciones al momento del síncope
Síncope en reposo o durante el ejercicio

cos predisponentes, alteraciones fisiológicas y uso de fármacos vasoactivos entre los residentes de instituciones.

En general, el pronóstico después de un solo episodio de síncope en todos los grupos de edad es benigno. En particular, el síncope no cardiaco e inexplicable en jóvenes tiene un excelente pronóstico; la esperanza de vida no se modifica. En contraste, el síncope causado por un trastorno cardiaco, ya sea cardiopatía estructural o arritmia primaria, se acompaña de un mayor riesgo de muerte súbita y mortalidad por otras causas. De igual manera, la tasa de mortalidad aumenta entre personas con síncope consecutivo a hipotensión ortostática relacionada con la edad y los padecimientos concomitantes (cuadro 27-1).

FISIOPATOLOGÍA

La postura vertical impone un estrés fisiológico especial a los seres humanos; aunque no todos, los episodios de síncope tienen lugar durante la posición de pie. La bipedestación produce estancamiento de 500 a 1 000 mL de sangre en las extremidades inferiores y la circulación esplácnica. Hay un descenso en el retorno venoso al corazón y se reduce el llenado ventricular, lo cual disminuye el gasto cardiaco y la presión sanguínea. Estos cambios hemodinámicos inducen una respuesta refleja compensadora que se inicia en los barorreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico; el resultado es el incremento de las señales simpáticas y el decremento de la actividad nerviosa vagal (fig. 27-1). El reflejo aumenta la re-

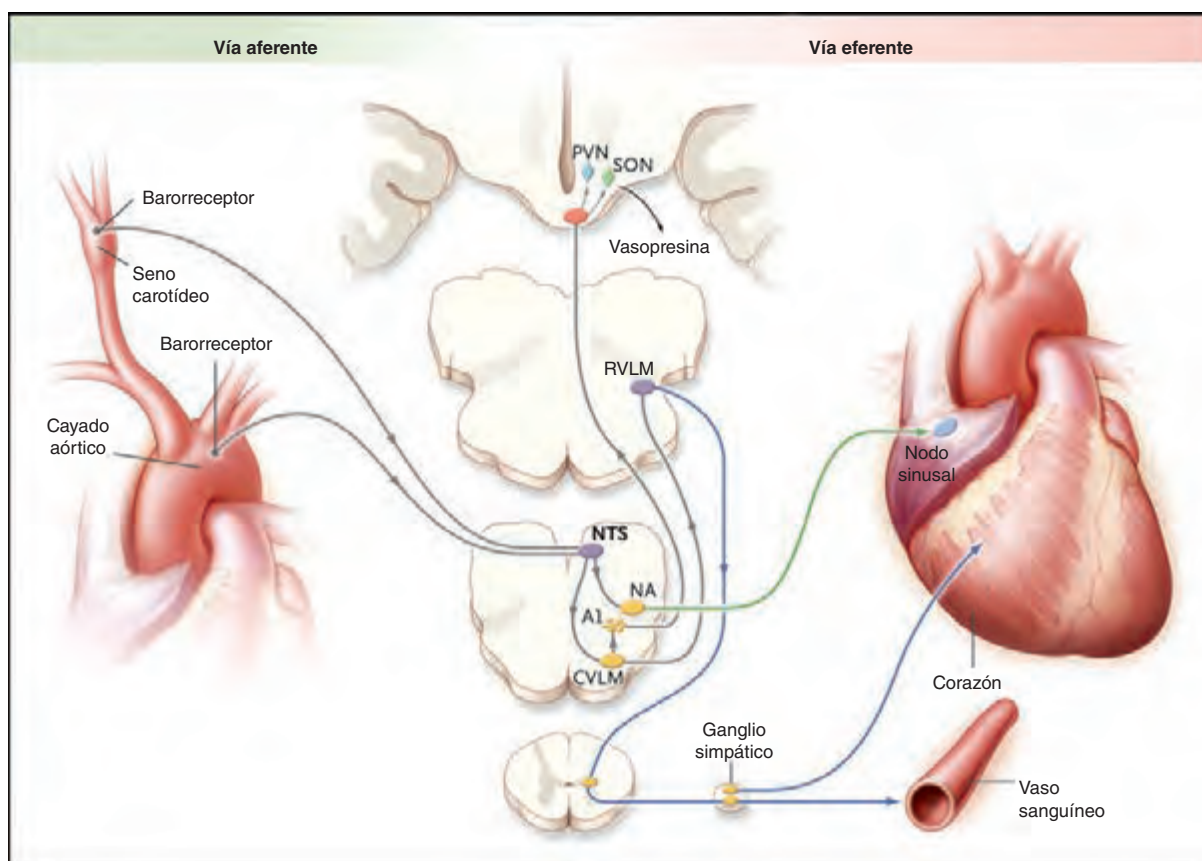


FIGURA 27-1. El barorreflejo. Un descenso de la presión arterial quita carga a los barorreceptores (terminaciones de las fibras aferentes de los nervios glosofaríngeo y vago) situados en el seno carotídeo y el cayado aórtico. Esto disminuye los impulsos aferentes que son relevados de estos mecanorreceptores por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el núcleo del haz solitario en la parte dorsomedial del bulbo raquídeo. La disminución de la actividad aferente del barorreceptor reduce las señales nerviosas vagales hacia el nodo sinusal a través de las conexiones neuroanatómicas del núcleo del haz solitario con el núcleo ambiguo (NA, *nucleus ambiguus*). Existe un aumento en la actividad eferente simpática mediado por las proyecciones del núcleo del haz solitario hacia la parte ventrolateral del bulbo raquídeo (CVLM, *cauda ventrolateral medulla*) (una vía excitadora) y de ahí, a la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*) (una vía inhibitoria). Por tanto, la activación de las neuronas presimpáticas de RVLM como respuesta a la hipotensión se debe sobre todo a la desinhibición. Como respuesta al descenso sostenido en la presión arterial, hay liberación de vasopresina mediada por proyecciones del grupo celular noradrenérgico A1 de la parte ventrolateral del bulbo raquídeo. Esta proyección activa a las neuronas productoras de vasopresina en la porción magnocelular del núcleo paraventricular (PVN, *paraventricular nucleus*) y el núcleo supraóptico (SON, *supraoptic nucleus*) del hipotálamo. El color azul identifica las neuronas simpáticas y el verde las parasimpáticas. (Tomado de R. Freeman: *N Engl J Med* 358:615, 2008).

sistencia periférica, el retorno venoso al corazón y el gasto cardiaco, situaciones que limitan la caída de la presión sanguínea. Si esta respuesta falla, como la causa de la hipotensión ortostática crónica y como fenómeno transitorio en el síncope por mecanismos neurales, se produce hipoperfusión cerebral.

El síncope es una consecuencia de la hipoperfusión cerebral global y, por tanto, expresa una falla en los mecanismos autorreguladores del flujo sanguíneo cerebral. Los factores miógenos, los metabolitos locales y, en menor medida, el control neurovascular autonómico conforman las bases de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (cap. 330). La latencia de la respuesta autorregulatoria es de 5 a 10 s. De manera característica, el flujo cerebral fluctúa entre 50 y 60 mL/min por 100 g de tejido cerebral y se mantiene relativamente constante con presiones de perfusión desde 50 hasta 150 mmHg. La interrupción del flujo sanguíneo por 6 a 8 s causa pérdida de la conciencia, mientras que esta última se altera cuando el flujo disminuye hasta 25 mL/min por 100 g de tejido cerebral.

Desde el punto de vista clínico, una reducción súbita en la presión sanguínea sistólica a ~50 mmHg o menos genera un síncope. Por tanto, el descenso del gasto cardiaco o la resistencia vascular sistémica (determinantes de la presión sanguínea) o ambas situaciones son los factores fisiopatológicos subyacentes del síncope. Las causas frecuentes de gasto cardiaco incluyen disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo; aumento de la presión torácica; embolia pulmonar masiva; bradiarritmias y taquiarritmias; cardiopatía valvular, así como disfunción miocárdica. La resistencia vascular sistémica puede disminuir por enfermedades de los sistemas nerviosos autónomos central y periférico, fármacos simpatolíticos y, de forma transitoria, durante el síncope de origen neurológico. El aumento en la resistencia vascular cerebral, casi siempre debida a hipocap-

nia inducida por hiperventilación, también participa en la fisiopatología del síncope.

En sujetos con síncope ocurren dos patrones de cambios en la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*). El primero es un patrón "lento-plano-lento" (fig. 27-2) en el que la actividad normal de fondo se sustituye con ondas delta lentas de gran amplitud. Esto va seguido por el aplanamiento súbito del EEG (cese o atenuación de la actividad cortical) seguido del regreso de las ondas lentas y luego por la actividad normal. El segundo, el "patrón lento", se caracteriza por aumento y disminución de actividad de ondas lentas solamente. El aplanamiento EEG que ocurre en el patrón lento-plano-lento es marcador de una hipoperfusión cerebral más grave. A pesar de la presencia de movimientos mioclónicos y otra actividad motora durante algunos episodios de síncope, no hay descargas convulsivas en el EEG.

CLASIFICACIÓN

SÍNCOPE POR MECANISMOS NEUROLÓGICOS

El síncope (reflejo, vasovagal) mediado por dichos mecanismos es la vía final de un complejo arco reflejo de los sistemas nerviosos central y periférico. Se observa un cambio súbito y transitorio en la actividad eferente autonómica con señales parasimpáticas aumentadas, además de inhibición simpática (la respuesta vasopresora), lo que causa bradicardia, vasodilatación y descenso del tono vasoconstrictor o ambos factores. La caída consecuente en la presión sanguínea sistémica puede reducir el flujo sanguíneo cerebral por debajo del límite compensatorio de la autorregulación (fig. 27-3). Para causar un síncope mediado por mecanismos neurales es

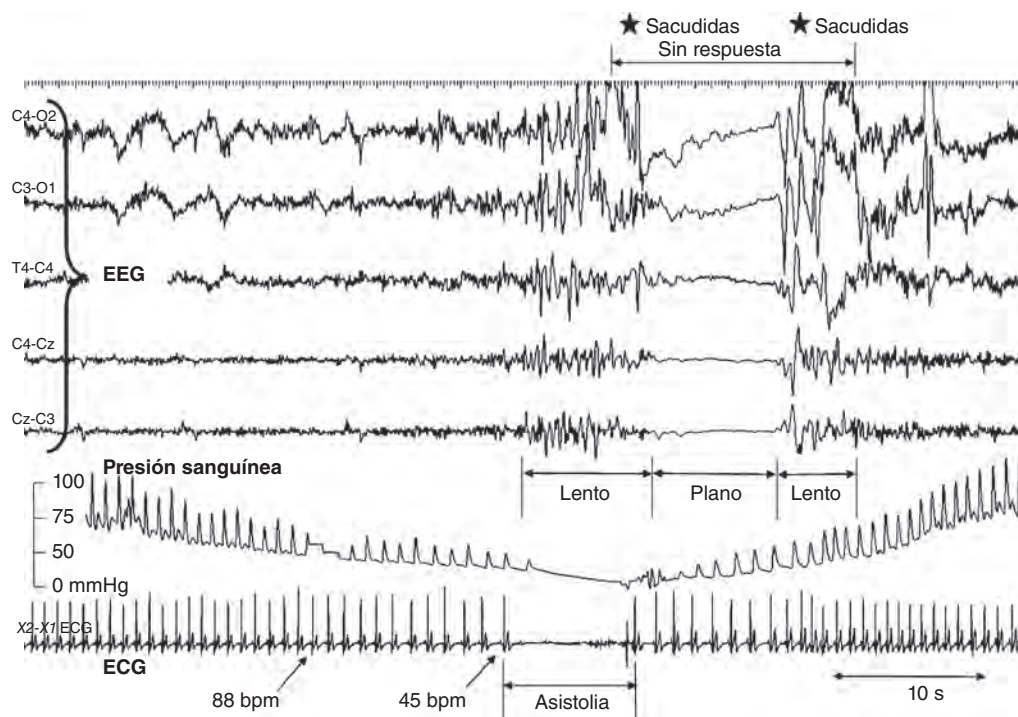


FIGURA 27-2. El electroencefalograma (EEG) en el síncope vasovagal. Segmento de 1 min de una prueba en mesa inclinable con síncope vasovagal típico y patrón EEG "lento-plano-lento". Se muestran la presión sanguínea digital latido a latido, el electrocardiograma (ECG) y algunos canales EEG. La lentitud EEG comienza cuando la presión sanguínea sistólica cae a ~50 mmHg, la frecuencia cardíaca es cercana a 45 latidos/min (bpm). Se observa asistolia con duración aproximada de 8 s. El EEG se aplanan por un periodo similar, pero con un retraso. Se produjo pérdida transitoria de la conciencia durante 14 s. Hubo sacudidas musculares justo antes y después del periodo plano en el EEG. (Figura reproducida con autorización de W Wieling et al.: *Brain* 132:2630, 2009.)

necesario que el sistema nervioso autónomo sea funcional, en contraste con el síncope causado por una falla autonómica (descrita más adelante).

Muchos mecanismos desencadenantes de la parte aferente del arco reflejo pueden causar un síncope mediado por mecanismos neurales. En algunas situaciones es posible identificarlos con claridad, como el seno carotídeo, el tubo digestivo o la vejiga. Sin embargo, a menudo el elemento desencadenante es menos fácil de identificar y la causa es multifactorial.

En estas circunstancias es probable que las distintas vías aferentes converjan en la red autonómica central del bulbo que integra los impulsos neurales y media la respuesta vasodepresora-bradicárdica.

Clasificación del síncope mediado por mecanismos neurológicos El síncope mediado por dichos mecanismos puede subdividirse según la vía aferente y el agente desencadenante. El síncope vasovagal (desmayo común) se produce por emoción intensa, dolor o estrés ortostático, mientras que los síncope reflejos situacionales tienen estímulos localizados específicos que generan la vasodilatación y la bradicardia reflejas que desencadenan síncope. Ya se identificaron los mecanismos subyacentes y fue delineada la fisiopatología de la mayoría de los síncope reflejos situacionales. Es posible que el desencadenante aferente se origine en los pulmones, el aparato digestivo, el sistema genitourinario, el corazón o la arteria carótida ([cuadro 27-2](#)). La hiperventilación que genera hipocapnia y vasoconstricción cerebral, así como el aumento de la presión intratorácica que disminuye el retorno venoso al corazón, tienen una función central en muchos síncope situacionales. La vía aferente del arco reflejo difiere entre estos trastornos, pero la respuesta eferente por el vago y las vías simpáticas es similar.

Como alternativa, el síncope mediado por mecanismos neurales puede subdividirse según la vía eferente predominante. El síncope vasodepresor describe aquel originado sobre todo a una falla eferente simpática vasoconstrictora; el síncope inhibitorio cardíaco describe el relacionado sobre todo con bradicardia o asistolia por aumento de las señales vagales; por otra parte, el síncope mixto describe aquel en el cual hay cambios reflejos vagales y simpáticos.

Características del síncope mediado por mecanismos neurológicos Además de los síntomas de intolerancia a la posición ortostática, el síncope vasovagal se caracteriza por una hipotensión ortostática, una bradicardia y una asistolia transitoria. El síncope reflejo situacional se caracteriza por una hipotensión ortostática, una bradicardia y una asistolia transitoria. El síncope reflejo situacional se caracteriza por una hipotensión ortostática, una bradicardia y una asistolia transitoria.

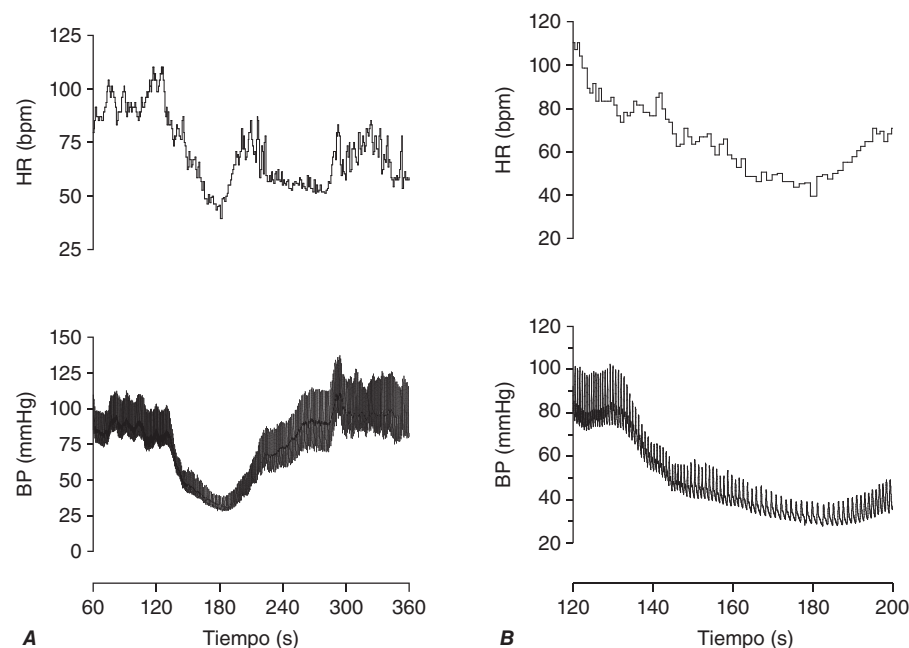


FIGURA 27-3. A. Respuesta hipotensora-bradicárdica paroxística característica del síncope mediado por mecanismos neurológicos. Se muestran la presión arterial y la frecuencia cardíaca latido a latido medidas sin penetración corporal durante 5 min (60 a 360 s) con movimiento vertical en una mesa de inclinación. **B.** El mismo trazo extendido para mostrar 80 s del episodio (80 a 200 s). BP, presión arterial; bpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardíaca.

Características del síncope mediado por mecanismos neurológicos Además de los síntomas de intolerancia a la posición ortostática, el síncope vasovagal se caracteriza por una hipotensión ortostática, una bradicardia y una asistolia transitoria.

CUADRO 27-2 Causas del síncope**A. Síncope mediado por mecanismos neurológicos**

Síncope vasovagal

Temor provocado, dolor, ansiedad, emoción intensa, visión de sangre, imágenes y olores desagradables, presión ortostática

Síncope reflejo situacional

Pulmonar

Síncope por tos, síncope del músico con instrumento de viento, síncope del levantador de peso, "truco sucio"^a y "broma de desmayo"^b, síncope por estornudo, instrumentación de la vía respiratoria

Urogenital

Síncope posterior a la micción, instrumentación urogenital, masaje prostático

Tubo digestivo

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síncope por defecación

Cardiaco

Reflejo de Bezold-Jarisch, obstrucción de la salida cardiaca

Seno carotídeo

Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo

Ocular

Compresión ocular, examen ocular, intervención quirúrgica ocular

B. Hipotensión ortostática

Falla autonómica primaria por enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas idiopáticas: las "sinucleinopatías"

Enfermedades con cuerpos de Lewy

Enfermedad de Parkinson

Demencia con cuerpos de Lewy

Falla autonómica pura

Atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Drager)

Falla autonómica originada por neuropatías periféricas autonómicas

Diabetes

Amiloidosis hereditaria (polineuropatía amiloide familiar)

Amiloidosis primaria (amiloidosis lateral amiotrófica, relacionada con la cadena ligera de inmunoglobulinas)

Neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN) (sobre todo la tipo III: disautonomía familiar)

Neuropatía autonómica inmunitaria hereditaria

Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria

Síndrome de Sjögren

Neuropatía autonómica paraneoplásica

Neuropatía por VIH

Hipotensión posprandial

Yatrogénica (inducida por fármacos)

Hipovolemia

C. Síncope cardiaco

Arritmias

Disfunción del nodo sinusal

Disfunción auriculoventricular

Taquicardias supraventriculares

Taquicardias ventriculares

Conductopatías hereditarias

Cardiopatía estructural

Valvulopatía

Isquemia miocárdica

Miocardopatías obstructiva y otras

Mixoma auricular

Derrame y taponamiento pericárdico

^a Hiperventilación por ~1 min seguida de compresión torácica súbita. ^b Hiperventilación (~20 respiraciones) en cuclillas, elevación rápida a posición de pie, luego maniobra de Valsalva.

rancia ortostática, como mareo, sensación de desmayo y fatiga, las manifestaciones premonitorias de la activación autonómica pueden presentarse en pacientes con síncope mediado por mecanismos neurales. Éstos incluyen diaforesis, palidez, palpitaciones, náusea, hiperventilación y bostezos. Durante el episodio de síncope puede haber mioclonías proximales y distales (casi siempre arrítmicas y multifocales), lo que plantea la posibilidad de una epilepsia. Por lo general, los ojos permanecen abiertos y casi siempre se desvían hacia arriba. Las pupilas casi siempre están dilatadas. Puede haber movimientos oculares vagos. Es probable que haya gruñidos, gemidos, ronquidos y respiración estertorosa, así como incontinencia urinaria. La incontinencia fecal es muy rara. La confusión posictal también es poco frecuente, aunque los pacientes a veces refieren alucinaciones visuales y auditivas, así como experiencia cercana a la muerte y extracorpórea.

Aunque hay algunos factores predisponentes y estímulos desencadenantes bien establecidos (p. ej., postura vertical inmóvil, temperatura ambiental elevada, deficiencia de volumen intravascular, consumo de alcohol, hipoxemia, anemia, dolor, visión de sangre, punción venosa y emoción intensa) se desconoce la base de los umbrales tan distintos para el síncope entre las personas expuestas al mismo estímulo. Es posible que haya una base genética para el síncope mediado por mecanismos neurológicos; varios estudios informan mayor incidencia de síncope en los parientes de primer grado de sujetos que se desmayan, pero no se ha identificado un gen o un marcador genético y en estos estudios no se descartaron factores ambientales, sociales ni culturales.

TRATAMIENTO**SÍNCOPE MEDIADO POR MECANISMOS NEUROLÓGICOS**

Las bases para el tratamiento del síncope mediado por mecanismos neurológicos son tranquilizar al paciente, evitar los estímulos desencadenantes y expandir el volumen plasmático. Las maniobras isométricas de contrapresión en las extremidades (cruzar las piernas o empuñar las manos y tensar los brazos) pueden elevar la presión sanguínea por aumento del volumen sanguíneo central y el gasto cardiaco. Al mantener la presión en la zona de autorregulación, estas maniobras evitan o retrasan el inicio del síncope. Los estudios con un grupo testigo con asignación al azar respaldan esta intervención.

Los expertos usan de manera extensa la fludrocortisona, fármacos vasoconstrictores y antagonistas del receptor adrenérgico β en los pacientes con resistencia al tratamiento, aunque no hay evidencia consistente en estudios con asignación al azar y grupo testigo con ningún tratamiento farmacológico para el síncope mediado por mecanismos neurales. Como la vasodilatación es el mecanismo fisiopatológico dominante del síncope en la mayoría de los pacientes, el uso de un marcapasos cardiaco rara vez es provechoso. Las posibles excepciones son las personas de edad avanzada (>40 años) en quienes el síncope se relaciona con asistolia o bradicardia grave y pacientes con inhibición cardiaca grave debida a síndrome de seno carotídeo. En estos casos, el control del ritmo de ambas cavidades puede ser útil.

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Ésta es una manifestación de falla simpática vasoconstrictora (autonómica) y se define como un descenso en la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o en la presión arterial diastólica de 10 mmHg mínimo en los 3 min siguientes a ponerse de pie o elevar la cabeza en una mesa de inclinación (fig. 27-4). En muchos casos (pero no en todos), no surge aumento compensatorio en la frecuencia cardiaca a pesar de la hipotensión; en la falla autonómica parcial, la frecuencia cardiaca se eleva en cierta medida, pero es insuficiente para mantener el gasto cardiaco. Una variante de la hipotensión ortostática es la "tardía", que ocurre 3 min después de ponerse de pie y quizá sea reflejo de una forma leve o inicial de disfunción simpática adrenérgica. En algunos casos, la hipotensión ortostática surge en los 15 s siguientes al campo postural (llamada hipotensión ortostática "inicial"), un signo que podría representar una discrepancia transitoria entre el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica y no constituye una falla autonómica.

Los síntomas característicos de la hipotensión ortostática incluyen mareo, sensación de desmayo y presíncope (casi desmayo) como respuesta al cambio postural súbito. Sin embargo, es posible que no haya síntomas o éstos sean inespecíficos, como debilidad generalizada, fatiga, lentitud cognitiva, piernas "trabadas" o cefalea. Puede haber visión borrosa, tal vez por

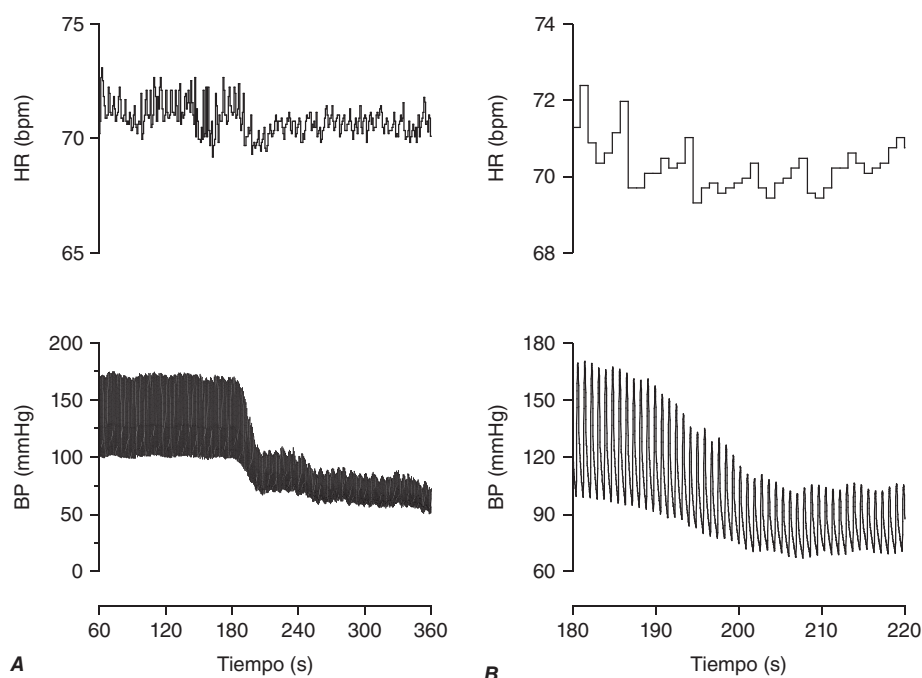


FIGURA 27-4. A. Descenso gradual en la presión arterial sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca, característico de la hipotensión ortostática debida a falla autonómica. Se ilustran la presión arterial y la frecuencia cardíaca (de los 60 a los 360 s) de una posición vertical en una mesa de inclinación. **B.** Se muestra el mismo trazo extendido para poner en evidencia 40 s del episodio (180 a 220 s). BP, presión arterial; bpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardíaca.

isquemia de la retina o del lóbulo occipital. Es probable que el dolor cervical, casi siempre en las regiones suboccipital, cervical posterior y del hombro (la “cefalea de gancho para ropa”), se deba a la isquemia de los músculos cervicales y puede ser el único síntoma. Es posible que los pacientes refieran disnea ortostática (considerada un reflejo de la discrepancia entre ventilación y perfusión por la hipoperfusión de los vértices pulmonares ventilados) o angina (atribuida a la hipoperfusión miocárdica, incluso con arterias coronarias normales). Los síntomas pueden exacerbarse por el esfuerzo, la bipedestación prolongada, aumento de la temperatura ambiental o con las comidas. Por lo general, el síncope va precedido por síntomas de advertencia, pero puede ser súbito, lo cual sugiere la posibilidad de una convulsión o causa cardíaca.

La hipertensión en decúbito dorsal es frecuente en individuos con hipotensión ortostática por falla autonómica, y afecta a más de 50% de las personas en algunas series. La hipotensión ortostática puede presentarse después de iniciar el tratamiento para hipertensión y la hipertensión en decúbito dorsal tal vez siga al tratamiento de la hipotensión ortostática. Sin embargo, en otros casos la relación entre los dos trastornos no está vinculada con el tratamiento, la cual podría explicarse en parte por la disfunción del barorreflejo en presencia de señales simpáticas residuales, sobre todo en personas con degeneración autonómica central.

Causas de hipotensión ortostática neurógena Las causas de la hipotensión ortostática neurógena incluyen disfunción de los sistemas nerviosos autónomos central y periférico (cap. 454). A menudo, la hipotensión ortostática acompaña a la disfunción autonómica de gravedad variable en otros sistemas de órganos (incluidos vejiga, intestino, órganos sexuales y sistema sudomotor) (cuadro 27-2).

Los trastornos degenerativos autonómicos primarios son atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Dräger, cap. 454), enfermedad de Parkinson (cap. 449), demencia con cuerpos de Lewy (cap. 448) y falla autonómica pura (cap. 454). A menudo, estos trastornos se agrupan como “sinucleinopatías” por la presencia de sinucleína- α , una pequeña proteína que se precipita sobre todo en el citoplasma de neuronas en los trastornos con cuerpos de Lewy (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y falla autonómica pura), así como en células gliales en la atrofia de múltiples sistemas.

La disfunción autonómica periférica también puede acompañar a las neuropatías periféricas de fibras pequeñas, como las que se observan en la diabetes, la amiloidosis, las neuropatías inmunitarias, las neuropatías here-

ditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathies*), en especial HSAN tipo III, disautonomía familiar) y neuropatías inflamatorias (caps. 459 y 460). Con menor frecuencia, la hipotensión ortostática se relaciona con neuropatías periféricas que acompañan a la deficiencia de vitamina B₁₂, exposición a neurotoxina, VIH y otras infecciones, así como porfiria.

Los pacientes con falla autonómica y los sujetos de edad avanzada son susceptibles a las caídas de la presión sanguínea relacionadas con las comidas. La magnitud del descenso en la presión arterial se intensifica con las comidas abundantes, alimentos ricos en carbohidratos y consumo de alcohol. Todavía no se aclara del todo el mecanismo del síncope posprandial.

La hipotensión ortostática a menudo es yatrogénica. Los fármacos de varios tipos pueden reducir la resistencia periférica (p. ej., antagonistas del receptor adrenérgico α usado para tratar la hipertensión y la hipertrofia prostática; fármacos antihipertensivos de varias clases; nitratos y otros vasodilatadores; antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas). La hipovolemia yatrogénica causada por diuresis y la deficiencia de volumen de causas médicas (hemorragia, vómito, diarrea o consumo escaso de líquidos) también puede reducir el volumen circulante efectivo, causar hipotensión ortostática y síncope.

TRATAMIENTO HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

El primer paso es eliminar las causas reversibles, casi siempre fármacos vasoactivos (cuadro 454-6). A continuación deben iniciarse intervenciones no farmacológicas. Estas últimas incluyen instrucción del paciente sobre los movimientos por etapas para pasar de la posición en decúbito a la vertical, advertencias sobre los efectos hipotensivos de consumo de alimentos, instrucciones sobre maniobras isométricas de contrapresión que aumentan la presión intravascular (véase antes) y elevación de la cabecera de la cama para reducir la hipertensión en decúbito dorsal. El volumen intravascular debe incrementarse mediante el aumento en el consumo de líquidos y sal. Si estas medidas no farmacológicas son infructuosas, se inicia la intervención farmacológica con acetato de fludrocortisona y vasoconstrictores, como midodrina, L-dihidroxifenil serina y pseudoefedrina. Algunos pacientes con síntomas intratables requieren tratamiento adicional con fármacos complementarios que incluyen piridostigmina, yohimbina, acetato de desmopresina (DDAVP, *desmopressin*) y eritropoyetina (cap. 454).

SÍNCOPE CARDIACO

El síncope cardíaco (o cardiovascular) se produce por arritmias y cardiopatía estructural. Es posible que las causas estén combinadas, ya que la enfermedad estructural vuelve al corazón más vulnerable a las anomalías en la actividad eléctrica.

Arritmias Las bradiarritmias que causan síncope abarcan las debidas a disfunción grave del nodo sinusal (p. ej., paro sinusal o bloqueo senoauricular) y bloqueo auriculoventricular (p. ej., bloqueo de alto grado tipo Mobitz II y completo). Las bradiarritmias causadas por disfunción del nodo sinusal a menudo se relacionan con taquiarritmia auricular, un trastorno conocido como síndrome de taquicardia-bradicardia. Una pausa prolongada al terminar el episodio taquicárdico es origen frecuente de síncope en pacientes con este síndrome. Varias clases de fármacos también pueden generar bradiarritmias de gravedad suficiente para causar síncope. El síncope debido a bradicardia o asistolia se conoce como ataque de Stokes-Adams.

Las taquiarritmias ventriculares a menudo causan síncope. La probabilidad de síncope con taquicardia ventricular depende en parte de la frecuencia ventricular; es menos probable que las frecuencias inferiores a 200

latidos por minuto causen síncope. La función hemodinámica afectada durante la taquicardia ventricular se debe a la contracción ventricular ineficaz, llenado diastólico reducido por el periodo de llenado corto, pérdida de la sincronía auriculoventricular e isquemia miocárdica concurrente.

Varios trastornos relacionados con inestabilidad electrofisiológica cardíaca y arritmogénesis se deben a mutaciones en los genes de subunidades de los conductos iónicos. Éstos incluyen síndrome de QT prolongado, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. El síndrome de QT prolongado es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos causado por repolarización cardíaca prolongada y predisposición a las arritmias ventriculares. El síncope y la muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada se caracterizan por fibrilación ventricular idiopática relacionado con anomalías electrocardiográficas en el ventrículo derecho sin cardiopatía estructural. Este trastorno también tiene rasgos genéticos heterogéneos, aunque lo más frecuente es que se relacione con mutaciones en la subunidad α del conducto del Na^+ , SCN5A . La taquicardia polimórfica catecolaminérgica es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos relacionados, en el cual hay síncope o muerte súbita y arritmias ventriculares inducidas por ejercicio o estrés. La prolongación adquirida del intervalo QT, casi siempre debida a fármacos, también puede causar arritmias ventriculares y síncope. **Estos trastornos se describen con detalle en el capítulo 277.**

Enfermedad estructural La cardiopatía estructural (p. ej., valvulopatía, isquemia miocárdica, miocardiopatía hipertrófica o de otro tipo, tumores cardíacos, como mixoma auricular y derrames pericárdicos) puede causar síncope porque disminuye el gasto cardíaco. La enfermedad estructural también contribuye a otros mecanismos fisiopatológicos del síncope. Por ejemplo, la cardiopatía estructural predispone a la arritmogénesis; el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardíaca con diuréticos y vasodilatadores quizás origine hipotensión ortostática; asimismo, puede haber vasodilatación refleja inapropiada en presencia de anomalías estructurales, como la estenosis aórtica y la miocardiopatía hipertrófica, tal vez producida por aumento de la contractilidad ventricular.

TRATAMIENTO SÍNCOPE CARDIACO

El tratamiento de la cardiopatía depende del trastorno subyacente. Las alternativas para las arritmias incluyen control del ritmo cardíaco en caso de enfermedad del nodo sinusal y bloqueo AV, así como ablación, fármacos antiarrítmicos y cardioversores-desfibriladores para taquiarritmias auriculares y ventriculares. Lo mejor es que el tratamiento de estos trastornos esté a cargo de médicos especializados en el área.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síncope

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síncope es fácil de diagnosticar cuando existen las manifestaciones características. Sin embargo, varios trastornos con pérdida de la conciencia transitoria real o aparente pueden generar confusión diagnóstica.

Las convulsiones generalizadas y parciales pueden confundirse con síncope, aunque hay varias características que las diferencian. Aunque los movimientos tónico-clónicos son el rasgo característico de la convulsión generalizada, también puede haber movimientos mioclónicos y de otro tipo hasta en 90% de los episodios de síncope. Las sacudidas mioclónicas relacionadas con el síncope pueden ser multifocales o generalizadas. Casi siempre son arrítmicas y cortas (<30 s). Asimismo, puede haber posturas de flexión y extensión ligeras. Las convulsiones parciales o parciales complejas con generalización secundaria casi siempre van precedidas de un aura, a menudo un olor desagradable, ansiedad, temor,

molestia abdominal u otras sensaciones. Estos fenómenos deben diferenciarse de las manifestaciones premonitorias del síncope.

Las manifestaciones autonómicas de las convulsiones (epilepsia autonómica) pueden constituir un desafío diagnóstico mayor. Las convulsiones autonómicas tienen manifestaciones cardiovasculares, digestivas, pulmonares, urogenitales, pupilares y cutáneas, similares al pródromo del síncope. Además, las manifestaciones cardiovasculares de la epilepsia autonómica incluyen taquicardia y bradicardia notorias que podrían tener la magnitud suficiente para causar pérdida de la conciencia. La presencia de auras no autonómicas podría ayudar a distinguir estos episodios del síncope.

La pérdida de conciencia consecutiva a una convulsión casi siempre es >5 min y se relaciona con somnolencia y desorientación posictales prolongadas, mientras que el sujeto se orienta de nuevo casi de inmediato luego del síncope. Puede haber dolores musculares después del síncope y de las convulsiones, aunque tienden a durar más luego de estas últimas. A diferencia del síncope, las convulsiones rara vez se producen por emociones o dolor. Es posible la incontinencia urinaria con las convulsiones y el síncope, pero en éste no suele ocurrir incontinencia fecal.

La hipoglucemia puede causar pérdida transitoria de la conciencia, casi siempre en personas con diabetes tipo 1 o 2 tratadas con insulina. Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia real o inminente incluyen temblor, palpitaciones, ansiedad, diaforesis, hambre y parestesias. Estos síntomas se deben a la activación autonómica para contrarrestar la caída de la glucosa sanguínea. En particular, el hambre no es una manifestación premonitoria del síncope. La hipoglucemia también afecta la función neuronal, lo cual causa fatiga, debilidad, mareo, así como síntomas cognitivos y conductuales. Puede haber dificultades diagnósticas en personas con control estricto de la glucemia; la hipoglucemia repetida afecta a la respuesta contrarreguladora y conduce a la pérdida de los síntomas típicos de advertencia que son distintivos de la hipoglucemia.

Los pacientes con cataplejía experimentan una pérdida súbita parcial o completa del tono muscular desencadenada por emociones intensas, casi siempre ira o risa. A diferencia del síncope, la conciencia se conserva durante las crisis, que casi siempre duran entre 30 s y 2 min. No hay síntomas premonitorios. La cataplejía ocurre en 60 a 75% de los pacientes con narcolepsia.

La entrevista clínica y el interrogatorio de los testigos casi siempre permiten diferenciar el síncope de las caídas debidas a disfunción vestibular, trastorno cerebelar, disfunción del sistema extrapiramidal y otros trastornos de la marcha. Si la caída se acompaña de traumatismo craneoencefálico, un síndrome posconmoción, amnesia de los fenómenos desencadenantes y la presencia de pérdida de la conciencia pueden contribuir a la dificultad diagnóstica.

La pérdida aparente de la conciencia puede ser una manifestación de trastornos psiquiátricos, como ansiedad generalizada, trastornos por pánico, depresión mayor y trastorno por somatización. Estas posibilidades deben considerarse en personas que se desmayan con frecuencia sin síntomas prodrómicos. Estos pacientes rara vez se lesionan, a pesar de numerosas caídas. En estos episodios, no hay cambios hemodinámicos de importancia clínica. En contraste, la pérdida transitoria de la conciencia por síncope vasovagal desencadenado por temor, estrés, ansiedad y sufrimiento emocional se acompaña de hipotensión, bradicardia o ambas.

VALORACIÓN INICIAL

Las metas de ésta son establecer si la pérdida de conciencia transitoria se debió a síncope, identificar la causa y valorar el riesgo de episodios futuros y daño grave (cuadro 27-1). La valoración inicial debe incluir una anamnesis detallada, cuestionamiento minucioso a los testigos, así como exploraciones física y neurológica completas. Hay que medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca en posición en decúbito y después de 3 min de permanencia de pie para establecer si hay hipotensión ortostática. Debe obtenerse un ECG si existe la sospecha de síncope por arritmia o cardiopatía subyacente. Las anomalías electrocardiográficas relevantes incluyen bradiarritmias o taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular, isquemia, infarto del miocardio previo, síndrome de QT prolongado y bloqueo de rama. Esta valoración inicial permite identificar una causa de síncope en casi 50% de los pacientes y también estratificar a los enfermos con riesgo de mortalidad cardíaca.

Pruebas de laboratorio Las pruebas sanguíneas de laboratorio iniciales rara vez ayudan a identificar la causa del síncope. Estas pruebas deben efectuarse cuando se sospechan trastornos específicos, como infarto del miocardio, anemia y falla autonómica secundaria (cuadro 27-2).

Pruebas del sistema nervioso autónomo (cap. 454) Pueden llevarse a cabo pruebas autonómicas, incluida la valoración en la mesa de inclinación, en centros especializados. Las pruebas autonómicas ayudan a descubrir evidencia objetiva de falla autonómica y también a demostrar la predisposición al síncope mediado por mecanismos neurales. Las pruebas autonómicas incluyen valoraciones de la función del sistema nervioso autónomo (p. ej., variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda y maniobra de Valsalva), función colinérgica simpática (p. ej., respuesta termorreguladora del sudor y prueba del reflejo axónico sudomotor) y de la función simpática adrenérgica (p. ej., respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva y a la prueba en la mesa de inclinación con medición de la presión sanguínea latido a latido). Las anomalías hemodinámicas demostradas en la prueba con la mesa de inclinación (figs. 27-3 y 27-4) pueden ayudar a distinguir la hipotensión ortostática por falla autonómica de la respuesta bradicárdica hipotensiva del síncope mediado por mecanismos neurológicos. De igual manera, la prueba en la mesa de inclinación ayuda a identificar a los pacientes con síncope por hipotensión ortostática tardía o inicial.

Debe considerarse el masaje del seno carotídeo en personas con síntomas que sugieren síncope del seno carotídeo y en los >50 años de edad con síncope recurrente de causa desconocida. Esta prueba sólo debe hacerse con vigilancia continua del ECG y la presión sanguínea, y ha de evitarse en pacientes con soplos, placas o estenosis de la carótida.

Valoración cardíaca La vigilancia con ECG está indicada en personas con alta probabilidad previa a la prueba de arritmia causante de síncope. Los pacientes deben vigilarse en el hospital si es alta la probabilidad de arritmia que ponga en peligro la vida, como los que tienen cardiopatía estructural o coronaria grave, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo cardíaco trifascicular, intervalo QT prolongado, patrón electrocardiográfico de síndrome de Brugada y antecedente familiar de muerte súbita cardíaca (cuadro 27-1). La vigilancia ambulatoria Holter se recomienda para individuos con episodios frecuentes de síncope (uno o más por semana), mientras que las grabadoras de ciclo, que registran y borran de forma continua el ritmo cardíaco, están indicadas en sujetos con sospecha de arritmias con bajo riesgo de muerte cardíaca súbita. Las grabadoras de ciclos pueden ser externas (recomendadas para la valoración de episodios con frecuencia mayor de una vez al mes) o implantables (si el síncope es menos frecuente).

Debe realizarse ecocardiografía en personas con antecedente de cardiopatía o cuando se detectan anomalías en la exploración física o el ECG. Las causas de síncope que pueden diagnosticarse en la ecocardiografía incluyen estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, tumores cardíacos, disección aórtica y taponamiento pericárdico. La ecocardiografía también tiene utilidad en la estratificación del riesgo basada en la fracción de expulsión ventricular izquierda.

La prueba de ejercicio en banda sin fin con vigilancia del ECG y la presión arterial debe efectuarse en pacientes con síncope durante el ejercicio o poco después. Esta prueba puede ayudar a identificar las arritmias inducidas por el ejercicio (p. ej., bloqueo AV relacionado con taquicardia) y la vasodilatación exagerada inducida por el ejercicio.

Los estudios electrofisiológicos están indicados en personas con cardiopatía estructural y anomalías en el ECG, en los que las valoraciones sin penetración corporal no aportaron un diagnóstico. Los estudios electrofisiológicos tienen baja sensibilidad y especificidad y sólo deben hacerse cuando hay una probabilidad elevada previa a la prueba. Hoy en día, esta prueba rara vez se realiza para valorar a los pacientes con síncope.

Valoración psiquiátrica La detección de trastornos psiquiátricos puede ser adecuada en personas con síncope repetido inexplicable. La prueba en la mesa de inclinación, con demostración de síntomas en ausencia de cambios hemodinámicos, ayuda a reproducir el síncope en pacientes con sospecha de síncope psicógeno.

28

Mareo y vértigo

Mark F. Walker, Robert B. Daroff

El mareo es un síntoma impreciso que se usa para describir diversas sensaciones que incluyen vértigo, mareo, sensación de desmayo y pérdida de equilibrio. Cuando se usa para describir una sensación de giro u otro movimiento, el mareo se denomina *vértigo*. El vértigo puede ser fisiológico, cuando ocurre durante o después de la rotación sostenida de la cabeza, o puede ser patológico, por disfunción vestibular. El término *mareo* se aplica a menudo a las sensaciones previas al síncope causadas por hipoperfusión cerebral, pero también pueden referirse a la pérdida de equilibrio. Una dificultad para hacer el diagnóstico radica en que los pacientes a menudo tienen dificultad para distinguir entre estos síntomas diversos y las palabras que eligen no indican de manera confiable la causa subyacente.

Existen diversas causas potenciales del mareo. Los trastornos vasculares causan mareo antes del síncope como resultado de arritmia cardíaca, hipotensión ortostática, efectos de fármacos u otras causas. Estas sensaciones previas al síncope tienen una duración variable; es posible que su intensidad aumente hasta llegar a la pérdida de conciencia o que se resuelvan antes de la pérdida de conciencia, si se corrige la isquemia cerebral. El desmayo y el síncope, que se describen con detalle en el **capítulo 27**, siempre deben considerarse cuando se valora a pacientes con episodios breves de mareo o con mareo que ocurre en posición vertical.

Las causas vestibulares de mareo (vértigo o desequilibrio) pueden ser secundarias a lesiones periféricas que afectan los laberintos o los nervios vestibulares, o al daño de las vías vestibulares centrales. Pueden ser paroxísticas o por un defecto vestibular fijo, unilateral o bilateral. Las lesiones unilaterales agudas causan vértigo por desequilibrio súbito en las señales vestibulares de ambos lados. Las lesiones bilaterales causan pérdida del equilibrio e inestabilidad de la vista cuando se mueve la cabeza (*oscilopsia*). Otras causas de mareo son el desequilibrio no vestibular y los trastornos de la marcha (p. ej., pérdida de propiocepción secundaria a neuropatía sensitiva, parkinsonismo) y ansiedad.

Durante la valoración de los pacientes con mareo, los aspectos que deben considerarse son: 1) ¿es peligroso (p. ej., arritmia, isquemia cerebral transitoria/apoplejía)?; 2) ¿es vestibular?, y 3) si es vestibular, ¿es periférico o central? La anamnesis y la exploración cuidadosas a menudo aportan información suficiente para responder estas preguntas y determinar si se necesitan otros estudios o referencia a un especialista.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Mareo

ANAMNESIS

Cuando un paciente presenta mareo, el primer paso es describir con mayor precisión la naturaleza del síntoma. En caso de trastornos vestibulares, los síntomas físicos dependen de que la lesión sea unilateral o bilateral, y de que sea aguda o crónica y progresiva. El vértigo, una ilusión de movimiento propio o del entorno, implica asimetría de las señales vestibulares de ambos laberintos o en sus vías centrales y casi siempre es agudo. La hipofunción vestibular bilateral simétrica causa desequilibrio, pero no vértigo. Debido a la ambigüedad de las descripciones que hacen los pacientes de sus síntomas, el diagnóstico basado sólo en las características del síntoma casi nunca resulta confiable. La anamnesis debe centrarse en otros datos, por ejemplo, si el mareo es la primera crisis, la duración de cada episodio, cualquier factor desencadenante y los síntomas que acompañan al mareo.

El mareo puede dividirse en episodios que duran segundos, minutos, horas o días. Las causas frecuentes del mareo breve (segundos) incluyen vértigo postural paroxístico benigno (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*) e hipotensión ortostática, los dos casi siempre causados por cambios de posición. Los ataques de vértigo migrañoso y enfermedad de Ménière con frecuencia duran horas. Cuando los episodios tienen duración intermedia (minutos), debe pensarse en una isquemia cerebral transitoria de la circulación posterior, aunque estos episodios también podrían ser resultado de migraña (jaqueca) y varias causas más.

Los síntomas que acompañan al vértigo pueden ayudar a distinguir las lesiones vestibulares periféricas de las causas centrales. La hipoacusia unilateral y otros síntomas aurales (dolor ótico, sensación de presión o plenitud) por lo regular siempre apuntan a una causa periférica. Como las vías auditivas pronto se vuelven bilaterales al entrar al tronco del encéfalo, es improbable que las lesiones centrales causen hipoacusia unilateral (a menos que la lesión sea cercana a la zona de entrada de la raíz del nervio auditivo). Los síntomas como diplopía, entumecimiento y ataxia de extremidades sugieren una lesión del tronco del encéfalo o el cerebelo.

EXPLORACIÓN

Como el mareo y la pérdida de equilibrio pueden ser manifestaciones de diversos trastornos del sistema nervioso, el examen neurológico es importante en la valoración de estos pacientes. Debe prestarse atención especial a la valoración de los movimientos oculares, la función vestibular y el oído. Debe observarse la amplitud de los movimientos oculares y su simetría en ambos ojos. Los trastornos periféricos del movimiento ocular (p. ej., neuropatías craneales, debilidad de músculos extraoculares) casi siempre son *no conjugados* (diferentes en ambos ojos). Es preciso revisar el seguimiento (capacidad para seguir un objetivo que se mueve despacio) y las sacudidas oculares (capacidad para mirar de forma alternada y exacta dos objetivos distintos). La deficiencia en el seguimiento o la inexactitud de las sacudidas oculares (*dismétricas*) casi siempre indica alguna anomalía central, con frecuencia en el cerebelo. Por último, hay que buscar nistagmo espontáneo, un movimiento ocular involuntario de un lado a otro. Lo más frecuente es que el nistagmo sea de tipo sacudida, en el que un desplazamiento lento (*fase lenta*) en un sentido se alterna con un movimiento ocular rápido (*fase rápida*) en sentido contrario y restablece la posición de los ojos en la órbita. Salvo en el caso de vestibulopatía aguda (p. ej., neuritis vestibular), si el nistagmo en posición primaria es fácil de ver a la luz, es probable que la causa sea central. Dos formas de nistagmo que son características de lesiones en las vías cerebelares son el nistagmo vertical con fase rápida descendente (nistagmo descendente) y el nistagmo horizontal que cambia de dirección con la mirada (nistagmo inducido por la mirada). En contraste, las lesiones periféricas casi siempre causan nistagmo horizontal unidireccional. El uso de anteojos de Frenzel (anteojos de protección con iluminación propia y lentes convexas que producen visión borrosa al paciente, pero permiten que el médico vea los ojos con mucha magnificación) puede ayudar a detectar el nistagmo vestibular periférico, ya que reducen la capacidad del paciente para usar la fijación visual a fin de suprimir el nistagmo. El **cuadro 28-1** esboza los signos clave que ayudan a distinguir entre las causas periféricas de las centrales del vértigo.

La prueba más útil de la función vestibular periférica es la *prueba del impulso de la cabeza*, en la que se valora el reflejo vestibuloocular (VOR, *vestibuloocular reflex*) con giros rápidos de pequeña amplitud de la cabeza (cerca de 20°). Mientras el paciente se fija en un blanco, la cabeza se gira a la izquierda o derecha. Si el VOR es deficiente, la rotación va seguida de un movimiento ocular de recuperación en sentido contrario (p. ej., movimiento ocular izquierdo después de rotación a la derecha). La prueba de impulso céfalico permite identificar la hipofunción vestibular unilateral (movimientos oculares de recuperación después de la rotación al lado débil) y bilateral (movimientos oculares de recuperación después de rotación en ambos sentidos).

Todos los pacientes con mareo episódico, sobre todo si se produce por el cambio de posición, deben valorarse con la maniobra de Dix-Hallpike. El paciente comienza sentado con la cabeza girada 45°;

mientras sujeta la parte posterior de la cabeza, el examinador baja con suavidad al paciente hasta la posición en decúbito con la cabeza extendida hacia atrás unos 20° y observa si hay nistagmo. El BPPV del conducto posterior puede diagnosticarse de manera confiable si se observa nistagmo transitorio con torsión ascendente. Si no se observa nistagmo después de 15 a 20 s, el paciente se levanta a la posición sentada y se repite el procedimiento con la cabeza girada al lado contrario. De nuevo, los anteojos de protección de Frenzel mejoran la sensibilidad de la prueba.

La *agudeza visual dinámica* es una prueba funcional que ayuda a valorar la función vestibular. La agudeza visual se mide con la cabeza inmóvil y cuando el examinador gira la cabeza del paciente a uno y otro lados (unos 1-2 Hz). Un descenso de la agudeza visual mayor a una línea en la carta de vista cercana o en la carta de Snellen durante el movimiento de la cabeza es anormal e indica disfunción vestibular.

ANÁLISIS DIAGNÓSTICO INMEDIATO

Las pruebas auxiliares se eligen por los datos de la anamnesis y la exploración. Debe realizarse audiometría siempre que se sospeche un trastorno vestibular. La hipoacusia neurosensible unilateral apoya el diagnóstico de un trastorno periférico (p. ej., schwannoma vestibular). La hipoacusia con predominio de las bajas frecuencias es característica de la enfermedad de Ménière. La electronistagmografía o videonistagmografía incluye registros del nistagmo espontáneo (si lo hay) y medición del nistagmo postural. La prueba calórica valora las respuestas de los dos conductos semicirculares horizontales. La mejor batería a menudo incluye el registro de movimientos oculares y la búsqueda para valorar la función motora ocular central. Las neuroimágenes son importantes si se sospecha un trastorno vestibular central. Además, los pacientes con hipoacusia o hipofunción vestibular unilateral inexplicables debe obtenerse una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los conductos auditivos internos que incluya la administración de gadolinio para descartar un schwannoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

El tratamiento de los síntomas vestibulares depende del diagnóstico. El solo tratamiento del mareo con fármacos supresores vestibulares casi nunca es útil e incluso podría agravar los síntomas y prolongar la recuperación. A continuación se describen el diagnóstico y tratamiento específicos para los trastornos vestibulares más frecuentes.

VÉRTIGO AGUDO PROLONGADO (NEURITIS VESTIBULAR)

Una lesión vestibular aguda causa vértigo constante, náusea, vómito, oscilopsia (movimiento de la escena visual) y pérdida del equilibrio. Estos síntomas se deben a la asimetría súbita de las señales de los dos laberintos o sus conexiones centrales, lo que estimula un giro continuo de la cabeza. A diferencia del BPPV, el vértigo persiste incluso cuando la cabeza no se mueve.

Cuando un paciente presenta un síndrome vestibular agudo, la pregunta más importante es si la lesión es central (p. ej., infarto o hemorragia en el cerebelo o del tronco del encéfalo), que podría poner en peligro la vida, o periférica y afecta al nervio vestibular o el laberinto (neuritis vestibular). Debe prestarse atención a cualquier síntoma o signo que señale una disfunción central (diplopía, debilidad o entumecimiento, disartria). El patrón del nistagmo espontáneo, si existe, podría ser útil (cuadro 28-1). Si la prueba del impulso de la cabeza es normal, es improbable una lesión vestibular periférica. Sin embargo, no siempre es posible descartar con certeza una lesión central con base sólo en los síntomas y la exploración; por tanto, los pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular que presentan un síndrome vestibular agudo casi siempre se valoran por la posibilidad de apoplejía, incluso cuando no hay signos específicos que indiquen una lesión central.

La mayoría de las personas con neuritis vestibular se recupera de forma espontánea, pero los glucocorticoides pueden mejorar el resultado si se administran en los tres días siguientes al inicio de los síntomas. Los fármacos antivirales no tienen un beneficio comprobado, a menos que haya evidencia de herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay Hunt). Los fármacos supresores vestibulares pueden reducir los síntomas agudos, pero deben evitarse después de los primeros días, ya que podrían impedir la compensación central y la recuperación. Debe alentarse a los pacientes para que reanuden su nivel normal de actividad en cuanto sea posible; la terapia de rehabilitación vestibular dirigida podría acelerar la mejoría.

CUADRO 28-1 Características del vértigo periférico y central

- El nistagmo por una lesión periférica aguda es unidireccional, las fases rápidas se dirigen al lado contrario del oído con la lesión. El nistagmo que cambia de dirección con la mirada se debe a una lesión central
- El nistagmo vertical-torsional mixto transitorio ocurre con BPPV, pero el nistagmo vertical puro o torsional puro es un signo central
- El nistagmo de una lesión periférica puede inhibirse con la fijación visual, lo que no ocurre con el nistagmo central
- La ausencia de un signo de impulso céfalico en un paciente con vértigo prolongado agudo sugiere una causa central
- La pérdida auditiva unilateral sugiere vértigo periférico. Los signos como la diplopía, disartria y ataxia de extremidades sugieren un trastorno central

VÉRTIGO POSTURAL PAROXÍSTICO BENIGNO

El BPPV es causa frecuente de vértigo recurrente. Los episodios son cortos (<1 min, casi siempre de 15 a 20 s) y siempre se producen por cambios en la posición de la cabeza con respecto a la gravedad, como al acostarse, rodar en la cama, levantarse de la posición en decúbito y extender la cabeza para mirar hacia arriba. Los ataques se producen por las otoconias que flotan de manera libre (cristales de carbonato de calcio) porque se desprendieron de la mácula utricular y se desplazaron a uno de los conductos semicirculares, casi siempre el posterior. Cuando la posición de la cabeza cambia, la gravedad hace que las otoconias se muevan dentro del conducto, lo que causa vértigo y nistagmo. Con el BPPV del conducto posterior, el sentido del nistagmo es hacia arriba y con torsión (los polos superiores de los ojos se mueven hacia el oído afectado). Es menos frecuente que las otoconias entren al conducto horizontal, lo que produce nistagmo horizontal cuando el paciente está en decúbito lateral, de ambos lados. La afectación del conducto superior (también llamado anterior) es raro. El BPPV se trata con maniobras de sustitución en las que se aprovecha la gravedad para extraer las otoconias del conducto semicircular. Para el BPPV del conducto posterior, el procedimiento más habitual es la maniobra de Epley (fig. 28-1). Para los casos más resistentes de BPPV, puede enseñarse a los pacientes una variante de esta maniobra que pueden realizar solos en casa. Existe una demostración de la maniobra de Epley disponible en línea (<http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/bppv.html>).

MIGRAÑA VESTIBULAR

Los síntomas vestibulares son frecuentes en la migraña, a veces como aurea de la cefalea, pero a menudo independientes de ésta. La duración del vértigo puede ir de minutos a horas y algunos pacientes también experimentan periodos más prolongados de desequilibrio (días a semanas). La sensibilidad al movimiento y al movimiento visual (p. ej., películas) es frecuente en los pacientes con migraña vestibular. Aunque en general no hay datos de estudios con grupo testigo, la migraña vestibular casi siempre se trata con fármacos empleados en la profilaxia de las cefaleas migrañosas. Los antieméticos pueden ayudar a aliviar los síntomas al momento de una crisis.

ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Las crisis de la enfermedad de Ménière consisten en vértigo, hipoacusia y dolor, presión o sensación de plenitud en el oído afectado. La hipoacusia de baja frecuencia y los síntomas aurales son las claves que permiten dis-

tinguir la enfermedad de Ménière de otras vestibulopatías periféricas y de migraña vestibular. La audiometría durante la crisis muestra una hipoacusia a las bajas frecuencias asimétrica característica; la audición a menudo mejora entre las crisis, aunque al final puede haber hipoacusia permanente. Se cree que la enfermedad se debe al exceso de líquido (endolinfa) en el oído interno, de ahí el término *hidropesía endolinfática*. Los pacientes con sospecha de este diagnóstico deben referirse a un otorrinolaringólogo para una valoración complementaria. Los diuréticos y la restricción de sodio son las medidas terapéuticas iniciales. Si las crisis persisten, las inyecciones de gentamicina en el oído medio son la segunda línea habitual de tratamiento. Pocas veces resultan necesarios los procedimientos ablativos completos (sección del nervio vestibular, laberintectomía).

SCHWANNOMA VESTIBULAR

Los schwannomas vestibulares (a veces llamados de manera incorrecta *neuromas acústicos*) y otros tumores del ángulo cerebelopontino causan hipoacusia neurosensorial unilateral progresiva lenta. Por lo general, estos pacientes no tienen vértigo, ya que la deficiencia vestibular gradual se compensa en regiones centrales conforme se desarrolla. Con frecuencia el diagnóstico no se establece hasta que se percibe una hipoacusia suficiente. La exploración muestra una mala respuesta al impulso de la cabeza cuando la cabeza gira hacia el lado afectado. Como se indicó antes, los pacientes con hipoacusia sensorineural o hipofunción vestibular unilateral sin explicación requieren MRI de los conductos auditivos internos para buscar un schwannoma.

HIPOFUNCIÓN VESTIBULAR BILATERAL

Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular tampoco suelen tener vértigo, ya que la función vestibular se pierde en ambos lados al mismo tiempo, por lo que no hay asimetría en las señales vestibulares. Los síntomas incluyen pérdida de equilibrio, sobre todo en la oscuridad, cuando las señales vestibulares son más importantes, y oscilopsia durante los movimientos de la cabeza, como cuando se camina o se viaja en automóvil. La hipofunción vestibular bilateral puede ser: 1) idiopática y progresiva; 2) parte de un trastorno neurodegenerativo, o 3) yatrogénica, por ototoxicidad farmacológica (más a menudo gentamicina u otros aminoglucósidos). Otras causas incluyen schwannomas vestibulares bilaterales (neurofibromatosis tipo 2); enfermedad autoinmunitaria; siderosis superficial e infección o tumor meníngeos. También puede ocurrir en pacientes con polineuropatía periférica; en estas personas, tanto la pérdida vestibular

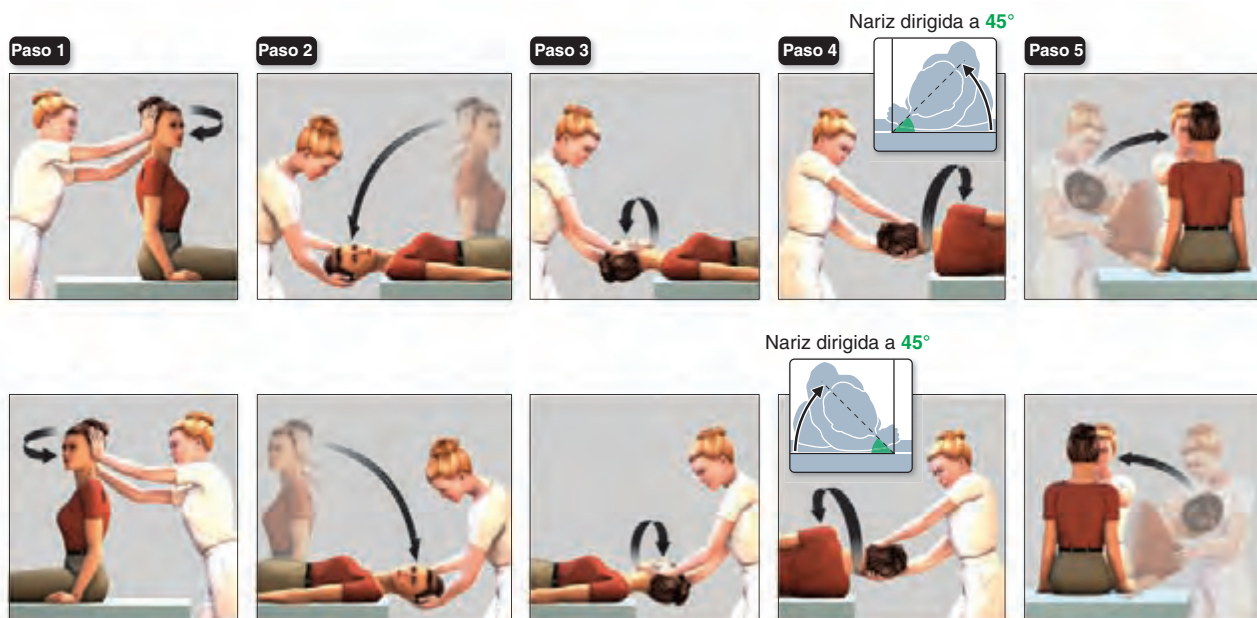


FIGURA 28-1. Maniobra de Epley modificada para el tratamiento del vértigo postural paroxístico benigno de los conductos semicirculares posteriores derecho (**paneles superiores**) e izquierdo (**paneles inferiores**). **Paso 1.** Con el paciente sentado, girar la cabeza 45° hacia el oído afectado. **Paso 2.** Mientras se mantiene la cabeza girada, descender al paciente a la posición con la cabeza colgante y mantener durante al menos 30 s y hasta que el nistagmo desaparezca. **Paso 3.** Sin levantar la cabeza, girarla 90° hacia el lado contrario. Mantener por 30 s más. **Paso 4.** Rotar al paciente sobre su costado mientras se gira la cabeza otros 90°, de manera que la nariz apunte hacia abajo en 45°. Mantener de nuevo por 30 s. **Paso 5.** Pedir al paciente que se siente en la parte lateral de la mesa. Después de un descanso breve se repite la maniobra para confirmar el tratamiento exitoso. (Figura adaptada a partir de <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/movies/Epley-480x640.avi>)

lar como la propiocepción alterada contribuyen al equilibrio precario. Por último, los procesos unilaterales, como neuritis vestibular y enfermedad de Ménière pueden afectar un oído después del otro, lo que causa vestibulopatía bilateral.

Los signos de la exploración incluyen disminución de la *agudeza visual dinámica* (véase antes) por la pérdida de la visión estable durante el movimiento de la cabeza, respuestas anormales al impulso de la cabeza en ambos sentidos y signo de Romberg. Las respuestas a las pruebas calóricas están reducidas. Los sujetos con hipofunción vestibular bilateral deben referirse para terapia de rehabilitación vestibular. No deben administrarse fármacos supresores vestibulares, ya que aumentan el desequilibrio. La valoración del neurólogo es importante, no sólo para confirmar el diagnóstico, sino también para considerar cualquier otra anomalía neurológica que pudiera aclarar la etiología.

TRASTORNOS VESTIBULARES CENTRALES

Las lesiones centrales que causan vértigo casi siempre afectan las vías vestibulares en el tronco del encéfalo o el cerebelo. Puede tratarse de lesiones discretas, como una apoplejía isquémica o hemorrágica (cap. 446), desmielinización (cap. 458) o tumores (cap. 118), aunque también puede deberse a trastornos neurodegenerativos que afectan al vestíbulo y cerebelo (cap. 448). La degeneración cerebelar subaguda puede ser resultado de procesos inmunitarios, incluidos paraneoplásicos (caps. 122 y 450). El cuadro 28-1 muestra aspectos importantes de la anamnesis y la exploración que ayudan a identificar los trastornos vestibulares centrales. El vértigo central agudo es una urgencia médica por la posibilidad de una apoplejía o hemorragia que ponga en peligro la vida. En todos los pacientes con sospecha de trastornos vestibulares centrales debe obtenerse una MRI cerebral, y el paciente debe referirse para una valoración neurológica completa.

MAREO PSICOSOMÁTICO

Los factores psicológicos tienen una función importante en el mareo crónico. En primer lugar, el mareo puede ser una manifestación somática de un trastorno psiquiátrico, como depresión mayor, ansiedad o trastorno por pánico (cap. 465e). En segundo lugar, los pacientes pueden desarrollar ansiedad y síntomas autonómicos como consecuencia o morbilidad concurrente de un trastorno vestibular independiente. Una forma particular de este trastorno se denomina *vértigo postural fóbico*, *vértigo psicofisiológico* o *mareo subjetivo crónico*. Estas personas tienen una sensación crónica (meses o más) de mareo y desequilibrio, sensibilidad intensificada al movimiento personal y al movimiento visual (p. ej., películas), e intensificación particular de síntomas cuando se desplazan por ambientes visuales complejos, como los supermercados (*vértigo visual*). Aunque es posible que exista el antecedente de un trastorno vestibular agudo (p. ej. neuritis vestibular), la exploración neurootológica y las pruebas vestibulares son normales o indican una deficiencia vestibular compensada, lo que muestra que el mareo subjetivo continuo no puede explicarse por un trastorno vestibular primario. Los trastornos por ansiedad son frecuentes en pacientes con mareo crónico y contribuyen mucho a la morbilidad. Por tanto, el tratamiento con fármacos ansiolíticos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*]) y la terapia cognitiva conductual pueden resultar de utilidad. La terapia de rehabilitación vestibular también es conveniente a veces. Por lo general deben evitarse los supresores vestibulares. Debe sospecharse este trastorno cuando el paciente afirma: "el mareo es tan intenso que temo salir de casa" (agorafobia).

TRATAMIENTO VÉRTIGO

El cuadro 28-2 presenta una lista de los fármacos de uso frecuente para suprimir el vértigo. Como se indicó, estos medicamentos deben reservarse para el control del vértigo activo por periodos cortos, como durante los primeros días de la neuritis vestibular aguda, o para crisis agudas de enfermedad de Ménière. Son menos útiles en el mareo crónico y, como se indicó antes, pueden retrasar la compensación central. Una excepción es que las benzodiazepinas pueden atenuar el mareo psicossomático y la ansiedad relacionada, aunque casi siempre son preferibles los SSRI en esas personas.

La terapia de rehabilitación vestibular estimula los procesos de adaptación central que compensan la pérdida vestibular y también ayudan a habituar la sensibilidad al movimiento y otros síntomas de

CUADRO 28-2 Tratamiento del vértigo

Fármaco ^a	Dosis ^b
Antihistamínicos	
Meclizina	25-50 mg, 3 veces al día
Difenhidramina	50 mg, 1-2 veces al día
Prometazina	25 mg, 2-3 veces al día (también puede administrarse por vía rectal e intramuscular)
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg, 1-3 veces al día
Clonazepam	0.25 mg, 1-3 veces al día
Anticolinérgicos	
Escopolamina transdérmica ^c	Parche
Terapia física	
Maniobras de sustitución ^d	
Rehabilitación vestibular	
Otros	
Diuréticos o dieta baja en sodio (1 000 mg/día) ^e	
Fármacos antimigrañosos ^f	
Metilprednisolona ^g	100 mg al día los días 1-3; 80 mg al día los días 4-6; 60 mg al día los días 7-9; 40 mg al día los días 10-12; 20 mg al día los días 13-15; 10 mg al día los días 16-18, 20, 22
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ^h	

^aTodos los fármacos incluidos están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration, pero la mayor parte no está aprobada para el tratamiento del vértigo. ^bDosis inicial oral habitual (a menos que se indique lo contrario) en adultos; puede alcanzarse una dosis de mantenimiento más alta con aumento gradual. ^cSólo para cinetosis. ^dPara vértigo postural paroxístico benigno. ^ePara enfermedad de Ménière. ^fPara migraña vestibular. ^gPara neuritis vestibular aguda (comenzar en los primeros tres días de síntomas). ^hPara vértigo psicossomático.

mareo psicossomático. La estrategia general es usar una serie graduada de ejercicios que exige una estabilización de la mirada y equilibrio cada vez mayores.

29 Fatiga

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

La fatiga es uno de los síntomas más comunes en medicina clínica. Es una manifestación prominente de varios síndromes sistémicos, neurológicos y psiquiátricos, aunque en una pequeña proporción de pacientes no se identifica la causa precisa. La fatiga se refiere a la experiencia subjetiva del ser humano de cansancio físico y mental, pereza y agotamiento; en el contexto de la medicina clínica, se define de manera más típica y en términos prácticos como la dificultad para iniciar o mantener la actividad física o mental de manera voluntaria. Casi todos los individuos que han estado enfermos con un cuadro infeccioso que cede en forma espontánea han experimentado este síntoma casi universal; la fatiga casi siempre llama la atención del médico sólo cuando no existen causas evidentes o su gravedad se encuentra fuera de proporción con lo que sería de esperarse con base en el factor desencadenante asociado. La *fatiga* debe diferenciarse de la *debilidad muscular*, una reducción de la fuerza muscular (cap. 30); la mayor parte de los pacientes que refieren fatiga no muestra debilidad verdadera cuando se valora de manera directa la fuerza muscular. Por definición, también es necesario diferenciar a la fatiga de la *somnolencia* y de la *disnea de esfuerzo*, aunque los pacientes pueden utilizar la palabra fatiga para describir estos síntomas. La tarea fundamental del médico al valorar a pacientes con fatiga es identificar la causa subyacente, si existe alguna, y desarrollar una

alianza terapéutica, cuyo objetivo sea evitar que los pacientes se sometan a estudios diagnósticos costosos y fútiles y dirigirlos hacia un tratamiento eficaz.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONSIDERACIONES GLOBALES



La variabilidad en las definiciones de fatiga y los instrumentos de encuestas utilizados en diferentes estudios hacen difícil obtener cifras precisas con respecto a la carga de fatiga a nivel mundial. El punto de prevalencia de la fatiga fue de 6.7% y la prevalencia de por vida fue de 25% en una encuesta grande realizada en población estadounidense por el *National Institute of Mental Health*. En clínicas de atención primaria en Europa y en Estados Unidos, entre 10 y 25% de los pacientes encuestados reportaron síntomas de fatiga prolongada (>1 mes) o crónica (>6 meses), pero sólo en una pequeña proporción de pacientes fue la fatiga la razón principal para buscar atención médica. En una encuesta comunitaria de mujeres en la India, 12% reportó fatiga crónica. En cambio, la prevalencia de síndrome de fatiga crónico, de acuerdo a la definición publicada por los *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* fue baja (cap. 464e).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades psiquiátricas La fatiga es una manifestación somática común de muchos síndromes psiquiátricos mayores, incluida la depresión, ansiedad y trastornos somáticos. Los síntomas psiquiátricos se reportan en >75% de los pacientes con fatiga crónica inexplicable. Incluso en pacientes con síndromes sistémicos o neurológicos en los cuales la fatiga se reconoce de manera independiente como manifestación de la enfermedad, los síntomas psiquiátricos comórbidos o enfermedades asociadas aún son una causa importante de interacción.

Enfermedades neurológicas Los pacientes que refieren fatiga a menudo tienen debilidad, pero con la exploración cuidadosa, rara vez se puede detectar debilidad muscular objetiva. Si se encuentra, la debilidad muscular debe localizarse al sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, unión neuromuscular o músculo y deben obtenerse los estudios apropiados (cap. 30). La *fatigabilidad* de la fuerza muscular es una manifestación cardinal de algunos trastornos neuromusculares como la miastenia grave y puede diferenciarse de la *fatiga* al encontrar disminución clínicamente aparente de la fuerza que el músculo genera con las contracciones repetidas (cap. 461). La fatiga es uno de los síntomas más comunes y molestos reportados en la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) (cap. 458), que afecta a casi 90% de los pacientes; la fatiga en la MS puede persistir entre las crisis de MS y no necesariamente tiene correlación con la resonancia magnética nuclear (MRI, *magnetic resonance imaging*) sobre la actividad de la enfermedad. La fatiga también se identifica más a menudo como una característica de muchas enfermedades neurodegenerativas, lo que incluye enfermedad de Parkinson, disautonomía central y esclerosis lateral amiotrófica. Después de la apoplejía, la fatiga es un trastorno bien descrito pero mal comprendido con una prevalencia muy variable. La fatiga episódica puede ser un síntoma premonitorio de migraña. La fatiga también es consecuencia frecuente de la lesión encefálica traumática, que a menudo ocurre en asociación con depresión y trastornos del sueño.

Trastornos del sueño La apnea obstructiva del sueño es una causa importante de somnolencia diurna excesiva en asociación con fatiga y debe investigarse utilizando polisomnografía nocturna, en particular en individuos que roncan de manera intensa, en individuos con obesidad y con otros factores que predicen apnea obstructiva del sueño (cap. 319). Se desconoce si la privación acumulativa del sueño, que es común en la sociedad moderna, contribuye a la fatiga clínicamente aparente (cap. 38).

Trastornos endocrinos La fatiga puede asociarse con debilidad muscular verdadera que anticipa a los síntomas de hipotiroidismo, en particular en asociación con pérdida de cabello, resequedad cutánea, intolerancia al frío, estreñimiento y aumento de peso. La fatiga en asociación con intolerancia al calor, diaforesis y palpitaciones es típica de hipertiroidismo. La insuficiencia suprarrenal también puede manifestarse con fatiga inexplicable como síntoma primario o prominente, a menudo asociado con anorexia, pérdida de peso, náusea, mialgias y artralgias; la hiponatremia e hiperpotasemia pueden presentarse al momento del diagnóstico. La hipercalcemia leve puede causar fatiga, en ocasiones relativamente leve, mientras que la hipercalcemia grave puede ocasionar letargo, estupor y estado de coma. La hipoglucemia y la hiperglucemia pueden ocasionar letargo, a menudo relacionado con confusión; la diabetes crónica, en particular la

tipo 1 también se asocia con fatiga, independientemente de las concentraciones de glucosa. La fatiga también acompaña a la enfermedad de Cushing, hipoadosteronismo e hipogonadismo.

Hepatopatías y nefropatías La insuficiencia hepática crónica y la nefropatía crónica pueden causar fatiga. Más de 80% de los pacientes con hemodiálisis refieren fatiga, que es uno de los síntomas reportados más a menudo por los pacientes con enfermedad renal crónica.

Obesidad Se asocia con fatiga y somnolencia con o sin la presencia de apnea obstructiva del sueño. Los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica experimentan mejoría de la somnolencia diurna más pronto de lo que sería de esperarse si se considera sólo la pérdida de peso y la resolución de la apnea del sueño. Otros factores comunes en el paciente obeso probablemente también contribuyan, lo que incluye depresión, inactividad física y diabetes.

Desnutrición Aunque la fatiga puede ser una característica de presentación de la desnutrición, el estado nutricional puede ser una comorbilidad importante y como un factor que contribuye a la fatiga en otras enfermedades crónicas, lo que incluye la fatiga relacionada con cáncer.

Infección Las infecciones agudas y crónicas a menudo causan fatiga como parte de un síndrome infeccioso más amplio. La valoración de una infección no diagnosticada como causa de fatiga inexplicable y en particular, de fatiga prolongada o crónica, debe guiarse por la anamnesis, exploración física y factores de riesgo para infecciones, con particular atención al riesgo de tuberculosis, VIH, hepatitis crónica B y C y endocarditis. La mononucleosis infecciosa puede causar fatiga prolongada que persiste por semanas a meses después de una enfermedad aguda, pero la infección con virus de Epstein-Barr rara vez es la causa de fatiga crónica inexplicable.

Fármacos y drogas Muchos fármacos, uso de drogas, abstinencia de drogas y fármacos y el consumo crónico de alcohol pueden ocasionar fatiga. Los fármacos que con mayor probabilidad causan fatiga en este contexto incluyen antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, opioides, relajantes musculares, anticonvulsivos y bloqueadores beta.

Enfermedades cardiovasculares y pulmonares La fatiga es uno de los síntomas más agotadores reportados por los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y afecta negativamente la calidad de vida.

Enfermedades malignas La fatiga, en particular aquella relacionada con la pérdida de peso inexplicable y no deseada, puede ser un signo de cáncer oculto, pero ésta muy pocas veces se identifica como la causa en los pacientes con fatiga crónica inexplicable en ausencia de otros síntomas o signos. Casi 40% de los pacientes con cáncer experimentan fatiga al momento del diagnóstico y más de 80% de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad.

Enfermedades hematológicas La anemia crónica progresiva puede manifestarse con fatiga, en ocasiones relacionada con taquicardia de esfuerzo y disnea. La anemia también puede contribuir a la fatiga en enfermedad crónica. Las bajas concentraciones séricas de ferritina en ausencia de anemia también pueden causar fatiga que se corrige con la administración de hierro.

Trastornos traumatológicos y trastornos inflamatorios sistémicos La fatiga es un síntoma prominente en muchos trastornos inflamatorios crónicos, lo que incluye lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis relacionada con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA), sarcoidosis y síndrome de Sjögren, pero no suele ser un síntoma aislado.

Embarazo La fatiga es un síntoma muy reportado por las mujeres durante todas las etapas del embarazo y puerperio.

Trastornos de causa poco clara El síndrome de fatiga crónica (cap. 464e) y la fibromialgia (cap. 396) se incorporan a la fatiga crónica como parte de la definición sintomática cuando se presentan en asociación con varios criterios de inclusión y exclusión, como se revisa en detalle en los capítulos respectivos. La fisiopatología de cada uno de ellos es desconocida. El término fatiga crónica idiopática se utiliza para describir el síndrome de fatiga crónica inexplicable en ausencia de características clínicas adicionales suficientes para satisfacer los criterios diagnósticos de síndrome de fatiga crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fatiga

Una anamnesis detallada con énfasis en las características, patrón, evolución, síntomas relacionados y factores que alivian la fatiga son aspectos fundamentales para la definición del síndrome, para determinar si la fatiga es un término apropiado para designar alteración, para establecer si los síntomas son agudos o crónicos, si la fatiga es principalmente de tipo mental, física o ambas a fin de dirigir la valoración y tratamiento adicionales. El interrogatorio por aparatos y sistemas debe tener por objeto diferenciar la fatiga de la somnolencia diurna excesiva, disnea de esfuerzo, intolerancia al esfuerzo y debilidad muscular. La presencia de fiebre, escalofríos, diaforesis nocturna o pérdida de peso debe hacer surgir la sospecha de infección oculta o cáncer. Es obligada una revisión cuidadosa de las prescripciones, consumo de medicamentos de venta libre, compuestos herbolarios y drogas recreativas así como del consumo de alcohol. Deben investigarse las circunstancias alrededor de cuando iniciaron los síntomas y los posibles desencadenantes. Los antecedentes personales no patológicos son importantes, con atención al estrés laboral y horas de trabajo, red social de apoyo y problemas domésticos, lo que incluye la búsqueda de violencia intrafamiliar. Deben cuestionarse los hábitos del sueño y de la higiene del sueño. El impacto de la fatiga en el funcionamiento cotidiano es importante para comprender la experiencia del paciente y valorar el éxito del tratamiento y la recuperación.

La exploración física del paciente con fatiga se guía por la anamnesis y por el diagnóstico diferencial. Debe realizarse un examen detallado del estado mental, prestando particular atención a los síntomas de depresión y ansiedad. Se requiere una exploración neurológica formal para determinar si hay debilidad muscular objetiva. Esto suele ser una actividad sencilla, aunque en ocasiones los pacientes con fatiga tienen dificultad para realizar esfuerzo contra resistencia y reportan que la generación de fuerza muscular plena requiere un esfuerzo mental sustancial. En las pruebas contra resistencia, deben ser capaces de producir fuerza muscular plena por sólo un breve periodo antes de ceder a la fuerza aplicada por el explorador. Este tipo de debilidad a menudo se conoce como *debilidad fingida* y puede o no estar relacionada con dolor. Esto se diferencia de la debilidad por lesiones de los haces motores o de la neurona motora inferior, en la cual la resistencia del paciente puede ser superada con una fuerza suave y constante y nunca se genera una fuerza muscular plena. El paciente puede demostrar debilidad por fatiga, en la cual la fuerza se encuentra completa cuando se valora por primera vez, pero se debilita gradualmente con la repetición de la valoración sin intervalo de reposo. La debilidad por fatiga, que suele indicar un problema de transmisión neuromuscular, nunca tiene la característica de debilidad de escape que en ocasiones se observa en pacientes con fatiga. Si no es posible establecer con exploración física la presencia o ausencia de debilidad muscular, pueden ser útiles los estudios de conducción nerviosa con electromiografía.

La exploración física general debe buscar datos de enfermedad cardiopulmonar, cáncer, linfadenopatía, organomegalia, infección, insuficiencia hepática, nefropatía, desnutrición, enfermedades endocrinas y colagenopatías. Establecer el diagnóstico con la exploración física general es difícil en el contexto de la valoración de la fatiga crónica inexplicada; sólo lleva al diagnóstico en 2% de los casos según un análisis prospectivo. Con la valoración neuropsiquiátrica y mental detalladas podrían obtenerse resultados mucho más elevados, lo que revela una posible explicación para la fatiga hasta en 75 a 80% de los pacientes según algunas series. Además, el reto que conlleva la exploración física demuestra un método amplio y sistemático para estudiar los síntomas del paciente y ayuda a construir la confianza y a favorecer la formación de una alianza terapéutica.

En sólo 5% de los casos es posible identificar la causa de la fatiga crónica con pruebas de laboratorio. Además de unas cuantas pruebas estándar de detección, los exámenes de laboratorio deben guiarse por la anamnesis y exploración física; la realización de pruebas más amplias probablemente lleve a resultados positivos falsos que requieran explicación e investigación innecesaria, por lo que tales estudios deben evitarse y no utilizarlos como sustituto de una valoración clínica. Un

método razonable para la detección incluye biometría hemática completa con recuento diferencial (en busca de anemia, infección y cánceres), electrolitos (sodio, potasio, calcio), glucosa, pruebas de función hepática, renal y tiroidea. Se consideran las pruebas de función suprarrenal y búsqueda de infección por VIH. Las guías publicadas para definir el síndrome de fatiga crónica también recomiendan medir la tasa de eritrosedimentación (ESR) como parte de la valoración, pero a menos que la cifra sea muy elevada, dicha prueba es inespecífica en ausencia de otras manifestaciones clínicas y es poco útil. Las mediciones sistemáticas de anticuerpos antinucleares (ANA) proporcionan información en forma aislada y con frecuencia resultan positivas en títulos bajos en adultos por lo demás sanos. No suelen estar indicados estudios adicionales sin un objetivo claro, como los estudios de imágenes corporales totales; además de su conveniencia, riesgos potenciales y costos a menudo revelan hallazgos incidentales no relacionados que pueden prolongar de manera innecesaria el estudio diagnóstico.

TRATAMIENTO FATIGA

La prioridad en el tratamiento es valorar el trastorno subyacente que explique la fatiga, porque en algunos contextos esto puede ser curativo, mientras que en otros es paliativo. Por desgracia, en muchas enfermedades crónicas la fatiga puede ser resistente a los tratamientos tradicionales con modificadores de la enfermedad y es importante que en tales casos se valoren otros posibles factores que contribuyen a la fatiga, porque la causa puede ser multifactorial. El tratamiento con antidepresivos ([cap. 466](#)) puede ser útil para tratar la fatiga crónica cuando hay síntomas de depresión y es más eficaz en el contexto de un método multimodal. Sin embargo, los antidepresivos también pueden causar fatiga y deben interrumpirse si no se demuestra eficacia. Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual puede ser de utilidad en el contexto de síndrome de fatiga crónica así como de fatiga relacionada con cáncer. El tratamiento graduado con ejercicio, en el cual el ejercicio físico (más a menudo caminar) se incrementa gradualmente con atención a cifras de frecuencia cardíaca ideal para evitar el esfuerzo excesivo, ha mostrado mejoría leve en los tiempos de caminata y las mediciones de fatiga reportados por el propio paciente con síndrome de fatiga crónica, en el estudio clínico PACE realizado en el año 2011, en el Reino Unido, con asignación al azar y grupo testigo. Los psicoestimulantes como las anfetaminas, modafinilo y armodafinilo pueden incrementar el estado de alerta y la concentración y reduce la somnolencia diurna excesiva en ciertos contextos clínicos, los cuales pueden a su vez ayudar con los síntomas de fatiga en un pequeño grupo de pacientes; pero en términos generales, estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que no son de utilidad para el tratamiento de fatiga en lesión encefálica postraumática, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

El desarrollo de tratamientos más eficaces para la fatiga se obstaculiza por el conocimiento limitado de las bases biológicas de este síntoma. Datos tentativos sugieren que las citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α podrían mediar la fatiga en algunos pacientes; así, los antagonistas de citocinas representan un posible método, a futuro.

PRONÓSTICO

La fatiga aguda que es lo suficientemente importante para requerir valoración médica probablemente lleve a una alteración médica, neurológica o psiquiátrica que cause la fatiga crónica inexplicada. La valoración de un paciente con fatiga crónica inexplicada más a menudo lleva el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica o permanece inexplicada. La identificación de una alteración grave no diagnosticada, o que pone en riesgo la vida, fue poco común en los estudios longitudinales de vigilancia de pacientes con fatiga crónica inexplicada. Es poco frecuente la resolución por completo de la fatiga crónica inexplicada, al menos a corto plazo, pero los métodos terapéuticos multidisciplinarios podrán llevar a mejoría sintomática y de la calidad de vida.

30 Causas neurológicas de debilidad y parálisis

Michael J. Aminoff

La función motora normal implica actividad muscular modulada por la actividad de la corteza cerebral, ganglios basales, cerebelo, núcleo rojo, formación reticular del tallo encefálico, núcleo vestibular lateral y médula espinal. La disfunción del sistema motor causa debilidad o parálisis, que se describen en este capítulo, ataxia (**cap. 450**) o movimientos anormales (**cap. 449**). La *debilidad* es una reducción en la potencia que puede ejercerse mediante uno o más músculos. Debe distinguirse de la *fatiga fácil* (o sea, la capacidad para mantener una actividad que sería normal para una persona de la misma edad, sexo y tamaño); de la limitación en la función por dolor o rigidez articular, o alteración de la actividad motora porque la *pérdida sensitiva propioceptiva* grave impide la retroalimentación adecuada sobre la dirección y la potencia de los movimientos. También es distinta de la *bradicinesia* (en la que se requiere más tiempo para ejercer la potencia completa) y la *apraxia*, un trastorno en la planeación e inicio de un movimiento hábil o aprendido no causado por deficiencia motora o sensitiva significativas (**cap. 36**).

La *parálisis* o el sufijo “-plejía” indica una debilidad tan grave que no es posible contraer un músculo, mientras que la *paresia* se refiere a una debilidad menos grave. El prefijo “hemi-” indica una mitad del cuerpo, “para-” se refiere a ambas piernas y “tetra-” a las cuatro extremidades.

La *distribución* de la debilidad ayuda a localizar la lesión subyacente. La debilidad por afectación de las neuronas motoras superiores ocurre sobre todo en los extensores y abductores de la extremidad superior, y en los flexores de la inferior. La debilidad de la neurona motora inferior depende de que la afectación se localice en las células del asta anterior, nervio radicular, plexo de la extremidad o en el nervio periférico y sólo afecta a los músculos inervados por la estructura afectada. Por lo general, la debilidad miopática es más intensa en los músculos proximales. La debilidad por un trastorno en la transmisión neuromuscular no tiene un tipo específico de afectación.

La debilidad a menudo se acompaña de otras alteraciones neurológicas que ayudan a señalar el sitio de la lesión causante (**cuadro 30-1**).

El *tono* es la resistencia de un músculo al estiramiento pasivo. El aumento del tono puede ser de varios tipos. La *espasticidad* es el aumento en el tono relacionado con un trastorno en las neuronas motoras superiores. Es dependiente de la velocidad, tiene una liberación súbita después de alcanzar un nivel máximo (el fenómeno de “navaja de muelle”) y afecta sobre todo los músculos que contrarrestan la gravedad (o sea, flexores de la extremidad superior y extensores de la inferior). La *rigidez* es la hipertonia presente en toda la amplitud del movimiento (rigidez en “tubo de plomo” o “plástica”) y afecta por igual a los músculos flexores y extensores; a veces tiene semejanza a “rueda dentada” que se intensifica con el movimiento voluntario de la extremidad contralateral (reforzamiento). La rigidez ocurre en ciertos trastornos extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson. La *paratonía* (o *gegenhalten*) es el aumento en el tono que varía de manera irregular al parecer en relación con el grado de relajación, está presente en toda la amplitud de movimiento y afecta por igual a músculos flexores y extensores; casi siempre se debe a la enfermedad de los lóbulos frontales. La debilidad con *disminución del tono* (*flacidez*) o con tono normal se produce en los trastornos de las *unidades motoras*. Una unidad motora consiste en una sola neurona motora inferior y todas las fibras musculares que inerva.

Por lo general, la *masa muscular* no se altera en las lesiones de la neurona motora superior, aunque al final puede haber una ligera atrofia por desuso. En contraste, la atrofia suele ser notoria cuando la causa de la debilidad es una lesión en la neurona motora inferior, también ocurre en la enfermedad muscular avanzada.

Los *reflejos por estiramiento muscular* (*tendinosos*) casi siempre se intensifican en las lesiones de la neurona motora superior, pero pueden estar disminuidos o ausentes por un tiempo variable justo después de la lesión aguda. En la mayor parte de los casos, aunque no siempre, la hiperreflexia se acompaña de la pérdida de los *reflejos cutáneos* (como los abdominales superficiales, **cap. 437**), y en particular por una respuesta plantar extensora (Babinski). Los reflejos por estiramiento muscular se reducen con las lesiones de la neurona motora inferior que afectan de manera directa los arcos reflejos específicos. Por lo general se conservan en pacientes con debilidad miopática, salvo en las etapas avanzadas, cuando se atenúan en algunos casos. Es probable que en los trastornos de la unión neuromuscular, las respuestas reflejas se afecten por la actividad voluntaria precedente de los músculos afectados; esta actividad puede conducir a la intensificación de los reflejos que al principio estaban deprimidos en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y por el contrario, conduce a la depresión de los reflejos iniciales normales en la miastenia grave (**cap. 461**).

A veces es difícil distinguir entre la debilidad *neuropática* (neurona motora inferior) y la *miopática* con base en el cuadro clínico, aunque es probable que la debilidad distal sea neuropática y la debilidad proximal simétrica sea miopática. Las *fasciculaciones* (sacudidas visibles o palpables dentro de un músculo debidas a la descarga espontánea de una unidad motora) y la atrofia temprana indican que la debilidad es neuropática.

PATOGENIA

Debilidad de la neurona motora superior Las lesiones de las neuronas motoras superiores o sus axones descendentes a la médula espinal (**fig. 30-1**) producen debilidad por la activación reducida de las neuronas motoras inferiores. En general, la afectación de los grupos musculares distales es más grave que la de los proximales y los movimientos axiales quedan conservados, a menos que la lesión sea grave y bilateral. Es típica la espasticidad, aunque no siempre se presenta de manera aguda. Los movimientos repetitivos rápidos son lentos y torpes, pero se conserva la ritmicidad normal. Cuando hay afectación corticobulbar, la debilidad ocurre en la parte inferior de la cara y la lengua; casi siempre se respetan los músculos extraoculares, faciales superiores, faríngeos y mandibulares. Las lesiones corticobulbares bilaterales causan *parálisis pseudobulbar*: disartria, disfagia, disfonía y labilidad emocional que acompañan a la debilidad facial bilateral y una sacudida mandibular enérgica. El electromiograma (EMG) (**cap. 442e**) muestra que con la debilidad de la neurona motora superior, disminuye la frecuencia máxima de descarga de las unidades motoras.

Debilidad de la neurona motora inferior Este patrón se produce por trastornos de las neuronas motoras inferiores en los núcleos motores del tallo encefálico y el asta anterior de la médula espinal, o por disfunción de los axones de estas neuronas en su trayecto al músculo esquelético (**fig. 30-2**). La debilidad se debe al descenso en el número de fibras musculares que pueden activarse debido a la pérdida de neuronas motoras y o por interrupción de sus conexiones con el músculo. La pérdida de neuronas motoras y no causa debilidad, pero reduce la tensión de los husos musculares, lo que reduce el tono muscular y atenúa los reflejos por estiramiento. La ausencia del reflejo por estiramiento sugiere afectación de las fibras aferentes del huso.

Cuando una unidad motora se altera, sobre todo en los trastornos de las células del asta anterior, es probable que tenga descargas espontáneas que causan *fasciculaciones*. Cuando las neuronas motoras y o sus axones degeneran, las fibras musculares desnervadas también tienen descargas espon-

CUADRO 30-1 Signos que distinguen el origen de la debilidad

Signo	Neurona motora superior	Neurona motora inferior	Miopatía	Psicógena
Atrofia	Ninguna	Grave	Leve	Ninguna
Fasciculaciones	Ninguna	Frecuente	Ninguna	Ninguna
Tono	Espasticidad	Disminuido	Normal/disminuido	Variable/paratonía
Distribución de la debilidad	Piramidal/regional	Distal/segmentaria	Proximal	Variable/incompatible con las actividades diarias
Reflejos por estiramiento muscular	Hiperactivos	Hipoactivos/ausentes	Normales/hipoactivos	Normal
Signo de Babinski	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

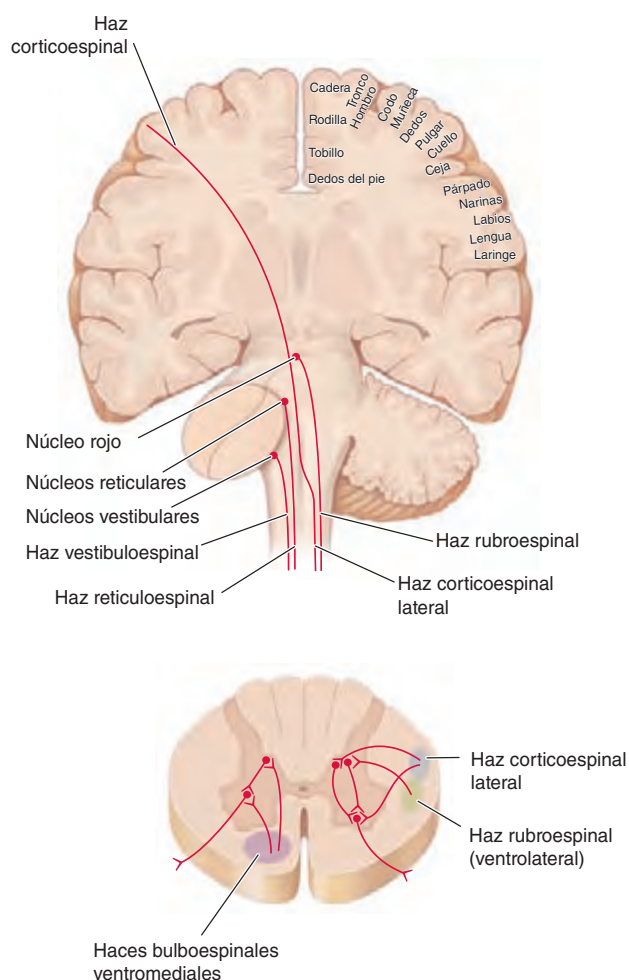


FIGURA 30-1. Vías corticoespiral y bulboespiral de la neurona motora superior. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores están en la capa V de la corteza motora primaria (la circunvolución precentral o área 4 de Brodmann) y en la corteza motora complementaria y premotora (área 6). Las neuronas motoras superiores de la corteza motora primaria tienen una organización somatotópica (**lado derecho de la figura**).

Los axones de las neuronas motoras superiores descienden por la sustancia blanca subcortical y el extremo posterior de la cápsula interna. Los axones del sistema piramidal o corticoespiral descienden por el tallo encefálico en el pedúnculo cerebral del mesencéfalo, la base de la protuberancia y las pirámides bulbares. En la unión cervicomedular, la mayor parte de los axones corticoespirales se cruzan al haz corticoespiral contralateral de la médula espinal, pero 10 a 30% continúan su trayecto ipsilateral en la médula espinal anterior. Las neuronas corticoespirales establecen sinapsis con las interneuronas premotoras, aunque algunas (sobre todo en la dilatación cervical y las que se conectan con neuronas motoras para los músculos distales de las extremidades) hacen conexiones monosinápticas directas con las neuronas motoras inferiores. Inervan de manera más densa las neuronas motoras inferiores de los músculos de las manos y participan en la ejecución de movimientos finos aprendidos. Las neuronas corticobulbares son similares a las corticoespirales, pero inervan núcleos motores del tallo encefálico.

Las neuronas motoras superiores bulboespirales influyen en la fuerza y el tono, pero no son parte del sistema piramidal. Las vías bulboespirales ventromediales se originan en el techo del mesencéfalo (vía tectoespiral), los núcleos vestibulares (vía vestibuloespiral) y la formación reticular (vía reticuloespiral). Estas vías influyen en los músculos axiales y proximales, y participan en el mantenimiento de la postura y movimientos integrados de las extremidades y tronco. Las vías bulboespirales ventrolaterales descendentes, que se originan sobre todo en el núcleo rojo (vía rubroespiral), inervan los músculos distales de las extremidades. A veces, el sistema bulboespiral se refiere como sistema de la neurona motora superior extrapiramidal. En todas las figuras, los cuerpos de las células nerviosas y las terminaciones axónicas se muestran como círculos oscuros y bifurcaciones, respectivamente.

táneas. Estas descargas aisladas de la fibra muscular o potenciales de fibrilación no pueden verse, pero se registran en el EMG. La debilidad retrasa o reduce la activación de las unidades motoras, con activación de un número menor al normal en una frecuencia de descarga particular.

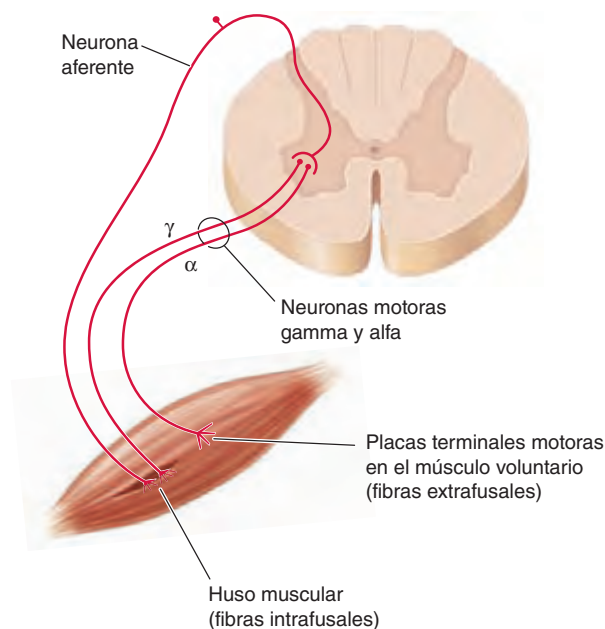


FIGURA 30-2. Las neuronas motoras inferiores se dividen en tipos α y γ . Las neuronas motoras α más grandes son más numerosas e inervan las fibras musculares extrafusales de la unidad motora. La pérdida de neuronas motoras α o la interrupción de sus axones produce debilidad de la neurona motora inferior. Las neuronas motoras γ , más pequeñas y menos numerosas, inervan las fibras musculares intrafusales del huso muscular y contribuyen al tono normal y reflejos por estiramiento. La neurona motora γ recibe señales estimulantes directas de las neuronas motoras corticales y las aferentes primarias del huso muscular. Las neuronas motoras α y γ también reciben señales excitatorias de otras vías descendentes de neuronas motoras superiores, señales sensitivas segmentarias e interneuronas. Las neuronas motoras α experimentan inhibición directa de las interneuronas de Renshaw, y otras interneuronas ejercen inhibición indirecta sobre las neuronas motoras α y γ .

El reflejo por estiramiento muscular (tendinoso) requiere la función de todas las estructuras ilustradas. Un golpecito sobre un tendón estira los husos musculares (que se activan de manera tónica por las neuronas motoras γ) y activa las neuronas aferentes del huso primario, lo que genera una breve contracción muscular, que es el reflejo tendinoso conocido.

Debilidad de la unión neuromuscular Los trastornos de las uniones neuromusculares producen debilidad de intensidad y distribución variables. El número de fibras musculares activadas varía con el tiempo, según el estado de reposo de las uniones neuromusculares. La fuerza depende de la actividad precedente del músculo afectado. Por ejemplo, en la miastenia grave las contracciones sostenidas o repetidas del músculo afectado disminuyen de fuerza a pesar del esfuerzo continuado (**cap. 461**). Por tanto, la debilidad por fatiga sugiere trastornos de la unión neuromuscular, lo que causa pérdida funcional de las fibras musculares por falla en su activación.

Debilidad miopática La debilidad miopática se produce por un descenso en el número o fuerza contráctil de las fibras musculares activadas en las unidades motoras. En las distrofias musculares, miopatías inflamatorias o miopatías con necrosis de la fibra muscular, el número de fibras musculares se reduce en muchas unidades motoras. En la EMG, el tamaño del potencial de acción de cada unidad motora está reducido, y las unidades motoras deben activarse con más rapidez de la normal para producir la potencia deseada. Algunas miopatías causan debilidad por la pérdida de la fuerza contráctil de las fibras musculares o por la afectación relativamente selectiva de las fibras tipo II (rápidas). Estas miopatías no pueden afectar el tamaño de los potenciales de acción de la unidad motora individual y se detectan por la discrepancia entre la actividad eléctrica y la fuerza de un músculo.

Debilidad psicógena La debilidad puede ocurrir sin una causa orgánica identificable. Tiende a ser variable, inconsistente y con un tipo de distribución imposible de explicar con bases anatómicas. En las pruebas formales, a veces los músculos antagonistas se contraen cuando se supone que el paciente deba activar el agonista. La gravedad de la debilidad es incompatible con las actividades del paciente.

Hemiparesia La hemiparesia se debe a una lesión de la neurona motora superior por arriba de la parte intermedia de la médula espinal cervical; la mayor parte de estas lesiones están por arriba del agujero magno. La presencia de otras deficiencias neurológicas ayuda a localizar la lesión. Por ejemplo, los trastornos del lenguaje señalan una lesión cortical. Los defectos en el campo visual homónimo indican una lesión hemisférica cortical o subcortical. Una hemiparesia “motora pura” de la cara, brazo y pierna a menudo se debe a una lesión pequeña y delimitada en la extremidad posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral o parte superior de la protuberancia anular. Algunas lesiones del tallo encefálico producen “parálisis cruzadas”, consistentes en signos de nervios craneales ipsolaterales o hemiparesia contralateral (cap. 446). La ausencia de signos de nervios craneales o debilidad facial sugestivos de que la hemiparesia se debe a una lesión en la parte alta de la médula espinal cervical, sobre todo si se acompaña de síndrome de Brown-Séquard (cap. 456).

La *hemiparesia aguda o episódica* casi siempre se debe a lesiones estructurales focales, en particular lesiones de expansión rápida o un proceso inflamatorio. La *hemiparesia subaguda* que evoluciona durante días o semanas puede deberse a un hematoma subdural; trastornos infecciosos o inflamatorios (p. ej., absceso cerebral, granuloma o meningitis micótica, parasitosis, esclerosis múltiple, sarcoidosis); o neoplasias primarias y metastásicas. El sida puede manifestarse con hemiparesia subaguda por toxoplasmosis o linfoma del sistema nervioso central. La *hemiparesia crónica* que evoluciona durante meses casi siempre se debe a una neoplasia o malformación vascular, un hematoma subdural crónico o una enfermedad degenerativa.

La *investigación* de la hemiparesia (fig. 30-3) aguda comienza con una tomografía computarizada (CT) del cerebro y análisis de laboratorio. Si la CT es normal, o en los casos de hemiparesia subaguda o crónica, se obtiene una imagen por resonancia magnética (MRI) del cerebro y la columna cervical (incluido el agujero magno), según las manifestaciones clínicas.

Paraparesia La causa más frecuente de la *paraparesia aguda* es una lesión intraespinal, pero es posible que el origen espinal no se identifique al prin-

cipio si hay flacidez y arreflexia de las piernas. Sin embargo, por lo general hay pérdida sensitiva de las piernas si la afectación está en un nivel alto del tronco, una pérdida sensitiva disociada que hace pensar en un síndrome medular central (cap. 456) o hiperreflexia de las piernas con reflejos normales en los brazos. Las imágenes de la médula espinal (fig. 30-3) a veces muestran lesiones compresivas, infarto (casi siempre se conserva la propiocepción), fistulas arteriovenosas u otras anomalías vasculares o mielitis transversal (cap. 456).

Las enfermedades de los hemisferios cerebrales que causan paraparesia incluyen isquemia de la arteria cerebral anterior (también afecta la elevación de hombros), trombosis venosa cortical o del seno sagital superior e hidrocefalia aguda.

Las paraparesias pueden ser resultado del síndrome de cauda equina, por ejemplo, después de un traumatismo en la parte inferior de la espalda, hernia medial de un disco o de un tumor intraespinal; aunque a menudo hay afectación de los esfínteres, en repetidas ocasiones se conserva la flexión de la cadera, al igual que la sensibilidad en la cara anterolateral de los muslos. Raras veces, la paraparesia se debe a una enfermedad de las células del asta anterior que evoluciona con rapidez (como la infección por poliovirus o el virus del Nilo occidental), neuropatía periférica (como el síndrome de Guillain-Barré, cap. 460) o miopatía (cap. 462e).

La *paraparesia espástica subaguda o crónica* se debe a enfermedad de la neurona motora superior. Cuando se relaciona con pérdida sensitiva de la extremidad inferior y afectación de esfínteres, debe considerarse un trastorno crónico de la médula espinal (cap. 456). Si hay signos hemisféricos, es probable que haya un meningioma parasagital o hidrocefalia crónica. La ausencia de espasticidad en una paraparesia de larga evolución sugiere que la causa radica en la neurona motora inferior o en una miopatía.

Las *investigaciones* casi siempre comienzan con MRI raquídea, pero cuando los signos de la neurona motora superior se acompañan de somnolencia, confusión, convulsiones u otros signos hemisféricos, también debe obtenerse una MRI cerebral, a veces como herramienta inicial. Los

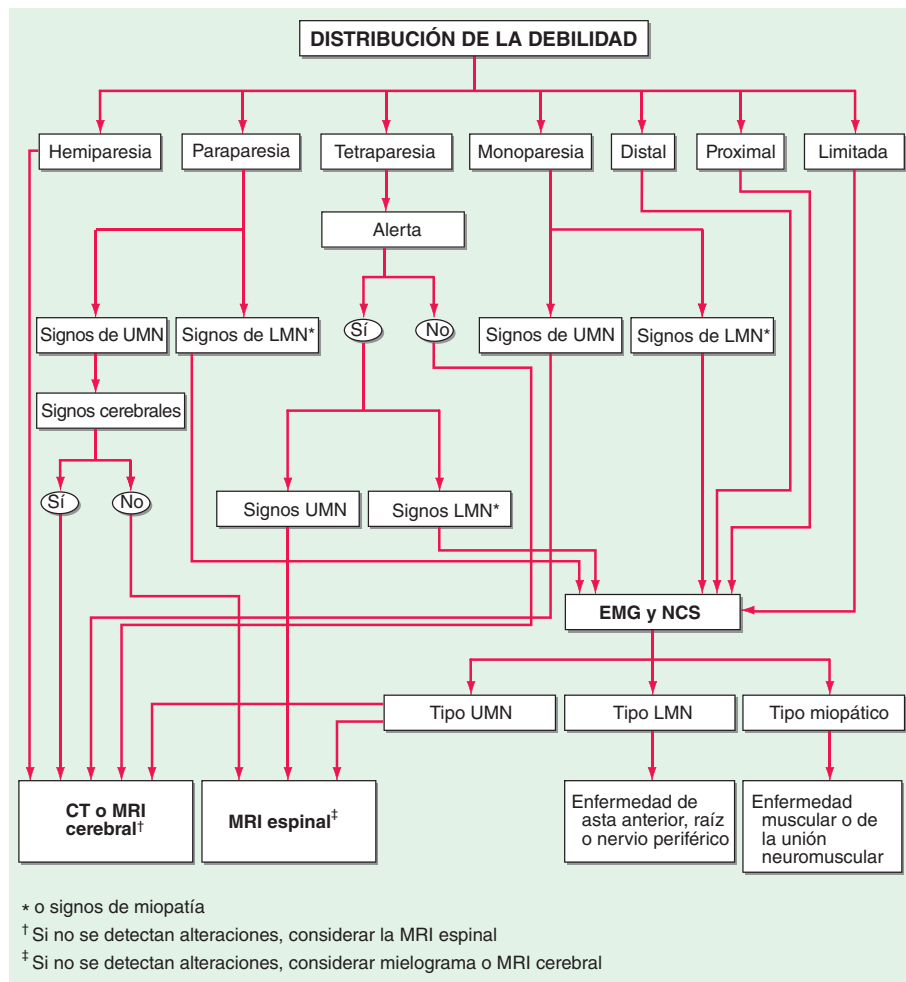


FIGURA 30-3. Un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad. CT, tomografía computarizada; EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; MRI, imagen por resonancia magnética; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, neurona motora superior.

estudios electrofisiológicos tienen utilidad diagnóstica cuando los hallazgos clínicos sugieren un trastorno neuromuscular subyacente.

Tetraparesia o debilidad generalizada La debilidad generalizada puede ser resultado de trastornos del SNC o la unidad motora. Aunque a menudo los términos se usan de manera indistinta, *tetraparesia* se usa con frecuencia cuando se sospecha una causa en la neurona motora superior y *debilidad generalizada* cuando es probable que el trastorno radique en las unidades motoras. La debilidad por trastornos en el SNC casi siempre se asocia a cambios en la conciencia o cognitivos y se acompaña de espasticidad, hiperreflexia y trastornos sensitivos. La mayor parte de las causas de debilidad generalizada se acompañan de función mental normal, hipotonía y decremento de los reflejos por estiramiento muscular. Las causas principales de la debilidad intermitente se listan en el **cuadro 30-2**. Es posible que un paciente con fatiga fácil generalizada sin debilidad objetiva tenga síndrome de fatiga crónica (**cap. 464e**).

TETRAPARESIA AGUDA La tetraparesia con inicio en minutos puede ser consecuencia de trastornos en las neuronas motoras superiores (como los causados por anoxia, hipotensión, isquemia del tallo encefálico o la médula espinal, traumatismo y alteraciones metabólicas sistémicas) o en los músculos (trastornos electrolíticos, ciertos defectos congénitos en el metabolismo energético muscular, toxinas y parálisis periódicas). Además de estos trastornos, el inicio en cuestión de horas a semanas puede deberse a alteraciones de la neurona motora inferior, como en el síndrome de Guillain-Barré (**cap. 460**).

En pacientes obnubilados, la evaluación comienza con una CT cerebral. Si hay signos de neurona motora superior, pero el paciente se encuentra alerta, casi siempre se inicia con una MRI de la porción cervical de la médula espinal. Si la debilidad está debajo de la neurona motora inferior, es miopática o de origen incierto, la valoración clínica comienza con análisis sanguíneos para conocer la concentración de enzimas musculares y electrolitos; con EMG y con estudios de conducción nerviosa.

TETRAPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA La tetraparesia causada por afectación de la neurona motora superior puede desarrollarse durante semanas o años a causa de mielopatías crónicas; esclerosis múltiple; tumores cerebrales o raquídeos; hematoma subdural crónico, y varios trastornos metabólicos, tóxicos e infecciosos. También puede ser resultado de la enfermedad de la neurona motora inferior una neuropatía crónica (en cuyo caso la debilidad casi siempre es más intensa en regiones distales) o debilidad miopática (casi siempre proximal).

Cuando la *tetraparesia* es aguda en pacientes obnubilados, la evaluación comienza con una CT cerebral. Si los signos de neurona motora superior se desarrollaron de manera aguda, pero el paciente está alerta, suele iniciarse con MRI de la médula espinal. Cuando el inicio es gradual, casi siempre es posible distinguir los trastornos de hemisferios cerebrales, tallo encefálico y médula espinal cervical con las manifestaciones clínicas, y los

estudios de imágenes se dirigen primero al sitio que señale la sospecha clínica. Si la debilidad concuerda con la neurona motora inferior, miopática o es de origen desconocido, las pruebas de laboratorio para cuantificar las enzimas musculares y electrolitos, y la EMG y estudios de conducción nerviosa ayudan a localizar el proceso patológico.

Monoparesia La monoparesia por lo regular siempre se debe a un trastorno de la neurona motora inferior, con o sin afectación sensitiva. La debilidad de la neurona motora superior a veces se manifiesta como monoparesia de músculos distales y que no funcionan contra la gravedad. La debilidad miopática rara vez se limita a una extremidad.

MONOPARESIA AGUDA Si la debilidad es de predominio distal, concuerda con la neurona motora superior y no se acompaña de alteración sensitiva o dolor, es probable que se trate de isquemia cortical focal (**cap. 466**); las posibilidades diagnósticas son similares a las de la hemiparesia aguda. La debilidad de la neurona motora inferior casi siempre se acompaña de pérdida sensitiva y dolor; la debilidad a menudo se localiza en un solo nervio radicular o nervio periférico, aunque en ocasiones refleja afectación de un plexo. Si es probable que la debilidad sea por trastorno de la neurona motora inferior, la valoración comienza con EMG y estudios de conducción nerviosa.

MONOPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA La debilidad y la atrofia que se desarrollan a lo largo de semanas o meses casi siempre se originan en la neurona motora inferior. Cuando se acompaña de síntomas sensitivos, es probable una causa periférica (nervio, raíz o plexo); de lo contrario, debe considerarse la enfermedad de las células del asta anterior. En cualquier caso, está indicado un estudio electrodiagnóstico. Si la debilidad es del tipo de neurona motora superior, una pequeña lesión cortical delimitada (circunvolución precentral) o una lesión medular podrían ser la causa y se obtienen las imágenes apropiadas.

Debilidad distal La afectación de la zona distal de dos o más extremidades sugiere enfermedad de la neurona motora inferior o del nervio periférico. La debilidad aguda de la parte distal de la extremidad inferior casi siempre se desarrolla en semanas, meses o años, y cuando se acompaña de entumecimiento, se debe a neuropatía periférica (**cap. 459**). La enfermedad de la célula del asta anterior puede comenzar en la parte distal, pero casi siempre es asimétrica y no se acompaña de entumecimiento (**cap. 452**). Raras veces, las miopatías se presentan con debilidad distal (**cap. 462e**). Los estudios electrodiagnósticos ayudan a localizar el trastorno (fig. 30-3).

Debilidad proximal La miopatía a menudo causa debilidad simétrica de los músculos del cinturón pélvico o torácico (**cap. 462e**). Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave (**cap. 461**), pueden manifestarse con debilidad proximal simétrica, con frecuencia acompañada de ptosis, diplopía o debilidad bulbar y de intensidad fluctuante durante el día. En la enfermedad de la célula del asta anterior, la debilidad proximal casi siempre es asimétrica, aunque puede ser simétrica si es familiar. No hay entumecimiento en ninguna de estas enfermedades. Por lo general, la evaluación comienza con la cuantificación de la creatinina sérica y estudios electrofisiológicos.

Debilidad con distribución restringida Es posible que la debilidad no se ajuste a ninguno de estos tipos, que se limite por ejemplo a los músculos extraoculares, hemifaciales, bulbares o respiratorios. Si es unilateral, la debilidad restringida casi siempre se debe a enfermedad de la neurona motora inferior o un nervio periférico, como en la parálisis facial. La debilidad de parte de una extremidad a menudo se debe a una lesión en un nervio periférico, como la neuropatía por atrapamiento. La debilidad relativamente simétrica de los músculos extraoculares o bulbares a menudo se debe a miopatía (**cap. 462e**) o trastorno en la unión neuromuscular (**cap. 461**). La parálisis facial bilateral con arreflexia sugiere síndrome de Guillain-Barré (**cap. 460**). La agravación de la debilidad simétrica con fatiga es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La debilidad bulbar asimétrica casi siempre se debe a enfermedad de la neurona motora. La debilidad limitada a los músculos respiratorios es infrecuente y casi siempre se debe a afectación de la neurona motora, miastenia grave o poliomiositis/dermatomiositis (**cap. 388**).

CUADRO 30-2 Causas de debilidad generalizadas episódica

1. Trastornos electrolíticos; p. ej., hipopotasemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipermagnesemia
2. Trastornos musculares
 - a. Conductopatías (parálisis periódicas)
 - b. Defectos metabólicos del músculo (utilización alterada de carbohidrato o ácido graso, disfunción mitocondrial)
3. Trastornos de la unión neuromuscular
 - a. Miastenia grave
 - b. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
4. Trastornos del sistema nervioso central
 - a. Ataques isquémicos pasajeros del tallo encefálico
 - b. Isquemia cerebral global pasajera
 - c. Esclerosis múltiple
5. Falta de esfuerzo voluntario
 - a. Ansiedad
 - b. Dolor o incomodidad
 - c. Trastorno por somatización

31 Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia

Michael J. Aminoff

La sensación somática normal refleja un proceso de vigilancia constante, de lo cual llega escasa información a la conciencia en condiciones normales. En cambio, los trastornos en la sensación, sobre todo cuando se experimentan como dolorosos, son alarmantes y dominan la atención de quien los padece. El médico debe ser capaz de identificar las sensaciones anormales con base en la forma en que son descritas, conocer el tipo y el sitio probable de origen, así como reconocer las implicaciones de esto. **El dolor se describe por separado en el capítulo 18.**

SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS

Los síntomas sensitivos anormales se dividen en dos categorías: positivos y negativos. El síntoma positivo prototípico es la sensación de hormigueo; otros fenómenos sensitivos positivos son prurito, alteraciones en las sensaciones que se describen como picazón, molestia en forma de banda, de sensaciones de descarga como un relámpago (lancinantes), dolorimiento, punción, torsión, tracción, opresión, quemadura, de choque eléctrico o sensaciones burdas. Estos síntomas suelen ser dolorosos.

Los fenómenos positivos se deben a ráfagas de impulsos generados en sitios en los que existe una disminución del umbral o una mayor excitabilidad a lo largo de una vía sensitiva, ya sea periférica o central. La naturaleza y la intensidad de la sensación anómala experimentada dependen del número, la frecuencia, el momento y la distribución de los impulsos ectópicos, así como del tipo y la función del tejido nervioso en el que se originan. Debido a que los fenómenos positivos representan un exceso de actividad en las vías sensitivas, no se acompañan necesariamente de hipoestesia durante la exploración.

Los fenómenos negativos representan pérdida de la función sensitiva y se caracterizan por disminución o ausencia de sensibilidad, que a menudo se experimenta como entumecimiento, y por datos anormales en la exploración sensitiva. En los trastornos que afectan la sensibilidad periférica, se calcula que debe perderse casi 50% de los axones aferentes que inervan un sitio en particular o bien que hay pérdida de la función antes que se demuestre un déficit sensitivo a través de la exploración clínica. Si la tasa de pérdida es lenta, el paciente podría no detectar la pérdida de sensibilidad cutánea y podría ser difícil demostrarla en la exploración física, incluso aunque pocas fibras sensitivas se encuentren funcionales; si es muy rápida, por lo general son muy palpables los fenómenos positivos y negativos. La disfunción sensitiva subclínica se puede mostrar mediante estudios de la conducción de nervios sensitivos o con potenciales evocados somatosensitivos (**cap. 442e**).

Si bien los síntomas sensitivos pueden ser positivos o negativos. Los signos sensitivos en la exploración siempre constituyen una indicación de fenómenos negativos.

TERMINOLOGÍA

Las parestesias y las disestesias son denominaciones generales que se utilizan para denotar síntomas sensitivos positivos. Es típico que la palabra *parestesias* aluda a la sensación de hormigueo o de picazón, pero puede incluir una amplia gama de otras sensaciones anormales, excepto dolor; a veces se implica que se perciben de manera espontánea sensaciones alteradas. El término más general *disestesias* abarca todos los tipos de sensaciones anormales entre las que se incluyen las dolorosas, independientemente de que un estímulo resulte evidente.

Otro grupo de denominaciones tiene relación con anomalías sensitivas que se encuentran en la exploración. La *hipestesia* o *hipoestesia* se refiere a una reducción de la sensación cutánea a un tipo de valoración específica, como presión, tacto leve y estímulos cálidos o fríos; la *anestesia* se refiere a una ausencia completa de la sensación en la piel para los mismos estímulos más la punción y la *hipoalgesia* o la *analgesia* alude a una reducción o ausencia en la percepción del dolor (nocicepción). *Hiperestesia* significa dolor por reacción al tacto. De forma similar, la *alodinia* describe la situación en la que un estímulo que normalmente es indoloro, una vez que se percibe, se experimenta como doloroso, incluso como insoportable. Un ejemplo es la percepción de una sensación dolorosa al aplicar un diapasón vibrante. La *hiperalgesia* denota un dolor intenso por reacción a un estímulo levemente dañino y el término *hiperpatía* se utiliza en un sentido amplio para englobar todos los fenómenos descritos por la hiperestesia, la

alodinia y la hiperalgesia. En la hiperpatía, el umbral para un estímulo doloroso está aumentado y la percepción se encuentra diferida, pero una vez que se siente resulta excesivamente dolorosa.

Los trastornos de la sensibilidad profunda, que se originan en los husos musculares, los tendones y las articulaciones, afectan la sensibilidad propioceptiva (sentido de la posición). Entre sus manifestaciones figuran la inestabilidad, en particular con los ojos cerrados o en la oscuridad, la torpeza o la imprecisión de los movimientos y la inestabilidad de la marcha, que en conjunto reciben el nombre de *ataxia sensitiva*. Otros datos habituales, pero no constantes de la exploración, corresponden a la disminución o la ausencia del sentido de la posición y de la sensibilidad vibratoria y la carencia de reflejos osteotendinosos en las extremidades afectadas. El signo de Romberg es positivo, lo cual indica que el paciente oscila o se cae cuando se le pide permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados. En los estados graves de desaferenciación que afectan a la sensibilidad profunda, el paciente no puede caminar ni permanecer en pie sin ayuda, ni siquiera sentado sin apoyo. Se producen movimientos involuntarios continuos (*pseudoatetosis*) de las manos y de las extremidades superiores, en especial con los ojos cerrados.

ANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD

Los receptores cutáneos se clasifican según el tipo de estímulo que los estimula de manera óptima. Consisten en terminaciones nerviosas desnudas (nociceptores, que responden a estímulos que dañan el tejido, y termorreceptores, que responden a estímulos térmicos no dañinos) y terminaciones encapsuladas (varios tipos de mecanorreceptores, activados por deformación física de la piel). Cada tipo de receptor tiene su propio conjunto de sensibilidades a estímulos específicos, tamaño y distinción de campos receptivos, así como cualidades de adaptación.

Las fibras aferentes en los troncos nerviosos periféricos cruzan las raíces dorsales y entran al asta dorsal de la médula espinal (**fig. 31-1**). A partir de ahí, las proyecciones polisinápticas de las fibras más pequeñas (no mielinizadas y pequeñas mielinizadas), que transmiten sobre todo sensación de dolor, prurito, temperatura, sensibilidad y tacto, cruzan y suben en las columnas anterior y lateral opuestas de la médula espinal, a través del tallo encefálico y hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo, para proyectarse al final a la circunvolución poscentral de la corteza parietal (**cap. 18**). Ésta es la *vía espinotalámica* o *sistema anterolateral*. Las fibras de grueso calibre, que conducen la sensibilidad táctil, la sensación de posición y la cinestesia, se proyectan rostralmente en el cordón posterior y posterolateral homolateral de la médula espinal y establecen su primera sinapsis en los núcleos grácil o cuneiforme de la porción inferior del bulbo raquídeo. Los axones de la neurona de segundo orden experimentan decusación y ascienden por el lemnisco interno, ubicado medialmente en el bulbo raquídeo y en el techo de la protuberancia y el mesencéfalo, con establecimiento de sinapsis en el VPL. La neurona de tercer orden se proyecta a la corteza parietal así como a otras áreas corticales; este sistema en su conjunto se denomina *vía del cordón posterior-lemnisco interno* (o, simplemente, del lemnisco). Aunque se conocen relativamente bien los tipos y las funciones de las fibras que constituyen los sistemas espinotalámico y del lemnisco, se ha observado que otras muchas fibras, en particular las encargadas de la sensibilidad táctil, de presión y de posición, ascienden con un modelo de distribución difusa, tanto de forma homolateral como contralateral, en los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal. Estas características anatómicas explican el hecho de que una persona con una lesión completa conocida de los cordones posteriores de la médula pueda presentar un déficit sensitivo ligero en la exploración clínica.

Los estudios de conducción nerviosa y la biopsia nerviosa son medios importantes para investigar el sistema nervioso periférico, pero no para evaluar la función o estructura de los receptores cutáneos y terminaciones nerviosas libres, ni de las fibras nerviosas no mielinizadas o poco mielinizadas de los troncos nerviosos. La biopsia cutánea puede usarse para evaluar estas estructuras en la dermis y epidermis.

EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA SENSIBILIDAD

Los principales componentes de la exploración sensitiva son las pruebas de sensación primaria (dolor, tacto, vibración, posición articular y sensación térmica; **cuadro 31-1**). El explorador debe basarse en las respuestas o las reacciones del sujeto y esto complica la interpretación. Ese elemento subjetivo complica la interpretación de la exploración de la sensibilidad. Además, el estudio no puede ser sino parcial en algunos pacientes. Por ejemplo, en el sujeto estuporoso, dicha valoración se limita a observar la rapidez de alejamiento de la parte del cuerpo en que se aplica un pellizo u otro estímulo nocivo. Un aspecto esencial es comparar la respuesta que se produce

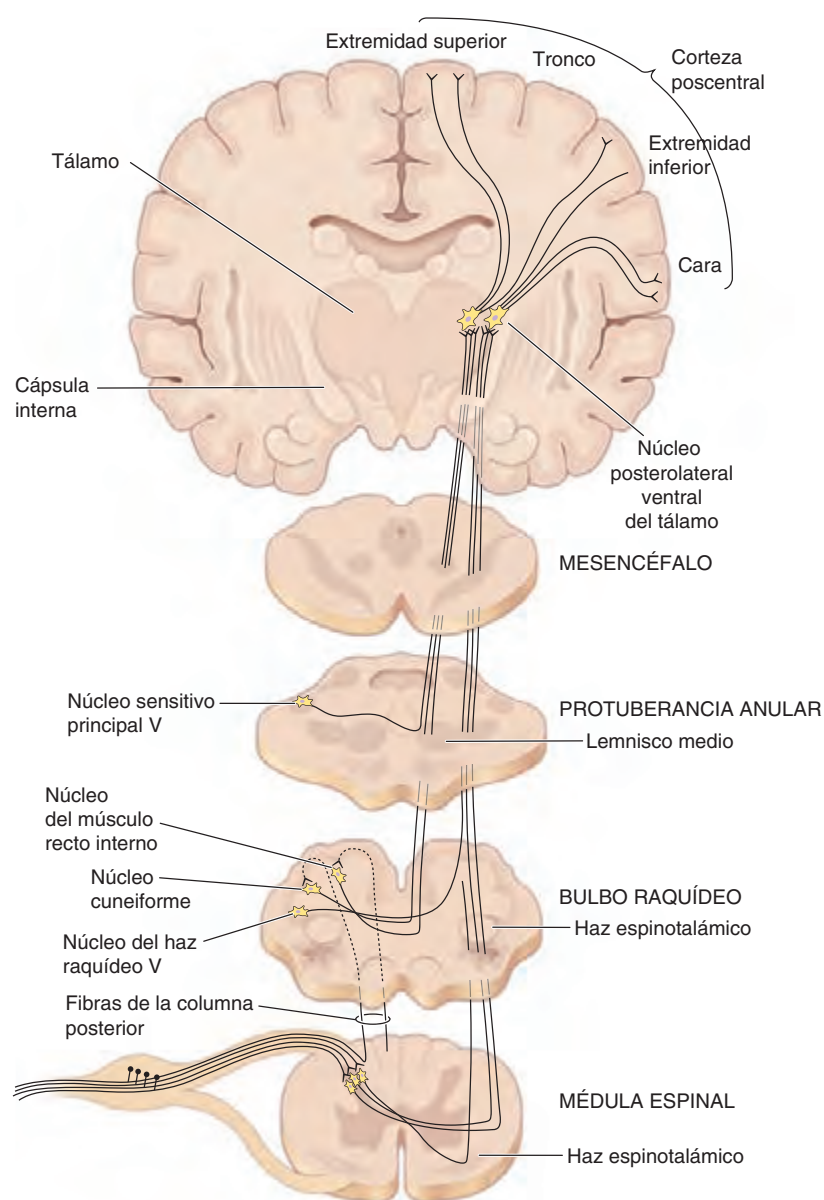


FIGURA 31-1. Las principales vías somatosensitivas. Haz espinotalámico (dolor, sensación de temperatura) y sistema de la columna posterior y del lemnisco (tacto, presión, posición articular). Se señalan las ramas colaterales desde el fascículo anterolateral ascendente (haz espinotalámico) hasta los núcleos en el bulbo raquídeo, la protuberancia anular y el mesencéfalo, así como las terminaciones nucleares del haz. (Tomado de AH Ropper, MA Samuels: *Principios de Neurología de Adams y Victor*, 9a. ed. México, McGraw-Hill Interamericana, 2010.)

en un lado del cuerpo, con la del lado opuesto. En el paciente alerta pero que no colabora, quizá sea imposible explorar la sensibilidad cutánea. Sin embargo, se obtendrá una idea de la función propioceptiva si se valora la mejor ejecución de movimientos que necesitan equilibrio y precisión.

En pacientes con molestias sensitivas, la prueba debe iniciar en el centro de la región afectada y avanzar en forma radial hasta que la sensibilidad se perciba como normal. La distribución de cualquier anomalía se define y compara con los territorios del nervio radicular y periférico (figs. 31-2 y 31-3). Algunos pacientes tienen síntomas sensitivos que no se adaptan a una localización anatómica y no se acompañan de alteraciones o sólo se encuentran inconsistencias en la exploración. El médico debe considerar si los síntomas sensitivos son una solicitud de ayuda disfrazada con problemas psicológicos o situacionales. El examen sensitivo de un paciente sin molestias neurológicas puede ser breve y consistir en una prueba con pinchazo, contacto y vibración en las manos y pies, además de la valoración de la bipedestación y la marcha, incluida la maniobra de Romberg (cap. 438). La evaluación de la bipedestación y la marcha también examinan la integridad de los sistemas motor y cerebelar.

Sensibilidad primaria La sensación de dolor suele explorarse con un alfiler limpio, que luego se desecha. Se le pide al paciente que cierre los ojos y

preste atención a las características de hormigueo o desagradables del estímulo, no sólo a la sensación de presión o táctil que se desencadene. Se ha de hacer un mapa de las zonas de hipoalgesia y proceder en sentido radial desde el lugar con máxima hipoalgesia. La mejor forma de explorar la sensibilidad térmica, tanto al calor como al frío, consiste en usar recipientes pequeños llenos de agua a la temperatura deseada. Otra forma de estudiar la sensibilidad al frío consiste en poner en contacto con la piel del paciente un objeto de metal, como un diapason a temperatura ambiental. Para valorar las temperaturas calientes, el diapason u otro objeto de metal puede sumergirse en agua caliente que tenga la temperatura deseada y, a continuación, aplicarse a la piel del paciente. Se debe explorar la apreciación tanto del frío como del calor, ya que los receptores para cada uno de estos estímulos son diferentes. La sensación de tacto suele explorarse con un pequeño trozo de algodón o un cepillo de cerdas muy finas, reduciendo al mínimo la presión sobre la piel. En general, es preferible no tocar la piel pilosa, ya que cada folículo está rodeado de múltiples terminaciones sensitivas. El paciente se valora con los ojos cerrados y debe indicar en cuanto perciba el estímulo, además de señalar su localización.

La exploración de la posición articular permite conocer la sensibilidad propioceptiva. Se pide al paciente que cierre los ojos y se explora la posición articular en el dedo gordo del pie y en los dedos de las manos. El dedo se sujeta por los lados, distal a la articulación que se examina, y se mueve de manera pasiva mientras se estabilizan las articulaciones más proximales; el paciente indica el cambio en la posición o en la dirección del movimiento. Cuando se cometen errores, se deben explorar articulaciones más proximales. Se puede estudiar la sensibilidad postural de las articulaciones proximales, sobre todo las del hombro, pidiendo al paciente que junte los dos dedos índices mientras mantiene las extremidades superiores extendidas y los ojos cerrados. Las personas normales deben ser capaces de realizar esta maniobra de forma bastante precisa con errores de 1 cm o menos.

El sentido de la vibración se examina con un diapason oscilador que vibre a 128 Hz. La vibración suele valorarse sobre puntos óseos, comenzando en la parte distal; en los pies, ésta se pone a prueba sobre la superficie dorsal de la falange distal de los dedos gordos y en los maléolos de los tobillos, en tanto que en las manos se prueba dorsalmente en la falange distal de los dedos. Si se detectan anomalías, a continuación se pueden explorar lugares más proximales. Es posible comparar los umbrales de vibración en la misma zona del paciente y el explorador con fines de control de la exploración.

Pruebas sensitivas cuantitativas Hoy en día, se dispone de eficaces dispositivos de exploración sensitiva. Las pruebas sensitivas cuantitativas son de especial utilidad para el análisis seriado de la sensibilidad cutánea en estudios clínicos.

Las pruebas de umbral para la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica constituyen la aplicación de uso más extendido.

Sensibilidad cortical Entre los métodos más utilizados para valorar la función cortical están la discriminación de dos puntos, la localización táctil y la estimulación simultánea bilateral, así como estudios para detectar grafestesia y estereognosia. Las alteraciones en estas pruebas sensitivas, en presencia de una sensibilidad primaria normal en un paciente despierto que colabora, indican una lesión de la corteza parietal o de las proyecciones talamocorticales. Cuando la sensibilidad primaria está alterada, estas funciones discriminadoras corticales en general también son anormales. Siempre se deben realizar comparaciones entre dos localizaciones análogas en ambos lados del cuerpo, puesto que el déficit en el caso de una lesión parietal específica probablemente sea hemilateral.

La *discriminación entre dos puntos* se explora mediante unos calibradores especiales cuyos puntos admiten una separación de 2 mm a varios centímetros, los cuales se pueden aplicar de manera simultánea en el lugar donde se intenta explorar. En la yema de los dedos, un individuo normal puede distinguir en esa ubicación una separación de unos 3 mm.

La *localización del tacto* se explora de modo habitual mediante la presión ligera con la punta del dedo del explorador, para lo cual se pide al

CUADRO 31-1 Pruebas para valorar la sensibilidad primaria

Sentido	Instrumento de prueba	Terminaciones activadas	Calibre de la fibra mediadora	Vía central
Dolor	Alfiler	Nocirreceptores cutáneos	Fino	SpTh, también D
Temperatura, calor	Objeto metálico caliente	Termorreceptores cutáneos del calor	Fino	SpTh
Temperatura, frío	Objeto metálico frío	Termorreceptores cutáneos del frío	Fino	SpTh
Tacto	Torunda, cepillo de cerdas finas	Mecanorreceptores cutáneos, también terminaciones desnudas	Grueso y fino	Lem, también D y SpTh
Vibración	Diapasón, 128 Hz	Mecanorreceptores, en particular corpúsculos de Pacini	Grueso	Lem, también D
Posición articular	Movimiento pasivo de articulaciones específicas	Terminaciones en cápsula articular y tendón; husos musculares	Grueso	Lem, también D

Abreviaturas: D, Proyecciones ascendentes difusas en las columnas anterolaterales ipsilateral y contralateral; Lem, proyección de la columna posterior y del lemnisco, ipsilateral; SpTh, proyección espinotalámica, contralateral (*spinothalamic*).

paciente, que permanece con los ojos cerrados, identificar el lugar del contacto. La *estimulación simultánea bilateral* de lugares análogos (p. ej., el dorso de ambas manos) puede realizarse con el fin de establecer si la percepción del contacto se extingue de forma sistemática en un lado (*extinción u omisión*). La *grafestesia* describe la habilidad de reconocer con los ojos cerrados letras o números trazados con la punta del dedo del explorador en diversas partes del cuerpo. Suele compararse la palma de una mano con la del lado contrario. También en este caso la comparación entre ambos lados tiene importancia crucial. La incapacidad de reconocer los números o las letras trazados se denomina *agrafrestesia*.

La *estereognosia* es la habilidad de identificar objetos comunes mediante la palpación, con reconocimiento de su forma, textura y tamaño. Los objetos comunes habituales son los mejores para explorarla, como una canica, un clip para papel o unas monedas. Los sujetos con estereognosia normal deben ser capaces de distinguir las monedas de distintos tamaños sin mirarlas. Se permitirá a los pacientes que sólo toquen el objeto con una mano

cada vez. Si no pueden identificarlo con una mano, se debe colocar el objeto en la otra para comparar. Cuando una persona no puede identificar objetos comunes y monedas con una mano, pero puede hacerlo con la otra, se dice que tiene *astereognosia* de la mano con la que no reconoce los objetos.

LOCALIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS SENSITIVAS

Los síntomas y los signos sensitivos pueden deberse a lesiones en casi cualquier nivel del sistema nervioso, desde la corteza cerebral hasta los receptores sensitivos periféricos. La forma más importante de localizar su origen consiste en observar la distribución y la naturaleza de los signos y los síntomas sensitivos. La extensión (área), la configuración, la simetría, la calidad y la intensidad son elementos esenciales que deben identificarse durante la exploración.

Las disestesias sin datos sensitivos en la exploración pueden resultar difíciles de interpretar. Como ejemplo cabe señalar el hecho de que una disestesia con hormigueo de distribución en zonas periféricas (manos y pies)

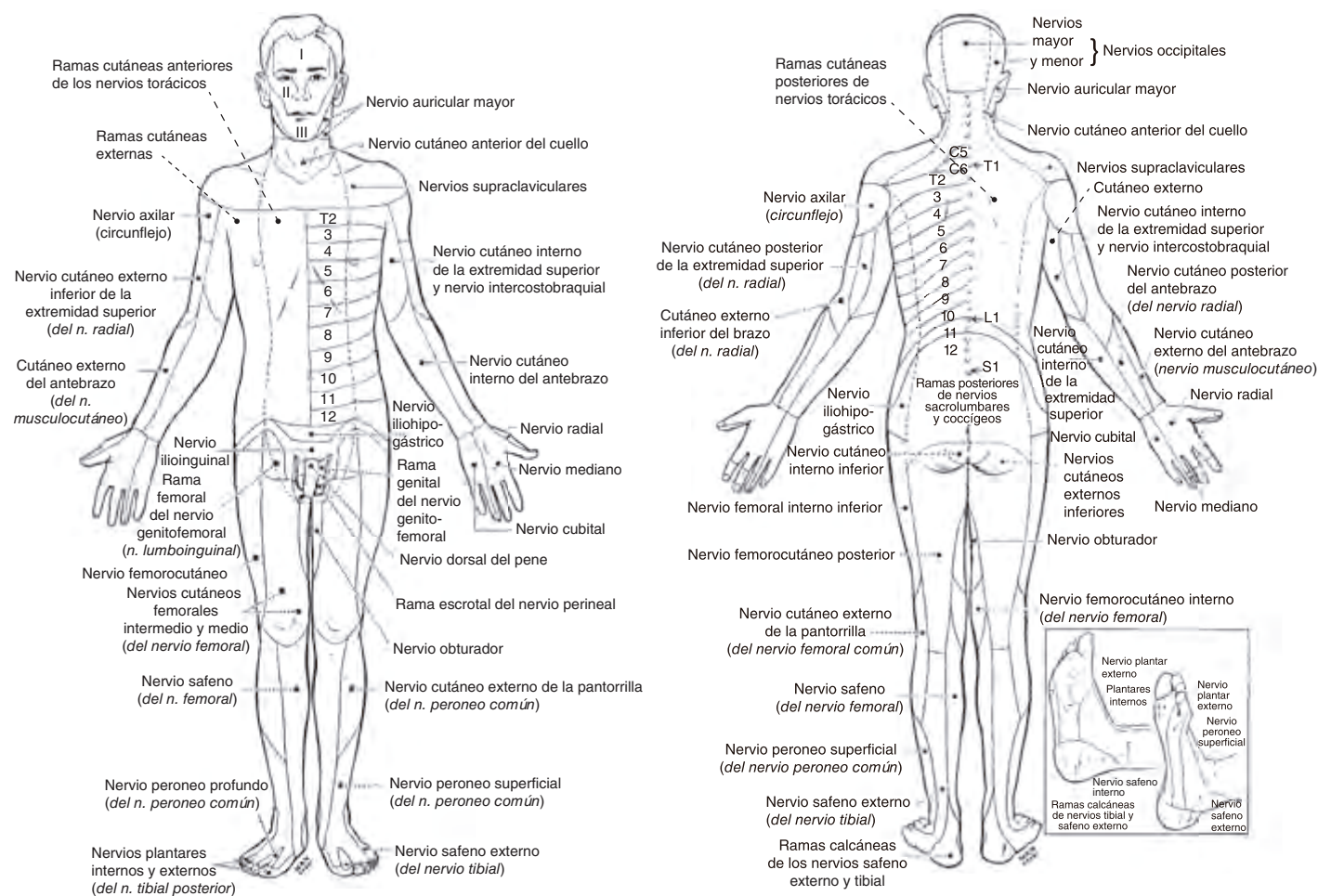


FIGURA 31-2. Los campos cutáneos de los nervios periféricos. (Con autorización de W Haymaker, B Woodhall: *Peripheral nerve injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

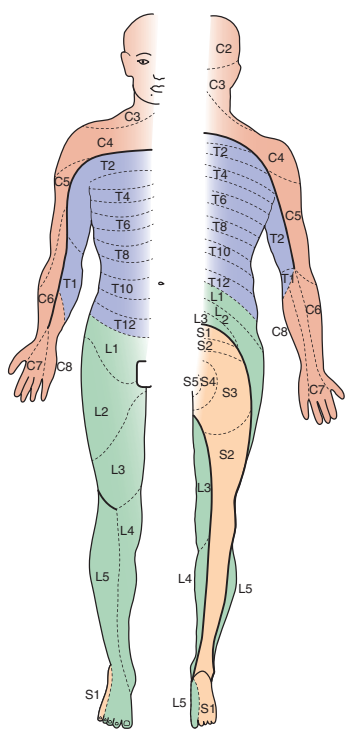


FIGURA 31-3. Distribución de las raíces medulares sensitivas en la superficie del cuerpo (dermatoma). (Tomado de D Sinclair: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK, Oxford, University Press, 1981; con autorización del Dr. David Sinclair.)

puede ser de origen sistémico, por ejemplo consecutiva a hiperventilación, o quizá haber sido inducida por un fármaco, como el diurético acetazolamida. Las disestesias distales también pueden ser una de las primeras manifestaciones de una polineuropatía en evolución o anunciar una mielopatía, como un déficit de vitamina B₁₂. En ocasiones, las disestesias distales no tienen una base definible. En cambio, las disestesias cuya distribución corresponde al territorio específico de un nervio periférico denotan una lesión de ese tronco nervioso. Por ejemplo, las disestesias restringidas al quinto dedo y a la mitad adyacente del cuarto dedo de una mano apuntan de manera fiable al trastorno del nervio cubital, más a menudo al nivel del codo.

Nervio y raíz En las lesiones focales de troncos nerviosos es fácil trazar un mapa de las anomalías sensitivas que por lo general tienen límites definidos (figs. 31-2 y 31-3). Las lesiones radiculares a menudo se acompañan de dolor profundo y sordo sobre el trayecto del tronco nervioso relacionado. Con la compresión de una quinta raíz lumbar (L5) o primera sacra (S1), como en el caso de rotura de un disco intervertebral, la ciática (dolor radicular relacionado con el tronco del nervio ciático) es una manifestación frecuente (cap. 22). En el caso de una lesión que afecta una sola raíz, el déficit sensitivo puede ser mínimo o nulo debido a que los territorios de raíces adyacentes se superponen bastante.

Las mononeuropatías aisladas suelen producir síntomas más allá del territorio inervado por el nervio afectado, pero las anomalías en la exploración física suelen circunscribirse a límites anatómicos apropiados. En múltiples mononeuropatías, ocurren síntomas y signos en territorios definidos inervados por diferentes nervios individuales y, a medida que se afectan más nervios, pueden parecerse a una polineuropatía si hay confluencia de las deficiencias. En el caso de las polineuropatías, los déficits sensitivos casi siempre son graduales, distales y tienen una distribución simétrica (cap. 459). Las disestesias, seguidas de entumecimiento, comienzan en los dedos de los pies y ascienden de forma simétrica. Cuando aquéllas llegan a las rodillas por lo regular también han aparecido en las puntas de los dedos. El proceso al parecer depende de la longitud del nervio y el déficit suele describirse como de tipo “calcetín-guante”. La afectación de las dos manos y los pies también se presenta con lesiones de la raíz cervical superior del tronco encefálico, pero entonces se podrá identificar un nivel superior de la alteración sensitiva en dicho tronco y puede haber otros signos de una lesión central, como alteración del esfínter o signos de una lesión de neurona motora superior (cap. 30). Aunque la mayor parte de las polineuropatías es pansensorial y afecta todas las modalidades de la

sensación, tal vez aparezca disfunción sensitiva selectiva según el tamaño de la fibra nerviosa. Las polineuropatías de fibras pequeñas se caracterizan por disestesias urentes, dolorosas, con reducción de la sensación a la punción y a la temperatura, pero sin afectar la cinestesia, la función motriz y los reflejos osteotendinosos. La sensación al tacto se altera de manera variable; cuando está ileta, el patrón sensitivo se designa como *característico de disociación sensitiva*. La disociación sensitiva puede presentarse con las lesiones de la médula espinal y también con las neuropatías de fibras pequeñas. Las polineuropatías de fibras de gran tamaño se caracterizan por déficit de la sensación de vibración y posición, desequilibrio, abolición de reflejos tendinosos y disfunción motriz variable, pero conservación de la mayor parte de la sensación cutánea. Cuando se presentan, las disestesias tienden a tener características de hormigueo o de distribución en banda.

La neuropatía sensitiva (o ganglionopatía) se caracteriza por hipoestesia difusa pero asimétrica de una manera que no depende de la longitud, por lo cual puede ocurrir en la porción proximal o distal y en extremidades superiores o inferiores, o en ambas. Con el tiempo, el dolor y el entumecimiento avanzan a la ataxia sensitiva y la alteración de todas las modalidades sensitivas. Este trastorno suele ser de origen paraneoplásico o idiopático (caps. 122 y 459) o relacionada con una enfermedad autoinmunitaria, en particular el síndrome de Sjögren.

Médula espinal (Véase también el cap. 456) Si ocurre sección transversal de la médula espinal, toda la sensación se pierde por debajo del nivel de la sección transversal. Asimismo, se pierde la función vesical e intestinal, lo mismo que la función motriz. La hemisección lateral de la médula espinal origina el síndrome de Brown-Séquard, con analgesia y pérdida de la sensación de la temperatura en la parte contralateral y de la sensibilidad propioceptiva y de la fuerza en la parte ipsilateral por debajo de la lesión (figs. 31-1 y 456-1).

El entumecimiento o las parestesias en ambos pies pueden surgir por una lesión en la médula espinal; esto es muy probable cuando el nivel superior de la pérdida sensitiva se extiende al tronco. En caso de estar afectadas todas las extremidades, la lesión quizá se encuentra en la región cervical o en el tronco encefálico, a menos que la causa sea una neuropatía periférica. El encontrar signos de neurona motora superior (cap. 30) respalda una lesión central; una banda hiperestésica sobre el tronco sugiere el nivel de la afectación.

Una pérdida sensitiva disociada refleja la alteración del haz espinotalámico en la médula espinal, sobre todo cuando la deficiencia es unilateral y tiene un nivel superior en el tronco. La afección del haz espinotalámico bilateral ocurre con lesiones que afectan el centro de la médula espinal, como en la siringomielia. Hay un déficit sensitivo disociado con alteraciones en la apreciación de la función y la temperatura pero se conserva relativamente la sensibilidad al tacto leve, la propiocepción y la vibración.

La disfunción de las columnas posteriores en la médula espinal o de la zona de entrada en la raíz posterior origina una sensación de distribución en banda alrededor del tronco o una sensación de opresión en una o más extremidades. La flexión del cuello a veces induce una sensación semejante a un choque eléctrico que irradia por el dorso y hacia las extremidades inferiores (síndrome de Lhermitte) en pacientes con una lesión cervical que afecta las columnas posteriores, por ejemplo por esclerosis múltiple, espondilosis cervical o irradiación reciente a la región cervical.

Tronco encefálico Los trastornos sensitivos cruzados, en los cuales un lado de la cara y el lado opuesto del cuerpo resultan afectados, se localizan en la parte lateral del bulbo raquídeo. Aquí, una lesión pequeña puede dañar tanto al haz trigémino descendente lateral, como a las fibras espinotalámicas ascendentes que inervan la extremidad superior opuesta, la extremidad inferior y la mitad del tronco (véase “Síndrome medular lateral”, fig. 446-10). Una lesión en el techo de la protuberancia anular y del mesencéfalo, donde emergen los haces del lemnisco y espinotalámico, produce una pérdida pansensorial en la parte contralateral.

Tálamo Las alteraciones hemisensoriales con entumecimiento y sensación de hormigueo desde la cabeza hasta los pies suelen ser de origen talámico, pero pueden originarse en la región parietal anterior. Si son de inicio súbito, es probable que la lesión se deba a un accidente vascular cerebral pequeño (infarto lagunar), sobre todo si se circunscribe al tálamo. En ocasiones, en el caso de lesiones que afectan el núcleo VPL o la sustancia blanca adyacente, sobreviene un síndrome de dolor talámico, también denominado *síndrome de Déjerine-Roussy*. El dolor unilateral inextinguible y persistente a menudo se describe con características notables.

Corteza En las lesiones del lóbulo parietal, tanto de la corteza como de la sustancia blanca subyacente, los síntomas más notables son la agnosia de la mitad contralateral del cuerpo, la falta de atención de la misma localiza-

ción y la tendencia a no utilizar la mano y la extremidad superior afectados. En los métodos de valoración de la corteza sensitiva (discriminación de dos puntos, grafestesia y otros), a menudo se detectan anomalías, pero la sensibilidad primaria suele estar intacta. El cuadro clínico inicial de un infarto parietal anterior puede ser un síndrome pseudotalámico con déficit hemilateral cruzado de la sensibilidad primaria desde la cabeza hasta los dedos del pie. También pueden aparecer disestesias o zonas de insensibilidad y, en raras ocasiones, un estado doloroso.

Convulsiones sensitivas focales En general, este tipo de convulsiones son consecuencia de lesiones en el área de la circunvolución poscentral o la precentral. Los síntomas principales de este tipo de convulsiones focales son el hormigueo, pero pueden aparecer sensaciones más complejas; por ejemplo, de apremio o prisa, de calor o de un movimiento que no es detectable. Es típico que los síntomas sean unilaterales; suelen comenzar en la extremidad superior o la mano, el rostro o los pies y a menudo se diseminan de una manera que refleja la representación cortical de diferentes partes corporales, como en una marcha jacksoniana. La duración de las convulsiones es variable; pueden ser transitorias; duran únicamente algunos segundos, o persisten durante 1 h o más. Las manifestaciones motrices focales pueden sobrevenir, a menudo generalizándose con pérdida de conocimiento y espasmos tónicoclónicos.

RECONOCIMIENTOS

Arthur Asbury participó como autor del presente capítulo en ediciones previas de este libro.

32 Trastornos de la marcha y el equilibrio

Lewis Sudarsky

PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los problemas de la marcha y el equilibrio son comunes en los ancianos y contribuyen al riesgo de caídas y lesiones. Se han descrito trastornos de la marcha en 15% de los individuos de más de 65 años. Hacia los 80 años de edad, una persona de cada cuatro utilizará un dispositivo mecánico para auxiliarse en la ambulación. Entre los que tienen 85 años o más, la prevalencia de anomalías en la marcha se acerca a 40%. En estudios epidemiológicos, constantemente se identifican los trastornos de la marcha como un factor de riesgo importante para caídas y lesiones.

Una cantidad sustancial de ancianos refieren equilibrio frágil y han sufrido caídas o temen caer. Los estudios prospectivos indican que 30% de los mayores de 65 años de edad se cae cada año; la proporción es incluso más alta en los ancianos frágiles y los residentes de asilos. Cada año, 8% de las personas mayores de 75 años sufren una lesión grave secundaria a una caída. Las fracturas de cadera a menudo derivan en hospitalización e ingreso a un asilo, y se relacionan con aumento en el riesgo de mortalidad en el año siguiente. Por cada persona con discapacidad física existen otras cuya independencia funcional está limitada por la ansiedad y el temor a caer. Casi uno de cada cinco ancianos limita su actividad en forma voluntaria por temor a caerse. Con la pérdida de la ambulación se reduce la calidad de vida y aumentan las tasas de morbilidad y mortalidad.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

La marcha erguida bípeda depende de la integración exitosa del control postural y la locomoción. Estas funciones se distribuyen en regiones amplias del sistema nervioso central. La biomecánica de la marcha bípeda es compleja y es fácil que su desempeño se deteriore por alguna deficiencia neurológica a cualquier nivel. Los centros de mando y control en el tronco encefálico, el cerebelo y el cerebro anterior modifican la acción de los generadores de la pauta raquídea para favorecer el dar pasos. Si bien se puede obtener una forma de "locomoción fingida" en animales cuadrúpedos tras la sección medular transversal, esta capacidad es limitada en los primates. La generación de pasos en éstos depende de los centros locomotores que se encuentran en el techo de la protuberancia anular, el mesencéfalo y la región subtalámica. Ocurren sinergismos locomotores a través de la formación reticular y las vías descendentes en la médula espinal ventrome-

dial. El control cerebral proporciona un objetivo y propósito a la marcha e interviene evitando obstáculos y adaptando los programas locomotores al contexto y a las condiciones del terreno.

Para el control postural se requiere mantener el centro de la masa sobre la base de apoyo durante el ciclo de la marcha. Los ajustes posturales inconscientes mantienen el equilibrio en bipedestación: se pueden medir respuestas de latencia prolongada en los músculos de la pierna, que comienzan 110 ms después de una perturbación. El movimiento anterógrado del centro de la masa proporciona la fuerza propulsiva para dar pasos, pero la incapacidad para mantener el centro de la masa en los límites de la estabilidad causa caídas. No se ha definido bien el sustrato anatómico del equilibrio dinámico, pero el núcleo vestibular y el cerebelo medial contribuyen al control del equilibrio en los animales. Los pacientes con lesiones de estas estructuras tienen alteraciones en el equilibrio durante la bipedestación y la marcha.

El equilibrio en la bipedestación depende de una información sensorial de calidad satisfactoria sobre la posición del centro del cuerpo con respecto al entorno, la superficie de apoyo y las fuerzas gravitatorias. La información sensitiva para el control postural es generada principalmente por el sistema visual, el sistema vestibular y los receptores propioceptivos en los husos musculares y en las articulaciones. Por lo general se dispone de un beneficioso exceso de información aferente sensitiva, pero la pérdida de dos de las tres vías es suficiente para alterar el equilibrio de la bipedestación. Los trastornos del equilibrio en individuos de edad avanzada a veces se deben a múltiples lesiones en el sistema sensitivo y periférico (p. ej., pérdida visual, deficiencia vestibular, neuropatía periférica), que degradan de manera crítica la calidad de la información aferente que se requiere para la estabilidad del equilibrio.

Los ancianos con daño cognitivo por enfermedades neurodegenerativas tienen una proclividad particular a caídas y lesiones. Cada vez hay más bibliografía sobre el uso de recursos de atención para manejar la marcha y el equilibrio. Por lo general, la marcha se considera inconsciente y automática, pero es probable que la capacidad de caminar mientras se atiende una tarea cognitiva (*marcha con tarea doble*) esté afectada en los ancianos frágiles con antecedente de caídas. Los ancianos con deficiencias en la función ejecutiva podrían tener una dificultad particular para manejar los recursos de atención necesarios a fin de mantener el equilibrio dinámico cuando se distraen.

TRASTORNOS DE LA MARCHA

Éstos pueden atribuirse a la fragilidad, fatiga, artritis y deformidad ortopédica, pero las causas neurológicas son discapacitantes y es importante señalarlas. La heterogeneidad de los trastornos de la marcha observados en la práctica clínica refleja la amplia red de sistemas neurales implicados en esa tarea. La marcha es vulnerable a las enfermedades neurológicas a cualquier nivel. Los trastornos de la marcha se han clasificado en forma descriptiva según las anomalías fisiológicas y biomecánicas. Un problema con esta estrategia es que muchas marchas defectuosas se parecen. Esta superposición refleja tipos comunes de adaptación a la menor estabilidad del equilibrio y al desempeño decreciente. *El trastorno de la marcha observado en la clínica debe considerarse producto de un déficit neurológico y una adaptación funcional*. Las características distintivas de la marcha alterada a menudo quedan rebasadas por la respuesta de adaptación. Algunos de los patrones frecuentes de marcha anormal se resumen más adelante. Los trastornos de la marcha también pueden clasificarse por su etiología (**cuadro 32-1**).

CUADRO 32-1 Causas de los trastornos de la marcha

Etiología	Núm. de casos	Porcentaje
Deficiencias sensitivas	22	18.3
Mielopatía	20	16.7
Infartos múltiples	18	15.0
Parkinsonismo	14	11.7
Degeneración cerebelosa	8	6.7
Hidrocefalia	8	6.7
Tóxicas/metabólicas	3	2.5
Psicógenas	4	3.3
Otras	6	5.0
Causas desconocidas	17	14.2
Total	120	100

Fuente: Reproducido con autorización de J Masdeu, L Sudarsky, L Wolfson: *Gait disorders of Aging*. Lippincott Raven, 1997.

MARCHA CAUTELOSA

Este término se usa para describir al paciente que camina con pasos cortos y centro de masa bajo, como si caminara sobre una superficie resbalosa. Este trastorno es frecuente e inespecífico. En esencia, es una adaptación a una amenaza postural percibida. Es probable que exista temor a caer. Este trastorno puede encontrarse en más de un tercio de los pacientes ancianos con trastornos de la marcha. La terapia física a menudo mejora la marcha al grado de que la observación de seguimiento a veces revela un trastorno subyacente más específico.

MARCHA CON PIERNAS RÍGIDAS

La marcha espástica se caracteriza por rigidez en las piernas, desequilibrio del tono muscular y tendencia a la circunducción y arrastre de los pies. El trastorno refleja afectación del comando corticoespinal e hiperactividad de los reflejos espinales. Es posible que el paciente camine con las puntas de los pies. En casos extremos, las piernas se cruzan por el aumento en el tono de los aductores. En la exploración física se encuentran signos de neurona motora superior. Los pies a menudo muestran una pauta de desgaste desigual en la parte externa. El problema puede ser de origen cerebral o espinal.

La mielopatía por espondilosis cervical es una causa frecuente de marcha espástica o espástica-atáxica. La enfermedad desmielinizante y los traumatismos son las principales causas de mielopatía en personas jóvenes. En caso de mielopatía progresiva crónica de causa desconocida, la valoración con pruebas de laboratorio e imágenes podría establecer el diagnóstico. Un antecedente familiar sugiere paraplejía espástica hereditaria (HSP, *hereditary spastic paraplegia*, [cap. 452](#)). Ya existe una prueba genética para algunas de las mutaciones frecuentes de HSP. La paraparesia espástica tropical relacionada con el retrovirus HTLV-1 es endémica en partes del Caribe y Sudamérica. Debe descartarse alguna lesión estructural, como un tumor o malformación vascular espinal, con las pruebas apropiadas. **Los trastornos de la médula espinal se describen con detalle en el capítulo 456.**

En la espasticidad de origen cerebral es frecuente la asimetría, casi siempre hay afectación de las extremidades superiores y a menudo existe también disartria. Las causas frecuentes incluyen enfermedad vascular (apoplejía), esclerosis múltiple y lesión perinatal del sistema nervioso (parálisis cerebral).

Otras marchas con las piernas rígidas incluyen distonía ([cap. 449](#)) y síndrome de la persona rígida ([cap. 122](#)). La distonía es un trastorno que se caracteriza por contracciones musculares sostenidas, lo que causa sacudidas repetitivas y postura anormal. A menudo tiene un origen genético. Los espasmos distónicos producen flexión plantar e inversión de los pies, en ocasiones con torsión del tronco. En el síndrome autoinmunitario de la persona rígida hay lordosis exagerada de la columna lumbar y activación excesiva de los músculos antagonistas, lo que limita el tronco y disminuye el movimiento de las extremidades; esto causa una postura fija o acartonada.

PARKINSONISMO Y MARCHA RÍGIDA

La enfermedad de Parkinson ([cap. 449](#)) es frecuente, afecta a 1% de la población mayor de 55 años de edad. La postura encorvada y arrastrar los pies durante la marcha son rasgos característicos y distintivos. En ocasiones los pacientes aceleran (festinan) la marcha, presentan retropulsión o tienden a girar el cuerpo en bloque. Un taller de los *National Institutes of Health* definió el bloqueo de la marcha como "ausencia breve y episódica de progresión al frente de los pies, a pesar de la intención de caminar". El bloqueo de la marcha ocurre en 26% de los pacientes con enfermedad de Parkinson con cinco años de evolución y al final se desarrolla en la mayoría de estos pacientes. Conforme la enfermedad progresa, aparecen la inestabilidad postural y las caídas, algunas de las cuales se deben al bloqueo de la marcha.

El bloqueo de la marcha es aun más frecuente en algunos de los trastornos neurodegenerativos relacionados con esta enfermedad, como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple y la degeneración corticobasal. Estos pacientes a menudo se presentan con rigidez axial, inestabilidad postural y marcha con arrastre de los pies, aunque carecen del temblor típico en bamboleo de píldora de la enfermedad de Parkinson. Las caídas en el primer año indican la posibilidad de parálisis supranuclear progresiva.

Los trastornos del movimiento con hipercinesia también producen trastornos característicos y reconocibles en la marcha. En la enfermedad de Huntington ([cap. 449](#)), la ocurrencia impredecible de movimientos crónicos da a la marcha una cualidad danzante. La discinesia tardía es la causa de muchos trastornos raros y estereotípicos de la marcha que se observan en pacientes con exposición crónica a antipsicóticos y otros fármacos antagonistas del receptor D₂ de dopamina.

TRASTORNO FRONTAL DE LA MARCHA

También denominado *apraxia de la marcha*, es frecuente entre los ancianos y tiene diversas causas. El término se usa para describir una marcha

rígida y con arrastre de los pies, desequilibrio y otros signos de disfunción cerebral superior. Las manifestaciones típicas incluyen una base de apoyo amplia, pasos cortos, arrastrar los pies y dificultad para iniciar y dar vuelta. Muchos pacientes tienen dificultad para iniciar la marcha, lo que se ha caracterizado descriptivamente como síndrome de "trabamiento del embrague" o falla para iniciar la marcha. También se usa el término *parkinsonismo corporal inferior* para describir a estos pacientes. Por lo general, la fuerza se conserva y las personas son capaces de hacer movimientos de pasos cuando no están de pie y mantener el equilibrio al mismo tiempo. Este trastorno se considera más un trastorno del control motor en un nivel superior, a diferencia de la apraxia ([cap. 36](#)).

La causa más común de marcha frontal es una vasculopatía, sobre todo enfermedad de vasos pequeños subcorticales. A menudo se encuentran lesiones en la parte profunda de la sustancia blanca frontal y en el centro oval. El trastorno de la marcha es la característica sobresaliente en los pacientes hipertensos con lesiones isquémicas de la sustancia blanca de la parte profunda del hemisferio (*enfermedad de Binswanger*). El síndrome clínico incluye cambios mentales (de grados variables), disartria, estado pseudobulbar (desinhibición emocional), aumento del tono e hiperflexia en las extremidades inferiores.

La hidrocefalia comunicante en el adulto también se manifiesta por un trastorno de la marcha de este tipo. Otras características de la tríada diagnóstica (cambio mental, incontinencia) pueden no presentarse en las etapas iniciales. La resonancia magnética nuclear demuestra crecimiento ventricular, un aumento en el vacío de flujo alrededor del acueducto y un grado variable de cambio en la sustancia blanca periventricular. Se requiere una punción lumbar o una prueba dinámica para confirmar la existencia de hidrocefalia.

MARCHA ATÁXICA CEREBELOSA

Los trastornos del cerebelo tienen una repercusión importante en la marcha y el equilibrio. La marcha atáxica cerebelosa se caracteriza por una base de apoyo amplia, inestabilidad lateral del tronco, colocación errática del pie y descompensación del equilibrio al tratar de caminar sobre una base estrecha. La dificultad para mantener el equilibrio al girar es una de las primeras manifestaciones. Los pacientes no pueden caminar en tándem de talón a dedo, y muestran una oscilación troncal en la postura de base estrecha o en tándem. Manifiestan una considerable variación en su tendencia a caerse durante las actividades cotidianas.

Las causas de la ataxia cerebelosa en los pacientes de edad avanzada incluyen apoplejía, traumatismo, tumores y enfermedad neurodegenerativa, lo que incluye atrofia de múltiples sistemas ([caps. 449 y 454](#)) y diversas formas de degeneración cerebelosa hereditaria ([cap. 450](#)). Una expansión corta en el sitio de la mutación del cromosoma X frágil (*premutación de X frágil*) se relacionó con la ataxia de la marcha en varones ancianos. La degeneración cerebelar alcohólica puede detectarse en el interrogatorio y a menudo se confirma con MRI. En pacientes con ataxia, la MRI demuestra la extensión y la topografía de la atrofia cerebelar.

ATAXIA SENSITIVA

Como se revisó antes, el equilibrio depende de información aferente de alta calidad proveniente de los sistemas visual y vestibular, y de la propiocepción. Cuando esta información se pierde o degrada, se altera el equilibrio durante la locomoción y se produce inestabilidad. La ataxia sensitiva de la neurosífilis tabética es un ejemplo típico. El equivalente contemporáneo es el paciente con neuropatía que afecta las fibras grandes. La deficiencia de vitamina B₁₂ es una causa tratable de pérdida sensitiva de fibras grandes en la médula espinal y el sistema nervioso periférico. La posición articular y la percepción de la vibración disminuyen en las extremidades inferiores. La bipedestación de estas personas pierde estabilidad cuando cierran los ojos; a menudo miran hacia sus pies cuando caminan y lo hacen en forma deficiente en la oscuridad. Se han descrito pacientes con pérdida de equilibrio por pérdida vestibular bilateral, ya sea por enfermedad o por exposición a fármacos ototóxicos. En el [cuadro 32-2](#) se compara la ataxia sensitiva con la ataxia cerebelar y el trastorno frontal de la marcha. Algunos ancianos frágiles presentan un síndrome con pérdida de equilibrio debido al efecto combinado de múltiples deficiencias sensitivas. Estas personas tienen trastornos en la propiocepción, visión y sentido vestibular que afectan su soporte postural.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Los pacientes con enfermedades neuromusculares a menudo tienen una marcha anormal, en ocasiones como manifestación clínica inicial. Con la debilidad distal (neuropatía periférica) aumenta la altura del paso para compensar la caída del pie, y la planta del pie puede chancletear en el piso durante la aceptación de peso. La neuropatía se acompaña de cierto grado

CUADRO 32-2 Características de la ataxia cerebelosa, la ataxia sensitiva y de los trastornos frontales de la marcha

Signos	Ataxia cerebelosa	Ataxia sensitiva	Marcha frontal
Base de apoyo	Base amplia	Base estrecha, mira hacia abajo	Base amplia
Velocidad	Variable	Lenta	Muy lenta
Paso	Irregular, tambaleo	Regular con desviación en la dirección	Cortos, arrastre de los pies
Prueba de Romberg	+/-	Inestable, caídas	+/-
Tobillo → espinilla	Anormal	+/-	Normal
Inicio	Normal	Normal	Vacilante
Giros	Inestable	+/-	Vacilante, múltiples pasos
Inestabilidad postural	+	+++	++++ Sinergias posturales deficientes al levantarse de una silla
Caídas	Fenómeno tardío	Frecuente	Frecuente

de desequilibrio sensitivo, según se mencionó antes. Los pacientes con miopatía o distrofia muscular típicamente manifiestan debilidad proximal. La debilidad del cinturón de la cadera puede causar un grado de oscilación pélvica excesiva durante la locomoción.

TRASTORNOS TÓXICOS Y METABÓLICOS

La intoxicación alcohólica es la causa más común de la dificultad aguda para caminar. La toxicidad crónica por medicamentos y trastornos metabólicos altera la función motora y la marcha. Puede haber cambios en el estado mental y el examen revela asterixis o mioclonías. Se altera el equilibrio estático y estos pacientes fácil pierden el equilibrio. El desequilibrio es evidente en los nefrópatas crónicos y en pacientes con insuficiencia hepática, en quienes la asterixis altera el apoyo postural. Los sedantes, sobre todo los neurolepticos y las benzodiazepinas de acción prolongada, afectan el control postural e incrementan el riesgo de caídas. Es importante reconocer estos trastornos debido a que a menudo son tratables.

TRASTORNO PSICÓGENO DE LA MARCHA

Los trastornos psicógenos son frecuentes en la práctica neurológica y el cuadro clínico a menudo involucra a la marcha. Algunos pacientes con ansiedad extrema o fobia caminan con precaución excesiva con abducción de los brazos, como si caminaran sobre hielo. Esta marcha inapropiadamente precavida difiere en grado de la marcha del individuo inseguro y que hace ajustes por el desequilibrio. Los sujetos con depresión muestran principalmente lentitud, una manifestación de retardo psicomotor y la falta de propósito en su paso. Los trastornos de la marcha conversivos son de los más espectaculares. Los giros raros de la postura con desperdicio de la energía muscular (astasia-abasia), movimientos extremadamente lentos y fluctuaciones espectaculares en el tiempo se observan en pacientes con trastornos somatomorfos y reacciones de conversión.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastorno de la marcha de evolución lenta

Al analizar los antecedentes es útil preguntar sobre el inicio y la evolución de la invalidez. El comenzar a darse cuenta de una marcha inestable a menudo ocurre tras una caída. La evolución escalonada o la evolución súbita sugieren alguna enfermedad vascular. El trastorno de la marcha puede acompañarse de sensación de urgencia para orinar e incontinencia, sobre todo en los pacientes con afección de la columna cervical o con hidrocefalia. Es importante analizar el consumo de alcohol y de medicamentos que afectan la marcha y el equilibrio. La información sobre el sitio derivada del examen neurológico es de utilidad para reducir la lista de posibles diagnósticos.

La observación de la marcha brinda un sentido inmediato del grado de invalidez del paciente. Las marchas artrítica y antálgica se reconocen mediante la observación, aunque pueden coexistir problemas neu-

rológicos y ortopédicos. A veces se observan anomalías características, aunque las marchas defectuosas suelen tener un aspecto muy similar. La cadencia (pasos/minuto), la velocidad y la longitud del paso se registran cronometrando lo que tarda un paciente en recorrer una distancia establecida. Observar al sujeto mientras se levanta de una silla permite una valoración funcional adecuada del equilibrio.

Los estudios de imágenes del cerebro brindan información en pacientes con un trastorno de la marcha no diagnosticado. La MRI es sensible en las lesiones cerebrales de enfermedades vasculares o desmielinizantes y representa una prueba de detección sistemática satisfactoria para la hidrocefalia oculta. Los pacientes con caídas recurrentes corren el riesgo de un hematoma subdural. Muchos ancianos con dificultades en la marcha y el equilibrio tienen anomalías de la sustancia blanca en la región periventricular y en el centro semioval. Si bien estas lesiones pueden ser un dato casual, una afección sustancial de la sustancia blanca finalmente repercutirá en el control cerebral de la locomoción.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO

DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA Y SIGNOS

El *equilibrio* es la capacidad de mantener el balance: un estado en el cual se neutralizan fuerzas físicas opuestas, unas a las otras. Desde el punto de vista fisiológico significa que el organismo tiene la capacidad de controlar el centro de la masa con respecto a la gravedad y la superficie de apoyo. En realidad, las personas no tienen conciencia de su centro de masa, pero todas (incluidos gimnastas, patinadores artísticos y clavadistas, por ejemplo) lo conservan no obstante que estén en movimiento. El desbalance implica un trastorno en el equilibrio. Los trastornos del equilibrio se manifiestan por dificultad para mantener la postura de pie y caminar, así como por la sensación subjetiva de desequilibrio, una forma de mareo.

El cerebelo y el sistema vestibular organizan las respuestas antigravitatorias necesarias para mantener la postura vertical. Como se revisó antes, estas respuestas fisiológicas son completas y no se comprende bien la representación anatómica. Su falla, que resulta en desequilibrio, puede ocurrir en varios niveles: desequilibrio cerebelar, vestibular, somatosensitivo y de nivel superior. Los pacientes con ataxia *cerebelar* no siempre se quejan de mareo, pero hay una alteración visible en el equilibrio. El examen neurológico revela diversos signos cerebelares. La compensación postural puede prevenir las caídas en etapas tempranas, pero siempre ocurren con la progresión de la enfermedad. El avance de la ataxia neurodegenerativa a menudo se mide por el número de años hasta la pérdida de la ambulación estable.

Los *trastornos vestibulares* (cap. 28) tienen tres categorías de síntomas y signos: 1) vértigo, la apreciación subjetiva o ilusión de movimiento; 2) nistagmo (movimiento ocular involuntario), y 3) equilibrio deficiente en la bipedestación. No todos los enfermos tienen todas las manifestaciones. Los individuos con deficiencias vestibulares relacionadas con fármacos ototóxicos no manifiestan vértigo ni nistagmo, pero su equilibrio se altera al ponerse de pie y caminar, y el enfermo no puede ambular en la oscuridad. Se dispone de estudios de laboratorio para analizar las deficiencias vestibulooculomotoras y vestibulorraquídeas.

Las deficiencias *somatosensitivas* también producen desequilibrio y caídas. Suele haber una sensación subjetiva de equilibrio inseguro y temor a las caídas. El control de la postura se ve alterado por el cierre de los ojos (*signo de Romberg*); estos pacientes también tienen dificultad para ambular en la oscuridad. Un ejemplo espectacular es el enfermo con neuropatía sensitiva subaguda autoinmunitaria, a veces un trastorno paraneoplásico (cap. 122). Las maniobras compensadoras permiten a estos pacientes caminar prácticamente sin que tengan la capacidad de la propiocepción, pero la tarea requiere una vigilancia visual activa. Los individuos con *trastornos del equilibrio a un nivel más superior* tienen dificultades para mantener el equilibrio durante las actividades cotidianas y pueden presentar caídas. No se percatan bien de su alteración en el equilibrio. Los enfermos que reciben sedantes también encajan en esta categoría. En los estudios prospectivos, la demencia y el empleo de sedantes incrementan sustancialmente el riesgo de caídas.

CAÍDAS

Las caídas son frecuentes en los ancianos; cada año 30% de la población de personas mayores de 65 sufre una caída. Se han descrito cambios modestos en la función del equilibrio en individuos sanos de edad avanzada a consecuencia del envejecimiento normal. Las deficiencias sutiles en los sistemas sensoriales, la atención y el tiempo de reacción motriz contribuyen al riesgo, y son múltiples los riesgos ambientales. Muchas caídas de ancianos se producen por tropiezos o resbalones, a menudo se denominan *caídas mecánicas*. Una caída no es un problema neurológico en sí mismo,

sino fenómenos en los que es adecuado un examen neurológico. Es importante distinguir las caídas relacionadas con la pérdida del conocimiento (síncope, convulsión) que ameritan una evaluación e intervención apropiadas (caps. 27 y 445). En la mayor parte de los estudios prospectivos, un pequeño subgrupo de personas experimenta un gran número de episodios de caídas. Estos individuos con caídas recurrentes a menudo tienen problemas de la marcha y el equilibrio que es necesario considerar.

Tipos de caídas: descripción del incidente A menudo, el relato de una caída es problemático o incompleto y es difícil establecer en retrospectiva el mecanismo subyacente o la causa. Es posible que el paciente o su familia tengan poca información sobre lo que causó la caída. Las lesiones pueden complicar la exploración física. Aunque no hay una nosología estándar de las caídas, es posible que surjan algunos patrones clínicos comunes y proporcionen indicios.

ATAQUES DE CAÍDA Y CAÍDAS POR COLAPSO Los ataques por caída son caídas por colapso súbito sin pérdida del conocimiento. Los pacientes que colapsan por falta de tono postural presentan un desafío diagnóstico. Es posible que los pacientes refieran que sus piernas sólo “se vencieron” debajo de ellos; sus familias describen que los pacientes “se colapsaron como bulto”. Es posible que la hipotensión ortostática sea un factor en estas caídas y dicha posibilidad debe explorarse de manera minuciosa. En casos raros hay un quiste coloidal del tercer ventrículo que causa obstrucción intermitente del agujero de Monro, con un ataque de caída consecuente. Aunque las caídas por colapso son más frecuentes entre los pacientes de edad avanzada con factores de riesgo vasculares, no deben confundirse con los ataques isquémicos vertebrobasilares.

DERRIBO Algunos pacientes mantienen el tono en los músculos que soportan la gravedad, pero caen como el tronco de un árbol, como si las defensas posturales se desactivaran. El paciente con patología cerebelar puede inclinarse y derrumbarse hacia el lado de la lesión. Las personas con lesiones en el sistema vestibular o sus vías centrales pueden experimentar pulsión lateral y caídas por derribo. Los sujetos con parálisis supranuclear progresiva a menudo caen hacia atrás. Las caídas de esta naturaleza ocurren en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada una vez que aparece la inestabilidad postural.

BLOQUEO DE LA MARCHA Otro tipo de caídas en la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados es la causada por bloqueo de la marcha. Los pies quedan fijos en el suelo y el centro de masa continúa en movimiento, lo que causa pérdida del equilibrio de la que el paciente tiene dificultad para recuperarse. Esta secuencia de fenómenos puede producir una caída hacia delante. El bloqueo de la marcha también puede ocurrir cuando el individuo intenta girar y cambiar de dirección. De igual manera, los pacientes con enfermedad de Parkinson y marcha festinante pueden percibir que sus pies son incapaces de mantener el paso y caen al frente.

CAÍDAS RELACIONADAS CON PÉRDIDA SENSITIVA Los pacientes con deficiencias somatosensitivas, visuales o vestibulares son proclives a las caídas. Son personas que tienen una dificultad particular para moverse con iluminación escasa o caminar en piso irregular. A menudo refieren pérdida subjetiva del equilibrio, aprehensión y temor a caer. En la exploración física son evidentes las deficiencias en la sensibilidad de la posición articular y a la vibración. Estos pacientes tienen una respuesta notable a la rehabilitación.

DEBILIDAD Y FRAGILIDAD Los pacientes que carecen de fuerza en los músculos que contrarrestan la gravedad tienen dificultad para levantarse de una silla, se cansan con facilidad al caminar y tienen dificultad para mantener su equilibrio después de una perturbación en éste. A menudo son incapaces de levantarse después de caer y deben permanecer en el piso por mucho tiempo hasta que llega la ayuda. El desacondicionamiento de este tipo a menudo es tratable. El entrenamiento de fuerza mediante resistencia aumenta la masa y fortaleza musculares, incluso en personas de más de 80 y 90 años.

FACTORES DE RIESGO PARA CAÍDAS

La estrategia más productiva es identificar al paciente de alto riesgo de manera prospectiva, antes que haya una lesión grave. Los individuos con riesgo particular incluyen los hospitalizados con cambios en el estado mental, residentes de asilos, personas con demencia y los que toman fármacos que afectan la atención y el estado de alerta. Los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos de la marcha también tienen un riesgo elevado. En el cuadro 32-3 se resume un metaanálisis de estudios prospectivos que establecieron los principales factores de riesgo para caídas. A menudo es posible corregir y mitigar algunos de los principales factores de riesgo. El abuso de medicamentos puede ser el factor de riesgo remediable más relevante para las caídas.

CUADRO 32-3 Metaanálisis de los factores de riesgo para caídas: resumen de 16 estudios con testigos

Factor de riesgo	RR medios (OR)	Intervalo
Debilidad	4.9	1.9-10.3
Déficit de equilibrio	3.2	1.6-5.4
Trastornos de la marcha	3.0	1.7-4.8
Deficiencia visual	2.8	1.1-7.4
Limitación de la movilidad	2.5	1.0-5.3
Alteración cognitiva	2.4	2.0-4.7
Alteración en el estado funcional	2.0	1.0-3.1
Hipotensión postural	1.9	1.0-3.4

Abreviaturas: OR, razón de momios (*odds ratio*) de estudios retrospectivos; RR, riesgo relativo de estudios prospectivos.

Fuente: Reproducido con autorización de J Masdeu, L Sudarsky, L Wolfson: *Gait disorders of Aging*. Lippincott Raven, 1997.

TRATAMIENTO INTERVENCIONES PARA REDUCIR EL RIESGO DE CAÍDAS Y LESIÓN

Deben hacerse esfuerzos para definir la causa del trastorno de la marcha y el mecanismo subyacente a las caídas para cada paciente individual. Es preciso valorar los cambios ortostáticos en la presión sanguínea y el pulso para mejorar la seguridad. Es posible que haya un tratamiento específico una vez que se establece un diagnóstico. A menudo se recomienda una intervención terapéutica para pacientes ancianos con riesgo sustancial de caídas, incluso si no se identifica alguna enfermedad neurológica. Una visita domiciliar para buscar peligros ambientales es de utilidad. Pueden recomendarse diversas modificaciones para mejorar la seguridad, como corregir la iluminación y la instalación de barras de sujeción y superficies antiderrapantes.

Las intervenciones para rehabilitación buscan mejorar la fuerza muscular y la estabilidad, y la resistencia del paciente a la lesión. El entrenamiento de fuerza con resistencia de alta intensidad con pesas o máquinas ayuda a mejorar la masa muscular, incluso en ancianos frágiles. Las mejoras obtenidas en la postura y marcha deben traducirse en un menor riesgo de caídas y lesión. El entrenamiento para el equilibrio sensorial es otra estrategia para mejorar la estabilidad. Es posible obtener ganancias mensurables con pocas semanas de entrenamiento y los beneficios se mantienen por seis meses con un programa de ejercicio en casa de 10 a 20 minutos. Esta estrategia es muy exitosa en pacientes con trastornos del equilibrio vestibulares y somatosensitivos. Se demostró que un programa de ejercicio Tai chi reduce el riesgo de caídas y lesión en pacientes con enfermedad de Parkinson.

33e Videoteca de trastornos de la marcha

Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Los problemas con la marcha y el equilibrio son las principales causas de caídas, accidentes y de causar incapacidad, en especial en etapas avanzadas de la vida; a menudo indica una enfermedad neurológica. Es esencial el diagnóstico oportuno, en especial para el tratamiento de enfermedades susceptibles de tratamiento, porque puede permitir el inicio de medidas profilácticas para evitar caídas peligrosas y corregir o aminorar la causa subyacente. En este video se muestran ejemplos de trastornos de la marcha por enfermedad de Parkinson, otros trastornos extrapiramidales y ataxias, así como otros trastornos comunes de la marcha.

34 Confusión y delirio

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

La *confusión*, un estado mental y conductual de merma de la comprensión, la coherencia y la capacidad para razonar, es uno de los problemas más frecuentes que se encuentran en medicina, y contribuye a un gran número de visitas a los servicios de urgencia, hospitalizaciones y consultas de pacientes internados. El *delirio*, un término que se utiliza para describir un estado de confusión aguda, sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad, al contribuir, tan sólo en Estados Unidos, con 1 500 millones de dólares cada año a los costos en atención sanitaria. Pese a los mayores esfuerzos enfocados en la conciencia de este trastorno, el delirio a menudo pasa inadvertido pese a pruebas claras de que suele ser la manifestación cognitiva de enfermedades médicas o neurológicas importantes subyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DELIRIO

Se utilizan muy diversos términos para describir el delirio, entre los cuales se incluye *encefalopatía*, *insuficiencia cerebral aguda*, *estado de confusión aguda* y *psicosis posoperatoria* o *de la unidad de cuidados intensivos* (ICU, *intensive care unit*). El delirio tiene muchas manifestaciones clínicas, pero básicamente se define como un deterioro más bien agudo de la cognición que fluctúa en el curso de horas o días. El dato distintivo del delirio es un déficit de atención, si bien son afectados de manera variable todos los dominios cognitivos (inclusive memoria, función ejecutiva, tareas visuoespaciales y lenguaje). Los síntomas relacionados incluyen alteraciones en los ciclos de sueño y vigilia, trastornos de la percepción como alucinaciones y delirios, cambios en el afecto y datos neurovegetativos que incluyen inestabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

El delirio es un diagnóstico clínico que se establece sólo a la cabecera del paciente. Se han descrito dos categorías clínicas amplias de delirio, los subtipos hiperreactivo e hiporreactivo, con base en las características psicomotrices diferentes. El síndrome cognitivo que acompaña a la abstinencia grave de alcohol (es decir, *delirium tremens*) sigue siendo el ejemplo típico del subtipo hiperreactivo, que se caracteriza por alucinaciones intensas, agitación e hiperreactividad, las cuales a menudo van acompañadas de inestabilidad neurovegetativa potencialmente mortal. En contraste notable se encuentra el subtipo de delirio hipoactivo, que se ejemplifica en la intoxicación por benzodiazepina, en el cual los pacientes están abstraídos e inmóviles, con apatía notoria y bradicinesia motriz.

Esta dicotomía entre los subtipos de delirio es un concepto de utilidad, pero los pacientes a menudo encajan en algún punto de un amplio espectro entre los extremos de hiperactividad e hipoactividad, que a veces fluctúan entre sí. Por tanto, los clínicos deben reconocer la amplia gama de presentaciones de delirio a fin de identificar a todos los enfermos con este trastorno cognitivo potencialmente reversible. Los sujetos hiperactivos fácilmente se reconocen por su agitación grave característica, temblores, alucinaciones e inestabilidad neurovegetativa. Quienes presentan una alteración pero aparentan tranquilidad muy a menudo pasan inadvertidos en las salas médicas y en la ICU.

Se hace hincapié en la reversibilidad del delirio en virtud de que muchas causas, por ejemplo las infecciones de múltiples órganos y los efectos de fármacos, son fáciles de tratar. Sin embargo, los efectos cognitivos del delirio a largo plazo en gran parte siguen todavía sin conocerse. Algunas crisis de delirio continúan por semanas, meses o aun años. La persistencia del delirio en algunos pacientes y su elevada tasa de recidiva se debe al tratamiento inicial inadecuado de la causa subyacente del síndrome. En algunos casos, el delirio parece causar lesión neuronal permanente y declinación cognitiva. Aun si se resuelve un episodio de delirio, puede haber efectos residuales. Son muy variables los sucesos que el paciente recuerda después del delirio, fluctuando desde la amnesia completa hasta la repetición de la experiencia del periodo atemorizante de confusión, de un modo similar a lo que se observa en un paciente con trastorno por estrés postraumático.

FACTORES DE RIESGO

Un plan de prevención primaria eficaz para el delirio comienza con la identificación de los pacientes con máximo riesgo de este padecimiento, entre lo que se incluye la preparación para un procedimiento quirúrgico electivo o el ingresar al hospital. Si bien no se ha aceptado ampliamente un solo sistema de puntuación validado como un método para la detección sistemática de pacientes asintomáticos, hay múltiples factores de riesgo bien documentados para el delirio.

Los dos riesgos identificados más constantemente son la edad avanzada y la disfunción cognitiva inicial. Los individuos que tienen más de 65 años o que muestran bajas calificaciones en las pruebas estandarizadas de la cognición presentan delirio al hospitalizarse con una frecuencia que se aproxima a 50%. No se ha documentado si la edad y la disfunción cognitiva inicial son factores de riesgo verdaderamente independientes. Otros factores predisponentes son la privación sensorial, como las alteraciones auditivas y visuales persistentes, lo mismo que los índices de salud global deficientes, como son inmovilidad inicial, desnutrición y enfermedades médicas o neurológicas subyacentes.

Los riesgos intrahospitalarios para el delirio incluyen la colocación de sonda vesical, sujeción física, privación de sueño y sensorial y la adición de tres o más fármacos nuevos. Evitar estos riesgos sigue siendo un componente fundamental de la prevención y del tratamiento del delirio. Los factores de riesgo quirúrgicos y anestésicos para la aparición de delirio posoperatorio incluyen procedimientos específicos como los que entrañan derivación cardiopulmonar y tratamiento inadecuado o excesivo del dolor en el periodo posoperatorio inmediato, y quizá compuestos específicos, como los anestésicos inhalables.

La relación entre delirio y demencia ([cap. 448](#)) se complica por la superposición significativa entre los dos trastornos, no siempre es fácil distinguir entre ambos. La demencia y la disfunción cognitiva preexistente representan factores de riesgo importantes para el delirio, y por lo menos dos tercios de los casos de delirio se presentan en individuos con demencia subyacente concomitante. Una forma de demencia con parkinsonismo, denominada *demencia con cuerpos de Lewy*, se caracteriza por una evolución fluctuante, alucinaciones visuales sobresalientes y un déficit en la atención que únicamente es similar al delirio hiperactivo; los pacientes con este trastorno son muy vulnerables al delirio. El delirio en los ancianos a menudo refleja una lesión cerebral que es vulnerable debido a un trastorno neurodegenerativo subyacente. Por tanto, la aparición de delirio a veces anuncia el inicio de la manifestación de un trastorno cerebral no reconocido previamente.

EPIDEMIOLOGÍA

El delirio es una enfermedad común, pero la frecuencia de notificación ha variado ampliamente con los criterios utilizados para definir el trastorno. Los estimados del delirio en los pacientes hospitalizados fluctúan entre 18 y 64%, y se han comunicado tasas más elevadas para los ancianos y para los individuos sometidos a operaciones de la cadera. Los pacientes de edad avanzada que están internados en la unidad de cuidados intensivos tienen tasas muy elevadas de delirio, las cuales alcanzan 75%. El trastorno no se reconoce hasta en un tercio de los pacientes internados delirantes, y el diagnóstico es muy problemático en el entorno de la ICU, donde a menudo es difícil apreciar la disfunción cognitiva en el contexto de enfermedades multiorgánicas importantes y en un paciente sedado. El delirio en la ICU habrá de considerarse como una manifestación importante de la disfunción orgánica no diferente a la insuficiencia hepática, renal o cardíaca. Fuera del contexto hospitalario agudo, el delirio se presenta en casi una cuarta parte de los pacientes internados en asilos o residencias y en 50 a 80% de los que se encuentran en su etapa final de la vida. Estos cálculos resaltan la frecuencia notablemente elevada de tal síndrome cognitivo en personas de edad avanzada, un grupo que cabe esperar aumente en los siguientes decenios.

Hasta fecha reciente, un episodio de delirio se consideraba como un trastorno transitorio que conllevaba un pronóstico benigno. En la actualidad el delirio claramente se ha relacionado con una morbilidad sustancial y un aumento en la mortalidad, y cada vez se reconoce como la primera manifestación de una enfermedad subyacente importante. Los estimados recientes de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con delirio han fluctuado entre 25 y 33%, una tasa similar a la de los que presentan septicemia. Los enfermos con un episodio de delirio intrahospitalario tienen una mortalidad cinco veces más elevada en los meses y los años subsiguientes a su enfermedad en comparación con los pacientes hospitalizados sin delirio de edad equiparable. Los enfermos con delirio hospitalizados tienen una estancia más prolongada, más posibilidades de ser ingresados a un asilo y una mayor tendencia a experimentar episodios subsiguientes de delirio y declinación cognitiva; en consecuencia, este trastorno tiene enormes efectos económicos.

PATOGENIA

La patogenia y la anatomía del delirio no están bien dilucidadas. El déficit de atención, que constituye el dato neuropsicológico distintivo del delirio, parece tener una ubicación difusa en el tronco encefálico, la corteza prefrontal y los lóbulos parietales. Raras veces las lesiones focales, como los accidentes cerebrovasculares isquémicos, han desencadenado delirios en personas por lo demás sanas. Se han comunicado con más frecuencia le-

siones parietales derechas y talámicas dorsales mediales, lo que resalta la importancia de estas zonas en la patogenia del delirio. En la mayor parte de los casos, el delirio es resultado de alteraciones difusas en las regiones corticales y subcorticales, más que de una causa neuroanatómica focal. Los datos electroencefalográficos (EEG) en personas con delirio por lo general muestran una lentitud simétrica, un dato no específico que apoya una disfunción cerebral difusa.

Es probable que muchas alteraciones en los neurotransmisores, factores proinflamatorios y genes específicos participen en la patogenia del delirio. La deficiencia de acetilcolina desempeña en ocasiones una función importante y los fármacos con propiedades anticolinérgicas también pueden desencadenar delirios. Los pacientes con demencia son susceptibles a episodios de delirio, en tanto que aquellos con enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy o demencia de enfermedad de Parkinson tienen un estado de deficiencia colinérgica crónico a consecuencia de la degeneración de neuronas productoras de acetilcolina en el prosencéfalo basal. De modo adicional, otros neurotransmisores quizá también intervienen en este trastorno cerebral difuso. Por ejemplo, los incrementos en la dopamina desencadenan asimismo delirio. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con fármacos dopaminérgicos desarrollan un estado delirante que se caracteriza por alucinaciones visuales, fluctuaciones y confusión.

No todos los individuos expuestos al mismo efecto nocivo presentarán signos de delirio. Una dosis baja de un anticolinérgico puede no tener efectos cognitivos en un adulto joven sano pero puede causar un delirio florido en una persona de edad avanzada con una demencia subyacente documentada, aunque incluso las personas jóvenes sanas experimentan delirio con dosis muy altas de fármacos anticolinérgicos. Este concepto de la aparición del delirio como resultado de una lesión en individuos predisuestos en la actualidad es el concepto sobre la patogenia más aceptado. Por tanto, si un individuo previamente sano sin un antecedente de enfermedad cognitiva desarrolla delirio en el contexto de una lesión más bien menor, como cirugía electiva u hospitalización, entonces habrá de considerarse una enfermedad neurológica subyacente no reconocida, como una enfermedad neurodegenerativa, múltiples accidentes cerebrovasculares previos, u otra causa cerebral más difusa. En este contexto, el delirio puede considerarse como una “prueba de estrés para el cerebro” en la que la exposición a factores desencadenantes conocidos, como la infección sistémica y los fármacos nocivos pueden descubrir una reserva cerebral reducida y anuncian una enfermedad grave subyacente potencialmente tratable.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Delirio

Dado que el diagnóstico de delirio es clínico y se establece a la cabecera del paciente, se requiere un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa al evaluar a los enfermos con posibles estados de confusión. Las herramientas de detección ayudan a médicos y enfermeras a identificar a los pacientes con delirio; se incluyen el *Confusion Assessment Method* (CAM) (cuadro 34-1); la Escala del Síndrome Cerebral Orgánico; la Escala de Calificación del Delirio y, en la ICU, la versión ICU de la CAM y la Escala de Detección del Delirio. Si se usa el CAM bien validado, el diagnóstico de delirio se establece si hay 1) inicio agudo y evolución fluctuante, y 2) falta de atención acompañada de 3) pensamiento desorganizado o 4) nivel de conciencia alterado. Es probable que estas escalas no identifiquen el espectro completo de pacientes con delirio; debe presumirse que todas las personas con confusión aguda tienen delirio, sin importar su cuadro clínico, debido a la amplia variedad de manifestaciones clínicas posibles. Una evolución que fluctúa en el curso de algunas horas o días y que se puede agravar por la noche (denominada *confusión vespertina progresiva*) es típica pero no esencial para el diagnóstico. La observación del paciente por lo general revela una alteración en el nivel de la conciencia o un déficit de atención. Otras manifestaciones distintivas que se presentan en el enfermo con delirio incluyen alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia, trastornos cognitivos como alucinaciones o delirios, inestabilidad neurovegetativa y cambios en el afecto.

ANTECEDENTES

Es difícil investigar con exactitud los antecedentes en los pacientes delirantes que tienen alteraciones en los niveles de conciencia o trastornos en la atención. La información obtenida de una fuente colateral como el cónyuge u otro miembro de la familia es, por tanto, inestima-

CUADRO 34-1 El algoritmo diagnóstico del método de valoración de confusión (CAM)^a

El diagnóstico de delirio requiere la presencia de las características 1 y 2, y de alguna de la 3 o 4

Característica 1. Inicio agudo y evolución fluctuante

Esta característica se satisface si hay respuestas positivas a las siguientes preguntas: ¿hay indicios de un cambio agudo en el estado mental respecto al estado basal del paciente? ¿El comportamiento (anormal) fluctuó durante el día; o sea, tendió a aparecer y desaparecer, o su intensidad aumentó y disminuyó?

Característica 2. Falta de atención

Esta característica se cumple con una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿el paciente tiene dificultad para enfocar su atención; por ejemplo, se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir lo que se le dice?

Característica 3. Pensamiento desorganizado

Esta característica se cumple con una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿el pensamiento del paciente era desorganizado o incoherente, como una conversación inconexa o irrelevante, flujo de ideas poco claro o desorganizado, o cambio impredecible de un tema a otro?

Característica 4. Nivel alterado de conciencia

Esta característica se cumple con cualquier respuesta distinta a “alerta” a la siguiente pregunta: en general, ¿cómo calificaría el nivel de conciencia del paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (sommoliento, fácil de despertar), estuporoso (difícil de despertar) o en coma (imposible de despertar)?

^a Por lo general la información se obtiene de un informante confiable, como un familiar, cuidador o enfermera(o).

Fuente: Modificado de SK Inouye *et al.*: Clarifying confusion. The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113:941, 1990.

ble. Los tres aspectos más importantes de los antecedentes incluyen la función cognitiva inicial del enfermo, la cronología de la enfermedad actual y los fármacos que recibe en la actualidad.

La función cognitiva premórbida puede evaluarse a través de la fuente colateral o, si se requiere, mediante una revisión del expediente del paciente externo. El delirio por definición representa un cambio relativamente agudo, por lo general en el transcurso de horas a días, a partir de un punto de referencia cognitivo. Como resultado, un estado de confusión aguda es casi imposible de diagnosticar sin algún conocimiento de la función cognitiva premórbida. Sin esta información, muchos pacientes con demencia o depresión pueden confundirse como portadores de delirio durante una sola valoración inicial. Sólo las conversaciones con los familiares permitirán determinar que los individuos con un cuadro clínico más hipoactivo, apáticos y con lentitud psicomotriz, muestran un estado diferente al premórbido. Se ha demostrado que diversos instrumentos validados, entre los que se incluyen la *Blessed Dementia Rating Scale* modificada y la *Clinical Dementia Rating* (CDR), permiten diagnosticar con precisión disfunción cognitiva utilizando como fuente de información a otra persona. Las alteraciones cognitivas premórbidas son comunes en los pacientes con delirio. Aun cuando no se encuentre tal antecedente de alteraciones cognitivas, de cualquier manera se tendrá muy presente la posibilidad de un trastorno neurológico subyacente previamente no reconocido.

Es importante determinar la cronología del cambio cognitivo para documentar un diagnóstico de delirio y también para correlacionar el inicio de la enfermedad con las causas potencialmente tratables, como cambios recientes en medicamentos o síntomas de infección general.

Los fármacos siguen siendo una causa común de delirio, sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas o sedantes. Se estima que casi un tercio de todos los casos de delirio son consecuencia de fármacos, sobre todo en ancianos. Los antecedentes de farmacoterapia habrán de incluir todas las prescripciones, así como las sustancias de venta libre y herbarias que ha tomado el paciente y cualquier cambio reciente en la dosificación o la formulación, lo que incluye la sustitución de medicamentos de patente con genéricos.

Otros elementos importantes de los antecedentes son la detección de síntomas de insuficiencia orgánica o infección de múltiples órganos, que a menudo contribuyen al delirio en los ancianos. En pacientes con delirio más jóvenes es común un antecedente de consumo de drogas ilícitas, alcoholismo o exposición a sustancias tóxicas. Por último, el preguntar al paciente y a alguien cercano sobre otros síntomas que acompañan al delirio, como depresión o alucinaciones, ayudará a identificar objetivos de tratamiento potenciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física general en un paciente con delirio incluirá una detección cuidadosa de signos de infección como fiebre, taquipnea, consolidación pulmonar, soplo cardiaco o rigidez de nuca. Debe valorarse el estado de los líquidos; tanto la deshidratación como la sobrecarga de líquido con la hipoxemia consecuente se relacionan con el delirio, y ambos trastornos casi siempre son fáciles de corregir. La apariencia de la piel es útil, muestra ictericia en la encefalopatía hepática, cianosis en la hipoxemia o trayectos de agujas en personas que consumen drogas intravenosas.

La exploración neurológica requiere una valoración cuidadosa del estado mental. Las personas con delirio a menudo tienen una evolución fluctuante; por tanto, es posible que el diagnóstico pase desapercibido cuando se considera un solo punto temporal en la valoración. Aunque no todos, algunos pacientes presentan la pauta característica de “atardecer”, una agravación de su condición al anochecer. En estos casos, la exploración sólo en los turnos matutinos brinda una tranquilidad engañosa.

La mayoría de los sujetos con delirio tienen nivel de conciencia que va de la hiperexcitación al letargo y al coma; esto es fácil de valorar. En un paciente con un nivel de conciencia relativamente normal, está indicada la detección de una deficiencia en la atención, ya que ésta es la marca neuropsicológica distintiva del delirio. La atención puede valorarse mientras se interroga a la persona. El habla tangencial, el flujo fragmentado de ideas o la incapacidad para seguir órdenes complejas a menudo indican un problema en la atención. Existen pruebas neuropsicológicas formales para valorar la atención, pero una prueba sencilla de repetición anterógrada de dígitos es rápida y bastante sensible; se pide al paciente que repita series cada vez más largas de dígitos, se comienza con una serie de dos números que se le mencionan al paciente a intervalos de un segundo. Los adultos sanos pueden repetir una serie de cinco a siete dígitos antes de equivocarse; la capacidad para cuatro dígitos o menos casi siempre indica una deficiencia de atención, a menos que haya barreras de audición o lenguaje, y muchos enfermos con delirio tienen capacidad para repetir tres o menos dígitos.

Las pruebas neuropsicológicas más formales pueden ser de gran utilidad para valorar al paciente con delirio, pero por lo general son demasiado engorrosas y dilatadas en los pacientes hospitalizados. Un estudio [*Mini Mental Status Examination* (MMSE)] sencillo brinda cierta información respecto a orientación, lenguaje y habilidades visuoespaciales; sin embargo, el desempeño de algunas tareas en el MMSE como leer “mundo” hacia atrás o la sustracción seriada de dígitos, resultará alterada por las deficiencias de atención de los pacientes con delirio, lo que no son fiables.

La parte restante del examen neurológico de detección se enfocará en identificar nuevas deficiencias neurológicas focales. Los accidentes cerebrovasculares circunscritos o las lesiones expansivas aisladas raras veces son la causa del delirio, pero los pacientes con enfermedad cerebrovascular difusa subyacente o trastornos neurodegenerativos pueden no tener la capacidad para tolerar cognitivamente lesiones nuevas más o menos pequeñas. También se realizará detección de signos adicionales de trastornos neurodegenerativos como parkinsonismo, el cual se observa no sólo en la enfermedad de Parkinson idiopática, sino también en otros trastornos demenciales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la parálisis supranuclear progresiva. La presentación de mioclonos multifocales o asterixis en el examen motor es no específica pero suele indicar una causa metabólica o tóxica del delirio.

ETIOLOGÍA

Algunas causas son fáciles de distinguir mediante un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa, en tanto que otras requieren la confirmación mediante estudios de laboratorio, estudios de imágenes u otras pruebas auxiliares. Un grupo extenso y diverso de lesiones puede causar delirio, y la causa en muchos pacientes suele ser multifactorial. En el **cuadro 34-2** se enuncian causas comunes.

Los fármacos prescritos, los de venta libre y los herbarios suelen desencadenar delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas son causa muy frecuente, pero casi cualquier compuesto puede desencadenar una disfunción cognitiva en un paciente predispuesto. Si bien un enfermo de edad avanzada con demencia premórbida puede presentar delirio al recibir una dosis relativamente pequeña de un medicamento, otros individuos

CUADRO 34-2 Causas comunes de delirio

Toxinas
Fármacos prescritos: sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas
Drogas: intoxicación alcohólica y abstinencia de alcohol, opiáceos, éxtasis, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína, “sales de baño”, marihuana y sus formas sintéticas
Venenos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, plaguicidas
Trastornos metabólicos
Alteraciones electrolíticas: hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Hipotermia e hipertermia
Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
Insuficiencia hepática y encefalopatía hepática
Insuficiencia renal y uremia
Insuficiencia cardíaca
Deficiencias de vitaminas: B ₁₂ , tiamina, folato, niacina
Deshidratación y desnutrición
Anemia
Infecciones
Infecciones generalizadas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, septicemia
Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral
Trastornos endocrinos
Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos cerebrovasculares
Estados de hipoperfusión global
Encefalopatía hipertensiva
Accidentes cerebrovasculares isquémicos focales y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas no dominantes
Trastornos autoinmunitarios
Vasculitis del SNC
Lupus cerebral
Síndromes paraneoplásicos neurológicos
Trastornos relacionados con convulsiones
Estado epiléptico no convulsivo
Convulsiones intermitentes con estados posteriores a crisis epiléptica prolongados
Trastornos neoplásicos
Metástasis difusas al cerebro
Gliomatosis cerebral
Meningitis carcinomatosa
Linfoma del SNC
Hospitalización
Delirio terminal

Abreviaturas: LSD, dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*); GHB, hidroxibutirato gamma; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervioso central.

menos susceptibles sólo presentan delirio con dosis muy elevadas del mismo medicamento. Esta observación resalta la importancia de correlacionar la cronología de los cambios recientes en los fármacos, lo que incluye dosis y formulación, con el inicio de la disfunción cognitiva.

En los pacientes más jóvenes, las drogas ilícitas y las toxinas son causas comunes de delirio. Además de las drogas más típicas, el aumento reciente en la disponibilidad de las llamadas drogas de club, como la metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), el hidroxibutirato gamma (*gamma-hydroxybutyrate*, GHB), “sales de baño”, cannabis sintética y la cetamina tipo fenciclidina (PCP), han dado origen a un aumento de personas jóvenes que se presentan en estado de delirio en unidades de atención médica aguda (**cap. 469e**). Muchos fármacos de prescripción frecuente como los opiáceos orales y las benzodiazepinas en la actualidad a menudo son objeto de consumo excesivo y fáciles de conseguir en las calles. El abuso alcohólico con altas concentraciones séricas produce confusión, pero es más común que la abstinencia de alcohol desencadene un delirio hiperactivo típico. La abstinencia de alcohol y de benzodiazepinas habrá de considerarse en todos los casos de delirio, ya que hasta los pacientes que beben unas cuantas raciones

de alcohol todos los días experimentarán síntomas de abstinencia relativamente graves al hospitalizarse.

Las anomalías metabólicas, como los trastornos electrolíticos del sodio, el calcio, el magnesio o la glucosa, causan delirio, y los trastornos leves desencadenan alteraciones cognitivas sustanciales en individuos susceptibles. Otras causas metabólicas frecuentes incluyen insuficiencia hepática y renal; hipercapnia e hipoxemia; deficiencias vitamínicas de tiamina y B₁₂; trastornos autoinmunitarios que incluyen vasculitis del sistema nervioso central (SNC), y endocrinopatías que incluyen enfermedades tiroideas y suprarrenales.

La infección sistémica a menudo causa delirio, sobre todo en los ancianos. Una situación frecuente es el desarrollo de un deterioro cognitivo agudo en presencia de una infección urinaria en un paciente con demencia basal. La neumonía, infecciones cutáneas como la celulitis y la septicemia franca también causan delirio. Es probable que esta llamada encefalopatía séptica, observada a menudo en la ICU, se deba a la liberación de citocinas proinflamatorias y a sus efectos cerebrales difusos. Las infecciones del SNC, como meningitis, encefalitis y absceso, son causas menos frecuentes de delirio. Sin embargo, en vista de las elevadas tasas de mortalidad vinculadas con estos trastornos cuando no se tratan pronto, los médicos siempre deben mantener un alto índice de sospecha.

En algunos individuos susceptibles, la exposición a un entorno desconocido de un hospital puede desencadenar delirio. Esta causa suele ocurrir como parte de un delirio multifactorial y habrá de considerarse un diagnóstico de exclusión después de investigar minuciosamente todas las demás causas. Muchos métodos de prevención primaria y tratamiento del delirio implican técnicas relativamente sencillas para abordar los aspectos del entorno de internamiento que producen más confusión.

Las causas cerebrovasculares suelen deberse a hipoperfusión global en el contexto de una hipotensión periférica por insuficiencia cardíaca, choque séptico, deshidratación o anemia. Las apoplejías focales en el lóbulo parietal derecho y el tálamo dorsal medial raras veces llevan a un estado de delirio. Una situación más frecuente implica un nuevo accidente cerebrovascular focal o hemorragia que produce confusión en un enfermo cuya reserva cerebral está reducida. En estos individuos, a veces es difícil distinguir entre la disfunción cognitiva resultante de una nueva lesión neurovascular en sí y el delirio debido a complicaciones infecciosas, metabólicas y farmacológicas que acompañan a la hospitalización después del accidente cerebrovascular.

Dado que suele observarse una fluctuación del delirio, se pueden pasar por alto las convulsiones intermitentes al considerar las posibles causas. Tanto el estado epiléptico no convulsivo, como las convulsiones focales o generales recurrentes seguidas de confusión después de una crisis epiléptica, pueden ocasionar delirio; el electroencefalograma sigue siendo indispensable para este diagnóstico. La actividad epiléptica que se disemina a partir de un foco eléctrico en una masa o infarto puede explicar una disfunción cognitiva global causada por lesiones relativamente pequeñas.

Es muy común que los pacientes experimenten delirio en las etapas finales de la vida en unidades de atención paliativa. Esta condición, a veces descrita como *inquietud terminal*, debe identificarse y tratarse de manera intensiva, ya que es una causa importante de malestar para el paciente y su familia al final de la vida de aquél. Cabe recordar que estos enfermos también sufren causas más comunes de delirio como las infecciones generalizadas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Un enfoque rentable para la valoración diagnóstica del delirio permite que los antecedentes y la exploración física sirvan de guía para realizar los estudios. Ningún algoritmo establecido para los estudios encajará en todos los enfermos delirantes dado el impresionante número de causas potenciales, pero en el cuadro 34-3 se detalla un enfoque por pasos. Si en las primeras fases se identifica un factor desencadenante claro, como un medicamento nocivo, entonces se requieren escasos estudios adicionales. Sin embargo, si no se descubre alguna posible causa con la valoración inicial, habrá de iniciarse la búsqueda intensiva de una causa fundamental.

En todos los pacientes con delirio se deben realizar estudios de laboratorio básicos que incluyan biometría hemática completa, pruebas analíticas de electrolitos, así como de funcionamiento hepático y renal. En los enfermos de edad avanzada, es importante la detección de infecciones generalizadas, lo que incluye radiografías torácicas, examen general de orina y cultivo de orina, y posiblemente hemocultivos. En

CUADRO 34-3 Valoración paso a paso de un paciente con delirio

Valoración inicial
Interrogatorio con especial atención a fármacos (incluidos los de venta libre y los herbarios)
Exploración física general y examen neurológico
Biometría hemática completa
Estudios de electrolitos que incluyen calcio, magnesio, fósforo
Pruebas de funcionamiento hepático incluida albúmina
Pruebas de funcionamiento renal
Primera serie de evaluaciones adicionales guiadas por la valoración inicial
Detección de infecciones generalizadas
Examen y cultivo de orina
Radiografía torácica
Hemocultivos
Electrocardiograma
Gases en sangre arterial
Detección toxicológica en suero, orina o ambos (se lleva a cabo antes en personas jóvenes)
Estudios de imágenes del cerebro con MRI con difusión y gadolinio (preferido) o CT
Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de imágenes cerebrales
Sospecha de causas relacionadas con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si es alta la sospecha se llevará a cabo de inmediato)
Segunda serie de evaluaciones adicionales
Determinaciones de vitaminas: B ₁₂ , folato, tiamina
Estudios de laboratorio endocrinológicos: hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre; cortisol
Amoniaco en suero
Velocidad de eritrosedimentación
Estudios serológicos autoinmunitarios: anticuerpos antinucleares (ANA), concentraciones de complemento; p-ANCA, c-ANCA, considerar serología paraneoplásica
Estudios serológicos infecciosos: reagina de plasmina rápida; estudios serológicos micóticos y virales si es alta la sospecha; anticuerpo de VIH
Punción lumbar (si no se realizó ya)
MRI del cerebro con y sin gadolinio (si no se realizó ya)

Abreviaturas: p-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofilo perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*); SNC, sistema nervioso central; CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética; c-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofilo citoplásmico (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*).

los individuos más jóvenes son apropiados los análisis de suero y orina en las primeras fases de la valoración diagnóstica para detectar medicamentos y sustancias tóxicas. Los estudios de laboratorio adicionales enfocados a otras causas autoinmunitarias, endocrinológicas, metabólicas e infecciosas, se reservarán para los pacientes en quienes el diagnóstico sigue siendo dudoso después de los primeros análisis.

Múltiples estudios han demostrado que las imágenes cerebrales en los pacientes con delirio no suelen ser de utilidad. Sin embargo, si la valoración inicial no revela algún diagnóstico, la mayoría de los clínicos recurren rápidamente a los estudios de imágenes del cerebro a fin de descartar causas estructurales. Una tomografía por computadora (CT, *computed tomography*) sin medio de contraste permite identificar masas de gran tamaño y hemorragias, pero sólo en escasa medida puede ayudar a identificar la causa del delirio. La capacidad de la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para identificar la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico agudo y para brindar detalles neuroanatómicos que proporcionan indicios de posibles infecciones o trastornos inflamatorios, neurodegenerativos y neoplásicos, hace de este estudio la modalidad preferida. Puesto que es limitada la disponibilidad de las técnicas de resonancia magnética nuclear, en virtud de la rapidez de las imágenes, la cooperación del paciente y las contraindicaciones para la exposición magnética, muchos clínicos comienzan con la CT y proceden a la resonancia magnética nuclear cuando sigue sin determinarse la causa del delirio.

En todos los pacientes en quienes se sospecha infección del sistema nervioso central es necesario realizar una punción lumbar (*lumbar puncture*, LP) inmediatamente después de tomar las neuroimágenes

apropiadas. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es de utilidad para identificar trastornos inflamatorios y neoplásicos. Por consiguiente, la punción lumbar se considerará en todo enfermo con delirio cuyos estudios de valoración resulten negativos. El electroencefalograma no desempeña una función sistemática en el estudio del delirio, pero sigue siendo de gran utilidad cuando se consideran causas relacionadas con convulsiones.

TRATAMIENTO DELIRIO

El tratamiento del delirio comienza con la atención al factor desencadenante fundamental (p. ej., pacientes con infecciones generalizadas habrán de recibir antibióticos apropiados y se les corregirá con cautela los trastornos electrolíticos subyacentes). Estas medidas a menudo permiten la resolución rápida del delirio. El atacar a ciegas los síntomas de delirio con medios farmacoterapéuticos sólo sirve para prolongar el tiempo en que los pacientes permanecen en el estado de confusión y puede encubrir información diagnóstica de importancia.

Los métodos relativamente sencillos de atención de apoyo son muy eficaces para tratar a los enfermos con delirio. La reorientación por el personal de enfermería y la familia del paciente en combinación con relojes visibles, calendarios y ventanas orientadas al exterior, permite reducir la confusión. El aislamiento sensorial se prevendrá proporcionando gafas y dispositivos auditivos a los enfermos que lo requieran. La exacerbación vespertina progresiva de los síntomas puede abordarse en gran medida mediante la vigilancia de los ciclos de sueño y vigilia apropiados. Durante el día, una habitación bien iluminada habrá de acompañarse de actividades o ejercicios para prevenir las siestas. Por la noche, un entorno tranquilo y en penumbra con interrupciones limitadas por parte del personal permite el reposo apropiado. Estas intervenciones en el ciclo del sueño y vigilia son muy importantes en la unidad de cuidados intensivos, ya que la habitual actividad constante durante las 24 h suele provocar delirio. Se ha demostrado que el tratar de reproducir el entorno doméstico en la medida de lo posible ayuda al tratamiento e incluso a la prevención del delirio. Las visitas de amigos y familiares durante todo el día minimizan la ansiedad inherente al flujo constante de caras nuevas de personal y médicos. El permitir a los pacientes hospitalizados acceso a ropa de cama, prendas de vestir y objetos nocturnos familiares harán que el entorno hospitalario resulte menos extraño y por tanto menos confuso. Las medidas de enfermería estándar simples, como el mantener la nutrición adecuada y el estado volumétrico apropiado, así como el tratamiento de la incontinencia y de las escaras, también ayudarán a aliviar el malestar y la confusión resultantes.

En algunos casos, los pacientes plantean una amenaza para su propia seguridad o la del personal, y se requiere tratamiento agudo. Las alarmas de cama y los asientos personales son más eficaces y mucho menos desorientadores que las sujeciones físicas. Se evitará la sedación farmacológica, pero cuando sea necesaria se administran antipsicóticos típicos o atípicos en dosis muy bajas, según se requiera, y esto resulta eficaz. La relación reciente del uso de antipsicóticos en el anciano con aumento en la tasa de mortalidad resalta la importancia de su empleo prudente y sólo como último recurso. Las benzodiazepinas a menudo agravan la confusión por sus propiedades sedantes. Aunque muchos médicos todavía utilizan benzodiazepinas en el tratamiento de la confusión aguda, su empleo debe limitarse a los casos en los que el delirio se debe a la abstinencia alcohólica o de benzodiazepinas.

PREVENCIÓN

El desarrollo de una estrategia efectiva para prevenir el delirio en los pacientes hospitalizados reviste gran importancia por la elevada morbilidad vinculada con el delirio y el enorme aumento que causa en los costos de atención a la salud. El primer paso es la identificación exitosa de las personas con riesgo alto, seguido por el inicio de las intervenciones apropiadas. Son efectivos los protocolos estandarizados sencillos usados para controlar los factores de riesgo para delirio, que incluyen inversión del ciclo sueño-vigilia, inmovilidad, daño visual, daño auditivo, privación de sueño y deshidratación. Estudios recientes en la ICU se enfocaron en la identificación de sedantes (p. ej., la dexmedetomidina), que tienen menor probabilidad de causar delirio en pacientes graves, y en el desarrollo de protocolos para los despertamientos diarios, en los que se interrumpen las infusiones de sedantes, aparte de que el personal reorienta al paciente. Todos los hospitales y sistemas de salud deben trabajar para disminuir la incidencia de delirio.

35 Demencia

William W. Seeley, Bruce L. Miller

La demencia, un síndrome de innumerables causas, afecta a >5 millones de estadounidenses y sus costos totales en la salud son de 157 a 215 mil millones de dólares cada año. Se ha definido como el deterioro adquirido de los procesos cognitivos que impide la realización de actividades de la vida cotidiana de manera satisfactoria. La memoria episódica, es decir, la capacidad de recordar sucesos específicos en tiempo y lugar, es la capacidad cognitiva perdida con más frecuencia; ocurre en 10% de personas >70 años y 20 a 40% en >85 años; además de la memoria, la demencia puede afectar otras facultades mentales; pueden verse afectadas las habilidades relacionadas con la memoria espacial, aprendizaje, juicios de valor y resolución de problemas. En muchos tipos de demencia también se identifican déficits neuropsiquiátricos y sociales, que culminan en depresión, apatía, ansiedad, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio, alteraciones del sueño, compulsiones o desinhibición. La evolución clínica puede ser lentamente progresiva, como en el caso de enfermedad de Alzheimer (AD); estática, como en el caso de la encefalopatía anóxica o, bien, puede fluctuar día con día o minuto a minuto, como en el caso de la demencia por cuerpos de Lewy. La mayoría de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) presentan demencia, empezando con amnesia retrógrada, aunque otras demencias como la demencia frontotemporal, la pérdida de la memoria no es una característica de presentación. **Los trastornos cerebrales focales se describen en el capítulo 36 y se ilustran en la videobiblioteca en el capítulo 37e; la patogenia de la AD y trastornos relacionados se revisa en el capítulo 448.**

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LAS DEMENCIAS

Los síndromes de demencia se producen por alteraciones de extensas redes neuronales específicas; el sitio y la intensidad de las pérdidas sinápticas y neuronales se combinan para generar el cuadro clínico (cap. 36). El comportamiento, los estados de ánimo y la atención son modulados por vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas ascendentes, en tanto que las señales colinérgicas son indispensables para las funciones de la atención y de la memoria. Existen diferentes tipos de demencias dependiendo del neurotransmisor que esté afectado; de forma que el diagnóstico exacto marca las pautas para el tratamiento farmacológico apropiado.

La AD comienza en la región entorrinal del lóbulo temporal medial, se propaga al hipocampo y después a la neocorteza parietal y temporal lateral y posterior, ocasionando una mayor degeneración neuronal. La demencia de tipo vascular está asociada con un daño focalizado y después se disemina a regiones corticales y subcorticales o haces de materia blanca que desconecta los nodos dentro de las redes de distribución. De acuerdo con la anatomía, la AD típicamente se presenta con amnesia episódica, acompañada más tarde con afasia. A diferencia de ello, los sujetos con demencias que comienzan en las regiones frontal o subcortical, como la demencia frontotemporal (FTD, *frontotemporal dementia*) o enfermedad de Huntington (HD, *Huntington's disease*), presentan menos problemas de la memoria, sin embargo, tienen mayores dificultades en los juicios de valor, estados de ánimo, control de ejecución, movimiento y comportamiento.

Las lesiones de las vías fronto-estriatales producen alteraciones conductuales previsible y específicas. La corteza prefrontal dorsolateral establece conexiones con la banda central del núcleo caudado. Las lesiones de este último y la corteza prefrontal dorsolateral, o vías de materia blanca de conexión, causan desorganización y falta de planificación, menor flexibilidad cognitiva y daño de la memoria de trabajo. La corteza orbitofrontal lateral establece conexiones con la porción ventromedial del núcleo caudado. Las lesiones en la corteza orbitofrontal provocan en el paciente impulsividad, distracción y desinhibición. La corteza anterior del cíngulo y la corteza prefrontal medial adyacente envían proyecciones neuronales hacia el núcleo accumbens; la deficiencia de la intercomunicación neuronal a este sistema origina apatía, pérdida del habla, embotamiento emocional e incluso mutismo acinético. Todos los sistemas corticoestriatales incluyen proyecciones organizadas topográficamente, enviando proyecciones hacia el globo pálido y el tálamo; cuando se presenta algún daño de estas estructuras subcorticales se reproduce el síndrome clínico de lesión cortical o del cuerpo estriado.

CAUSAS DE DEMENCIA

El mayor factor individual de riesgo para la aparición de la demencia es el envejecimiento. La prevalencia de la amnesia incapacitante aumenta con

cada década después de los 50 años, y por lo general se asocia con los cambios microscópicos de la AD en estudios *post mortem*. Se sabe de algunos ancianos que tienen intacta su memoria de reconocimiento, quienes no tienen manifestaciones de demencia clínicamente importante. No hay certidumbre en cuanto a si la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento normal. Las diversas causas de la demencia se incluyen en el **cuadro 35-1**. La frecuencia con la que surge cada entidad depende del grupo de edad en estudio; el acceso que tiene dicho grupo a la atención médica, el país de origen y posiblemente los antecedentes raciales o étnicos. En países del hemisferio occidental la causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer y comprende más de la mitad de los casos. Ocupan el segundo lugar como causa de demencia las enfermedades vasculares, y son en particular frecuentes en ancianos o en poblaciones con escaso acceso a la atención médica, que no reciben el tratamiento adecuado para sus factores de riesgo vascular. A menudo, el daño cerebral de origen vascular se relaciona con otros trastornos neurodegenerativos, de tal forma que es difícil incluso para el neuropatólogo calcular la contribución de la enfermedad cerebrovascular al trastorno cognitivo en un sujeto particular. Son frecuentes las demencias que surgen con la enfermedad

de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) (**cap. 449**) y pueden desarrollarse años después del inicio de un cuadro parkinsoniano, como se observa en el caso de la demencia por PD (PDD, *PD-related dementia*) o aparecen de manera simultánea con el síndrome motor o antes de él, como en caso de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*). En personas <65 años la FTD compete con AD como la causa más común de demencia. Entre las causas importantes y a menudo tratables de demencia están las intoxicaciones crónicas que incluyen las que surgen por el consumo de alcohol o fármacos que se obtienen con receta. Otros trastornos incluidos en el cuadro 35-1 son poco frecuentes, pero son importantes porque muchos son reversibles. La clasificación de las demencias reversibles e irreversibles es una estrategia útil en el diagnóstico diferencial. Cuando se cuente con tratamientos eficaces para dichos trastornos neurodegenerativos, esta dicotomía será obsoleta.

En un estudio de 1 000 personas que acudieron a una clínica de trastornos de la memoria, 19% tuvo una causa potencialmente reversible de la deficiencia cognitiva y 23% una entidad concomitante que también podía ser reversible y puede contribuir al deterioro del enfermo. Las tres entidades más frecuentes que pueden ser reversibles fueron la depresión, la hidrocefalia con presión normal y el alcoholismo; en todo paciente también deben considerarse los efectos secundarios de fármacos (cuadro 35-1).

El deterioro progresivo de la memoria episódica es parte natural del envejecimiento; dicha experiencia frustrante, a menudo motivo de broma y humor, ha sido conocida como *olvido benigno del anciano*. El calificativo *benigno* denota que no es tan progresiva ni grave al grado de aminorar razonablemente las actividades y funciones satisfactorias y productivas de la vida diaria, aunque es difícil hacer una diferencia entre la pérdida benigna de la memoria y la de mayor intensidad. A los 85 años de edad el sujeto promedio puede aprender y recordar aproximadamente la mitad de elementos (como serían las palabras de una lista) que las que memorizaría a los 18 años. Suele conocerse como *deficiencia cognitiva leve* (MCI, *mild cognitive impairment*); esta deficiencia leve no aminora las actividades de la vida diaria. Entre los factores que preceden la progresión de MCI a AD se encuentran un déficit notable de la memoria, antecedentes familiares de demencia, presencia de un alelo de la apolipoproteína $\epsilon 4$ (Apo $\epsilon 4$), disminución del hipocampo y un signo similar a la AD, de atrofia cortical, disminución de los niveles de $A\beta$ en líquido cefalorraquídeo, elevación de la proteína tau o evidencia de acumulación de amiloide cerebral en la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*).

Las principales demencias de origen degenerativo incluyen AD, DLB, FTD y trastornos relacionados, como HD y enfermedades inducidas por priones como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*). Tales trastornos se acompañan de la agregación anormal de alguna proteína específica: $A\beta_{42}$ y tau en AD; sinucleína α en DLB; tau, proteína de unión de DNA TAR de 43 kDa (TDP-43) o *fusionada* en el sarcoma (FUS) en FTD; huntingtina en HD, y proteína inducida por priones con plegamiento erróneo (PrP^{Sc}) en CJD (**cuadro 35-2**).

CUADRO 35-1 Diagnóstico diferencial de demencia

Causas más comunes de demencia

Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo ^a
Demencia de tipo vascular	Espectro PDD/LBD
Múltiples infartos	Intoxicación por drogas/fármacos ^a
Enfermedad difusa de sustancia blanca (síndrome de Binswanger)	

Causas menos comunes de demencia

Hipovitaminosis	Trastornos tóxicos
Tiamina (B ₁): encefalopatía de Wernicke ^a	Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos ^a
B ₁₂ (degeneración combinada subaguda) ^a	Intoxicación por metales pesados ^a
Ácido nicotínico (pelagra) ^a	Toxinas orgánicas
Insuficiencia endocrina y de otros órganos	Cuadros psiquiátricos
Hipotiroidismo ^a	Depresión (pseudodemencia) ^a
Síndrome de insuficiencia suprarrenal y de Cushing	Esquizofrenia ^a
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo ^a	Reacción de conversión ^a
Insuficiencia renal ^a	Trastornos degenerativos
Insuficiencia hepática ^a	Enfermedad de Huntington
Insuficiencia pulmonar ^a	Atrofia de sistemas múltiples
Infecciones crónicas	Ataxias hereditarias (algunas formas)
Por VIH	Espectro de degeneración lobular frontotemporal
Neurosifilis ^a	Esclerosis múltiple
Papovavirus (virus de JC) (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Tuberculosis, micosis y enfermedades por protozoos ^a	Complejo ALS/Parkinson/demencia de Guam
Enfermedad de Whipple ^a	Enfermedades por priones (de Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa	Diversas
Encefalopatía traumática crónica	Sarcoidosis ^a
Estado ulterior a anoxia ^a	Vasculitis ^a
Posanoxia	CADASIL, etc.
Estado ulterior a encefalitis	Porfiria intermitente aguda ^a
Hidrocefalia normotensa ^a	Epilepsia no convulsiva recurrente ^a
Hipotensión intracraneal	Trastornos adicionales en niños o adolescentes
Neoplasias	Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa
Tumor cerebral primario ^a	Panencefalitis esclerosante subaguda
Metástasis de tumor cerebral ^a	Trastornos metabólicos (como enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, enfermedades de depósito de lípidos y mutaciones mitocondriales)
Encefalitis límbica paraneoplásica/autoinmunitaria ^a	

^a Demencia potencialmente reversible.

Abreviatura: ALS, esclerosis lateral amiotrófica; CADASIL, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; LBD, enfermedad con cuerpos de Lewy; PDD, demencia con enfermedad de Parkinson.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Demencias

El médico debe conceder prioridad a tres puntos importantes: 1) ¿cuál es el diagnóstico más preciso?; 2) ¿qué componente de la demencia es tratable o reversible?; 3) ¿el médico puede aliviar la carga pesada que soportan los familiares o cuidadores? En el **cuadro 35-3** se incluye una visión panorámica de los métodos para diagnosticar la demencia. Las principales demencias degenerativas se pueden diferenciar por sus manifestaciones iniciales; por sus hallazgos neuropsicológicos, neuropsiquiátricos y neurológicos, y por las características neuroimagnológicas (**cuadro 35-4**).

ANAMNESIS

La anamnesis debe centrarse en el inicio, duración y evolución de la entidad patológica. La confusión aguda o subaguda puede deberse a delirio (**cap. 34**) y debe llevar a buscar intoxicación, infección o alteración metabólica. El anciano que tiene amnesia evolutiva en el transcurso de los años posiblemente tenga AD. Prácticamente 75% de los pacientes con AD inician con manifestaciones como el olvido, pero otros síntomas tempranos comprenden dificultad para el manejo del dinero, para conducir vehículos, salir de compras, cumplir instrucciones, aprender y memorizar. Los cambios de la personalidad, la euforia, desinhibición, la ganancia de peso, el consumo compulsivo de alimen-

CUADRO 35-2 Bases moleculares de la demencia degenerativa

Demencia	Base molecular	Genes y cromosoma causales	Genes de susceptibilidad	Cuadro patológico
AD	A β /tau	<i>APP</i> (21), <i>PS-1</i> (14), <i>PS-2</i> (1) (menos de 2% de los casos portan estas mutaciones, más a menudo en <i>PS-1</i>)	<i>Apo E4</i> (19)	Placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y cúmulos de neuropilo
FTD	Tau	Mutaciones en el intrón y exón <i>MAPT</i> (17) (casi 10% de los casos familiares)	Haplotipos H1 <i>MAPT</i>	Inclusiones neuronales y gliales tau de morfología y distribución variables
	TDP-43	<i>GRN</i> (10% de los casos familiares), <i>C9ORF72</i> (20-30% de los casos familiares), <i>VCP</i> poco común, <i>TARDBP</i> muy poco común		Inclusiones neuronales y gliales TDP-43, de morfología y distribución variables
	FUS	<i>FUS</i> muy poco común		Inclusiones neuronales y gliales FUS de morfología y distribución variables
DLB	Sinucleína α	<i>SNCA</i> (4) muy poco común	Se desconoce	Inclusiones neuronales de α -sinucleína (cuerpos de Lewy)
CJD	PrP ^{Sc}	<i>PRNP</i> (20) (hasta 15% de los pacientes portan estas mutaciones dominantes)	Homozigosidad del codón 129 respecto a metionina o valina	Depósitos de PrP ^{Sc} , espongiosis panlamina

Abreviaturas: AD, Enfermedad de Alzheimer; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; FTD, demencia frontotemporal.

tos sugieren FTD y no AD. La FTD también es sugerida por apatía prominente, compulsividad, pérdida de la empatía para otros o pérdida progresiva de la fluidez del lenguaje o de comprensión de una sola palabra con conservación relativa de la memoria y de la capacidad visuoespacial. El diagnóstico de DLB es sugerido por alucinaciones visuales tempranas; parkinsonismo; predisposición inmediata al delirio o hipersensibilidad a antipsicóticos; trastornos de comportamiento del sueño REM (RBD, que es la pérdida de la parálisis de músculo estriado durante los sueños) o el síndrome de Capgras, delirio de que una persona conocida ha sido sustituida por un impostor.

El antecedente de apoplejía con evolución irregular y gradual sugiere demencia de origen vascular; esta última entidad suele aparecer en el marco de hipertensión, fibrilación auricular, vasculopatía periférica y diabetes. En individuos con enfermedad cerebrovascular es difícil

saber si la demencia proviene de AD, una enfermedad vascular o una mezcla de dos de los muchos factores de riesgo de demencia de origen vascular, incluidas diabetes, hipercolesterolemia, incremento de la homocisteína, poco ejercicio y que también son factores de riesgo de AD. Además, muchos pacientes con contribución vascular importante a su demencia carecen del antecedente de disminución gradual del estado funcional. La evolución rápida con rigidez motora y movimientos mioclónicos sugiere CJD (**cap. 453e**). Las convulsiones pueden denotar la aparición de apoplejías o una neoplasia, pero también pueden aparecer en la AD, en particular en la de edad de comienzo temprana. Los trastornos de la marcha resultan frecuentes en la demencia de origen vascular, en PD/DLB o la hidrocefalia normotensa (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*). El antecedente de la conducta sexual de alto riesgo o consumo de drogas intravenosas debe ser el punto de

CUADRO 35-3 Valoración del enfermo con demencia

Valoración de rutina	Pruebas opcionales especializadas	Pruebas que pueden ser útiles
Anamnesis	Test psicométricos	EEG
Exploración física	Radiografías de tórax	Función paratiroidea
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Metales pesados en orina
Vitamina B ₁₂	Función renal	Velocidad de eritrosedimentación
Biometría hemática	Detección en busca de toxinas en orina	Angiograma
Electrolitos	VIH	Biopsia de cerebro
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	RPR o VDRL	PET
		Detección de autoanticuerpos
Categorías diagnósticas		
Causas reversibles	Demencias irreversibles/degenerativas	Trastornos psiquiátricos
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Deficiencia de vitamina B ₁₂	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencias de tipo vascular	
Hematoma subdural	Vascular	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor cerebral	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación medicamentosa		
Encefalopatía autoinmunitaria		
Trastornos coexistentes tratables		
	Depresión	Agitación
	Convulsiones	"Agotamiento" del cuidador
	Insomnio	Efectos adversos de fármacos

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; RBC, eritrocitos; RPR, reagin plasmática rápida (prueba); SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), prueba para determinar sífilis.

CUADRO 35-4 Diferenciación clínica de las principales demencias

Enfermedad	Síntoma inicial	Estado mental	Trastorno neuropsiquiátrico	Manifestaciones neurológicas	Estudios de imágenes
AD	Amnesia	Pérdida de memoria episódica	Irritabilidad, ansiedad, depresión	Al inicio normal	Atrofia de corteza entorrinal y de hipocampo
FTD	Apatía; deficiencia del juicio/introspección; lenguaje/habla; incremento de oralidad	Frontal/ejecutiva, lenguaje; respeta la habilidad para dibujar	Apatía, desinhibición, comer en exceso, compulsividad	Puede haber parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía, mano ajena o MND	Atrofia frontal, insular, temporal o ambas; casi siempre respeta el lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastorno del sueño REM, delirio, síndrome de Capgras, parkinsonismo	Frontal/ejecutivo, dibujar; respeta la memoria; facilidad para el delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior del hipocampo, afecta mayor volumen que en AD
CJD	Demencia, alteraciones del ánimo, ansiedad y cinetosis	Variables, frontal/ejecutivas, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad, psicosis en algunos	Mioclono, rigidez, parkinsonismo	Hiperintensidad "en cinta" cortical, ganglios basales o tálamo en MRI de difusión/FLAIR
Vascular	Frecuentemente repentina pero no siempre; variable, apatía, caídas, debilidad focal	Frontal/ejecutiva, disminución de las funciones cognitivas; puede quedar indemne la memoria	Apatía, delirios, ansiedad	Mioclono, rigidez, parkinsonismo	Infartos corticales, subcorticales o en ambos sitios; enfermedad confluyente de sustancia blanca

Abreviaturas: AD, enfermedad de Alzheimer; CBD, degeneración corticobasal; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia por cuerpos de Lewy; FLAIR, recuperación de inversión atenuada por líquido; FTD, demencia frontotemporal; MND, enfermedad de motoneurona; MRI, imagen por resonancia magnética; PSP, parálisis supranuclear progresiva; REM, movimiento ocular rápido.

partida para buscar infecciones del sistema nervioso central, en particular VIH o sífilis.

El antecedente de traumatismo craneoencefálico puede denotar la presencia de hematoma subdural crónico, encefalopatía traumática crónica (demencia progresiva que se caracteriza en individuos que participan en deportes de contacto como boxeadores y en jugadores de fútbol americano), hipotensión intracraneal o NPH. El inicio subagudo de amnesia grave y psicosis con incremento de la señal en las regiones mediales del lóbulo temporal en las imágenes obtenidas por MR con ponderación T2 en el estudio FLAIR (recuperación de la inversión atenuada del líquido) hace surgir la sospecha de la encefalitis límbica paraneoplásica, en particular en fumadores empedernidos u otros individuos en peligro de tener cáncer. Las enfermedades autoinmunitarias relacionadas como la encefalopatía mediada por anticuerpos contra los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), o los conductos del potasio controlados por voltaje (VGKC, *voltage-gated potassium channel*) pueden manifestarse con imágenes y tiempo de evolución similares con o sin manifestaciones motoras características como la miocimia (anticuerpos contra VGKC) y crisis distónicas faciobraquiales (anticuerpos contra NMDA). El alcoholismo genera el peligro de desnutrición y deficiencia de tiamina. La dieta vegetariana estricta, la enteritis por radiación, pacientes inmunocomprometidos o el antecedente de gastrectomía, y el tratamiento antihistamínico crónico para dispepsia o reflujo gastroesofágico pueden predisponer a la deficiencia de vitamina B₁₂. Algunas actividades, como trabajar en fábricas de acumuladores o sustancias químicas pudieran denotar intoxicación por metales pesados. La revisión cuidadosa de fármacos ingeridos, en particular sedantes y analgésicos puede plantear la posibilidad de intoxicación medicamentosa crónica. En la HD y en las formas familiares de AD, FTD, DLB o trastornos inducidos por priones se detecta el antecedente familiar dominante autosómico. El antecedente de trastornos del estado de ánimo, fallecimiento reciente de un ser amado o signos de depresión como insomnio o adelgazamiento plantea la posibilidad de deficiencias cognitivas vinculadas con la depresión.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y NEUROLÓGICA

Para documentar la demencia es esencial realizar exploración general y neurológica detallada en busca de otros signos de afectación del sistema nervioso y de indicios que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica que pudiera causar el deterioro en los procesos cognitivos. La enfermedad de Alzheimer típica afecta los sistemas motores sólo en etapas posteriores de su evolución. A diferencia de ello, los sujetos con FTD suelen presentar rigidez axial, parálisis de la mirada supranuclear o una enfermedad de motoneurona que recuerda la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). En la DLB, los primeros síntomas pueden incluir los del síndrome parkinsoniano de aparición reciente (temblor en reposo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, marcha en pasos cortos rápida e inclinada hacia adelante), pero suele comenzar con alucinaciones visuales o demencia. Años o incluso décadas antes de que ocurra parkinsonismo o demen-

cia, pueden observarse manifestaciones atribuibles a la zona inferior del tallo cerebral, enfermedades gastrointestinales (RBD), o alteraciones del sistema autónomo. Entre los componentes del síndrome corticobasal (CBS, *corticobasal syndrome*) están acinesia asimétrica, rigidez, distonía, movimientos mioclónicos, fenómeno de miembro ajeno, signos piramidales y déficit atribuible a la corteza prefrontal como afasia no fluida con o sin afectación motora del lenguaje, disfunción ejecutiva, apraxia y trastornos conductuales. La parálisis supranuclear progresiva (PSP, *progressive supranuclear palsy*) se acompaña de caídas repetidas e inexplicables, rigidez axial, disfasia y déficit de la mirada vertical. La aparición de CJD es sugerida por la presencia de rigidez difusa, un estado de mutismo acinético y, entre otros signos sobresalientes, mioclono sensible al sentido de alerta.

La hemiparesia u otros déficits neurológicos focales sugieren demencia de tipo vascular o un tumor cerebral. La demencia con una mielopatía y una neuropatía periférica sugiere deficiencia de vitamina B₁₂. La neuropatía periférica podría denotar también la presencia de otra deficiencia de vitaminas, intoxicación por metales pesados, disfunción tiroidea, enfermedad de Lyme o vasculitis. Manifestaciones que sugieren hipotiroidismo son piel fría y seca, alopecia y bradicardia. La confusión fluctuante que se acompaña de movimientos estereotípicos repetitivos puede denotar crisis límbicas, temporales o frontales en evolución. En el anciano, la deficiencia auditiva o visual puede causar confusión y desorientación interpretadas erróneamente como demencia. Sin embargo, la hipoacusia bilateral sensorineural profunda en un paciente joven con talla baja o miopatía, debe hacer sospechar la posibilidad de enfermedad mitocondrial.

EXAMEN COGNITIVO Y NEUROPSIQUIÁTRICO

Las herramientas de detección rápida como el Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), el *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) y el *Cognistat* pueden utilizarse para detectar y vigilar la progresión de la demencia. Ninguna de estas pruebas es muy sensible para la detección temprana de la demencia o discrimina entre los síndromes de demencia. El MMSE es una prueba de función cognitiva de 30 reactivos, cada una con una respuesta que se califica con 1. Incluye pruebas en áreas de: orientación (p. ej., identificar la estación/fecha/mes/año/piso/hospital/ciudad/estado/país); registro (p. ej., nombrar tres objetos); recordar (p. ej., recordar los mismos tres objetos 5 min más tarde), y lenguaje (p. ej., nombrar y repetir la palabra lápiz; repetir frases que incluyen "si condicional" o conjunciones adversativas; seguir indicaciones en tres pasos; cálculo o deletrear una palabra en orden inverso; obedecer una orden escrita y escribir una oración y copiar un dibujo). En muchos pacientes con MCI y otros con AD clínicamente manifiesta las pruebas pueden ser normales y se necesitará un conjunto más riguroso de test neuropsicológicos. Si hay duda del origen del síndrome de demencia habrá que realizar una valoración especialmente "personalizada" que incluya tareas de memoria funcional y episódica, función ejecutiva, lenguaje y capacidades visuoespaciales y perceptivas. En la enfermedad de

Alzheimer los déficits incipientes se localizan en la memoria episódica, la generación de categorías (“nombre el mayor número de animales que pueda en un minuto”) y la capacidad visuoespacial. Por lo común las primeras anomalías neuropsicológicas detectadas son las alteraciones en la memoria verbal o episódica visual, y las tareas que obligan al paciente a recordar una lista larga de términos (palabras) o una serie de imágenes después de un retraso predeterminado, presentarán déficit en muchos enfermos. En la FTD, los déficits incipientes en las pruebas cognitivas comprenden la función ejecutiva o del lenguaje (habla o asignación de nombres), pero algunos pacientes presentan déficits emocionales y sociales graves. Los pacientes con DLB o PDD tienen déficits más graves en la función visuoespacial, pero no mejores en las tareas de memoria episódica que los sujetos con AD. Los individuos con demencia de tipo vascular suelen mostrar una mezcla de déficits ejecutivos y visuoespaciales, y tienen disminución psicomotora notable. En el delirio las alteraciones más sobresalientes abarcan la atención, la memoria funcional y la función ejecutiva, de tal forma que es muy difícil valorar otros dominios cognitivos y a menudo no aportan información útil.

También se realiza una valoración funcional para ayudar al médico a establecer la trascendencia que día a día tiene el trastorno en la memoria del sujeto, asuntos de la comunidad, distracciones, juicios de valor, vestido y el consumo de alimentos. El conocimiento de las funciones día a día permite al clínico y a la familia organizar una estrategia terapéutica.

La valoración neuropsiquiátrica es importante en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. En las fases incipientes de AD, las alteraciones psiquiátricas más notables son manifestaciones depresivas leves, retraimiento social e irritabilidad o ansiedad, pero por lo común no se pierden las capacidades sociales básicas en la etapa media o ulterior en que pueden surgir delirios, agitación y trastornos del sueño. En la FTD surgen en fecha temprana y frecuente cambios impresionantes de la personalidad que incluyen apatía, consumo excesivo de alimentos, compulsiones, anhedonia, euforia y pérdida de la empatía. La DLB se acompaña de alucinaciones visuales, delirios y somnolencia diurnos. Se observan fluctuaciones extraordinarias no sólo en los procesos cognitivos, sino también en el despertar primario. La demencia de tipo vascular puede presentar síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad, delirios, desinhibición o apatía.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La selección de los métodos de laboratorio para valorar a un sujeto con demencia es una tarea compleja y debe adaptarse de manera individual. El médico debe recurrir a todos los medios para no pasar por alto una causa reversible o tratable, aunque es frecuente que haya varias causas tratables. Por tal razón, se deben incluir múltiples estudios, cada uno con un índice pequeño de confirmación. Es difícil valorar la rentabilidad, y muchos algoritmos de detección para la demencia no recomiendan el efectuar pruebas múltiples. Sin embargo, incluso en caso de que una prueba tenga una tasa positiva de 1 a 2%, es mejor tratarla a pasar por alto una causa tratable de demencia. El cuadro 35-3 incluye muchos de los métodos de detección de la demencia. En Estados Unidos la *American Academy of Neurology* recomienda biometría hemática completa, electrolitos, la medición sistemática de la función tiroidea y renal, la concentración de vitamina B₁₂ y neuroimágenes (CT o MRI).

Los métodos de imagen, en especial las MRI, permiten descartar anomalías como: neoplasias primarias o metastásicas, localizar áreas de infarto e inflamación, detectar hematomas subdurales y sugerir la presencia de NPH o enfermedad de la materia blanca. También son útiles para definir un área de atrofia regional. La confirmación del diagnóstico de AD incluye la presencia de atrofia del hipocampo además de atrofia cortical posterior predominante (fig. 35-1). La atrofia focal frontal, insular, la temporal anterior, ambas, sugieren FTD (cap. 448). La DLB suele incluir manifestaciones como atrofia menos notable con mayor afectación de amígdalas, que de hipocampo. En la CJD, la MRI de difusión ponderada revela difusión limitada dentro de la franja cortical y ganglios basales en la mayor parte de los pacientes. Las anomalías extensas de la materia blanca guardan relación con una causa vascular de la demencia (fig. 35-2). La hidrocefalia comunicante con borrado del vértice (agrupamiento de las circunvoluciones o surcos de la convexidad dorsal) incrementa el espacio en la cisura de Silvio pese a atrofia cortical mínima y características adicionales que

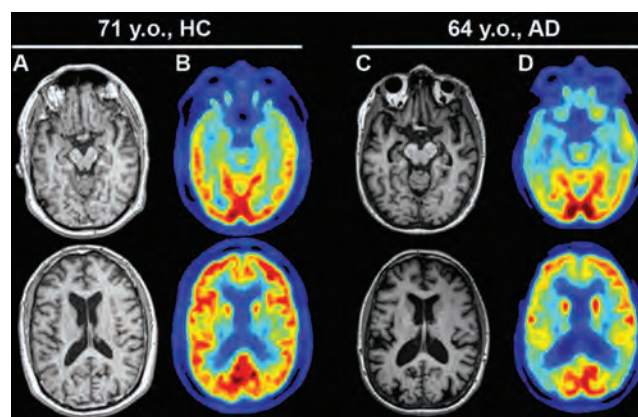


FIGURA 35-1. Enfermedad de Alzheimer (AD). MRI nuclear con ponderación T1, axiales, de una persona sana de 71 años de edad (A) y de una persona de 64 años de edad con AD (C). Obsérvese la reducción en el volumen del lóbulo temporal medial en el paciente con AD. La CT por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa de los mismos individuos (B y D) muestran disminución del metabolismo de glucosa en las regiones temporoparietales posteriores, en ambos lados, en el caso de enfermedad de Alzheimer, un dato típico de esta alteración. HC, testigo sano. (Imágenes cortesía de Gil Rabinovici, University of California, San Francisco y William Jagust, University of California, Berkeley.)

se muestran en la figura 35-3 sugieren el diagnóstico de NPH. La CT por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) y la PET muestran hipoperfusión o hipometabolismo en las estructuras temporales y parietales en la AD y déficits frontotemporales en FTD, pero tales cambios suelen reflejar atrofia y por tal razón se detectan con MRI en muchos pacientes. En fecha reciente se han utilizado las imágenes de las placas beta amiloides para el diagnóstico de AD, el procedimiento compuesto-B de Pittsburgh (PiB) (que no se encuentra disponible fuera del ámbito de la investigación) y el procedimiento ¹⁸F-AV-45 (florbetapir; aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* en 2013) son radioligandos fiables para la detección de amiloide encefálico relacionado con angiopatía amiloide o con placas neuríticas por enfermedad de Alzheimer (fig. 35-4).

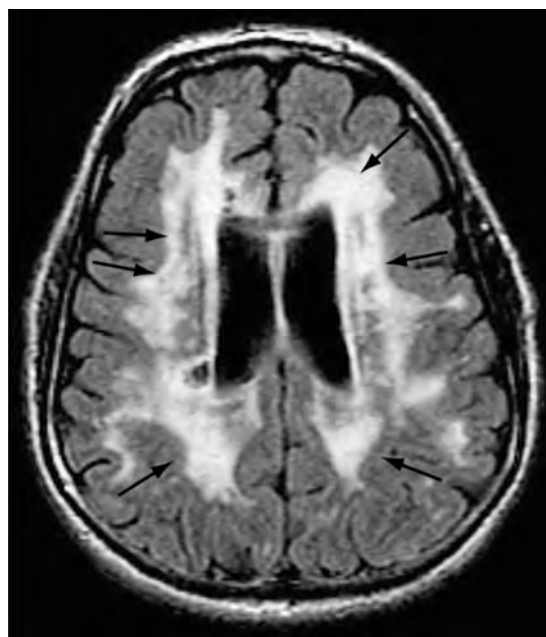


FIGURA 35-2. Enfermedad difusa de la sustancia blanca. Las MRI con recuperación de la inversión de líquido atenuado (FLAIR) a través de los ventrículos revela múltiples áreas de hiperintensidad (flechas) que involucra la sustancia blanca periventricular así como la corona radiada y el cuerpo estriado. Aunque se observa en algunos individuos con estado cognitivo normal, este aspecto es más notable en pacientes con demencia de causa vascular.

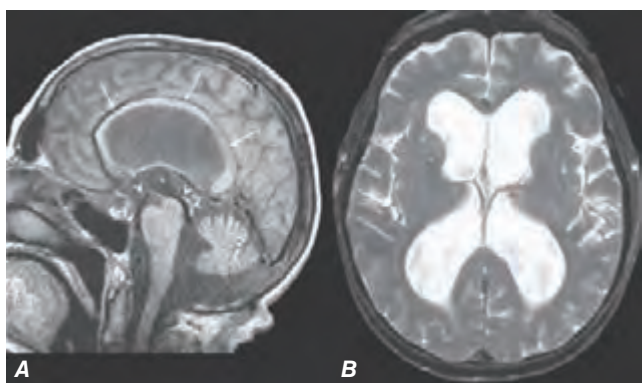


FIGURA 35-3. Hidrocefalia con presión normal. **A.** La MRI nuclear con ponderación T1 anteroposterior muestra dilatación de los ventrículos laterales y compresión del cuerpo calloso (*flechas*), depresión del piso del tercer ventrículo (*punta de flecha aislada*) y aumento de tamaño del acueducto (*flechas doble*). Obsérvese la dilatación difusa de los ventrículos laterales, así como del tercero y cuarto ventrículos con permeabilidad del acueducto, situación que es típica de la hidrocefalia comunicante. **B.** La MRI con ponderación T2, axial, muestra dilatación de los ventrículos laterales. Este paciente fue sometido a derivación ventrículo peritoneal exitosa.

Sin embargo, como tales anomalías también se identifican en ancianos con procesos cognitivos normales (~25% de las personas de 65 años), los estudios imagenológicos buscan la presencia de las placas beta amiloides, ya que pueden detectar AD preclínica o incidental en individuos que no tienen el síndrome de demencia similar a AD. A la fecha, la principal utilidad clínica de los estudios de imagen de amiloide es descartar enfermedad de Alzheimer como la causa probable de la demencia en pacientes con estudios de imagen negativos. Una vez que se cuente con tratamientos potentes para modificar la enfermedad, se podrían usar biomarcadores para proponer tratamientos antes de que se produzca lesión cerebral irreversible. Sin embargo, en el lapso intermedio, la importancia de detectar placas de beta amiloide en cerebro en un anciano asintomático sigue siendo un tema de investigación. En forma similar, están en fase de exploración los métodos de perfusión en MRI y conectividad funcional/estructural como posibles estrategias de vigilancia y terapéuticas.

No es necesario realizar sistemáticamente la punción lumbar en la valoración de los pacientes con demencia, pero está indicada cuando existe la posibilidad de infección o inflamación del SNC. Las concentraciones de proteína tau y $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo (LCR) muestran diferentes patrones en las diversas demencias; y la presencia de bajas concentraciones de $A\beta_{42}$ y elevación leve de proteína tau en líquido cefalorraquídeo sugiere fuertemente enfermedad de Alzheimer. El uso sistemático de la punción lumbar en el diagnóstico de demencia es motivo de debate, pero la sensibilidad y especificidad de las medidas diagnósticas para enfermedad de Alzheimer no son suficientes para indicar su uso sistemático. Las pruebas psicométricas permiten corro-

borar la intensidad de la alteración cognitiva, sugerir causas psicógenas y aportar un método más formal para vigilar la evolución de la enfermedad. El electroencefalograma (EEG) no se usa con regularidad, excepto para sugerir CJD (descargas repetitivas de ondas puntiguadas de gran amplitud y difusas o “complejos periódicos”), o un trastorno epiléptico no convulsivo (descargas epileptiformes). No es recomendable la biopsia cerebral (incluidas las meninges), salvo para diagnosticar vasculitis, neoplasias que puedan ser tratables o infecciones poco comunes, en casos en que no haya certeza del diagnóstico. Los trastornos de orden general con manifestaciones en el SNC como la sarcoidosis suelen confirmarse por la biopsia de ganglios linfáticos o un órgano sólido, y no por tejido cerebral. Hay que pensar en la práctica de angiografía por MR cuando entre las posibles causas de la demencia están la vasculitis cerebral o la trombosis venosa cerebral.

TRATAMIENTO DEMENCIA

Los objetivos principales del tratamiento de la demencia son combatir las causas corregibles y lograr comodidad y apoyo para el paciente y quienes lo cuidan. El tratamiento de causas primarias debe incluir la reposición de hormonas tiroideas para el hipotiroidismo; incluir vitaminas en caso de deficiencia de tiamina o de vitamina B_{12} o contra el incremento de la homocisteína sérica; antibióticos para infecciones oportunistas o uso de antirretrovirales para VIH; derivación ventricular en caso de NPH o tratamiento operatorio adecuado, radiación, quimioterapia o ambas para neoplasias del SNC. El enfoque más útil que se utiliza en una clínica de demencias es eliminar fármacos o drogas que deterioran la función cognitiva. Si las manifestaciones cognitivas provienen de un trastorno psiquiátrico, el tratamiento intensivo del mismo intentará eliminar el componente cognitivo o confirmar que persiste a pesar de la resolución adecuada de los síntomas en el estado de ánimo o la ansiedad. Los sujetos con enfermedades neurodegenerativas también pueden mostrar depresión o ansiedad y tales aspectos de su problema pueden mejorar con el tratamiento. Los antidepresivos como los SSRI o los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (*cap. 465e*) que poseen propiedades ansiolíticas pero pocos efectos adversos en los procesos cognitivos, constituyen el elemento básico del tratamiento cuando es necesario. Los fármacos antiepilépticos se utilizan para controlar las crisis o convulsiones. El levetiracetam puede ser en particular útil, pero no se cuenta con estudios clínicos con asignación al azar para el tratamiento de convulsiones relacionadas con enfermedad de Alzheimer.

La agitación, alucinaciones, delirios y la confusión son trastornos difíciles de combatir; tales problemas conductuales constituyen causas importantes para internar al anciano en asilos u otras instituciones de cuidado a largo plazo. Antes de emplear fármacos para combatir tales comportamientos el médico debe identificar factores ambientales o metabólicos modificables. El hambre, la falta de ejercicio, la odontalgia, el estreñimiento, la infección de vías urinarias, desequilibrio electrolítico o los efectos tóxicos de fármacos constituyen causas que pueden corregirse fácilmente, incluso sin psicoactivos. Los fármacos como las

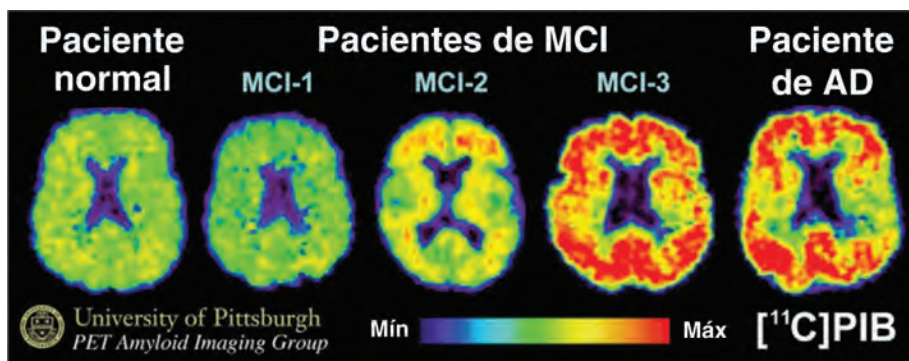


FIGURA 35-4. Tomografía por emisión de positrones (PET) obtenida con el compuesto B de Pittsburgh. (^{11}C]PIB) en un paciente normal (*izquierda*); tres pacientes diferentes con deficiencia cognitiva leve (MCI, *centro*) y otro con AD leve (*derecha*). Algunos pacientes de MCI tienen concentraciones de proteínas beta amiloides similares a los pacientes normales; otros tienen concentraciones de proteínas beta amiloides similares a AD y otros tienen niveles intermedios. AD, enfermedad de Alzheimer; MCI, deficiencia cognitiva leve. (Imágenes por cortesía de William Klunk y Chester Mathis, University of Pittsburgh.)

fenotiazinas y las benzodiazepinas pueden disminuir los problemas conductuales, pero tienen efectos adversos como sedación, rigidez, discinesia y a veces desinhibición paradójica (benzodiazepina). Pese a su perfil desfavorable de efectos adversos, los antipsicóticos de la segunda generación como la quetiapina (dosis inicial, 12.5 a 25 mg al día) pueden ser usados en personas con agitación, agresivas y con psicosis, aunque es notable el perfil de riesgo de tales fármacos. Si los pacientes no mejoran con el tratamiento, por lo común no es adecuado incrementar dosis o recurrir a anticolinérgicos o sedantes (como los barbitúricos o las benzodiazepinas). Es importante identificar y tratar la depresión; el tratamiento inicia con dosis pequeñas de un SSRI (como citalopram, 5 mg al día, hasta una dosis objetivo de 5 a 10 mg diarios), en tanto se vigila la eficacia y toxicidad. En ocasiones la apatía, las alucinaciones visuales, la depresión y otros síntomas psiquiátricos mejoran con inhibidores de la acetilcolinesterasa, en particular la DLB, obviando la necesidad de recurrir a otros fármacos más tóxicos.

Se están utilizando inhibidores de acetil colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) para tratar AD y rivastigmina para PDD. Investigaciones recientes se han dirigido al desarrollo de anticuerpos contra A β ₄₂ como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. Aunque los estudios clínicos iniciales con asignación al azar y grupo testigo fallaron, hay cierta evidencia de la eficacia en grupos de pacientes con enfermedad leve. Por tanto, los investigadores han empezado a enfocarse en pacientes con enfermedad muy leve e individuos asintomáticos con riesgo de AD, como aquellos que portan las mutaciones genéticas hereditarias autosómica dominante o las personas de edad avanzada sanas con evidencia con biomarcadores o estudios de imagen de amiloide o en líquido cefalorraquídeo que apoyen AD asintomática. La memantina ha demostrado su utilidad cuando se trata a algunos pacientes con AD moderada a grave; su principal beneficio tiene relación con la disminución de la carga para el cuidador, con mayor probabilidad por disminución de la resistencia a los cuidados para vestido y limpieza personales. En la AD moderada a grave, la combinación de memantina e inhibidores de la colinesterasa retrasa el ingreso a un asilo según varios estudios clínicos, aunque otros estudios no han apoyado la eficacia de añadir memantina al régimen terapéutico.

Una estrategia proactiva ha disminuido la aparición de delirio en sujetos hospitalizados; dicha estrategia incluye orientación frecuente, actividades de la esfera cognitiva, medidas para mejorar el sueño, prótesis para la visión y audición, y corrección de la deshidratación.

La terapia conductual no farmacológica interviene en forma importante en el control de la demencia. Los objetivos primarios son hacer que la vida del paciente sea cómoda, sin complicaciones y segura. En las etapas iniciales son útiles medidas como listas preparatorias, planes o calendarios y etiquetas. También es útil insistir en los actos acostumbrados dentro del círculo familiar, tareas a corto plazo, caminatas y simples ejercicios físicos. En muchos enfermos con demencia el recuerdo de hechos es peor que el de actividades diarias y aun así la persona puede tomar parte en actividades físicas como caminatas, boliche, baile y golf. Los individuos con demencia suelen objetar la pérdida de control en tareas familiares como conducir vehículos, cocinar y llevar registro de finanzas. Los intentos de auxilio o delegación pueden ser recibidos con quejas, depresión o ira. Las respuestas hostiles por parte del cuidador no son útiles y a veces son dañinas. La tranquilización, distracción y frases positivas son más productivas en esta situación. Finalmente, otras personas deberán asumir las responsabilidades financieras y de transporte y el paciente se manifestará conforme y tranquilo. La seguridad es un aspecto importante que incluye no sólo la conducción de automóviles, sino el control en la cocina, baño y áreas de sueño, así como las escaleras. Estas áreas deben vigilarse, supervisarse y hacerlas tan seguras como sea posible. El desplazamiento a un centro de retiro, a un centro de residencia con asistencia o asilo pueden inicialmente crear confusión y agitación. La tranquilización repetida, brindar orientación y la introducción cuidadosa del nuevo personal ayudarán a facilitar el proceso. Proporcionar actividades que se sabe son motivo de disfrute para el paciente puede brindar beneficios considerables.

El médico debe poner especial atención a la frustración y depresión entre los miembros de la familia y cuidadores. La culpa y el agotamiento del cuidador son trastornos comunes. Los miembros de la familia a menudo se sienten abrumados y desamparados y pueden ventilar sus frustraciones con el paciente, con terceras personas y con el personal sanitario. Se debe alentar a los cuidadores para que tomen ventaja de las instalaciones de cuidado diurno y los servicios para apoyo. La asesoría y educación sobre demencia son de gran importancia.

36

Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales

M.-Marsel Mesulam

La corteza cerebral del ser humano contiene aproximadamente 20 mil millones de neuronas en un área de 2.5 m². Las áreas sensitivas y motoras primarias ocupan 10% de la corteza cerebral. El resto lo comprenden áreas con modalidad selectiva, heteromodales, paralímbicas y límbicas conocidas en conjunto como la *corteza de asociación* (fig. 36-1). La corteza recién mencionada es la que media los procesos de integración en que se basan funciones como cognición (capacidad intelectual), emociones y comportamiento. Para el conocimiento clínico eficaz de la corteza de asociación y las enfermedades que la afectan se necesita la valoración sistemática de las funciones psíquicas señaladas.

Según los criterios actuales, no existen centros para “oír palabras”, “percibir espacios”, ni “almacenar recuerdos”. Las funciones cognitivas y

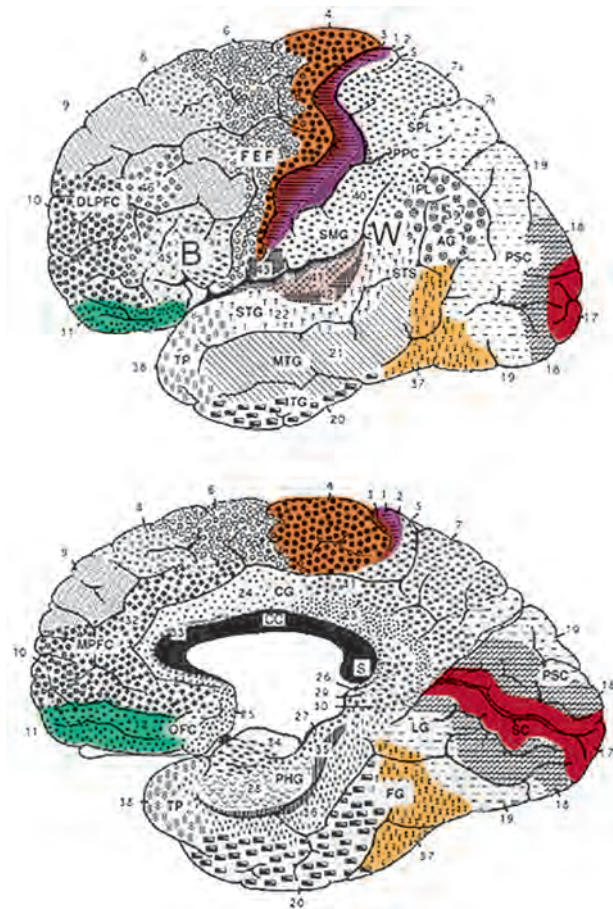


FIGURA 36-1. Caras externa (arriba) e interna (abajo) de los hemisferios cerebrales. Los números señalan las zonas citoarquitectónicas de Brodmann. El área 17 corresponde a la corteza visual primaria, las áreas 41 a 42 a la corteza auditiva primaria, las áreas 1 a 3 a la corteza somatosensorial primaria y la 4, a la corteza motora primaria. El resto de la corteza cerebral contiene áreas de asociación. AG, Circunvolución angular (*angular gyrus*); B, área de Broca; CC, cuerpo calloso; CG, circunvolución del cíngulo (*cingulate gyrus*); DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral (*dorsolateral prefrontal cortex*); FEF, campos oculares frontales (corteza premotora) (*frontal eye fields*); FG, circunvolución fusiforme (*fusiform gyrus*); IPL, lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule*); ITG, circunvolución temporal inferior (*inferior temporal gyrus*); LG, circunvolución lingual (*lingual gyrus*); MPFC, corteza prefrontal medial (*medial prefrontal cortex*); MTG, circunvolución temporal media (*middle temporal gyrus*); OFC, corteza orbitofrontal (*orbitofrontal cortex*); PHG, circunvolución parahipocámpica (*parahippocampal gyrus*); PPC, corteza parietal posterior (*posterior parietal cortex*); PSC, corteza periestriada (*peristriate cortex*); SC, corteza estriada (*striate cortex*); SMG, circunvolución supramarginal (*supramarginal gyrus*); SPL, lóbulo parietal superior (*superior parietal lobule*); STG, circunvolución temporal superior (*superior temporal gyrus*); STS, surco temporal superior (*superior temporal sulcus*); TP, corteza temporopolar (*temporopolar cortex*); W, área de Wernicke.

conductuales (dominios) son coordinadas por la intersección de *redes nerviosas a gran escala* que contienen componentes corticales y subcorticales interconectados. Cinco redes definidas a gran escala desde el punto de vista anatómico son las más relevantes para la práctica clínica: 1) una red perisilviana para el lenguaje; 2) una red parietofrontal para la orientación espacial; 3) una red occipitotemporal para la identificación de caras y objetos; 4) una red perilímbica para la memoria retentiva, y 5) una red prefrontal para el control ejecutivo de la cognición y el comportamiento.

RED PERISILVIANA IZQUIERDA PARA LAS AFASIAS

Las áreas críticas para el lenguaje conforman una red distribuida a lo largo de la región perisilviana del hemisferio *izquierdo*. Un centro, localizado en la circunvolución frontal inferior, se conoce como área de Broca. El daño en esta región afecta la fonación, fluidez y estructura gramática de las oraciones. La localización del segundo centro, conocido como *área de Wernicke*, está menos definida, pero por lo general se considera que incluye las partes posteriores del lóbulo temporal. Los accidentes vasculares cerebrales que dañan esta área interfieren con la capacidad para comprender las oraciones habladas o escritas, así como la capacidad para expresar pensamientos mediante palabras y declaraciones significativas. Estos dos centros están interconectados entre sí y con partes circundantes de los lóbulos frontal, parietal y temporal. El daño en esta red causa alteraciones del lenguaje conocidas como afasia. La afasia debe diagnosticarse sólo cuando hay deficiencias en los aspectos formales del lenguaje, como el encontrar palabras, elección de palabras, comprensión, ortografía o gramática. La disartria y el mutismo no conducen al diagnóstico de afasia por ellos mismos. En casi 90% de las personas diestras y en 60% de los zurdos, la afasia ocurre sólo después de lesiones en el hemisferio izquierdo.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica del lenguaje debe comprender una valoración de la función de denominación, el habla espontánea, la comprensión, la repetición, la lectura y la escritura. El déficit de la función de denominación (*anomia*) es el dato más frecuente en los pacientes afásicos. Cuando se pide que nombren objetos comunes, el paciente puede ser incapaz de encontrar la palabra adecuada, utilizar un circunloquio para describir el objeto (“la cosa de escribir”) o dice una palabra equivocada (*parafasia*). Si el paciente emite una palabra incorrecta pero afín (“lima” en vez de “limón”) se conoce al error denominativo como *parafasia semántica*; si la palabra es muy similar a la respuesta correcta pero es fonéticamente inexacta (“milón” por “limón”) el trastorno se conoce como *parafasia fonémica*. En casi todas las anomias el individuo no puede recuperar el nombre apropiado cuando se le muestra un objeto, pero sí señala el objeto apropiado cuando el explorador le transmite el nombre; lo anterior se conoce como un déficit unidireccional de denominación (o proveniente de la recuperación o recuerdo). Existe un déficit bidireccional (basado en la comprensión) en la denominación si el paciente no pronuncia el nombre correcto ni lo reconoce. El *habla espontánea* se describe como “fluida” cuando conserva la longitud e intensidad de emisión de la frase y la melodía adecuadas, y

como “no fluida” si experimenta interrupciones, es escasa y la longitud media de las frases es inferior a cuatro palabras. El examinador también debe notar la integridad de la *gramática*, manifestada por el orden de las palabras (sintaxis), tiempos de los verbos, sufijos, prefijos, plurales y pronombres posesivos. La *comprensión* puede explorarse evaluando la capacidad del paciente para seguir la conversación, haciendo preguntas cuya respuesta es sí o no (¿puede volar un perro? o ¿nieva en verano?), o se pide al paciente que señale objetos (¿de dónde viene la luz de este cuarto?), o preguntar por definiciones verbales de palabras sencillas. La *repetición* se evalúa pidiendo al paciente que repita palabras sueltas, frases cortas, o secuencias de palabras como “ni síes, ni noes, ni peros”. Explorar la repetición con palabras de pronunciación difícil como hipopótamo valora mejor la disartria que la afasia. Es importante cerciorarse de que el número de palabras no exceda del lapso de atención del paciente. En caso contrario, la incapacidad de repetir es reflejo de la disminución del lapso de atención (memoria de trabajo) y no indicación de un defecto afásico. La *lectura* debe evaluarse, tanto en lo que respecta a las dificultades de lectura en voz alta, como en lo que concierne a la comprensión. La *alexia* describe la incapacidad de leer en voz alta o de comprender palabras sueltas y frases sencillas; el término *agrafia* (o disgrafía) se refiere a un déficit adquirido en la ortografía o la gramática del lenguaje escrito.

Las afasias pueden ser agudas en los accidentes vasculares cerebrales (*cerebrovascular accidents*, CVA), o desarrollarse de manera gradual en las enfermedades neurodegenerativas. Los síndromes listados en el **cuadro 36-1** son más aplicables al primer grupo, en el que la sustancia gris y la sustancia blanca del sitio lesionado se destruyen de manera súbita y simultánea. Las enfermedades neurodegenerativas progresivas pueden tener especificidad celular, laminar y regional, lo que genera un conjunto distinto de afasias que se describen por separado. Los síndromes tratados a continuación son idealizaciones y rara vez ocurren en una forma pura.

Afasia de Wernicke El individuo no comprende el lenguaje hablado y escrito de palabras o frases. La producción del lenguaje es fluida, pero está llena de parafasias y rodeos (circunloquios). La tendencia a los errores parafásicos puede ser tan intensa que dé lugar a secuencias de neologismos, lo que constituye la base de lo que se denomina “jergafasia”. El habla contiene un gran número de palabras funcionales (p. ej., preposiciones, conjunciones), pero pocos sustantivos o verbos que se refieren a acciones específicas. Por tanto, la producción es voluminosa pero con escasa información. Por ejemplo, un paciente intenta describir en el siguiente pasaje cómo su mujer tiró a la basura algo importante, quizá su dentadura postiza: “Ya no la necesitamos, dice ella. Y con la dentadura cuando esa bajó estaba mi dentedadura... den... denti... mi dentista. Y resulta que estaban en esa bolsa... ¿la ve?, ¿Dónde están mis dos... dos pequeñas piezas de dentista que uso... que yo... todas tiradas. Si ella tira todo... visitaremos algunos amigos de ella y ella no puede tirarlos”.

Los gestos y la mímica no mejoran la comunicación. El paciente no parece darse cuenta de que su lenguaje es incomprensible, y se puede enfadar o impacientar cuando el explorador no consigue descifrar el significado de un enunciado marcadamente parafásico. En algunos pacientes este tipo de afasia puede acompañarse de agitación intensa y de conductas

CUADRO 36-1 Signos clínicos de las afasias y cuadros similares observados en accidentes cerebrovasculares

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Mención de nombres	Fluidez
De Wernicke	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Deficiente o mayor
De Broca	Conservada (excepto reglas sintácticas)	Deficiente	Deficiente	Disminuida
Global	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Disminuida
De conducción	Conservada	Deficiente	Deficiente	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservada	Deficiente	Deficiente
Transcortical fluida (sensitiva)	Deficiente	Conservada	Deficiente	Conservada
Aislamiento	Deficiente	Ecolalia	Deficiente	No hay habla con finalidad determinada
Anómica	Conservada	Conservada	Deficiente	Conservada, excepto pausas para escoger palabras
Sordera pura a palabras	Deficiente sólo en lenguaje hablado	Deficiente	Conservada	Conservada
Alexia pura	Deficiente sólo en la lectura	Conservada	Conservada	Conservada

paranoides. La disociación que existe entre la incapacidad de comprensión de preguntas sencillas (“¿Cómo se llama usted?”) en un paciente que cierra rápidamente los ojos, se sienta o se da la vuelta cuando se le pide, es característica de la afasia de Wernicke y ayuda a diferenciarla de la sordera, los trastornos psiquiátricos y la simulación. Los pacientes con afasia de Wernicke no pueden expresar sus pensamientos con palabras de significado apropiado y tampoco descifrar el significado de las palabras transmitidas en ninguna modalidad. Por tanto, esta afasia tiene tanto componentes expresivos como receptivos. También están alteradas la repetición, la denominación, la lectura y la escritura.

El lugar de lesión que con mayor frecuencia se acompaña de afasia de Wernicke es la parte posterior de la red del lenguaje. La causa más frecuente es una embolia en la rama inferior de la arteria cerebral media y, en especial, en las ramas temporal posterior o angular (cap. 446). Otras causas de la afasia de Wernicke son la hemorragia intracerebral, el traumatismo craneoencefálico o las neoplasias. Es frecuente que coexistan hemianopsia derecha o cuadrantanopsia superior, y a veces se identifica aplanamiento nasolabial derecho leve, pero por lo demás no hay otros datos importantes en la exploración. El habla neologística y parafásica de un enfermo agitado que en los demás aspectos de su examen neurológico no presenta anomalías, puede hacer que el médico sospeche algún trastorno psiquiátrico primario como esquizofrenia o manía, pero el punto se esclarece con los demás componentes característicos de la afasia adquirida y el hecho de que no había tenido enfermedades psiquiátricas. El pronóstico para el restablecimiento de la función del lenguaje es reservado.

Afasia de Broca En esta entidad el habla carece de fluidez, es dificultosa, disártrica e interrumpida por múltiples pausas para encontrar las palabras. Es pobre en palabras funcionales, pero rica en sustantivos y verbos de significado apropiado. El orden anormal de las palabras y la utilización inadecuada de *morfemas ligados* (terminaciones de las palabras que se utilizan para expresar tiempos, posesivos o plurales) da lugar a un agramatismo característico. El habla es telegráfica y concisa, pero proporciona bastante información. En el siguiente pasaje, un varón con afasia de Broca describe sus antecedentes médicos: “veo al doctor...el doctor me manda a Madrid. Voy al hospital. Doctor me tiene cama...do, tre días...doctor manda casa”.

La producción lingüística puede reducirse a un gruñido o a una sola palabra (“sí” o “no”), que se emite con entonaciones diferentes en un intento de expresar la aprobación o desaprobación. Además de la fluidez, también la denominación y la repetición están alteradas. La comprensión del lenguaje hablado está intacta, excepto en frases de sintaxis difícil con voz pasiva u oraciones subordinadas incluidas, lo cual indica que la afasia de Broca no es sólo un trastorno “expresivo” o “motor”, sino que también incluye un déficit de la comprensión de las palabras funcionales y de la sintaxis. Los pacientes con afasia de Broca pueden estar llorosos, se frustran con facilidad y se deprimen profundamente. A diferencia de lo que ocurre en la afasia de Wernicke, son conscientes de su situación. Incluso cuando el habla espontánea es muy disártrica, el paciente puede ser capaz de conservar la articulación de las palabras relativamente normal cuando canta. Esta disociación se ha utilizado para desarrollar estrategias terapéuticas específicas (terapia de entonación melódica) en pacientes con afasia de Broca. Otros trastornos neurológicos que suelen encontrarse en estos pacientes son la parálisis facial derecha, la hemiparesia o hemiplejía y una apraxia bucofacial que se caracteriza por la incapacidad para obedecer órdenes orientadas a la musculatura bucofaríngea y facial (p. ej., los pacientes son incapaces de demostrar cómo apagarían soplando una cerilla o sorberían a través de una pajita). La causa más frecuente es el infarto del área de Broca (circunvolución frontal inferior; “B” en la fig. 36-1) y la corteza perisilviana anterior e insular circundante, por oclusión de la rama superior de la arteria cerebral media (cap. 446). También puede deberse a lesiones expansivas, entre ellas un tumor (primario o metastásico), la hemorragia intracerebral o subdural, o un absceso. Cuando la causa es una deficiencia vascular cerebral, el máximo de la recuperación de la función del lenguaje se alcanza en dos a seis meses; pasado este tiempo, la recuperación es escasa. La terapia del habla es más exitosa que en la afasia de Wernicke.

Afasia de conducción La producción verbal es fluida pero contiene varias parafasias fonémicas, la comprensión del lenguaje hablado está intacta y existe un grave trastorno de la repetición. La nominación produce parafasias fonémicas y la escritura se deteriora. La lectura en voz alta está alterada, pero se conserva su comprensión. La lesión no afecta las áreas de Broca y de Wernicke, pero sí las vías de proyección que las unen. En ocasiones, una afasia de Wernicke pasajera produce una afasia de Wernicke pasajera, que evoluciona pronto a una afasia de conducción. La producción verbal parafásica de la afasia de conducción interfiere en la capacidad para expresar los significa-

dos, pero el déficit no es comparativamente tan grave como el que presentan los pacientes con afasia de Wernicke. Los signos neurológicos asociados a la afasia de conducción varían con la localización de la lesión primaria.

Afasia transcortical: fluida y no fluida Las características clínicas de la *afasia transcortical fluida* son similares a las de la afasia de Wernicke, pero la repetición está intacta. El lugar de la lesión desconecta el centro intacto de la red nerviosa del lenguaje de otras áreas de asociación temporoparietales. Entre los datos neurológicos concomitantes se cuenta la hemianopsia. Las causas más frecuentes de afasia transcortical son lesiones vasculares cerebrales (p. ej., infartos en la parte posterior de la zona divisoria entre los territorios de irrigación) y neoplasias que afectan a la corteza temporoparietal por detrás del área de Wernicke.

Las manifestaciones de la *afasia transcortical no fluida (anterior)* son similares a las de la afasia de Broca, pero la repetición está intacta y el agramatismo puede ser menos intenso. El resto de la exploración neurológica puede estar normal e intacto, pero también existe a veces hemiparesia derecha. El sitio de la lesión desconecta de las áreas prefrontales del cerebro la red del lenguaje intacto y por lo común abarca la zona limitrofe anterior entre los territorios de las arterias cerebrales anterior y media o la corteza motora suplementaria en el territorio de la arteria cerebral anterior.

Afasias total (global) y de aislamiento La *afasia global* representa la disfunción combinada de las áreas de Broca y de Wernicke, y casi siempre es resultado de accidentes vasculares cerebrales que afectan la distribución completa de la arteria cerebral media en el hemisferio izquierdo. El habla no es fluida y hay una disminución grave de la comprensión del lenguaje. Los signos relacionados incluyen hemiplejía derecha, pérdida hemisensitiva y hemianopsia homónima. La *afasia de aislamiento* representa una combinación de las dos afasias transcorticales. La comprensión está gravemente afectada y no existe producción intencional del lenguaje. El paciente puede repetir como un loro fragmentos de conversaciones oídas (*ecolalia*), lo que indica que los mecanismos nerviosos de la repetición están relativamente conservados. Este trastorno representa el funcionamiento patológico de la red nerviosa del lenguaje cuando queda aislada de otras regiones del encéfalo. Las áreas de Broca y de Wernicke tienden a estar conservadas, pero existe lesión de la corteza frontal, parietal y temporal circundante. Las lesiones son irregulares y dispersas, y pueden aparecer a causa de anoxia, intoxicación por monóxido de carbono o infartos completos de las zonas divisorias de los territorios de irrigación.

Afasia anómica Este tipo de afasia podría considerarse como el síndrome de “disfunción mínima” de la red del lenguaje. La articulación, la comprensión y la repetición están intactas, pero la denominación por confrontación, la selección de las palabras y la adecuación ortográfica están alteradas. Las pausas para encontrar las palabras son infrecuentes, por lo que el lenguaje es fluido, pero parafásico, con circunloquios y carente de información. La lesión puede estar en cualquier punto de la red del lenguaje del hemisferio izquierdo que incluye las circunvoluciones temporales media e inferior. La *afasia anómica es la perturbación aislada más frecuente del lenguaje que se observa en traumatismos craneoencefálicos, encefalopatías metabólicas y en la enfermedad de Alzheimer*.

Sordera pura a palabras Las causas más frecuentes de dicho trastorno son las enfermedades o accidentes vasculares de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*), bilaterales o del lado izquierdo, que afecta la circunvolución temporal superior. El efecto neto de la lesión primaria es la interrupción del flujo de información que viene de la corteza de asociación auditiva hasta la red del lenguaje. El paciente no tiene dificultad para entender el lenguaje escrito y puede expresarse perfectamente mediante lenguaje hablado o escrito. Tampoco tiene dificultad para interpretar y reaccionar a sonidos del entorno, porque están intactos la corteza auditiva primaria y las áreas de asociación auditiva del hemisferio derecho. La información auditiva no es transmitida a la red del lenguaje y, por consecuencia, no puede ser descodificada para que se generen representaciones nerviosas de palabras, y el paciente reacciona al habla como si estuviera inmerso en una lengua extraña que no puede descifrar. Los sujetos no repiten el lenguaje hablado, pero sin dificultad nombran objetos. Con el paso del tiempo los enfermos con la sordera pura de palabras aprenden a leer los labios y al parecer mejoran. Tal vez no haya más signos neurológicos pero en las etapas agudas frecuentemente surgen reacciones paranoides agitadas. La causa más común son las lesiones cerebrovasculares.

Alexia pura sin agrafia El cuadro en cuestión es el equivalente visual de la sordera verbal pura. Las lesiones, por lo regular una combinación de lesiones de la corteza occipital izquierda y del sector posterior del cuerpo calloso (el esplenio), interrumpen el flujo de información visual a la red

nerviosa del lenguaje. Por lo común existe hemianopsia derecha, pero el núcleo de la red del lenguaje permanece intacto. El paciente puede comprender y producir el lenguaje hablado, nombrar los objetos situados en el hemisferio izquierdo, repetir y escribir. Sin embargo, actúa como si fuera completamente analfabeto cuando se le pide que lea incluso la frase más sencilla, ya que la información visual de las palabras escritas (presentada al hemisferio visual izquierdo intacto) no puede alcanzar la red nerviosa del lenguaje. Los objetos situados en el hemisferio izquierdo pueden nombrarse con precisión, debido a que activan asociaciones no visuales en el hemisferio derecho, los que a su vez pueden confluír a la red nerviosa del lenguaje a través de vías transcalsosas situadas delante del rodete del cuerpo calloso. Los pacientes con este síndrome pueden perder también la capacidad de nombrar los colores, aunque pueden aparearlos, es decir, igualarlos por cotejo. Esta alteración se conoce como *anomia del color*. La causa más frecuente de la alexia pura es una lesión vascular cerebral en el territorio de la arteria cerebral posterior o una neoplasia infiltrante en la corteza occipital izquierda que afecta a las radiaciones ópticas y a las fibras que unen los dos hemisferios en el rodete del cuerpo calloso. La arteria cerebral posterior también riega los componentes temporales mediales del sistema límbico, razón por la cual los pacientes con alexia pura pueden sufrir también amnesia, que suele ser transitoria debido a que la lesión límbica es unilateral.

Apraxia y afemia La *apraxia* designa un déficit motor complejo que no es posible atribuir a disfunción piramidal, extrapiramidal, cerebelosa o sensorial, y que no deriva de la incapacidad del paciente para comprender la naturaleza de la tarea. El término *apraxia del lenguaje* se aplica a las alteraciones de articulación en la duración, fluidez y acentuación de las sílabas que conforman las palabras. La entonación de las palabras puede mejorar la articulación. Este problema puede encontrarse en CVA de la parte posterior del área de Broca o como parte de la evolución de la degeneración lobular frontotemporal (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*) con taupatías. En la *afemia* hay un trastorno grave de la fluidez verbal (con frecuencia mutismo) de comienzo agudo. La recuperación es la regla y transcurre por una fase intermedia en la que el paciente emite un susurro ronco. La escritura, la lectura y la comprensión están intactas, de forma que no se trata de un verdadero síndrome afásico. Puede haber lesiones parciales del área de Broca o lesiones subcorticales que interrumpen sus conexiones con otras partes del encéfalo. En ocasiones, el lugar de la lesión está situado en la cara medial de los lóbulos frontales y puede afectar a la corteza motora suplementaria del hemisferio izquierdo. La *apraxia ideomotora* se diagnostica cuando el paciente no es capaz de obedecer las órdenes de realizar un acto motor específico (“tosa” o “apague esta cerilla”) o de imitar la utilización de un instrumento de uso común (un peine, un martillo, una pajita o un cepillo de dientes) en ausencia del objeto real. La capacidad del paciente para comprender la orden se asegura al mostrar múltiples movimientos y valorar que él puede reconocer el correcto. Algunos pacientes con este tipo de apraxia pueden imitar el movimiento apropiado (cuando lo realiza el explorador) y no tienen dificultades cuando se les facilita el objeto real, indicando que los mecanismos sensitivomotores necesarios para la realización del movimiento están intactos. Algunas formas de apraxia ideomotora representan una desconexión de la red nerviosa del lenguaje de los sistemas motores piramidales: se comprenden las órdenes para efectuar movimientos complejos, pero no se pueden transmitir a las áreas motoras adecuadas. La *apraxia bucofacial* consiste en un déficit apráxico de los movimientos de la cara y la boca. La *apraxia de extremidades* comprende los déficits apráxicos de los movimientos de los brazos y las piernas. La apraxia ideomotora casi siempre es causada por lesiones del hemisferio izquierdo y se acompaña a menudo de síndromes afásicos, en particular de afasias de Broca y de conducción. Como el manejo de objetos reales no se altera, la apraxia ideomotora no produce grandes limitaciones por sí misma para las actividades de la vida diaria. Los sujetos con lesiones de la parte anterior del cuerpo calloso pueden presentar apraxia ideomotora circunscrita a la mitad izquierda del cuerpo, signo conocido como *dispraxia simpática* y una de sus formas graves es el llamado síndrome de la *mano ajena* que se caracteriza por mostrar más signos de desinhibición motora de la mano izquierda.

La *apraxia ideatoria* denota el déficit en la secuencia de movimientos orientada a un objetivo en pacientes sin problemas para ejecutar los componentes individuales de tal secuencia o serie. Por ejemplo, cuando se le pide a la persona que tome una pluma y escriba, tal vez sea incapaz de efectuar la secuencia de quitarle la tapa a la pluma y colocarla en el extremo contrario, girar la punta hacia la superficie para escribir, y escribir, y tal vez intente escribir con el extremo equivocado de la pluma, incluso sin haberle quitado la tapa. Estos problemas de secuencia motora por lo co-

mún se advierten en el contexto de estados confusionales y demencias, y no en el caso de lesiones focales que ocasionan cuadros afásicos. La *apraxia cinética de extremidades* comprende la torpeza en el uso real de herramientas, que es imposible atribuir a una disfunción sensitiva, piramidal, extrapiramidal o cerebelosa. El problema surge a veces en el marco de lesiones focales de la corteza premotora o *degeneración corticobasal*.

Síndrome de Gerstmann Se llama síndrome de Gerstmann a la combinación de *acalculia* (trastorno del cálculo aritmético simple), *disgrafía* (deficiencia para la escritura), *anomia digital* (incapacidad para nombrar cada dedo; p. ej., índice o pulgar) y *confusión derecha-izquierda* (la incapacidad de decir si una mano, un pie o un brazo del paciente o del explorador está situado en la parte derecha o izquierda del cuerpo). Para corroborar el diagnóstico, es importante confirmar que los problemas de denominación de los dedos y de los lados no forman parte de una anomia más generalizada y que el paciente no está por lo demás afásico. Cuando se observa el síndrome de Gerstmann aislado, suele acompañarse de lesión de la mitad inferior del lóbulo parietal (en particular de la circunvolución angular) del hemisferio izquierdo.

Pragmática y prosodia *Pragmática* denota aspectos del lenguaje que comunican actitud, afecto y los aspectos figurativos de un mensaje, más que los literales (p. ej., “sangre azul” no se refiere al color real de la sangre). Un componente de la pragmática, la *prosodia*, se refiere a las variaciones en la acentuación melódica y entonación que influyen en la actitud y la inferencia de los mensajes verbales. Por ejemplo, las dos declaraciones “es listo” y “¿es listo?” contienen una elección idéntica de palabras, pero transmiten mensajes muy distintos por las diferencias en la entonación con la que se hacen las declaraciones. El daño en las regiones del hemisferio derecho correspondientes al área de Broca afecta la capacidad para introducir la prosodia apropiada al significado en el lenguaje hablado. El paciente tiene un lenguaje con la gramática correcta, con la elección exacta de palabras, pero las declaraciones se emiten de manera monótona, lo que impide transmitir la intención y efecto deseados. Los pacientes con este tipo de *aprosodia* dan la impresión equivocada de estar deprimidos o ser indiferentes. Otros aspectos de la pragmática, en particular la capacidad para inferir el aspecto figurativo de un mensaje, se altera por el daño en el hemisferio derecho o los lóbulos frontales.

Afasia subcortical La lesión de los componentes subcorticales de la red del lenguaje (p. ej., el cuerpo estriado y el tálamo del hemisferio izquierdo) también pueden producir afasia. Los síndromes resultantes contienen combinaciones de los déficits en diversos aspectos del lenguaje, pero rara vez se adaptan a las pautas específicas que se describen en el cuadro 36-1. En un paciente con CVA, una afasia anómica acompañada de disartria o una afasia fluida con hemiparesia deben suscitar la sospecha de una lesión subcortical.

Afasias progresivas Las afasias causadas por accidentes cerebrovasculares comienzan de modo repentino y desde el inicio presentan ya los déficits máximos. Son las afasias “clásicas” descritas en párrafos anteriores. Las afasias causadas por enfermedades neurodegenerativas tienen comienzo insidioso y evolución implacable. La patología neural puede ser selectiva, no sólo para la materia gris, sino también para capas y tipos celulares específicos. Por esas razones, los perfiles clínico-anatómicos son diferentes de los descritos en el cuadro 36-1.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA (PPA) Varios síndromes neurodegenerativos, como las demencias típicas de Alzheimer (amnésica) y de tipo frontal (conductual), también afectan el lenguaje conforme avanza la enfermedad. En estos casos, la afasia es un componente auxiliar del síndrome general. Cuando un trastorno del lenguaje neurodegenerativo surge aislado y se convierte en la principal preocupación que orilla al paciente a buscar atención, se establece el diagnóstico de PPA.

LENGUAJE EN LA PPA Las alteraciones del lenguaje en la PPA tienen patrones un poco distintos a los de la afasia causada por CVA. Se reconocen tres subtipos principales de PPA. La *variante agramática* se caracteriza por falta constante de fluidez y alteración de la gramática, pero comprensión intacta de las palabras. Se parece más a la afasia de Broca o a la afasia transcortical anterior, pero casi siempre carece de la hemiparesia derecha y la disartria, con alteración más profunda de la gramática. Los principales sitios de pérdida neuronal (atrofia de sustancia gris) incluyen la circunvolución frontal inferior izquierda, donde se localiza el área de Broca. La neuropatología casi siempre muestra FTLD con taupatía, aunque también pueden observarse rasgos patológicos de una forma atípica de la enfermedad de Alzheimer (AD). La *variante semántica* se caracteriza por la con-

servación de la fluidez y la sintaxis, pero escasa comprensión de palabras individuales y daño profundo para nombrar objetos en dos sentidos. Este tipo de afasia no se observa en los CVA. Difiere de la afasia de Wernicke y de la afasia transcortical posterior porque el habla casi siempre contiene información, la repetición se conserva intacta y la comprensión de la conversación está relativamente conservada, siempre que el significado no dependa mucho de las palabras que el paciente no comprende. Los sitios con máxima atrofia se encuentran en la parte anterior del lóbulo temporal izquierdo, lo que indica que esta parte del cerebro tiene una participación crucial en la comprensión de las palabras, en particular las que señalan objetos concretos. La neuropatología a menudo es una FTLD con precipitados anormales de la proteína de unión con DNA de respuesta transactiva de 43 kDa, TDP-43. La *variante logopénica* se caracteriza por conservación de la sintaxis y comprensión, pero pausas frecuentes y prolongadas para encontrar palabras, anomia, circunloquios y simplificaciones durante el habla espontánea. Los sitios con atrofia máxima están en la unión temporo-parietal y el lóbulo temporal posterior, que se superpone en parte con la localización habitual del área de Wernicke. Sin embargo, no existe la falta de comprensión de la *afasia de Wernicke*, quizá porque la materia blanca subyacente, a menudo dañada en los accidentes vasculares cerebrales, permanece casi intacta en la PPA. En contraste con la afasia de Broca o la PPA agramática, la interrupción de la fluidez es variable, por lo que el habla puede parecer del todo normal si se permite al paciente hablar de cosas irrelevantes. La PPA logopénica se parece a la afasia anómica del cuadro 36-1, pero casi siempre tiene pausas más largas y frecuentes para encontrar las palabras. También es probable que los pacientes tengan frases pobres y repetición de palabras, en cuyo caso la afasia se parece a la *afasia de conducción* incluida en el cuadro 36-1. De todos los subtipos de PPA, ésta es la que se acompaña más a menudo de la patología de AD, pero también es factible que la causa sea FTLD. Además de estos tres subtipos principales, la PPA también puede adquirir la forma de *sordera pura de palabras* o *síndrome de Gerstmann*.

LA RED PARIETOFRONTAL PARA NEGLIGENCIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

La orientación espacial de adaptación es posible por una red a gran escala que contiene tres componentes corticales principales. La *corteza del cíngulo* proporciona acceso a un mapa motivacional del espacio extrapersonal; la *corteza parietal posterior* a una representación sensitivomotora de los episodios extrapersonales sobresalientes, y los *campos oculares frontales* a las estrategias motoras para comportamientos de atención (fig. 36-2). Los componentes subcorticales de esta red incluyen al estriado y al tálamo. El daño a esta red daña la distribución de la atención en el espacio extrapersonal, lo que genera negligencia hemiespacial, simultanagnosia y fallas para encontrar objetos. También puede interrumpirse la integración de las coordenadas egocéntricas (centradas en uno mismo) con las aloécnicas (centradas en el objeto), lo que causa alteraciones para encontrar una ruta, capacidad para evitar obstáculos y la capacidad para vestirse.

NEGLIGENCIA HEMIESPACIAL

La negligencia hemiespacial del lado contrario a la lesión representa el daño a los componentes corticales o subcorticales de esta red. *La noción habitual de que la negligencia hemiespacial siempre indica una lesión en el lóbulo parietal es inexacta.* Según lo plantea un modelo de cognición espacial, el hemisferio derecho dirige la atención a *todo* el espacio extrapersonal, mientras que el izquierdo la dirige principalmente al hemiespacio contralateral derecho. Por consiguiente, las lesiones unilaterales del hemisferio izquierdo no producen una inatención importante del espacio contralateral a la lesión, debido a que los mecanismos de atención del hemisferio derecho hacia su mismo lado pueden compensar la pérdida de las funciones de atención dirigidas *contralateralmente* del hemisferio izquierdo. Sin embargo, las lesiones del hemisferio derecho producen una grave inatención hemiespacial izquierda en el lado contrario a la lesión, porque el hemisferio izquierdo indemne no posee mecanismos para dirigir la atención hacia su propio lado. Este modelo concuerda con la experiencia clínica, que demuestra que la inatención del lado contrario a la lesión es más frecuente, grave y duradera en las lesiones hemisféricas derechas que en las izquierdas. Es rara la inatención grave del hemiespacio derecho, incluso en zurdos con lesiones hemisféricas izquierdas.

Exploración clínica Los pacientes con inatención grave pueden ser incapaces de vestirse, afeitarse o arreglarse la parte izquierda del cuerpo, de comer

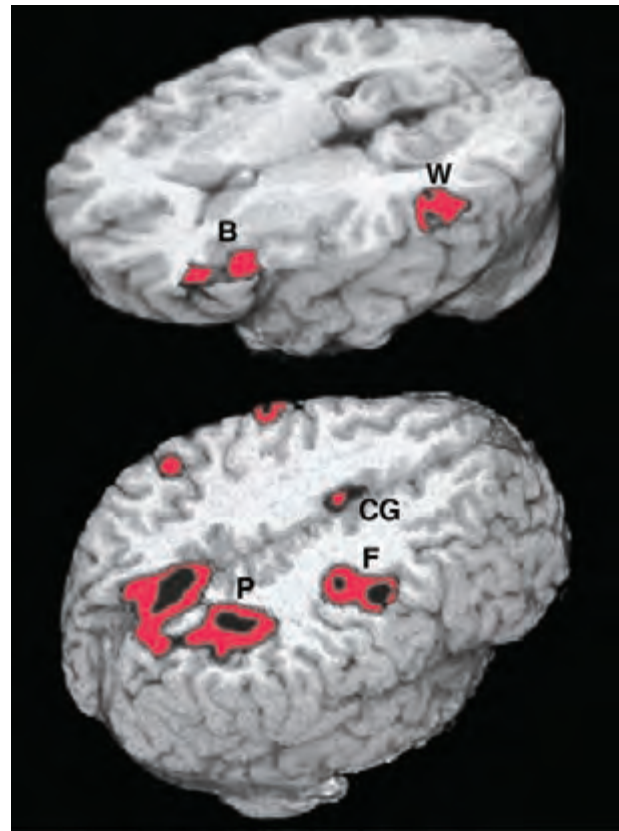
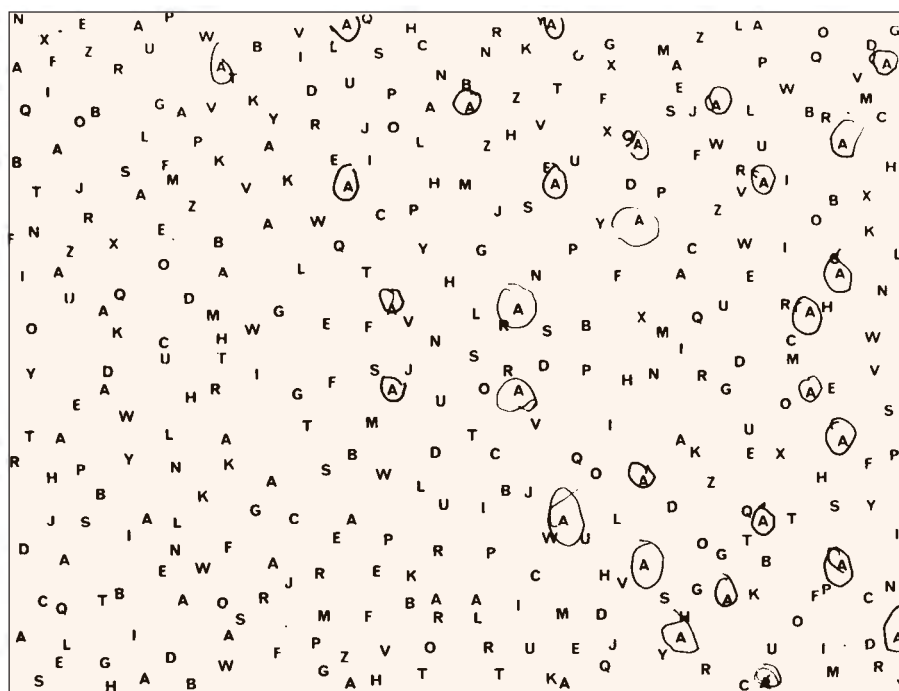


FIGURA 36-2. Imagen de resonancia magnética funcional de las zonas del lenguaje y la atención espacial en sujetos neurológicamente intactos. Las áreas roja y negra indican regiones de activación significativa vinculadas con tareas. (**Arriba**) Se pidió a los sujetos que indicaran si dos palabras eran sinónimos. Esta tarea lingüística generó activación simultánea de los dos epicentros de la red del lenguaje, las áreas de Broca (B) y de Wernicke (W). La activación ocurrió sólo en el hemisferio izquierdo. (**Abajo**) Se pidió a los sujetos que cambiaran su atención espacial hacia un punto diana periférico. La tarea permitió la activación simultánea de los tres epicentros de la red de atención: la corteza parietal posterior (P), los campos oculares frontales (F) y la circunvolución del cíngulo (CG). La activación se produjo predominantemente en el hemisferio derecho. (Por cortesía de Darren Gitelman, MD; con autorización.)

los alimentos situados en la parte izquierda de la bandeja, así como de leer la mitad izquierda de las frases. Cuando se pide al enfermo que copie un dibujo sencillo puede ser incapaz de copiar los detalles en el lado izquierdo; cuando se le pide que escriba, presenta una tendencia a dejar un margen excesivamente ancho en el lado izquierdo.

Dos pruebas útiles para evaluar la inatención y que pueden realizarse a la cabecera del enfermo son la *estimulación bilateral simultánea* y la *cancelación de objetivos visuales*. En la primera, el explorador realiza una estimulación unilateral o bilateral simultánea en las modalidades visual, auditiva y táctil. Tras las lesiones hemisféricas derechas, los pacientes que no tienen dificultades para detectar los estímulos unilaterales de cada lado por separado experimentan la estimulación bilateral como si procediera únicamente del lado derecho. Se conoce a dicho fenómeno como *extinción* y es manifestación del aspecto sensorial-representativo de la inatención hemiespacial. En las tareas de detección de blancos o puntos preseleccionados, se intercalan éstos (como las letras A) con hojas (p. ej., otras letras del alfabeto), en una hoja de papel de 21.5 a 28.0 cm y se pide al paciente que circule todos los blancos. El hecho de no detectar los blancos en el lado izquierdo es manifestación del déficit (motor) de exploración propio de la inatención hemiespacial (fig. 36-3A). Por sí misma, no es suficiente la hemianopsia para causar la incapacidad de detección de los blancos, porque el paciente no tiene trabas para girar la cabeza y los ojos a la izquierda. Por tal razón, la imposibilidad de detectar dichos blancos refleja una dispersión de la atención espacial y no solamente de los impulsos sensitivos. Algunos pacientes con inatención niegan también la existencia de hemiparesia, e incluso pueden negar que tienen una extremidad paralizada, trastorno que recibe el nombre de *anosognosia*.



A



B

FIGURA 36-3. **A.** Se pidió a un varón de 47 años con una considerable lesión frontoparietal del hemisferio derecho que encerrara en un círculo todas las letras "A". Marcó de esa manera solamente las letras del lado derecho del esquema, lo cual constituyó una manifestación de inatención hemiespacial izquierda. **B.** Una mujer de 70 años con antecedente de demencia degenerativa durante dos años, pudo encerrar en círculos casi todas las letras pequeñas, pero pasó por alto las de mayor tamaño. Ésta es una manifestación de simultanagnosia.

SÍNDROME DE BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRAXIA DEL VESTIDO, APRAXIA DE CONSTRUCCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE DIRECCIONES

La afección bilateral de la red de la atención espacial, en particular de sus componentes parietales, da origen a un estado de desorientación espacial grave que se denomina *síndrome de Bálint*. Éste consiste en un déficit de la exploración visuomotora ordenada del ambiente (*apraxia oculomotora*) y de la precisión para alcanzar con la mano objetivos visuales (*apraxia óptica*) y la capacidad de integrar información visual en el centro de la mirada con más información periférica (*simultanagnosia*). Al paciente con simultanagnosia "los árboles le impiden ver el bosque". Por ejemplo, un paciente al que se le muestra una lámpara de mesa y se le pide que diga el nombre del objeto puede mirar a su base circular y llamarla cenicero. Algunos pacientes con simultanagnosia afirman que los objetos que miran pueden desaparecer de forma repentina, lo que probablemente indica una incapacidad para volver la vista al punto original de la mirada tras breves desplazamientos sacádicos. El movimiento y los estímulos que distraen exacerbando intensamente las dificultades de la percepción visual. En ocasiones la simultanagnosia puede aparecer sin los otros dos componentes del síndrome de Bálint.

Para el diagnóstico de la simultanagnosia a la cabecera del enfermo se puede utilizar una modificación de la prueba de marcar letras descrita anteriormente. En esta modificación, algunos de los objetivos (como las letras "A") se hacen de un tamaño mucho mayor que las demás (de 7.5 a 10 cm frente a 2.5 cm de altura) y todas ellas son incluidas entre otras letras no relacionadas. Los pacientes con simultanagnosia presentan una tendencia característica, y contraria a la intuición, de pasar por alto los objetivos de mayor tamaño (fig. 36-3B). Esto se debe a que la información necesaria para identificar los objetivos grandes no puede limitarse a la línea inmediata de la mirada y requiere integrar la información visual a través de puntos de fijación múltiples. La mayor dificultad para la detección de los objetivos grandes también indica que el trastorno de la función visual no se debe a falta de agudeza visual, y que el problema es central y no periférico. La prueba que se muestra en la figura 36-3B no es suficiente por sí misma para diagnosticar la simultanagnosia porque algunos pacientes con síndrome de la red frontal pueden omitir las letras grandes, quizá porque carecen de la flexibilidad mental necesaria para darse cuenta que dos tipos de objetivos son simbólicamente idénticos, a pesar de tener una diferencia superficial.

Las lesiones parietales bilaterales pueden afectar la integración de las coordenadas espaciales egocéntricas con las allocéntricas. Una manifestación es la *apraxia para vestirse*. Los pacientes en esta situación son incapaces de alinear el eje del cuerpo con el eje de la prenda de vestir, y se les verá luchando por meter el brazo por un pliegue en lugar de hacerlo por la manga o sujetando la prenda por su parte inferior. Las lesiones que afectan a la corteza parietal posterior originan también grandes dificultades para copiar dibujos simples; esta alteración recibe el nombre de *apraxia de construcción*, y es más grave si la lesión afecta al hemisferio derecho. En algunos pacientes con lesiones del hemisferio derecho las dificultades con el dibujo se limitan a la parte izquierda de la figura y representan una manifestación de la inatención hemiespacial; en otros, existe un déficit más extenso en la reproducción de contornos y en la perspectiva tridimensional. Las alteraciones para encontrar una ruta pueden incluirse en este grupo de trastornos, los cuales reflejan una incapacidad para orientarse con respecto a los objetos y referencias externos.

Causas de desorientación espacial Las causas más comunes de inatención hemiespacial son las lesiones cerebrovasculares y las neoplasias del hemisferio derecho. Según el sitio en que está la lesión, el enfermo con falta de atención también puede tener hemiparesias, hemihipoestesia y hemianopsia izquierda, aunque son signos variables. La mayor parte de los enfermos mejora notablemente de su inatención hemiespacial, por lo común en el término de las primeras semanas. Es más probable que el síndrome de Bálint, apraxia del vestido y la afectación de la identificación de dirección sean consecuencia de lesiones bilaterales parietales dorsales; situaciones frecuentes de inicio agudo incluyen el infarto limitrofe entre los territorios de las arterias cerebrales media y posterior, hipoglucemia y trombosis del seno longitudinal.

Una forma progresiva de la desorientación espacial conocida como el síndrome de *atrofia cortical posterior* muy a menudo constituye una variante de la enfermedad de Alzheimer, con una concentración extraordinaria de degeneración en las neurofibrillas en la corteza parietooccipital y en el tubérculo cuadrigémino superior. La persona muestra una afectación hemiespacial progresiva del síndrome de Bálint progresivo que suele acompañarse de apraxia en el vestir y en la construcción. El síndrome corticobasal, que puede ser efecto de AD o FTLT, puede llevar también a un síndrome de hemiafectación izquierda progresiva.

RED OCCIPITOTEMPORAL PARA EL RECONOCIMIENTO DE LA CARA Y OBJETOS

La persona con *prosopagnosia* no identifica caras conocidas, lo que incluye en ocasiones a su propia imagen en el espejo; no se trata de un déficit perceptivo porque los pacientes con tal problema pueden señalar fácilmente si dos caras son idénticas. Todavía más, el individuo prosopagnóstico que no identifica una cara conocida por inspección visual solamente puede aprovechar pistas o señales auditivas para alcanzar la identificación apropiada si se le permite escuchar la voz de la otra persona. Por todo lo expuesto, el déficit en la prosopagnosia muestra especificidad de modalidades y refleja la existencia de una lesión que impide la activación de plantillas multimodales por lo demás intactas, por medio de estímulos visuales relevantes. Por ejemplo, los pacientes con tal característica de manera peculiar no tienen dificultad para la identificación genérica de una cara como tal o un automóvil como automóvil pero no reconocen la identidad de la cara individual ni la de un automóvil individual; ello refleja el déficit de reconocimiento visual de características propias que definen a miembros individuales de una clase de objetos. Cuando se generalizan los problemas de reconocimiento y se extienden hasta abarcar la identificación genérica de objetos comunes se conoce al trastorno como *agnosia visual de objetos*. La persona con agnosia visual no nombra al objeto que se le presenta visualmente ni describe su uso. Los trastornos de identificación de caras y de objetos también pueden ser consecuencia de la simultagnosia del síndrome de Bálint, y en tal situación se conocen como agnosias *aperceptivas*, a diferencia de las agnosias *asociativas*, que son consecuencia de lesiones del lóbulo temporal inferior.

ETIOLOGÍA

Las lesiones características en la prosopagnosia y la agnosia visual de objetos incluyen infartos bilaterales en el territorio de las arterias cerebrales posteriores. Entre los déficits acompañantes están los de los campos visuales (en particular las cuadrantanopsias superiores) y la ceguera cromática de base central conocida como acromatopsia. En contadas ocasiones la lesión que causa el problema es unilateral y en tales casos, la prosopagnosia pro-

viene de lesiones en el hemisferio derecho, en tanto que la agnosia de objetos depende de lesiones del lado izquierdo. Las enfermedades degenerativas de la corteza temporal anterior e inferior causan prosopagnosia asociativa progresiva y agnosia de objetos. La combinación de la agnosia asociativa progresiva y la afasia fluida se conoce como *demencia semántica*. Las personas con demencia semántica no identifican caras ni objetos ni entienden el significado de palabras que los nombran. Esto debe distinguirse del tipo semántico de la PPA, en la que hay un daño grave en la comprensión de palabras que denotan objetos y para nombrar caras y objetos, pero con conservación relativa de la identificación de caras y objetos.

RED LÍMBICA PARA MEMORIA Y AMNESIA

Las áreas límbicas y paralímbicas (como el hipocampo, el núcleo amigdalino y la corteza entorrinal), los núcleos anterior y medial del tálamo, las partes medial y basal del estriado y el hipotálamo constituyen en conjunto una red nerviosa distribuida llamada *sistema límbico*. Las relaciones conductuales de esta red comprenden la coordinación de las emociones, la motivación, el tono autónomo y la función endocrina. Un área más de especialización de la red límbica y la que reviste mayor importancia en la práctica clínica, es la de la memoria declarativa (explícita) de hechos y experiencias recientes. La alteración de esta función se llama *estado amnésico*. En caso de no haber déficit de motivación, atención, lenguaje o de la función visuoespacial, el diagnóstico clínico de un estado amnésico global persistente siempre se vincula con lesiones bilaterales de la red límbica, por lo común en el complejo hipocampo-endorrinal o el tálamo. El daño de la red mencionada no destruye necesariamente los recuerdos, pero impide que se recuperen de una manera consciente (declarativa) para formar una entidad coherente. Los fragmentos individuales de información no se pierden a pesar de las lesiones límbicas y pueden convertirse en lo que se denomina *memoria implícita*. Por ejemplo, las personas con estados amnésicos no adquieren nuevas capacidades motoras o perceptivas, a pesar de que quizá no tengan conocimiento cabal de las experiencias que culminan en su adquisición.

El trastorno de la memoria en el estado amnésico es multimodal y posee componentes retrógrados y anterógrados. La *amnesia retrógrada* entraña la incapacidad para recordar experiencias que se produjeron antes de la instauración del estado amnésico. Los sucesos relativamente recientes son más vulnerables a la amnesia retrógrada que los acontecimientos más remotos y más extensamente consolidados. El individuo que es llevado a la sala de urgencias y que señala que no recuerda su identidad pero puede acordarse de los hechos del día anterior, casi con certeza no tiene una causa neurológica de la pérdida de la memoria. El segundo componente del estado amnésico, y el más importante, es la *amnesia anterógrada*, que indica la incapacidad para almacenar, retener y recordar nuevos conocimientos. Los pacientes con estados amnésicos son incapaces de recordar qué han comido unas pocas horas antes o los detalles de un suceso importante que han podido experimentar en el pasado reciente. En las fases agudas, existe también una tendencia a rellenar las lagunas de memoria con información imprecisa, inventada y a menudo inverosímil. Es lo que se conoce como *confabulación*. Los pacientes con síndrome amnésico olvidan que se olvidan y, cuando se les pregunta, tienden a negar la existencia de un problema con su memoria. La confabulación es más frecuente en casos en los que la lesión subyacente también interfiere con partes de la red frontal, como en el caso del síndrome de Wernicke-Korsakoff o la lesión cefálica traumática.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

El paciente en estado amnésico casi siempre está desorientado, en particular en el tiempo y tiene un escaso conocimiento de los sucesos habituales. El explorador puede estudiar el componente anterógrado de un estado amnésico leyendo en voz alta una lista de cuatro o cinco palabras hasta cinco veces o hasta que el paciente pueda repetir inmediatamente la lista completa sin pausas. La siguiente fase del recuerdo ocurre después de un periodo de 5 a 10 min, durante el cual el paciente realiza otras tareas. Los pacientes amnésicos fallan en esta fase de las tareas, aun pueden olvidar que se les dio una lista de palabras para recordar. La identificación precisa de las palabras por elección múltiple en un paciente que no puede recordarlas indica un trastorno menos grave de la memoria, sobre todo en la etapa de recuperación de la memoria. El componente retrógrado de la amnesia puede valorarse con preguntas relacionadas con sucesos autobiográficos o históricos. El componente anterógrado de los estados amnésicos casi siempre es mucho más notorio que el retrógrado. En casos raros, a veces en relación con epilepsia del lóbulo temporal o encefalitis por herpes

simple, domina el componente retrógrado. Los estados de confusión causados por encefalopatías tóxicas-metabólicas y algunos tipos de daño al lóbulo frontal causan alteraciones secundarias a la memoria, sobre todo a las etapas de codificación y recuperación, incluso en ausencia de lesiones límbicas. Este tipo de deficiencia de la memoria puede diferenciarse del estado amnésico por haber más deficiencias en tareas vinculadas con la atención, que serán descritas más adelante en el apartado de los lóbulos frontales.

ETIOLOGÍA, INCLUIDA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los trastornos neurológicos que dan surgimiento a un estado de amnesia incluyen tumores (del ala del esfenoides, de la zona posterior del cuerpo calloso, el tálamo o el lóbulo temporal interno); infartos (en los territorios de las arterias cerebrales anterior o posterior), traumatismo craneoencefálico, encefalitis por herpes simple, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, encefalitis límbica paraneoplásica y demencias degenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la de Pick. El común denominador de todas esas enfermedades es la presencia de lesiones bilaterales en uno o más componentes de la red límbica. En ocasiones las lesiones unilaterales del lado izquierdo del hipocampo, por sí solas, causan un estado de amnesia, aunque tiende a ser transitorio. De acuerdo a la naturaleza y la distribución del trastorno neurológico de base, la persona puede tener deficiencias de los campos visuales, limitación del movimiento ocular o signos cerebelosos. La enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) y su estado prodrómico conocido como deterioro cognitivo leve (*mild cognitive impairment*, MCI) constituyen las causas más frecuentes de deficiencias progresivas de la memoria. La predilección de la corteza entorrinal y el hipocampo como asiento de degeneración neurofibrilar temprana en la AD, es la causa de la deficiencia inicialmente selectiva de la memoria episódica. Con el paso del tiempo se completa el estado de amnesia, pero por lo común con deficiencias adicionales en las facultades del lenguaje, la atención y las visuoespaciales conforme la degeneración neurofibrilar abarca más áreas neocorticales.

La *amnesia global pasajera* es un síndrome característico que suele surgir a finales de la etapa media de la vida. El paciente muestra desorientación aguda y solicita repetidamente que le contesten quién es él, dónde está y qué hace. La enunciación de palabras se caracteriza por amnesia anterógrada (imposibilidad de retener información nueva) y también retrógrada, en lo que se refiere a hechos relativamente recientes que ocurrieron antes del comienzo. El síndrome por lo común muestra resolución en término de 24 a 48 h, y a él sigue la restauración del periodo afectado por la amnesia retrógrada, aunque persiste la amnesia de hechos que se produjeron durante el ataque amnésico. En alrededor de 20% de los enfermos surgen recidivas. Como causas de la amnesia global pasajera se han propuesto situaciones como migraña, convulsiones del lóbulo temporal y anomalías de riego sanguíneo en el territorio cerebral posterior. La ausencia de otros signos neurológicos a veces culmina en el diagnóstico inexacto de un trastorno psiquiátrico.

RED PREFRONTAL PARA LA FUNCIÓN EJECUTIVA Y EL COMPORTAMIENTO

Los lóbulos frontales se subdividen en componentes motor-premotor, dorsolateral prefrontal, prefrontal medial y orbitofrontal. Los términos *síndrome del lóbulo frontal* y *corteza prefrontal* denotan sólo los tres últimos de los cuatro componentes. Son los segmentos de la corteza cerebral que muestran la máxima expansión filogenética en primates y, en particular, en seres humanos. Las áreas prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal, junto con las estructuras subcorticales con las cuales están interconectadas (la porción cefálica del núcleo caudado y el núcleo dorso-medial del tálamo), en forma colectiva integran una red a gran escala que coordina aspectos extraordinariamente complejos de las funciones cognitivas y el comportamiento de humanos.

La red prefrontal interviene de manera importante en los comportamientos que necesitan la realización de múltiples tareas y la integración del pensamiento con la emoción. Las manifestaciones clínicas más comunes de daño de la red prefrontal asumen la forma de dos síndromes relativamente peculiares. En el *síndrome abúlico frontal*, la persona pierde la iniciativa, la creatividad y la curiosidad, y muestra una blandura, apatía y falta de empatía emocionales generalizadas. En el *síndrome de desinhibición frontal* hay desinhibición social y la persona muestra deficiencias graves del juicio valorativo, de la introspección, la previsión y la capacidad de reglas de conducta mentales. Es extraordinaria la disociación entre la función intelectual intacta y la ausencia absoluta del sentido común más rudimentario. A pesar de que se conservan todas las funciones esenciales de la

memoria, el paciente no puede aprender de la experiencia y continuamente muestra comportamientos inapropiados, sin que al parecer sienta dolor emocional, culpa o arrepentimiento cuando los comportamientos anómalos conducen repetidamente a consecuencias desastrosas. Las deficiencias pueden surgir sólo en situaciones de la vida real cuando la conducta está sometida a mínimo control externo, y tal vez no se manifiesten dentro del entorno estructurado de un consultorio médico. Poner a prueba los juicios valorativos al pedir a los pacientes que indiquen lo que harían si detectar un incendio en una sala de espectáculos o hallaran un sobre con estampillas y dirección en la calle, no aporta muchos datos, debido a que los individuos que contestan tales preguntas juiciosamente en el consultorio pueden actuar en una manera totalmente descabellada en situaciones más complejas de la vida real. Por tal razón, el médico debe estar preparado para hacer el diagnóstico de enfermedad del lóbulo frontal con base solamente en la información de la anamnesis, incluso si el estado psíquico está intacto en la exploración realizada en el consultorio.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La aparición de reflejos de las primeras fases del desarrollo, conocida también como signos de liberación frontal, como sería la prensión con la mano (desencadenada al golpetear la palma) y la succión (incitada al percutir suavemente los labios) se observa principalmente en individuos con grandes lesiones estructurales que se extienden y abarcan los componentes pre-motores de los lóbulos frontales o en el contexto de encefalopatías metabólicas. La gran mayoría de los individuos con lesiones prefrontales y síndromes de comportamiento del lóbulo frontal no muestran tales reflejos.

El daño del lóbulo frontal anula funciones relacionadas con la atención, como serían la memoria de trabajo (la captación pasajera y directa de información); el lapso de concentración, el rastreo y la recuperación de la información almacenada, la inhibición de respuestas inmediatas pero inapropiadas, y la flexibilidad mental. Disminuye el lapso de retención de dígitos (que en circunstancias normales es de siete números hacia adelante y cinco números para atrás), lo que refleja sobre trabajo de memoria; es lenta la numeración de los meses del año en orden inverso (que debería durar menos de 15 s) y disminuye la fluidez para generar palabras que comiencen con las letras a, f o s, que por lo común se emiten dentro de 1 min (en circunstancias normales es de 12 o más por letra), incluso en sujetos no afásicos, lo que indica un daño en la capacidad para buscar y recuperar información de las reservas antiguas. En las tareas de "hacer o abstenerse" (en las que la instrucción es levantar un dedo al escuchar un golpe, pero mantenerlo inmóvil al escuchar dos), el paciente muestra una incapacidad característica para inhibir la respuesta ante el estímulo para "abstenerse". La flexibilidad mental (valorada por la capacidad para cambiar de un criterio a otro en tareas de clasificación o concordancia) es deficiente; la tendencia a la distracción por estímulos irrelevantes está incrementada, y existe una tendencia marcada a la falta de persistencia y perseverancia. La capacidad para abstraer similitudes e interpretar proverbios también está alterada.

Los déficits de atención mencionados anulan el registro ordenado y la recuperación de nueva información, y conducen a déficit *secundario* de la memoria. La diferenciación de los mecanismos nerviosos básicos queda ilustrada por la observación de que los individuos con amnesia profunda que no recuerdan hechos que ocurrieron minutos antes, pueden tener intacta o incluso mayor la capacidad de la memoria de trabajo como lo muestran las pruebas de la memoria de dígitos.

ETIOLOGÍA: TRAUMATISMOS, TUMORES Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

El síndrome abúlico tiende a surgir en casos de daño en la corteza prefrontal dorsolateral o dorsomedial, y el síndrome de desinhibición se vincula con la lesión de la corteza orbitofrontal o ventromedial. Ambos síndromes tienden a surgir casi exclusivamente después de lesiones bilaterales. Las lesiones unilaterales circunscritas a la corteza prefrontal pueden persistir en forma asintomática hasta que el daño abarca el lado contrario; ello explica por qué el accidente cerebrovascular tromboembólico es una causa poco común del síndrome del lóbulo frontal. Entre las situaciones frecuentes para que surjan los síndromes del lóbulo frontal están el traumatismo craneoencefálico, la rotura de aneurismas, la hidrocefalia, tumores (que incluyen metástasis, glioblastoma y meningiomas de la hoz del cerebro o el surco olfatorio) y enfermedades degenerativas focales. Una forma clínica importante de FTLD conocida como la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD) causa un síndrome del lóbulo frontal progresivo que puede comenzar incluso desde el quinto decenio de la vida.

En los pacientes de esa categoría también hay atrofia del lóbulo temporal anterior y del núcleo caudado. Los cambios conductuales van desde apatía hasta robos menores, juego compulsivo, indiscreciones sexuales, notoria falta de sentido común, nuevos comportamientos ritualistas y alteraciones en las preferencias dietéticas, casi siempre con aumento en el gusto por dulces o el apego rígido a alimentos específicos. En muchos pacientes con AD, la degeneración neurofibrilar al final se extiende a la corteza prefrontal y produce componentes del síndrome del lóbulo frontal, pero casi siempre sobre un fondo de alteración grave de la memoria. En raras ocasiones, el síndrome bvFTD surge de manera aislada en el contexto de una forma atípica de patología de AD.

Las lesiones del núcleo caudado o del núcleo dorsomedial del tálamo (componentes subcorticales de la red prefrontal) también pueden causar un síndrome del lóbulo frontal; ésta es una de las explicaciones de por qué los cambios en el estado psíquico que surgen con enfermedades degenerativas de ganglios basales como las enfermedades de Parkinson y de Huntington muestran componentes de un síndrome del lóbulo frontal. Lesiones multifocales bilaterales de los hemisferios cerebrales que de manera individual no tendrían la magnitud suficiente para ocasionar déficits específicos de las funciones cognitivas como afasia e inatención, pueden interferir colectivamente en las funciones de conectividad y, por tanto, de integración (ejecución) de la corteza prefrontal. En consecuencia, el síndrome del lóbulo frontal es el perfil aislado más común de tipo conductual que aparece con diversas enfermedades multifocales bilaterales del cerebro, como la encefalopatía metabólica, la esclerosis múltiple y la hipovitaminosis B₁₂, entre otras. Muchos sujetos con el diagnóstico clínico de síndrome del lóbulo frontal tienden a mostrar lesiones que no afectan a la corteza prefrontal, pero sí a los componentes subcorticales de la red prefrontal o sus conexiones con otras zonas del cerebro. Para no hacer un diagnóstico de "síndrome del lóbulo frontal" en un paciente sin otras manifestaciones de enfermedad de la corteza frontal, es recomendable utilizar el término diagnóstico *síndrome de la red frontal*, en el entendimiento de que las lesiones causales pueden estar en cualquier sitio de tal red de distribución.

La persona con enfermedad del lóbulo frontal plantea al médico posibles dilemas en el diagnóstico diferencial; la abulia y la blandura de carácter pueden ser interpretadas erróneamente como depresión, y la desinhibición, como manía idiopática o exteriorización de vivencias. Se puede retrasar la intervención apropiada mientras se expande un tumor extirpable.

ATENCIÓN DE ENFERMOS CON DÉFICIT DE LA FUNCIÓN CEREBRAL SUPERIOR

El daño cerebral puede causar disociación entre los sentimientos y su expresión, de manera que el paciente que a simple vista parece jocoso aún podría sufrir una depresión subyacente que necesita tratamiento. Si los neurolépticos son indispensables para controlar la agitación, son preferibles los neurolépticos atípicos porque tienen menos efectos colaterales extrapiramidales. Para el tratamiento con neurolépticos en ancianos con demencia es necesario sopesar los beneficios potenciales contra los posibles efectos colaterales graves.

Es frecuente la mejoría espontánea de las deficiencias cognitivas debidas a lesiones neurológicas agudas. Es más rápida durante las primeras semanas, pero puede continuar hasta por dos años, sobre todo en personas jóvenes con lesiones cerebrales únicas. Algunas de las deficiencias iniciales parecen deberse a la disfunción remota (diasquisis) en partes del cerebro interconectadas con el sitio de la lesión inicial. Es probable que la mejoría en estos pacientes refleje, al menos en parte, la normalización de la función remota. Otros mecanismos posibles son la reorganización compensatoria de las neuronas sobrevivientes adyacentes a la lesión o el uso funcional de estructuras homólogas, como la circunlocución temporal superior derecha con recuperación de la afasia de Wernicke. Los procedimientos de rehabilitación cognitiva se han usado en el tratamiento de las deficiencias corticales superiores. Existen pocos estudios controlados, pero algunos muestran un beneficio de la rehabilitación para la recuperación de la negligencia hemiespacial y la afasia. Es difícil determinar la competencia para conducir, sobre todo en las etapas tempranas de enfermedades causantes de demencia. El diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa no es suficiente en sí mismo para pedir al paciente que no conduzca más. Una prueba de manejo en caminos vecinales y los reportes de los familiares ayudan a tomar las decisiones oportunas sobre esta actividad tan importante.

Algunos de los déficits descritos en este capítulo son tan complejos que pueden desconcertar al paciente, sus parientes y también al médico. Es indispensable practicar una valoración clínica sistemática para definir su na-

turalidad y explicarlos en términos sencillos al paciente y a su familia. Para hacer una valoración clara de los pacientes con daño en la corteza cerebral es necesario comprender los principios que vinculan las redes neurales con las funciones cerebrales superiores en la salud y la enfermedad.

37e Afasia progresiva primaria, pérdida de la memoria y otros trastornos cerebrales focales

Maria Luisa Gorno-Temponi, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El lenguaje y la memoria son funciones humanas esenciales. Para el médico con experiencia, el reconocimiento de los diferentes tipos de lenguaje y trastornos de la memoria a menudo proporciona indicios esenciales para la ubicación anatómica y diagnóstico de los trastornos neurológicos. Este video ilustra los trastornos clásicos del lenguaje (incluida la afasia), memoria (amnesia) y otros trastornos cognitivos que a menudo se encuentran en la práctica clínica.

38 Trastornos del sueño

Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper

La alteración del sueño está entre las quejas de salud más frecuentes que reciben los médicos. Más de 50% de los adultos de Estados Unidos experimenta cuando menos un trastorno del sueño intermitente y sólo 30% indica que obtiene la cantidad suficiente de sueño. El *Institute of Medicine* calculó que 50 a 70 millones de estadounidenses sufre algún trastorno crónico del sueño y la vigilia, lo que puede afectar el funcionamiento diurno, así como la salud física y mental. En los últimos 20 años, el campo de la medicina del sueño ha surgido como una especialidad distintiva en respuesta al impacto de los trastornos del sueño y la falta de sueño en la salud general.

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

Si tiene la oportunidad, la mayoría de los adultos jóvenes dormirá 7 a 8 h por noche, aunque el horario, duración y estructura interna del sueño varían entre los individuos. En Estados Unidos, los adultos suelen tener un episodio de sueño consolidado cada noche, aunque en algunas culturas el sueño se divide en una siesta a media tarde y un lapso más corto de sueño nocturno. Este patrón cambia de manera considerable a lo largo de la vida, ya que los lactantes y niños pequeños duermen mucho más que los ancianos.

Las etapas del sueño humano se definen con base en los patrones característicos en el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG), registro de la actividad del movimiento ocular) y el electromiograma (EMG) superficial registrado en el mentón, cuello y piernas. El registro continuo de estos parámetros electrofisiológicos para definir el sueño y la vigilia se denomina *polisomnografía*.

Los perfiles polisomnográficos definen dos estados básicos del sueño: 1) sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y 2) sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM, *non-rapid eye movement*). El sueño NREM se subdivide en tres etapas: N1, N2 y N3, caracterizadas por un umbral ascendente del despertar y enlentecimiento del

EEG cortical. El sueño REM se caracteriza por un EEG de baja amplitud y frecuencia mixta, similar a la etapa N1 del sueño NREM. El EOG muestra episodios de movimientos oculares rápidos similares a los observados durante la vigilia con los ojos abiertos. La actividad EMG está ausente en casi todos los músculos esqueléticos, reflejo de la atonía muscular mediada por el tallo encefálico, que es característica del sueño REM.

ORGANIZACIÓN DEL SUEÑO HUMANO

El sueño nocturno normal en los adultos muestra una organización consistente noche a noche (fig. 38-1). Después del inicio del sueño, éste casi siempre progresa por las etapas N1 a N3 del sueño NREM en 45 a 60 min. La etapa N3 del sueño NREM (también llamada sueño de ondas lentas) predomina durante el primer tercio de la noche y comprende 15 a 25% del tiempo total de sueño nocturno en los adultos jóvenes. La privación del sueño aumenta la rapidez del inicio del sueño, así como la intensidad y cantidad de sueño de ondas lentas.

El primer episodio de sueño REM casi siempre ocurre en la segunda hora de sueño. El sueño NREM y REM se alternan durante la noche, con un periodo promedio de 90 a 110 min (el ciclo de sueño “ultradiano”). En total, en el adulto joven sano, el sueño REM constituye 20 a 25% del tiempo total de sueño y las etapas N1 y N2 del sueño NREM constituyen 50 por ciento.

La edad tiene un impacto profundo en la organización del estado del sueño (fig. 38-1). El sueño N3 es más intenso y prominente durante la infancia, disminuye con la pubertad y durante las segunda y tercera décadas de vida. El sueño N3 disminuye durante la edad adulta hasta el punto en que puede estar ausente en los ancianos. El sueño NREM restante se vuelve más fragmentado, con despertares mucho más frecuentes del sueño NREM. Es el aumento en la frecuencia de los despertares y no la menor capacidad para dormirse de nuevo lo que explica el aumento del despertar durante el episodio de sueño en los ancianos. Aunque el sueño REM puede representar 50% del tiempo total de sueño en la lactancia, el porcentaje disminuye de manera aguda en el primer año de edad conforme se desarrolla el ciclo maduro de sueño REM-NREM, a partir de lo cual el sueño REM ocupa cerca de 25% del total del tiempo de sueño.

La privación de sueño afecta el desempeño cognitivo, sobre todo en pruebas que requieren vigilancia constante. Un hecho paradójico es que los ancianos son menos vulnerables a la alteración en el desempeño neuroconductual causada por la privación aguda de sueño que los adultos jóvenes, mantienen su tiempo de reacción y la vigilancia sostenida con menos lapsos de inatención. Sin embargo, para los ancianos es más difícil obtener un sueño reparador después de permanecer despiertos toda la noche, ya que su capacidad para dormir durante el día disminuye con la edad.

Después de la privación del sueño, el sueño NREM casi siempre se recupera primero, seguido por el sueño REM. Sin embargo, como el sueño REM tiende a ser más prominente en la segunda mitad de la noche, la interrupción del sueño (p. ej., por el reloj despertador) causa privación selectiva de sueño REM. Esto podría aumentar la presión del sueño REM hasta el punto en que el primer episodio REM ocurre mucho más temprano

durante el sueño nocturno. Como varios trastornos (véase más adelante) también causan fragmentación del sueño, es importante que el paciente tenga una oportunidad suficiente para dormir (al menos 8 h por noche) durante varias noches antes de realizar un polisomnograma diagnóstico.

Cada vez hay más evidencia de que la deficiencia de sueño puede causar intolerancia a la glucosa y contribuir al desarrollo de la diabetes, obesidad y síndrome metabólico, además de alterar respuestas inmunitarias, acelerar la aterosclerosis y aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca y apoplejía. Por tales razones, el *Institute of Medicine* declaró la deficiencia y los trastornos del sueño como un “problema de salud pública no resuelto”.

LA VIGILIA Y EL SUEÑO ESTÁN REGULADOS POR CIRCUITOS CEREBRALES

La expresión del sueño y la vigilia están controlados por dos sistemas neurales principales. El sistema activador ascendente, ilustrado en verde en la figura 38-2, consiste en cúmulos de células nerviosas que se extienden desde la parte superior de la protuberancia hasta el hipotálamo, y el prosencéfalo basal el cual activa la corteza cerebral, tálamo (necesario para relevar la información sensorial a la corteza) y otras regiones del prosencéfalo. Las neuronas activadoras ascendentes usan monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina), glutamato o acetilcolina como neurotransmisores para activar sus neuronas efectoras. Otras neuronas que favorecen el despertar en el hipotálamo usan el neurotransmisor peptídico orexina (también conocida como hipocretina, mostrada en azul) para reforzar la actividad en otros grupos celulares activadores.

El daño al sistema activador al nivel de la protuberancia rostral y el mesencéfalo inferior causa coma, lo que indica que la influencia activadora ascendente desde este nivel es crítica para mantener la vigilia. El daño a la rama hipotalámica del sistema activador causa somnolencia profunda, pero casi nunca coma. La pérdida específica de las neuronas productoras de orexina genera el trastorno del sueño narcolepsia (véase más adelante).

El sistema activador se bloquea durante el sueño por señales inhibitorias de grupos celulares del sistema promotor del sueño, mostrado en rojo en la figura 38-2. Estas neuronas del área preóptica, hipotálamo lateral y protuberancia utilizan ácido γ -aminobutírico (GABA) para inhibir el sistema activador. Muchas neuronas promotoras del sueño se inhiben por señales del sistema activador. Esta inhibición mutua entre los sistemas que inducen el despertar y el sueño forman un circuito neural semejante a lo que los ingenieros llaman un “interruptor basculante”. Un interruptor de este tipo tiende a producir cambios rápidos entre los estados encendido (vigilia) y apagado (sueño), al tiempo que evitan los estados intermedios. Las transiciones relativamente rápidas entre los estados de vigilia y sueño, como se observa en el EEG de los humanos y animales, son consistentes con este modelo.

Las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral, uno de los sitios clave para inducir el sueño, se pierden durante el envejecimiento humano normal, lo que se relaciona con la capacidad para mantener el sueño (fragmentación del sueño). Las neuronas preópticas ventrolaterales también se lesionan en la enfermedad de Alzheimer, lo que podría explicar en parte la mala calidad del sueño en estos pacientes.

Las transiciones entre el sueño NREM y REM parecen controlarse con un interruptor similar en el tronco encefálico. Se identificaron neuronas gabaérgicas que “apagan” el sueño REM (REM-Off) en la parte inferior del mesencéfalo que inhiben a las neuronas activadoras del sueño REM (REM-On) en la parte superior de la protuberancia. El grupo REM-On contiene neuronas gabaérgicas que inhiben al grupo REM-Off (lo que satisface las condiciones de un interruptor basculante de REM), así como a las neuronas glutaminérgicas con proyecciones extensas en el sistema nervioso central (SNC) para producir los fenómenos clave relacionados con el sueño REM. Las neuronas REM-On que se proyectan al bulbo y la médula espinal activan las interneuronas inhibitorias (que contienen GABA y glicina), que a su vez hiperpolarizan a las neuronas motoras, lo que causa la atonía del sueño REM. Es probable que las neuronas REM-On que se proyectan al prosencéfalo sean importantes para generar los sueños.

El interruptor de sueño REM recibe señales colinérgicas, que favorecen las transiciones al sueño REM, y señales monoaminérgicas (noradrenalina y serotonina) que previenen el sueño REM. Como resultado, los fármacos que aumentan el tono de las monoaminas (p. ej., inhibi-

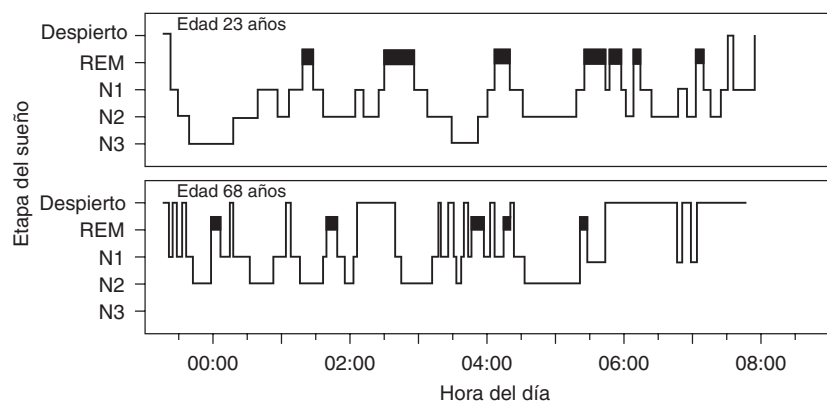


FIGURA 38-1. Estructura de la vigilia-sueño. Etapas alternadas de vigilia, las tres etapas del sueño NREM (N1-N3) y sueño REM (barras oscuras) durante la noche en un varón joven y un anciano representativos. Las características del sueño en las personas de edad avanzada incluyen reducción de sueño N3 de ondas lentas, despertares frecuentes espontáneos, inicio temprano del sueño y despertar temprano por la mañana. NREM, sin movimientos oculares rápidos; REM, movimientos oculares rápidos. (Tomado de *Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital*.)

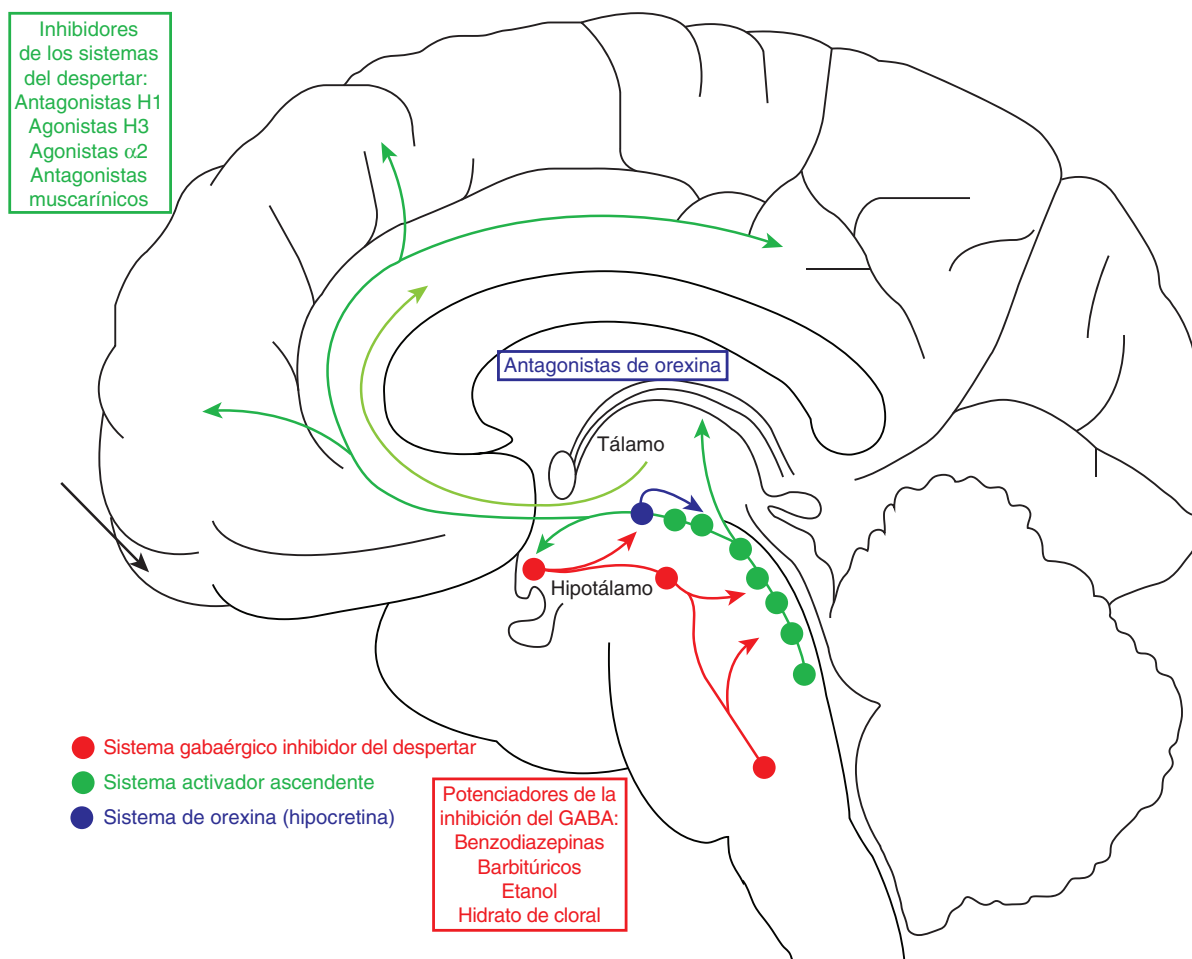


FIGURA 38-2. Relación de fármacos para insomnio con los sistemas de sueño-vigilia. El sistema activador del cerebro (**verde**) incluye neuronas monoaminérgicas, glutaminérgicas y colinérgicas en el tronco encefálico que activan neuronas en el hipotálamo, tálamo, prosencéfalo basal y corteza cerebral. Las neuronas productoras de orexina (**azul**) en el hipotálamo, que se pierden en la narcolepsia, refuerzan y estabilizan el despertar al activar otros componentes del sistema activador. El sistema inductor del sueño (**rojo**) consiste en neuronas gabaérgicas en el área preóptica, hipotálamo lateral y tronco encefálico que inhiben los componentes del sistema del despertar, lo que permite que ocurra el sueño. Los fármacos usados para tratar el insomnio incluyen los que bloquean los efectos de los neurotransmisores del sistema del despertar (**verde** y **azul**), y los que intensifican los efectos del ácido γ -aminobutírico (GABA) producido por el sueño (**rojo**).

dores de la recaptación de serotonina o noradrenalina) tienden a reducir la cantidad de sueño REM. El daño a las neuronas que inducen atonía del sueño REM puede causar trastorno conductual en el mismo, una alteración en la que los pacientes actúan sus sueños (véase más adelante).

LOS CICLOS DE SUEÑO-VIGILIA ESTÁN IMPULSADOS POR SEÑALES HOMEOSTÁTICAS, ALOSTÁTICAS Y CIRCADIANAS

El aumento gradual en el impulso para dormir durante la vigilia prolongada, seguido de sueño de ondas lentas más profundo y episodios de sueño prolongados, demuestra que existe un mecanismo *homeostático* que regula el sueño. La neuroquímica de la homeostasis del sueño sólo se comprende en parte, pero con la vigilia prolongada, la concentración de adenosina se eleva en algunas partes del cerebro. Es factible que la adenosina actúe a través de los receptores A1 para inhibir de manera directa muchas regiones cerebrales que inducen el despertar. Además, la adenosina favorece el sueño mediante los receptores A2a; la inhibición de estos receptores con la cafeína es una de las principales formas en que las personas combaten la somnolencia. Otros factores humorales, como la prostaglandina D₂, también se han implicado en este proceso. Tanto la adenosina como la prostaglandina D₂ activan las neuronas promotoras del sueño en el núcleo preóptico ventrolateral.

La *alostasis* es la respuesta fisiológica ante una amenaza que no puede enfrentarse con mecanismos homeostáticos (p. ej., la presencia de peligro físico o amenaza psicológica). Estas respuestas al estrés pueden tener un impacto grave en la necesidad y capacidad para el sueño. Por ejemplo, el insomnio es muy frecuente en pacientes con ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. El insomnio causado por estrés es aún más frecuente, afecta a la mayoría de las personas en algún momento de su vida. Las imágenes

de la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) de algunos pacientes con insomnio crónico muestran activación excesiva de los componentes del sistema activador ascendente y de sus destinos en el sistema límbico en el prosencéfalo (p. ej., corteza del cíngulo y amígdalas). Las áreas límbicas no sólo son el destino del sistema activador, también emiten señales estimulantes de regreso al sistema activador, lo que contribuye a un círculo vicioso de ansiedad sobre la vigilia que dificulta más el sueño. Las estrategias para tratar el insomnio se basan en fármacos que inhiben la señal del sistema activador ascendente (verde y azul en la fig. 38-2) o que potencian las señales del sistema promotor del sueño (rojo en la fig. 38-2). Sin embargo, las estrategias conductuales (terapia cognitiva conductual e higiene del sueño) que pueden reducir la actividad límbica en el prosencéfalo a la hora de acostarse a menudo tienen tanto más éxito.

El sueño también está regulado por una potente señal de programación *circadiana*, favorecida por los núcleos supraquiasmáticos (SCN, *suprachiasmatic nuclei*) del hipotálamo, como se describe más adelante. Los SCN emiten señales a sitios clave en el hipotálamo que imponen ritmos de 24 h a una amplia variedad de comportamientos y sistemas corporales, incluido el ciclo sueño-vigilia.

FISIOLOGÍA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

El ciclo sueño-vigilia es el más evidente de muchos ritmos de 24 h en los humanos. También hay marcadas variaciones diarias en las funciones endocrina, termorreguladora, cardíaca, pulmonar, renal, inmunitaria, gastrointestinal y neuroconductual. En el plano molecular, el ritmo circadiano endógeno se mantiene mediante ciclos de retroalimentación autosustentables de transcripción y traducción. Al evaluar los ritmos diarios en los

humanos, es importante distinguir entre los componentes diurnos que se inducen de manera pasiva por los cambios ambientales o conductuales (p. ej., el aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca que ocurre al asumir la posición vertical) y los ritmos circadianos que son resultado de un proceso oscilatorio endógeno activo (p. ej., variaciones circadianas en la secreción suprarrenal de cortisol y pineal de melatonina que persisten en distintas condiciones ambientales y conductuales).

Aunque ahora se reconoce que la mayoría de las células del cuerpo tienen relojes circadianos que regulan distintos procesos fisiológicos, casi todos estos relojes dispares son incapaces de mantener la sincronía entre sí que se requiere para producir ritmos útiles de 24 h alineados con el ciclo exterior de luz-oscuridad. Las neuronas de los SCN están interconectadas entre sí de tal manera que producen un ritmo sincrónico casi de 24 h de actividad neural que luego se transmite al resto del cuerpo. La destrucción bilateral de los SCN produce la pérdida de la mayoría de los ritmos circadianos endógenos, incluido el comportamiento de sueño-vigilia y los ritmos de los sistemas endocrino y metabólico. El periodo de este oscilador neural endógeno determinado por los genes promedia alrededor de 24.15 h en seres humanos y en condiciones normales, está sincronizado con el periodo de 24 h del ciclo ambiental de luz-oscuridad mediante las señales directas de las células ganglionares de la retina fotosensibles hacia el SCN. Los humanos tienen una extrema sensibilidad a los efectos de reajuste de la luz, en particular a las longitudes de onda más cortas (~460-500 nm) del espectro visible. Las pequeñas diferencias en el periodo circadiano contribuyen a las variaciones en la preferencia diurna en los adultos jóvenes (con el periodo circadiano más corto en los que suelen acostarse a dormir y despertar temprano, en comparación con los que por lo general se acuestan y despiertan más tarde), en tanto es posible que los cambios en la regulación homeostática del sueño expliquen la tendencia a dormir y despertar más temprano que se observa con el envejecimiento.

El horario y la estructura interna del sueño están relacionados con las señales del marcapasos circadiano endógeno. Un hecho paradójico es que el ritmo circadiano endógeno para la propensión a despertar alcanza su nivel máximo justo antes de la hora habitual de acostarse a dormir, mientras que la de la propensión al sueño alcanza su punto máximo cerca de la hora habitual para despertar. Por tanto, estos ritmos están programados para oponerse al aumento en la tendencia al sueño durante la vigilia diurna usual y al declive en la propensión al sueño durante el episodio de sueño habitual, respectivamente. Por tanto, la alineación alterada del marcapasos circadiano con el ciclo deseado de vigilia y sueño puede causar insomnio, disminución del estado de alerta y alteración del desempeño, evidentes en los trabajadores del turno nocturno y los viajeros en aerolíneas.

CORRELACIONES CONDUCTUALES Y FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS Y ETAPAS DEL SUEÑO

La estadificación polisomnográfica del sueño se relaciona con cambios conductuales durante los estados y etapas específicos. Durante el estado de transición (etapa N1) entre la vigilia y el sueño más profundo, las personas pueden responder a señales auditivas o visuales débiles. La formación de recuerdos de corto plazo se inhibe al inicio de la etapa N1 del sueño NREM, lo que podría explicar por qué los individuos que se despiertan de esta etapa transicional a menudo carecen de conciencia de la situación. Después de la privación del sueño, estas transiciones pueden invadir la vigilia conductual a pesar de los intentos por mantenerse despierto todo el tiempo (véase "Trastorno por cambio de turno laboral", más adelante).

Los despertares del sueño REM se relacionan con recuerdos de imágenes vívidas del sueño en más de 80% de las ocasiones, sobre todo a horas avanzadas de la noche. También pueden referirse imágenes después de interrumpir el sueño NREM. Ciertos trastornos ocurren durante etapas específicas del sueño y se describen más adelante en la sección "Parasomnias". Estos trastornos incluyen sonambulismo, terrores nocturnos y enuresis (micción involuntaria), que son más frecuentes en niños durante el sueño NREM (N3), y el trastorno conductual del sueño REM, que ocurre sobre todo en varones de edad avanzada que no mantienen la atonía completa durante el sueño REM y a menudo hablan, se mueven violentamente e incluso actúan sueños completos.

El sueño influye en todos los sistemas fisiológicos principales. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca disminuyen durante el sueño NREM, en particular durante la etapa N3. Durante el sueño REM, los episodios de movimientos oculares se acompañan de variaciones amplias en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca mediadas por el sistema nervioso autónomo. Pueden presentarse arritmias cardíacas de manera selectiva durante el sueño REM. La función respiratoria también cambia. En comparación con la vigilia relajada, la frecuencia respiratoria se vuelve

más lenta, pero regular, durante el sueño NREM (sobre todo la etapa N3), y se vuelve irregular con episodios de movimientos oculares durante el sueño REM. Los descensos en la ventilación por minuto durante el sueño NREM son desproporcionados al descenso en la tasa metabólica, lo que eleva un poco la PCO_2 .

La función endocrina también varía con el sueño. El sueño N3 se relaciona con secreción de hormona del crecimiento en varones, mientras que el sueño en general se acompaña de un aumento en la secreción de prolactina, tanto en varones como en mujeres. El sueño tiene un efecto complejo en la secreción de hormona luteinizante (LH): durante la pubertad se acompaña de aumento en la secreción de LH, pero después de la pubertad, el sueño inhibe la secreción de LH en la mujer durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual. El inicio del sueño (y parece que del sueño N3) se relaciona con inhibición de la hormona estimulante de la tiroides y del eje hormona adrenocorticotrópica-cortisol, efecto que se superpone a los ritmos circadianos prominentes de los dos sistemas.

La hormona pineal melatonina se secreta sobre todo durante la noche, tanto en especies diurnas como en aquellas con actividad nocturna, lo que refleja la modulación directa de la actividad pineal mediante una vía neural circular que vincula los SCN con el sistema nervioso simpático, el cual inerva la glándula pineal. No es necesario el sueño para la secreción de melatonina, pero ésta se inhibe por la luz ambiental, un efecto mediado por la conexión neural entre la retina y la glándula pineal a través de los SCN. El sueño es más eficiente cuando coincide con la secreción endógena de melatonina. La administración de melatonina exógena puede acelerar el inicio del sueño y aumentar la eficiencia del mismo, si se administra en un momento en que la concentración de melatonina endógena es baja, como en la tarde o noche, o a la hora que se desea acostarse a dormir en los pacientes con trastorno por fase tardía del sueño y vigilia, pero no aumenta la eficiencia del sueño si se administra cuando la concentración de melatonina endógena es alta. Esto podría explicar por qué esta hormona a menudo es inefectiva en el tratamiento de pacientes con insomnio primario.

El sueño se acompaña de alteraciones en la función termorreguladora. El sueño NREM se relaciona con un aumento en los disparos de las neuronas que responden al calor en el área preóptica y con un descenso en la temperatura corporal; en cambio, se ha observado que el calentamiento cutáneo sin aumento de la temperatura corporal central aumenta el sueño NREM. Durante el sueño REM disminuye la capacidad de respuesta termorreguladora.

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

ESTUDIO DEL PACIENTE Trastornos del sueño

Es posible que los pacientes busquen atención médica por: 1) somnolencia o cansancio durante el día; 2) dificultad para iniciar o mantener el sueño por la noche (insomnio), o 3) comportamientos inusuales durante el sueño (parasomnias).

Es indispensable la anamnesis cuidadosa. En particular, son importantes la duración, gravedad y consistencia de los síntomas, junto con la estimación del paciente sobre las consecuencias del trastorno del sueño o la duración de la vigilia. Con frecuencia es útil la información del compañero de cama o un familiar pues algunos pacientes no están conscientes de síntomas como ronquidos intensos, o quizá menosprecien la intensidad de síntomas como el quedarse dormido en el trabajo o mientras conducen. Los médicos deben preguntar sobre los horarios típicos en los que el paciente se acuesta, se queda dormido y despierta; si despierta durante la noche; si se siente descansado por la mañana, y si toma siestas durante el día. Con base en la queja principal, a veces es conveniente preguntar sobre ronquidos, apneas atestiguadas, sensaciones de inquietud en las piernas, movimientos durante el sueño, depresión, ansiedad y comportamientos alrededor del episodio de sueño. La exploración física puede aportar evidencia de una vía respiratoria estrecha, amígdalas grandes o algún trastorno neurológico o médico que contribuya a la molestia principal.

Es importante recordar que, raras veces, las convulsiones ocurren sólo durante el sueño y simulan un trastorno primario del mismo; estas convulsiones relacionadas con el sueño casi siempre se presentan durante episodios de sueño NREM y toman la forma de movimientos tonicoclónicos generalizados (a veces con incontinencia urinaria o mordedura de la lengua) o movimientos estereotipados en la epilepsia parcial compleja (cap. 445).

A menudo resulta útil que el paciente complete una bitácora diaria del sueño por una o dos semanas para definir el horario y cantidad de sueño. Cuando es relevante, la bitácora también puede incluir información sobre el nivel de alerta, horarios de trabajo y consumo de drogas y alcohol, incluidos cafeína e hipnóticos.

La polisomnografía es necesaria para el diagnóstico de varios trastornos, como la apnea durante el sueño, narcolepsia y trastorno por movimiento periódico de extremidades. Un polisomnograma convencional realizado en un laboratorio del sueño permite medir las etapas del sueño, esfuerzo respiratorio y flujo respiratorio, saturación de oxígeno, movimientos de las extremidades, ritmo cardíaco y parámetros adicionales. La prueba de sueño en casa casi siempre se enfoca sólo en mediciones respiratorias y es útil en pacientes con una probabilidad moderada a alta de diagnóstico de apnea obstructiva del sueño. La prueba múltiple de latencia del sueño (MSLT, *multiple sleep latency test*) mide la propensión de un paciente a dormir durante el día y puede aportar evidencia crucial para el diagnóstico de narcolepsia y algunas otras causas de somnolencia. El mantenimiento de la prueba de vigilia se usa para medir la capacidad del paciente para mantener el estado despierto durante el día y puede proporcionar evidencia importante a fin de valorar la eficacia del tratamiento para mejorar la somnolencia en trastornos como la narcolepsia y la apnea obstructiva del sueño.

VALORACIÓN DE LA SOMNOLENCIA DIURNA

Hasta 25% de la población adulta tiene somnolencia diurna persistente que afecta su capacidad para tener un desempeño óptimo en la escuela, el trabajo, al conducir y en otras condiciones que requieren el estado de alerta. Los estudiantes somnolientos a menudo tienen dificultades para mantenerse despiertos y atentos. Más de la mitad de los estadounidenses se ha quedado dormido mientras conduce. Se calcula que cada año, 1.2 millones de accidentes automovilísticos se debe a conductores somnolientos, y causan cerca de 20% de todas las lesiones graves y muertes por estos incidentes. No es necesario que la persona se quede dormida para tener un accidente, ya que la falta de atención y las respuestas lentas de los conductores somnolientos son un factor contribuyente sustancial. El tiempo de reacción se afecta igual con la falta de sueño por 24 h que con una concentración sanguínea de alcohol de 0.10 g/100 mL.

La identificación y cuantificación de la somnolencia puede ser difícil. Primero, es posible que los pacientes se describan a sí mismos como “somnolientos”, “fatigados” o “cansados”, y el significado de estos términos a veces difiere de un paciente a otro. Para fines clínicos, es mejor usar el término “somnolencia” para describir la propensión a quedarse dormido, mientras que es mejor usar “fatiga” para describir una sensación de baja energía física o mental, pero sin tendencia a quedarse dormido en realidad. Por lo general, la somnolencia es más evidente cuando el sujeto se encuentra inmóvil, mientras que la fatiga puede interferir con las actividades. Por lo general, la somnolencia ocurre con trastornos que reducen la calidad o cantidad del sueño, o que interfieren con los mecanismos neuro-

les del despertar, mientras que la fatiga es más frecuente en trastornos inflamatorios como el cáncer, esclerosis múltiple (cap. 458), fibromialgia (cap. 396), síndrome de fatiga crónica (cap. 464e) o deficiencias endocrinas como el hipotiroidismo (cap. 405) o enfermedad de Addison (cap. 406). Segundo, la somnolencia puede afectar el criterio de manera análoga al etanol, de modo que los pacientes pueden tener poca conciencia sobre el trastorno y prolongan su trastorno funcional. Por último, es posible que los pacientes se rehúsen a admitir que la somnolencia representa un problema porque no están familiarizados con la sensación de la alerta total y porque a veces la somnolencia se juzga de manera peyorativa como reflejo de escasa motivación o malos hábitos de sueño.

El cuadro 38-1 muestra la valoración diagnóstica y terapéutica del paciente con somnolencia diurna excesiva.

Para establecer la extensión e impacto de la somnolencia en la función diurna, se pregunta al paciente sobre la incidencia de episodios de sueño durante las horas de vigilia normales, ya sean intencionales o no. Las áreas específicas que deben valorarse incluyen la presencia de episodios de sueño inadvertidos mientras el paciente conduce o en otras situaciones relacionadas con la seguridad, somnolencia en el trabajo o la escuela (y la relación de la somnolencia con el desempeño laboral o escolar) y el efecto de la somnolencia en la vida social y familiar. Los cuestionarios estandarizados, como la *Epworth Sleepiness Scale*, se usan a menudo en la clínica para cuantificar la somnolencia.

El obtener un antecedente de somnolencia diurna casi siempre es suficiente, pero a veces es necesaria una cuantificación objetiva. La MSLT mide la propensión de un paciente a dormirse en condiciones tranquilas. La prueba se realiza después de un polisomnograma nocturno para establecer si el paciente tiene una cantidad suficiente de sueño nocturno de buena calidad. La MSLT consiste en cinco oportunidades de siestas de 20 min cada 2 h durante el día. Se instruye al paciente para que intente dormir y los criterios de valoración principales son la latencia promedio hasta el sueño y la presencia de sueño REM durante las siestas. Una latencia promedio <8 min hasta el sueño en las siestas se considera evidencia objetiva de somnolencia diurna excesiva. En condiciones normales, el sueño REM sólo ocurre durante el sueño nocturno y la presencia de sueño REM en dos o más de las siestas en la MSLT respalda el diagnóstico de narcolepsia.

Por la seguridad del individuo y del público general, los médicos tienen la responsabilidad de ayudar a controlar los problemas referentes a la conducción de vehículos por parte de pacientes con somnolencia. Los requerimientos legales de reporte varían de un estado a otro, pero como mínimo los médicos deben informar a los pacientes somnolientos sobre su riesgo elevado de sufrir un accidente y recomendarles que no conduzcan hasta que la somnolencia se haya tratado de forma eficaz. Esta discusión es muy importante para los choferes profesionales y debe documentarse en el expediente médico.

SUEÑO INSUFICIENTE

El sueño insuficiente es quizá la causa más frecuente de somnolencia diurna excesiva. El adulto promedio necesita 7.5 a 8 h de sueño, pero durante

CUADRO 38-1 Valoración del paciente con somnolencia diurna excesiva

Datos de la anamnesis y la exploración física	Valoración diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Dificultad para despertar en la mañana, sueño de rebote los fines de semana y las vacaciones, con mejoría de la somnolencia	Bitácora de sueño	Sueño insuficiente	Educación sobre el sueño y modificación conductual para aumentar la cantidad de sueño
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía	Apnea obstructiva durante el sueño (cap. 319)	Presión positiva continua en la vía respiratoria, cirugía de vía respiratoria superior (p. ej., uvulopalatofaringoplastia), dispositivo dental, pérdida de peso
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis en el sueño	Polisomnografía y prueba de latencia múltiple al sueño	Narcolepsia	Estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato), antidepresivos supresores del sueño REM (p. ej., venlafaxina), oxibato de sodio
Piernas inquietas, movimientos de pateo durante el sueño	Valoración para detectar trastornos médicos predisponentes (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Síndrome de piernas inquietas con o sin movimientos periódicos de las extremidades	Tratamiento de trastornos predisponentes (p. ej., pramipexol, ropinirol)
Fármacos sedantes, abstinencia de estimulantes, traumatismo cefálico, inflamación sistémica, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, hipotiroidismo, encefalopatía	Anamnesis y exploración física minuciosas, incluido examen neurológico detallado	Somnolencia por un fármaco o trastorno médico	Cambio de fármacos, tratar el trastorno subyacente, considerar los estimulantes

los días hábiles, el adulto estadounidense promedio sólo duerme 6.75 h. Sólo 30% de la población adulta de Estados Unidos refiere que obtiene sueño suficiente siempre. El sueño insuficiente es muy frecuente entre los trabajadores con cambio de turno, personas que tienen múltiples empleos y las de grupos socioeconómicos bajos. La mayoría de los adolescentes necesita ≥ 9 h de sueño, pero muchos no duermen suficiente por el retraso de la fase circadiana o por presiones sociales para permanecer despierto hasta tarde, aunado a los horarios escolares que inician temprano. La exposición lumínica muy tarde en la noche, el uso del televisor, los videojuegos, las redes sociales, el envío de mensajes de texto y el uso de teléfonos inteligentes a menudo retrasan la hora de acostarse a pesar de la necesidad de despertar temprano a una hora fija para ir al trabajo o la escuela. Como es usual con cualquier trastorno que causa somnolencia, las personas con insuficiencia crónica de sueño pueden tener falta de atención, irritabilidad, falta de motivación y depresión, además de dificultades en la escuela, trabajo y para conducir. La cantidad óptima de sueño varía entre las personas y es conveniente preguntarle al paciente cuánto tiempo duerme durante las vacaciones tranquilas, cuando puede dormir sin restricciones. Quizá algunos pacientes piensen que la cantidad limitada de sueño es normal o ventajosa, y no aprecian su necesidad biológica de dormir más, sobre todo si el café y otros estimulantes ocultan la somnolencia. Una bitácora del sueño por dos semanas que documente el tiempo de sueño y el nivel de alerta diario ayuda al diagnóstico y proporciona una retroalimentación útil al paciente. La prolongación del sueño hasta obtener la cantidad óptima con regularidad puede resolver la somnolencia y otros síntomas. Como con cualquier cambio en el estilo de vida, la prolongación del sueño requiere compromiso y ajustes, pero las mejorías en el estado de alerta diurno hacen que el cambio valga la pena.

SÍNDROMES DE APNEA DURANTE EL SUEÑO

La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa frecuente y grave de somnolencia excesiva durante el día, además de trastornar el sueño nocturno. Al menos 24% de los varones de edad madura y 9% de las mujeres de esa edad en Estados Unidos tienen una reducción o cese de la respiración docenas de veces o más cada noche mientras duermen; 9% de los varones y 4% de las mujeres tienen más de 100 episodios por noche; éstos pueden ser resultado de oclusión de la vía respiratoria (*apnea obstructiva durante el sueño*), ausencia de esfuerzo respiratorio (*apnea central durante el sueño*) o una combinación de ambos factores (*apnea mixta durante el sueño*). La falta de detección y tratamiento adecuado de estos trastornos puede causar deterioro del estado de alerta diurno, accidentes automovilísticos relacionados con sueño, depresión, hipertensión, infarto miocárdico, diabetes, apoplejía y aumento de la mortalidad. La apnea durante el sueño es frecuente en varones con sobrepeso y en ancianos, y se calcula que en la mayoría de ellos no se establece el diagnóstico. Esto es desafortunado porque existen varios tratamientos efectivos. Véase el capítulo 319, que presenta una revisión integral del diagnóstico y tratamiento de pacientes con apnea durante el sueño.

NARCOLEPSIA

La narcolepsia se caracteriza por dificultad para mantener el estado de alerta, regulación anormal del sueño REM y sueño nocturno alterado. Todos los pacientes con narcolepsia tienen somnolencia diurna excesiva, que a menudo es intensa, aunque en algunos es leve. En cambio, las personas que tienen sueño alterado (p. ej., apnea durante el sueño), las que padecen narcolepsia casi siempre se sienten descansadas al despertar y luego se sienten cansadas gran parte del día. Además, a menudo tienen síntomas relacionados con la intrusión de las características del sueño REM. El sueño REM se caracteriza por los sueños y parálisis muscular, y aquellos individuos con narcolepsia pueden tener: 1) debilidad muscular súbita sin pérdida de la conciencia, casi siempre desencadenada por las emociones intensas (catalepsia, video 38-1); 2) alucinaciones semejantes a sueños al inicio del sueño (alucinaciones hipnagógicas) o al despertar (alucinaciones hipnagógicas), y 3) parálisis muscular al despertar (parálisis del sueño). Cuando existe catalepsia grave, es posible que la persona esté riendo

por un chiste y de pronto caiga al suelo, inmóvil, pero despierto durante uno o dos minutos. En los episodios más leves, los pacientes tienen debilidad ligera de la cara o cuello. La narcolepsia es una de las causas más frecuentes de narcolepsia crónica y afecta a casi una de cada 2000 personas en Estados Unidos. Por lo general, este trastorno comienza entre los 10 y 20 años de edad, y una vez establecido persiste de por vida.

La narcolepsia se produce por la pérdida de las neuronas hipotalámicas que sintetizan los neuropéptidos orexina (también llamados hipocretinas). La investigación en ratones y perros demostró por primera vez que la pérdida de la señalización de orexina por mutaciones completas de los neuropéptidos orexina o de uno de los receptores para orexina causa somnolencia y catalepsia casi idénticas a las que se observan en personas con narcolepsia. Aunque las mutaciones genéticas rara vez causan narcolepsia humana, los investigadores pronto descubrieron que los pacientes con este trastorno tienen concentraciones muy bajas o indetectables de orexinas en el líquido cefalorraquídeo, y los estudios con necropsias mostraron la pérdida casi completa de neuronas productoras de orexina en el hipotálamo. En condiciones normales, las orexinas inducen episodios prolongados de vigilia y suprimen el sueño REM, por lo que la pérdida de la señalización de orexina causa intrusiones frecuentes del sueño durante el periodo usual de vigilia, con sueño REM y fragmentos de sueño REM en cualquier momento del día (fig. 38-3).

Mucha evidencia sugiere la probabilidad de que un proceso autoinmunitario produzca esta pérdida selectiva de neuronas generadoras de orexina. Ciertos antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leucocyte antigens*) pueden aumentar el riesgo de trastornos autoinmunitarios (cap. 373e) y la narcolepsia tiene la relación más sólida conocida con HLA. El HLA DQB1*06:02 se encuentra en casi 90% de las personas con narcolepsia, pero sólo en 12 a 25% de la población general. Los investigadores postulan la hipótesis de que en personas con DQB1*06:02, una respuesta inmunitaria contra influenza, estreptococo u otras infecciones también puede dañar las neuronas productoras de orexina a través de un proceso de mimetismo molecular. Este mecanismo podría explicar el aumento de ocho a 12 veces en los casos nuevos de narcolepsia entre los niños de Europa que recibieron una marca particular de vacuna contra influenza A H1N1 (Pandemrix).

En raras ocasiones, la narcolepsia puede ocurrir en trastornos neurológicos como tumores o accidentes vasculares cerebrales que causan daño directo a las neuronas productoras de orexina en el hipotálamo o sus proyecciones.

Diagnóstico La narcolepsia se diagnostica más a menudo por el antecedente de somnolencia crónica más catalepsia u otros síntomas. Muchos trastornos pueden causar sensación de debilidad, pero en la catalepsia los pacientes describen una debilidad funcional definitiva (p. ej., habla farfullante, la caída de una taza, tropezar con una silla) con desencadenantes emocionales consistentes como el júbilo franco al reír de un buen chiste, la sorpresa agradable del encuentro inesperado con un amigo o la ira intensa. La catalepsia ocurre en casi la mitad de los pacientes con narcolepsia y tiene mucha utilidad diagnóstica porque casi no ocurre en otros trastornos. En contraste, las alucinaciones hipnagógicas ocasionales y la parálisis del sueño ocurren en 20% de la población general, y estos síntomas no tienen tanta especificidad diagnóstica.

Cuando hay sospecha de narcolepsia, el diagnóstico debe confirmarse con un polisomnograma seguido de una MSLT. La polisomnografía ayuda

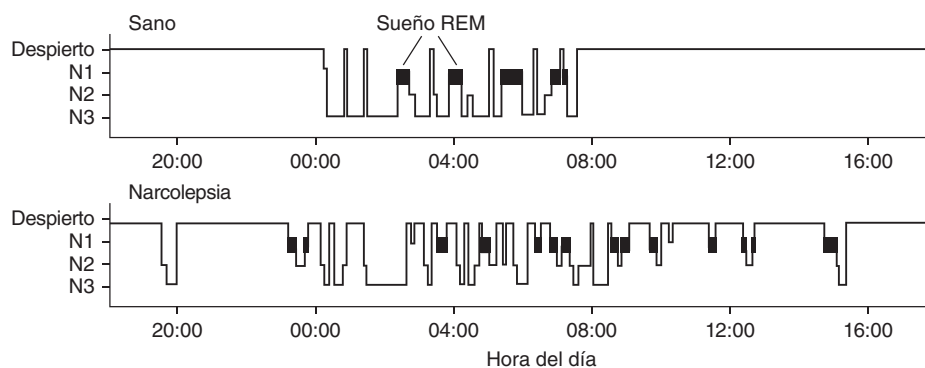


FIGURA 38-3. Registros polisomnográficos de una persona sana y de un paciente con narcolepsia. El individuo con narcolepsia entra al sueño de movimientos oculares rápidos (REM) en poco tiempo en la noche y tiene sueño con fragmentación moderada. Durante el día, el sujeto sano permanece despierto desde las 8:00 a.m. hasta la medianoche, pero el paciente con narcolepsia dormita con frecuencia, con muchas siestas diurnas que incluyen sueño REM.

a descartar otras posibles causas de somnolencia, como apnea durante el sueño, y la MSLT aporta evidencia objetiva esencial de somnolencia más regulación anormal del sueño REM. En las cinco siestas de la MSLT, la mayoría de los pacientes con narcolepsia se queda dormida en menos de 8 min, en promedio, y tiene episodios de sueño REM al menos en dos de las siestas. La regulación anormal del sueño REM también se manifiesta por la aparición del sueño REM 15 min después de iniciado el sueño por la noche, lo que es raro en personas sanas que se duermen a su hora habitual. Los estimulantes deben suspenderse tres semanas antes porque estos fármacos pueden modificar la MSLT. Además, debe alentarse a los pacientes para que duerman el tiempo suficiente durante la semana previa a la prueba para eliminar cualquier efecto del sueño insuficiente.

TRATAMIENTO NARCOLEPSIA

El tratamiento de la narcolepsia es sintomático. La mayoría de los pacientes con este trastorno se sienten más alertas después de dormir y se les debe alentar para dormir lo suficiente todas las noches y tomar una siesta de 15 a 20 min por la tarde. Esta siesta puede ser suficiente para algunos pacientes con narcolepsia leve, pero la mayoría requiere tratamiento con fármacos que favorecen la vigilia. El modafinilo se usa muy a menudo porque tiene menos efectos colaterales que las anfetaminas y su semivida es relativamente prolongada; para la mayoría de los pacientes, una dosis de 200 a 400 mg cada mañana es muy efectiva. El metilfenidato (10-20 mg c/12 h) o la dextroanfetamina (10 mg c/12 h) a menudo son efectivos, pero los efectos colaterales simpaticomiméticos, la ansiedad y la posibilidad de abuso son preocupantes. Estos medicamentos están disponibles en formulaciones de liberación lenta, lo que prolonga su efecto y permite la administración más sencilla. El oxibato de sodio (hidroxibutirato γ) se administra dos veces cada noche y a menudo es muy valioso para mejorar el estado de alerta, aunque puede causar sedación excesiva, náusea y confusión.

Por lo general, la cataplejía mejora mucho con antidepresivos que aumentan el tono noradrenérgico o serotoninérgico porque estos fármacos suprimen el sueño REM y la cataplejía. La venlafaxina (37.5-150 mg cada mañana) y la fluoxetina (10-40 mg cada mañana) a menudo son muy efectivas. Los antidepresivos tricíclicos, como la protriptilina (10-40 mg/día) o la clomipramina (25-50 mg/día) son supresores potentes de la cataplejía, pero sus efectos anticolinérgicos, incluida la sedación y xerostomía, los hacen menos atractivos.¹ El oxibato de sodio administrado a la hora de acostarse y 3-4 h más tarde también es muy efectivo para reducir la cataplejía.

EVALUACIÓN DEL INSOMNIO

El insomnio es el sueño deficiente y casi siempre se manifiesta como dificultad para iniciar o mantener el sueño. Las personas con insomnio están insatisfechas con su sueño y sienten que afecta su capacidad para funcionar bien en el trabajo, escuela y situaciones sociales. Las personas con este trastorno a menudo experimentan fatiga, estado de ánimo abatido, irritabilidad, malestar y alteración cognitiva.

El insomnio crónico, que dura más de tres meses, ocurre en cerca del 10% de los adultos y es más frecuente en mujeres, ancianos, personas de estado socioeconómico bajo e individuos con trastornos médicos, psiquiátricos y que abusan de sustancias. El insomnio agudo o de corto plazo afecta a más de 30% de los adultos y a menudo se desencadena por fenómenos estresantes en la vida, como una enfermedad grave o una pérdida, cambio de ocupación, uso de medicamentos y abuso de sustancias. Si el insomnio agudo produce comportamientos de adaptación anómala, como aumento de la exposición nocturna a la luz, verificación frecuente del reloj o intento de dormir más mediante siestas, puede convertirse en insomnio crónico.

La mayoría de los casos de insomnio comienzan en la edad adulta, aunque muchos pacientes están predispuestos y refieren alteración fácil del sueño antes del insomnio, lo que sugiere que su sueño es más superficial de lo usual. Los estudios clínicos y modelos animales indican que el insomnio se relaciona con la activación durante el sueño de áreas que en condiciones

normales sólo se activan durante la vigilia. El polisomnograma rara vez se usa en la evaluación del insomnio, ya que casi siempre confirma el informe subjetivo del sujeto sobre la latencia prolongada para el inicio del sueño y numerosos despertares, pero por lo general aporta poca información nueva. Muchos pacientes con insomnio tienen aumento de la actividad rápida (β) en el EEG durante el sueño; lo normal es que esta actividad rápida sólo esté presente durante la vigilia, lo que podría explicar por qué algunos pacientes refieren sentirse despiertos durante gran parte de la noche. La MSLT rara vez se usa en la evaluación del insomnio porque a pesar de sentirse con muy poca energía, la mayoría de las personas con insomnio no se duermen con facilidad durante el día y en la MSLT, los periodos de latencia antes de dormirse casi siempre son más largos de lo normal.

Muchos factores contribuyen al insomnio y el interrogatorio cuidadoso es parte esencial para poder elegir las medidas terapéuticas dirigidas a los factores subyacentes. La valoración debe enfocarse en la identificación de factores predisponentes, desencadenantes y perpetuadores.

Factores psicofisiológicos Muchos pacientes con insomnio tienen expectativas negativas y despertar condicionado que interfieren con el sueño. Es probable que estas personas se preocupen sobre su insomnio durante el día y sientan más ansiedad conforme se aproxima la hora de acostarse si anticipan una noche de sueño deficiente. Mientras intentan dormir, a menudo revisan el reloj, lo que sólo intensifica su ansiedad y frustración. Es probable que les sea más fácil dormir en un ambiente nuevo que en su habitación, ya que carece de relaciones negativas.

Higiene inadecuada del sueño En ocasiones, los pacientes con insomnio desarrollan comportamientos contraproducentes que contribuyen a su insomnio. Éstos incluyen siestas durante el día que reducen el estímulo para dormir por la noche; un horario irregular de sueño y vigilia que altera los ritmos circadianos; el uso de sustancias que favorecen la vigilia (p. ej., cafeína, tabaco) muy próximo a la hora de acostarse; realización de actividades estimulantes o estresantes cerca de la hora de acostarse (p. ej., discutir con la pareja, enviar correos electrónicos y mensajes de texto relacionados con el trabajo cuando están en la cama, dormir con el teléfono inteligente o la tableta junto a la cama), y el uso habitual de la habitación para actividades distintas al sueño y las relaciones sexuales (p. ej., ver TV, trabajar), por lo que la habitación se relaciona con sensaciones estimulantes o estresantes.

Trastornos psiquiátricos Cerca de 80% de los pacientes con trastornos psiquiátricos tienen quejas referentes al sueño y casi la mitad de todos los casos de insomnio crónico ocurren en relación con un trastorno psiquiátrico. La depresión tiene una relación típica con despertar muy temprano en la mañana, pero también puede interferir con el inicio y mantenimiento del sueño. La manía y la hipomanía pueden alterar el sueño y a menudo se relacionan con reducciones sustanciales en la cantidad del mismo. Los trastornos por ansiedad a veces generan pensamientos rápidos y rumiación que interfieren con el sueño; pueden ser muy problemáticos si la mente del paciente se activa a mitad de la noche. Es posible que los ataques de pánico ocurran durante el sueño y es preciso distinguirlos de otras parasomnias. El insomnio es frecuente en la esquizofrenia y otras psicosis, a menudo causa sueño fragmentado, reducción del sueño NREM profundo y a veces, inversión del patrón diurno-nocturno del sueño.

Fármacos y sustancias de abuso Una gran cantidad de fármacos psicoactivos interfieren con el sueño. La cafeína, que tiene una semivida de 6 a 9 h, puede alterar el sueño hasta por 8 a 14 h, según la dosis, las variaciones en el metabolismo y la sensibilidad del individuo a la cafeína. El insomnio también puede ser resultado de fármacos prescritos que se toman demasiado cerca de la hora de dormir (p. ej., teofilina, estimulantes, antidepresivos, glucocorticoides). Por el contrario, la suspensión de medicamentos sedantes como el alcohol, narcóticos o benzodiazepinas, puede causar insomnio. El consumo de alcohol justo antes de dormir puede acortar la latencia del sueño, pero a menudo causa insomnio de rebote 2 a 3 h después, cuando su efecto desaparece. Las benzodiazepinas de acción corta, como el alprazolam, pueden causar este mismo problema para el mantenimiento del sueño.

Trastornos médicos Una gran cantidad de enfermedades alteran el sueño. El dolor causado por trastornos reumatológicos o una neuropatía dolorosa a menudo alteran el sueño. Algunos pacientes duermen mal por enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad pulmonar restrictiva, y algunos de estos problemas se agravan por la noche en la cama debido a las variaciones circadianas en la resistencia de las vías respiratorias y los cambios posturales que pueden causar disnea paroxística nocturna. Muchas mujeres duermen mal con los cambios hor-

¹ Ningún antidepresivo está aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratar la narcolepsia.

monales de la menopausia. El reflujo gastroesofágico también es causa frecuente de dificultad para dormir.

Trastornos neurológicos La demencia (cap. 35) a menudo se acompaña de sueño deficiente, quizá a causa de diversos factores que incluyen las siestas durante el día, alteración de ritmos circadianos y tal vez señales debilitadas de los mecanismos cerebrales que promueven el sueño. En realidad, el insomnio y el vagabundeo nocturno son algunas de las causas más frecuentes para el internamiento en instituciones de los pacientes con demencia, ya que imponen una pesada carga a sus cuidadores. Por el contrario, en ancianos con función cognitiva intacta, el sueño fragmentado y de mala calidad se relaciona con declive cognitivo ulterior. Los pacientes con enfermedad de Parkinson a veces duermen mal por la rigidez, demencia y otros factores. El insomnio familiar letal es un trastorno neurodegenerativo muy raro causado por mutaciones en el gen de una proteína priónica y aunque el insomnio es un síntoma temprano frecuente, la mayoría de los pacientes se presentan con otros signos neurológicos evidentes, como demencia, mioclonos, disartria o disfunción autonómica.

TRATAMIENTO INSOMNIO

El tratamiento del insomnio mejora la calidad de vida y puede favorecer la salud de largo plazo. Con la mejoría del sueño, los pacientes a menudo refieren menor fatiga diurna, mejoría cognitiva y más energía. El tratamiento del insomnio también mejora las enfermedades concomitantes. Por ejemplo, la corrección del insomnio al momento del diagnóstico de la depresión mayor a menudo mejora la respuesta a los antidepresivos y reduce el riesgo de recaída. La pérdida de sueño intensifica la percepción del dolor, por lo que está indicada una estrategia similar para el tratamiento del dolor agudo y crónico.

El plan terapéutico debe dirigirse a todos los factores contribuyentes probables: establecimiento de la higiene del sueño adecuada; tratamiento de enfermedades médicas; uso de terapias conductuales para la ansiedad y el acondicionamiento negativo, y uso de farmacoterapia y/o psicoterapia para los trastornos psiquiátricos. Las terapias conductuales deben ser el recurso de primera línea, seguidas del uso prudente de fármacos promotores del sueño, si fuera necesario.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MÉDICA Y PSIQUIÁTRICA

Si el interrogatorio sugiere que una enfermedad médica o psiquiátrica contribuyen al insomnio, debe corregirse mediante tratamiento del dolor, mejoría de la respiración y cambio o ajuste del horario de los medicamentos, por ejemplo.

MEJORA DE LA HIGIENE DEL SUEÑO

Debe ponerse atención en mejorar la higiene del sueño y en evitar comportamientos estimulantes contraproducentes antes de la hora de dormir. Los pacientes deben establecer un horario regular para acostarse y despertar, incluso los fines de semana, para ayudar a sincronizar sus ritmos circadianos y patrones de sueño. El tiempo asignado a dormir no debe ser mayor de la cantidad total real de sueño. En los 30 min previos a la hora de acostarse, los pacientes deben establecer una rutina relajante "descendente" que puede incluir un baño tibio, escuchar música, meditación u otras técnicas de relajación. La habitación debe estar libre de computadoras, televisores, radios, teléfonos inteligentes, videojuegos y tabletas. Una vez en la cama, los pacientes deben intentar no pensar en nada estresante o estimulante, como problemas con las relaciones o el trabajo. Si no pueden dormirse en 20 min, a menudo es conveniente levantarse de la cama y leer o escuchar música relajante con luz tenue como distracción de la ansiedad, pero debe evitarse la luz artificial, como la de un televisor, teléfono celular o computadora, ya que la luz suprime la secreción de melatonina y es estimulante.

El cuadro 38-2 muestra algunos de los aspectos clave de la higiene del sueño adecuada para mejorar el insomnio.

TERAPIA COGNITIVA CONDUCTUAL (CBT, COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY)

La CBT utiliza una combinación de las técnicas mencionadas además de otros métodos para mejorar el insomnio. Un terapeuta entrenado puede usar técnicas de psicología cognitiva para reducir la preocupación excesiva sobre el sueño y para reformar las creencias erróneas sobre el insomnio y sus consecuencias diurnas. El terapeuta también enseña al paciente técnicas de relajación, como la relajación muscular

CUADRO 38-2 Métodos para mejorar la higiene del sueño en pacientes con insomnio

Comportamientos útiles	Comportamientos a evitar
<p>Uso de la cama sólo para dormir y tener relaciones sexuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no puede dormirse en 20 min, levantarse de la cama y leer o realizar otras actividades relajantes con luz tenue antes de regresar a la cama 	<p>Evitar comportamientos que interfieran con la fisiología del sueño, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomar siestas, sobre todo después de las 3:00 p.m. • Intentar dormir demasiado temprano • Ingerir cafeína después de la hora de la comida
<p>Hacer de la calidad del sueño una prioridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acostarse y levantarse de la cama a la misma hora todos los días • Asegurar un ambiente relajado (cama cómoda, habitación silenciosa y oscura) 	<p>En las 2 a 3 h antes de acostarse, evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingestión abundante • Tabaco y alcohol • Ejercicio vigoroso
<p>Desarrollar una rutina constante a la hora de acostarse, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prepararse para dormir con 20-30 min de relajación (p. ej., música suave, meditación, yoga, lectura placentera) • Tomar un baño tibio 	<p>Al intentar dormirse, evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solucionar problemas • Pensar en problemas de la vida • Revisar los eventos del día

progresiva o la meditación, para reducir el estímulo autonómico, pensamientos intrusivos y la ansiedad.

FÁRMACOS PARA EL INSOMNIO

Si el insomnio persiste después de tratar estos factores contribuyentes, a menudo se recurre a la farmacoterapia por las noches o de manera intermitente. Diversos sedantes pueden mejorar el sueño.

Los *antihistamínicos*, como la difenhidramina, son el principal ingrediente activo de la mayoría de los auxiliares del sueño disponibles en mostrador. Pueden ser provechosos cuando se usan de manera intermitente, pero a menudo producen tolerancia rápida y pueden tener efectos colaterales anticolinérgicos, como xerostomía y estreñimiento, lo que limita su empleo, sobre todo en los ancianos.

Los *agonistas del receptor para benzodiazepinas* (BzAR) son una clase de fármacos para el insomnio efectivos y bien tolerados. Los BzAR se unen con el receptor GABA_A y potencian la respuesta postsináptica al GABA. Los receptores GABA_A se encuentran en todo el cerebro y los BzAR pueden reducir la actividad neural global, lo que intensifica la actividad de las vías gabaérgicas específicas inductoras del sueño. Los BzAR típicos incluyen lorazepam, triazolam y clonazepam; los fármacos nuevos como zolpidem y zaleplón tienen afinidad más selectiva por la subunidad α_1 del receptor GABA_A.

Los BzAR específicos a menudo se eligen con base en la duración deseada de su efecto. Los fármacos de esta familia que se prescriben con mayor frecuencia son zaleplón (5-20 mg), con semivida de 1-2 h; zolpidem (5-10 mg) y triazolam (0.125-0.25 mg) con semivida de 2-4 h; la eszopiclona (1-3 mg) tiene semivida de 5-8 h, y el temazepam (15-30 mg) tiene semivida de 8-20 h. Por lo general, los efectos colaterales son mínimos cuando se mantiene una dosis baja y cuando la concentración sérica se minimiza durante las horas de la vigilia (al usar el fármaco efectivo con la acción más corta). Para el insomnio crónico se recomienda el uso intermitente, a menos que las consecuencias del insomnio no tratado rebasen las preocupaciones sobre el uso crónico.

Los *antidepresivos* heterocíclicos (trazodona, amitriptilina² y doxepina) son las alternativas a los BzAR prescritas más a menudo por su falta de potencial de abuso y bajo costo. La trazodona (25-100 mg) se usa con mayor frecuencia que los antidepresivos tricíclicos porque su semivida es mucho más corta (5-9 h) y tiene menor actividad anticolinérgica.

Los medicamentos para el insomnio ahora están entre los prescritos con mayor frecuencia, pero deben usarse con cautela. Todos los sedantes aumentan el riesgo de caídas con lesiones y confusión en el anciano; por tanto, si son necesarios, estos fármacos deben usarse en la menor dosis efectiva. La sedación matutina puede interferir con la

² La trazodona y la amitriptilina no están aprobadas por la FDA para tratar el insomnio.

conducción y el juicio, y cuando se elige un medicamento debe considerarse la duración del efecto. Las benzodiazepinas conllevan el riesgo de adicción y abuso, sobre todo en pacientes con antecedente de abuso de alcohol o sedantes. Como el etanol, algunos fármacos para inducir el sueño pueden agravar la apnea durante el sueño. Los sedantes también generan comportamientos complejos durante el sueño, como sonambulismo y el comer dormido, aunque parece que esto es más probable con dosis altas.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Los pacientes con síndrome de piernas inquietas (RLS, *restless legs syndrome*) refieren una urgencia irresistible a mover las piernas. Muchos informan una sensación de insectos o un dolor profundo desagradable dentro de los muslos o pantorrillas, y aquellos con RLS más grave pueden tener molestia en los brazos también. Para la mayoría de los pacientes con RLS, estas disestesias e inquietud son mucho peor por la tarde y la primera mitad de la noche. Los síntomas aparecen con la inactividad y pueden convertir en una experiencia miserable la permanencia en la posición sedente en un avión o en un cine. Las sensaciones se alivian de manera transitoria con el movimiento, estiramiento o masaje. Esta molestia nocturna casi siempre interfiere con el sueño y los pacientes refieren somnolencia diurna como consecuencia. El RLS es muy frecuente, afecta al 5 a 10% de los adultos y es más frecuente en mujeres y en ancianos.

Diversos factores pueden causar RLS. La deficiencia de hierro es la causa tratable más frecuente, y el remplazo de hierro debe considerarse cuando la concentración de ferritina es menor de 50 ng/mL. Este síndrome también ocurre en presencia de neuropatías periféricas y uremia, y puede agravarse con el embarazo, la cafeína, alcohol, antidepresivos, litio, neurolépticos y antihistamínicos. También contribuyen los factores genéticos y los polimorfismos en diversos genes (*BTBD9*, *MEIS1*, *MAP2K5/LBXCOR* y *PTPRD*) se han vinculado con el RLS, aunque hasta ahora se desconoce el mecanismo por el cual causan el trastorno. Casi un tercio de los pacientes (sobre todo aquellos con inicio a edad temprana) tienen varios familiares con el problema.

El RLS se trata al corregir la causa subyacente, como la deficiencia de hierro, si existe. De lo contrario, el tratamiento es sintomático y los fármacos más usuales son los agonistas de la dopamina. Los agonistas de los receptores $D_{2/3}$ para dopamina, como pramipexol (0.25-0.5 mg a las 7 p.m.) o ropinirol (0.5-4 mg a las 7 p.m.) se consideran los fármacos de primera línea. En casi 25% de los pacientes que toman agonistas de la dopamina se produce un aumento, que es la agravación del RLS en la que los síntomas comienzan más temprano en el día y pueden diseminarse a otras regiones del cuerpo. Otros posibles efectos colaterales de los agonistas de la dopamina incluyen náusea, sedación matutina y aumentos en comportamientos gratificantes, como el juego y la actividad sexual. Los opioides, benzodiazepinas, pregabalina y gabapentina también pueden tener valor terapéutico. La mayoría de los pacientes con este síndrome también tienen trastorno por movimiento periódico de las extremidades, aunque lo contrario no ocurre.

TRASTORNO POR MOVIMIENTO PERIÓDICO DE LAS EXTREMIDADES

El trastorno por movimiento periódico de las extremidades (PLMD, *periodic limb movement disorder*) implica sacudidas rítmicas de las piernas que alteran el sueño. Los movimientos se parecen al reflejo de flexión triple con extensiones del primer dedo y dorsiflexión del pie durante 0.5 a 5.0 s, lo cual recurre cada 20 a 40 s durante el sueño NREM en episodios que duran minutos a horas. El PLMD se diagnostica mediante polisomnografía, que incluye registros de los músculos tibiales anteriores y a veces de otros también. El EEG muestra que los movimientos del PLMD a menudo causan despertares breves que alteran el sueño, pueden causar insomnio y somnolencia diurna. El PLMD puede deberse a los mismos factores que causan RLS (véase antes) y la frecuencia de los movimientos mejora con los mismos fármacos que se usan para el RLS, incluidos agonistas de la dopamina. Estudios genéticos recientes identificaron polimorfismos relacionados con RLS/PLMD, lo que sugiere que tienen una fisiopatología común.

PARASOMNIAS

Las parasomnias son comportamientos o experiencias anormales que se originan u ocurren durante el sueño. Diversas parasomnias pueden ocurrir durante el sueño NREM, desde breves despertares confusos hasta sonambulismo y terrores nocturnos. La queja principal casi siempre está relacionada con el comportamiento mismo, pero las parasomnias pueden alterar la continuidad del sueño o producir alteración leve del estado de

alerta diurno. Dos principales parasomnias ocurren durante el sueño REM: trastorno conductual durante el sueño REM (RBD, *REM sleep behavior disorder*) y pesadillas.

Sonambulismo Los pacientes afectados por este trastorno realizan actividades motoras automáticas, desde simples hasta complejas. Las personas pueden caminar, orinar en condiciones inapropiadas, comer, salir de casa o conducir un automóvil con mínima conciencia. Es probable que sea difícil lograr el despertar completo y algunas personas pueden responder a los intentos para despertarlos con agitación o violencia. El sonambulismo se origina en la etapa N3 del sueño NREM, casi siempre en las primeras horas de la noche, y por lo general el EEG muestra la actividad cortical lenta del sueño NREM profundo, incluso cuando el paciente se desplaza por el lugar. Este trastorno es más frecuente en niños y adolescentes, edades en las que estas etapas del sueño son más firmes. Cerca de 15% de los niños tienen sonambulismo ocasional y persiste en cerca de 1% de los adultos. Por lo general, los episodios son aislados, aunque pueden ser recurrentes en 1 a 6% de los pacientes. Se desconoce la causa, aunque tiene una base familiar en cerca de un tercio de los casos. El sonambulismo puede agravarse con el sueño insuficiente, lo que luego causa un incremento en el sueño NREM profundo: por el alcohol y por el estrés. Cuando estos factores existen, deben corregirse. Pequeños estudios han mostrado cierta eficacia de los antidepresivos y benzodiazepinas; las técnicas de relajación y la hipnosis también pueden ser útiles. Los pacientes y sus familias deben mejorar la seguridad de la casa (p. ej., cambiar puertas de vidrio, retirar mesas bajas para evitar tropiezos) para minimizar la probabilidad de lesión en caso de sonambulismo.

Terrores nocturnos Este trastorno ocurre sobre todo en niños pequeños durante las primeras horas del sueño, en la etapa N3 de NREM. El niño a menudo se sienta dormido y grita, con signos de estimulación autonómica: transpiración, taquicardia, midriasis e hiperventilación. A veces es difícil despertar al individuo, que rara vez recuerda el episodio al despertar por la mañana. Por lo general, el tratamiento consiste en tranquilizar a los padres, ya que el trastorno es benigno y se autolimita, y como el sonambulismo, puede mejorar si se evita la falta de sueño.

Bruxismo durante el sueño El bruxismo es el rechinar involuntario y fuerte de los dientes durante el sueño que afecta al 10 a 20% de la población. El paciente casi nunca está consciente del problema. La edad de inicio típica es de 17 a 20 años y la remisión espontánea suele ocurrir hacia los 40 años de edad. Parece tener una distribución equitativa entre ambos sexos. En muchos casos, el diagnóstico se hace durante un examen dental, el daño es menor y no está indicado el tratamiento. En los casos más graves, es necesario un protector dental para prevenir la lesión de los dientes. Cuando el bruxismo es manifestación de estrés psicológico, son útiles el control del estrés o, en algunos casos, la biorretroalimentación. Existen informes anecdóticos de beneficio con benzodiazepinas.

Enuresis durante el sueño La enuresis, como el sonambulismo y los terrores nocturnos, es otra parasomnia que ocurre en los jóvenes durante el sueño. Antes de los cinco o seis años, la enuresis nocturna debe considerarse un rasgo normal del desarrollo. El problema casi siempre mejora de manera espontánea hacia la pubertad, su prevalencia en la adolescencia tardía es de 1 a 3% y es rara en la adultez. El tratamiento consiste en ejercicios para entrenamiento vesical y terapia conductual. La farmacoterapia sintomática casi siempre se aplica a los adultos, se usa desmopresina (0.2 mg a la hora de acostarse), cloruro de oxibutinina (5 mg a la hora de acostarse) o imipramina (10 a 25 mg al acostarse). Las causas importantes de enuresis nocturna en pacientes que antes mantuvieron la continencia por seis a 12 meses incluyen infección o malformaciones urinarias, lesiones de la cauda equina, epilepsia, apnea durante el sueño y ciertos fármacos.

Trastorno conductual durante el sueño REM (RBD) El RBD ([vídeo 38-2](#)) es distinto a otras parasomnias, ya que ocurre durante el sueño REM. El paciente o el compañero de cama casi siempre refiere comportamiento agitado o violento durante el sueño y al despertar, el individuo a menudo recuerda un sueño que acompañó a los movimientos. Durante el sueño REM normal, casi todos los músculos esqueléticos se paralizan, pero en pacientes con RBD, el polisomnograma a menudo muestra movimientos de las extremidades durante el sueño REM que duran segundos a minutos. Los movimientos pueden ser violentos y no es frecuente que el paciente o su compañero(a) de cama sufra lesiones.

El RBD afecta sobre todo a varones ancianos, la mayoría tiene o desarrollará un trastorno neurodegenerativo. En estudios longitudinales de RBD, la mitad de los pacientes desarrolló una alteración de la sinucleína, como enfermedad de Parkinson ([cap. 449](#)) o demencia con cuerpos de

Lewy (cap. 448), o a veces atrofia sistémica múltiple (cap. 454) antes de 12 años, y más de 80% desarrolló un trastorno de la sinucleína a los 20 años. El RBD puede ocurrir en pacientes que toman antidepressivos y en algunos, estos fármacos descubren este indicador temprano de la neurodegeneración. Es probable que las alteraciones de la sinucleína causen pérdida neuronal en regiones del tronco encefálico que regulan la atonía muscular durante el sueño REM, y la pérdida de estas neuronas permite los movimientos durante esta etapa del sueño. El RBD también ocurre en cerca de 30% de los pacientes con narcolepsia, pero es posible que la causa subyacente sea distinta y estos individuos no parecen tener mayor riesgo de un trastorno neurodegenerativo.

Muchos pacientes con RBD tienen mejoría sostenida con clonazepam (0.5 a 2.0 mg al acostarse).³ La melatonina en dosis de hasta 9 mg por la noche también puede evitar los ataques.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO

Un subgrupo de pacientes con insomnio o hipersomnia tiene un trastorno en el *horario* del sueño, y no en la *generación* del sueño. Los trastornos en el horario del sueño pueden ser orgánicos (por una anomalía en el marcapasos circadiano) o ambiental/conductual (causado por una alteración en los sincronizadores ambientales). Los tratamientos efectivos pretenden conducir el ritmo circadiano de la propensión al sueño hacia una fase apropiada.

Trastorno por retraso en la fase de sueño y vigilia El DSWPD (*delayed sleep-wake phase disorder*) se caracteriza por: 1) horarios de inicio del sueño y despertar irremediamente más tardíos de lo deseado; 2) horarios de sueño real casi a la misma hora todos los días, y 3) si se realiza a la hora habitual del sueño tardío, el polisomnograma resulta normal (salvo por el inicio tardío del sueño). Los pacientes con este trastorno tienen una fase circadiana endógena más tardía de lo normal, lo cual puede valorarse mediante la medición del inicio de la secreción de melatonina pineal según el ritmo circadiano endógeno en sangre o saliva; esto se hace en un ambiente con luz tenue, ya que la luz suprime la secreción de melatonina. El inicio de melatonina con luz tenue en pacientes con DSWPD casi siempre ocurre más tarde de lo normal, que es alrededor de las 8:00 o 9:00 p.m. (o sea, 1.2 h antes de la hora habitual para acostarse). Estos pacientes tienden a ser adultos jóvenes. El retraso en la fase del ritmo circadiano puede deberse a: 1) un período intrínseco demasiado largo, determinado por causas genéticas, del marcapasos circadiano endógeno; 2) menor capacidad de marcapasos para anticipar la fase; 3) menor ritmo de acumulación del impulso del sueño homeostático durante la vigilia, o 4) un horario previo de sueño y vigilia irregular, caracterizado por noches frecuentes en las que el sujeto elige permanecer despierto y expuesto a luz artificial hasta mucho después de la medianoche (por razones personales, sociales, escolares o laborales). En la mayoría de los casos, es difícil distinguir entre estos factores, ya que los pacientes con un retraso en la fase circadiana causado por factores conductuales o biológicos muestran un retraso similar en el inicio de melatonina con luz tenue, lo que en ambos casos dificulta dormirse a la hora deseada. El DSWPD es un trastorno autoperpetuado que puede persistir por años y quizá no responda a los intentos por restablecer los horarios normales del sueño. Los métodos terapéuticos que incluyen fototerapia con luz combinada con azul por la mañana y administración de melatonina por las noches parecen prometedores en estos individuos, aunque la tasa de recaída es alta. Los pacientes con este trastorno en el ritmo circadiano del sueño pueden distinguirse de aquellos con insomnio para inicio del sueño porque los primeros tienen un inicio tardío en la secreción de melatonina con luz tenue.

Trastorno por avance de la fase de sueño y vigilia El ASWPD (*advanced sleep-wake phase disorder*) es lo contrario del DSWPD. Lo más frecuente es que este síndrome se observe en ancianos, 15% de los cuales refiere que no puede dormir después de las 5:00 a.m., 30% se queja de que despierta demasiado temprano al menos varias veces por semana. Los sujetos con ASWPD tienen somnolencia durante la tarde, incluso en situaciones sociales. El horario del sueño y vigilia en las personas con ASWPD puede interferir con su vida social normal. Los pacientes con este trastorno en el ritmo circadiano del sueño pueden distinguirse de los que despiertan temprano debido a insomnio porque los sujetos con ASWPD tienen inicio temprano de la secreción de melatonina con luz tenue.

Además del ASWPD relacionado con la edad, hay reportes de una variante familiar de inicio temprano de este trastorno. En dos familias en las

que el ASWPD se heredó con patrón autosómico dominante, el síndrome se debía a una mutación de aminoácido en un componente del reloj circadiano (en el dominio de unión con la caseína cinasa de *PER2* en una familia y en la caseína cinasa *Iδ* en la otra) que alteraba el período circadiano. Los pacientes con ASWPD pueden beneficiarse con fototerapia con luz brillante o con luz combinada con azul durante las horas de la tarde para reajustar el marcapasos circadiano a una hora más avanzada.

Trastorno por ritmo de sueño y vigilia no de 24 h El N24SWRD (*non-24 h sleep-wake rhythm disorder*) puede ocurrir cuando se altera la señal sincronizadora primaria (o sea, el ciclo de luz y oscuridad) del ambiente al marcapasos circadiano (como ocurre en muchas personas ciegas sin percepción de la luz). También se produce cuando la capacidad máxima para anticipar la fase del marcapasos circadiano no puede ajustarse a la diferencia entre el día geofísico de 24 h y el período intrínseco del marcapasos circadiano del sujeto, lo que conduce a la pérdida de la sincronía con el día de 24 h. En casos raros, la exposición voluntaria a la luz artificial puede adaptar de manera inadvertida el marcapasos circadiano de personas videntes a un horario >24 h. Los pacientes con N24SWRD tienen dificultad para mantener una relación de fase estable entre las señales del marcapasos y el día de 24 h. Por lo general, estos pacientes se presentan con un patrón creciente de retrasos sucesivos en la propensión al sueño, se ajustan y desajustan a la hora local. Cuando los ritmos circadianos de los pacientes con N24SWRD están desfasados del ambiente local, el insomnio nocturno coexiste con somnolencia diurna excesiva. En cambio, cuando los ritmos circadianos endógenos concuerdan con el ambiente local, los síntomas remiten. El intervalo entre las fases sintomáticas puede durar varias semanas a varios meses en N24SWRD, según el período de desajuste entre el ritmo desfasado y el día de 24 h. Una dosis baja (0.5 mg) de melatonina nocturna puede mejorar el sueño y en algunos casos induce la sincronización del marcapasos circadiano.

Trastorno por cambio de turno laboral Más de siete millones de trabajadores en Estados Unidos laboran de manera regular por las noches, ya sea con horarios permanentes o rotativos. Muchos más comienzan el traslado al trabajo o la escuela entre las 4:00 y las 7:00 a.m., ya que se trasladan de una comunidad a otra y luego trabajan durante un horario del día en que debían estar dormidos. Además, cada semana millones de trabajadores y estudiantes “diurnos” eligen permanecer despiertos por la noche o despiertan muy temprano en la mañana para trabajar o estudiar y cumplir con los plazos de las tareas laborales o escolares, conducen largas distancias, compiten en eventos deportivos o participan en actividades recreativas. Estos horarios pueden producir falta de sueño y desajuste entre los ritmos circadianos y el ciclo de sueño-vigilia.

Por lo general, el sistema de horario circadiano no se adapta con éxito a los horarios invertidos necesarios para trabajar por la noche o el avance de la fase necesario para el inicio a primeras horas de la mañana (4:00 a 7:00 a.m.). Esto causa una desalineación entre el horario deseado de trabajo-reposo y las señales del marcapasos, lo que causa sueño diurno anormal en la mayoría de los individuos. Los factores contribuyentes son las horas excesivas de trabajo (por día o por semana); el tiempo insuficiente de descanso entre días consecutivos de trabajo o escuela, y los viajes que cruzan varios meridianos. La deficiencia de sueño, el aumento en el tiempo de vigilia antes del trabajo y el desajuste de la fase circadiana reducen el estado de alerta y el desempeño, aumentan el tiempo de reacción e incrementan el riesgo de lapsos en el desempeño, lo que genera mayores riesgos de seguridad entre los trabajadores nocturnos y otras personas con privación de sueño. El trastorno del sueño casi duplica el riesgo de un accidente letal en el trabajo. Los trabajadores que permanecen en el turno nocturno por largo tiempo tienen tasas más altas de cáncer mamario, colorrectal y prostático, así como de trastornos cardíacos, gastrointestinales y reproductivos. La Organización Mundial de la Salud aumentó el trabajo en el turno nocturno a la lista de probables carcinógenos.

El inicio del sueño se origina en regiones localizadas del cerebro antes de extenderse de manera gradual a todo el cerebro conforme se elevan los umbrales sensitivos y se pierde la conciencia. Una persona somnolienta que se esfuerza en mantenerse despierto puede continuar la práctica de tareas motoras rutinarias y conocidas durante el estado de transición entre la vigilia y la etapa N1 del sueño, aunque es incapaz de procesar la información sensorial del ambiente. Los operadores de vehículos que no ponen atención a los signos de advertencia de la somnolencia son muy vulnerables a accidentes relacionados con el sueño, ya que los procesos del sueño pueden invadir de manera involuntaria al cerebro despierto, con consecuencias desastrosas. Estas faltas de atención relacionadas con el sueño casi siempre duran sólo segundos, pero se sabe que en ocasiones persisten

³ La FDA no ha aprobado ningún fármaco para el tratamiento del RBD.

más tiempo. Existe un aumento significativo en el riesgo de accidentes en autopistas letales para el conductor relacionados con el sueño en las primeras horas de la mañana y las últimas de la tarde, coincidentes con los picos bimodales del ritmo diario de tendencia al sueño.

Los médicos residentes constituyen otro grupo de trabajadores con mayor riesgo de accidentes y otras consecuencias adversas por la falta de sueño y desajuste del ritmo circadiano. La programación recurrente de los médicos residentes para trabajar turnos ≥ 24 h consecutivas afecta el desempeño psicomotor en grado comparable a la intoxicación alcohólica, duplica el riesgo de faltas de atención entre los médicos residentes de la ICU que trabajan por la noche y aumenta de manera significativa el riesgo de errores médicos graves en las unidades de cuidados intensivos, incluido un aumento de cinco veces en el riesgo de errores diagnósticos graves. Cerca de 20% de los médicos residentes en hospitales refieren haber cometido un error, relacionado con la fatiga, que lesionó a un paciente y 5% admite haber cometido un error relacionado con la fatiga que derivó en la muerte de un paciente. Además, el trabajar por más de 24 h consecutivas eleva el riesgo de lesiones percutáneas y aumenta a más del doble el riesgo de accidentes de tránsito al trasladarse a casa. Por estas razones, en 2008 el *Institute of Medicine* concluyó que la programación de los médicos residentes para trabajar más de 16 h consecutivas es una práctica peligrosa para ellos y para sus pacientes.

Entre 5 y 15% de las personas programadas para trabajar por la noche o en las primeras horas de la mañana tiene dificultades mucho mayores al promedio para mantenerse despiertos durante el trabajo nocturno y para dormir durante el día; en estas personas se diagnostica trastorno por cambio de turno laboral (SWD, *shift-work disorder*) crónico y grave. Las personas con este trastorno tienen somnolencia excesiva durante el trabajo por la noche o en las primeras horas de la mañana e insomnio durante el sueño diurno, que el médico considera clínicamente relevante; también se acompaña de un mayor riesgo de accidentes relacionados con el sueño y con algunas de las enfermedades vinculadas con el trabajo nocturno. Las personas con SWD crónico y grave tienen somnolencia intensa durante el trabajo. En realidad, sus latencias hasta el sueño durante el trabajo nocturno es de sólo 2 min, en promedio, comparable a la duración media de la latencia al sueño diurno en pacientes con narcolepsia o apnea durante el sueño grave.

TRATAMIENTO TRASTORNO POR CAMBIO DE TURNO LABORAL

Los trabajadores nocturnos a menudo consumen cafeína para mantenerse despiertos. Sin embargo, ésta no puede posponer el sueño por tiempo indefinido y no protege a los usuarios de los lapsos en el desempeño relacionados con el sueño. Los cambios posturales, el ejercicio y la programación estratégica de siestas a veces reducen de manera transitoria el riesgo de lapsos en el desempeño causados por fatiga. La exposición bien programada a luz combinada con azul o a luz blanca brillante puede producir una mejoría directa en el estado de alerta y facilita la adaptación más rápida al turno laboral nocturno.

El modafinilo (200 mg) o el armodafinilo (150 mg) 30 a 60 min antes del inicio de cada turno nocturno es un tratamiento eficaz para la somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno en pacientes con SWD. Aunque el tratamiento con modafinilo o armodafinilo mejora de manera significativa el desempeño y reduce la propensión al sueño y el riesgo de lapsos en la atención durante el trabajo nocturno, la somnolencia excesiva persiste en los pacientes afectados.

Los programas para control del riesgo por fatiga entre los trabajadores nocturnos debe promover la educación sobre el sueño, aumentar la conciencia de los peligros relacionados con la falta de sueño y el trabajo nocturno, y detectar los trastornos del sueño frecuentes. Los horarios laborales deben diseñarse para disminuir: 1) la exposición al trabajo nocturno; 2) la frecuencia de las rotaciones de turno; 3) el número de turnos nocturnos consecutivos, y 4) la duración de los turnos nocturnos.

Trastorno por jet lag Cada año, más de 60 millones de personas toma vuelos de una zona horaria a otra, lo que a menudo causa somnolencia diurna excesiva, insomnio para inicio del sueño y despertares frecuentes durante el sueño, sobre todo en la segunda mitad de la noche. El síndrome es transitorio, casi siempre dura dos a 14 días, según el número de zonas horarias

cruzadas, la dirección del viaje, y la edad del viajero y su capacidad para cambiar de fase. Los viajeros que pasan tiempo en exteriores en el sitio de destino se adaptan con más rapidez que los que permanecen en habitaciones de hotel, quizá por la exposición a luz más brillante (ambiental). La prevención de la falta de sueño precedente y las siestas durante la tarde previa a un viaje nocturno pueden reducir las dificultades relacionadas con la vigilia prolongada. Los estudios de laboratorio sugieren que las dosis bajas de melatonina pueden mejorar la eficiencia del sueño, pero sólo si se toman cuando la concentración de melatonina endógena es baja (o sea, durante el tiempo diurno biológico).

Además del desfase horario causado por el viaje a través de varias zonas horarias, muchos pacientes refieren un patrón conductual que se denomina *desfase horario social*, en el que los horarios para acostarse a dormir y despertar los fines de semana o días festivos se retrasan 4 a 8 h con respecto a los horarios en días laborales. Este desplazamiento recurrente del horario del ciclo de sueño-vigilia es frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y se relaciona con insomnio para inicio del sueño, menor desempeño académico, mayor riesgo de síntomas depresivos y somnolencia excesiva durante el día.

IMPLICACIONES MÉDICAS DEL RITMO CIRCADIANO

Hay informes de variaciones circadianas prominentes en la incidencia del infarto miocárdico agudo, muerte súbita cardíaca y apoplejía, las principales causas de muerte en Estados Unidos. La tendencia a la agregación plaquetaria aumenta en las primeras horas de la mañana, lo que coincide con la mayor incidencia de incidentes cardiovasculares. La alteración circadiana recurrente combinada con la deficiencia crónica de sueño, como la que ocurre durante el trabajo nocturno, se relaciona con aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa después de una comida por la secreción pancreática insuficiente de insulina. Los trabajadores del turno nocturno con glucemia en ayuno elevada tienen mayor riesgo de evolucionar a la diabetes. La presión sanguínea de los trabajadores nocturnos con apnea durante el sueño es más alta que la de los que trabajan durante el día. La mejor comprensión de la posible participación del ritmo circadiano en la desestabilización aguda de una enfermedad crónica, como la aterosclerosis, podría mejorar el conocimiento de su fisiopatología.

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos también pueden alterarse por la hora del día en que se recopilan los datos. Los ejemplos incluyen la presión sanguínea, temperatura corporal, la prueba de supresión con dexametasona y la concentración de cortisol plasmático. Hay informes de que el horario de administración de la quimioterapia tiene un efecto en el resultado del tratamiento. Además, tanto la toxicidad como la eficacia de los fármacos varían según la hora del día. Por ejemplo, se ha observado una diferencia de más de cinco veces en las tasas de mortalidad después de la administración de compuestos tóxicos a animales de experimentación en distintas horas del día. Los anestésicos son muy sensibles a los efectos de la hora del día. Por último, el médico debe estar consciente de los riesgos de salud pública relacionados con las demandas crecientes que imponen los horarios de 24 h, los siete días de la semana en esta sociedad que no duerme.

RECONOCIMIENTO

John W. Winkelman, MD, PhD y Gary S. Richardson, MD contribuyeron a este capítulo en la edición previa y se conservó parte del material de ese capítulo.

VIDEO 38-1. Un episodio típico de cataplejía grave. El paciente está bromeando y luego cae al suelo por la pérdida súbita del tono muscular. Los registros electromiográficos (cuatro trazos inferiores a la derecha) muestran reducción de la actividad muscular durante el periodo de parálisis. El electroencefalograma (dos trazos superiores) muestra vigilia durante todo el episodio. (Video por cortesía de Giuseppe Plazzi, University of Bologna.)

VIDEO 38-2. Movimientos agresivos típicos en el trastorno conductual en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). (Video por cortesía del Dr. Carlos Schenck, University of Minnesota Medical School.)

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DE OJOS, OÍDOS, NARIZ Y FARINGE

39 Trastornos de los ojos

Jonathan C. Horton

SISTEMA VISUAL DEL SER HUMANO

El sistema visual constituye un medio sumamente eficaz para la asimilación rápida de la información ambiental que ayuda a orientar el comportamiento. El acto de la visión comienza por la captación de las imágenes enfocadas por la córnea y el cristalino en una membrana fotosensible situada en la parte posterior del ojo, denominada *retina*. En realidad, la retina forma parte del cerebro, y su migración a la periferia le permite servir de transductor y convertir los modelos de energía luminosa en señales neuronales. La luz es absorbida por el pigmento contenido en dos grupos de fotorreceptores: los bastones y los conos. La retina humana cuenta aproximadamente con 100 millones de bastones y cinco millones de conos. Los bastones actúan en entornos de iluminación escotópica o atenuada. Los conos lo hacen en medios fotópicos o de luz diurna y se especializan en la percepción de los colores y la resolución espacial fina. La mayor parte de los conos está dentro de la mácula, que es la porción de la retina que se ocupa de los 10° centrales de visión. La mácula dispone en su centro de una pequeña concavidad, la *fóvea*, ocupada exclusivamente por conos, que brinda la mejor agudeza visual.

Los fotorreceptores sufren hiperpolarización con la luz y activan a las células bipolares, amacrinas y horizontales de la capa nuclear interna. Una vez modificada la respuesta fotorreceptora por este circuito retiniano tan complejo, el flujo de la información sensorial converge finalmente en una vía final común: las células ganglionares. Éstas traducen la imagen visual que incide en la retina en una descarga de potenciales de acción, en continuo cambio, que se propaga a lo largo de la vía óptica principal hasta los centros visuales del cerebro. Cada retina cuenta con un millón de células ganglionares y, por tanto, cada nervio óptico tiene un millón de fibras.

Los axones de las células ganglionares se extienden por la cara interna de la retina hasta la capa de fibras nerviosas, salen del ojo por la papila óptica y emigran a través del nervio, quiasma y cintilla ópticos, hasta alcanzar los centros cerebrales. La mayor parte de las fibras establece contacto sináptico con las neuronas del cuerpo geniculado lateral, una estación talámica de relevo, y se proyectan, a su vez, en la corteza visual primaria. Esta vía reticulogeniculocortical sensitiva aferente masiva constituye el sustrato nervioso de la percepción visual. Si bien es verdad que el cuerpo geniculado externo o lateral es el principal destino de las fibras de la retina, otras células ganglionares se proyectan a núcleos visuales subcorticales diferentes con distintas funciones. Las neuronas ganglionares que median la miosis pupilar y los ritmos circadianos son fotosensibles, gracias a la acción de un pigmento visual recién reconocido, la melanopsina. Las reacciones pupilares son mediadas por los impulsos que llegan a los núcleos olivares pretectales en el mesencéfalo, los cuales, a su vez, envían impulsos a los núcleos de Edinger-Westphal, emisores de fibras parasimpáticas al esfínter del iris por medio de una interneurona en el ganglio ciliar. Los ritmos circadianos son regulados por una proyección retiniana que termina en el núcleo supraquiasmático. La orientación visual y los movimientos extraoculares responden a impulsos centrípetos retinianos que llegan al colículo superior. La estabilización de la mirada y los reflejos optocinéticos son gobernados por un grupo de pequeños elementos retinianos que en conjunto se denominan *sistema óptico accesorio del tronco encefálico*.

Los ojos deben rotar constantemente dentro de cada órbita para enfocar y mantener los objetivos del interés visual sobre la fóvea. Esta actividad, denominada *foveación* o mirada, está gobernada por un sistema motor eferente muy elaborado. Seis músculos extraoculares mueven cada ojo y están inervados por los pares craneales III (motor ocular común), IV (patético) y VI (motor ocular externo). La actividad de estos núcleos oculomotores está coordinada por mecanismos protuberanciales y mesencéfalos que se encargan del seguimiento ocular suave, movimientos sacádicos y estabilización de la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo. Estos centros oculomotores del tronco encefálico a su vez, están gobernados por grandes regiones de la corteza frontal y parietooccipital que envían estímulos aferentes supranucleares descendentes.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN VISUAL

ESTADO DE REFRACCIÓN

Cuando se examina a un enfermo con una visión reducida, lo primero que es necesario saber es si existe un defecto de refracción. En la *emmetropía* los rayos paralelos del infinito son enfocados perfectamente en la retina. Por desgracia, sólo una minoría de la población disfruta de tal condición. En la *miopía*, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos inciden en un punto focal situado delante de la retina. Los objetos cercanos se ven con claridad, pero para distinguir los remotos es necesaria una lente divergente que se coloca delante del ojo. En la *hipermetropía* el globo ocular es muy corto, y por eso se utiliza una lente convergente que complementa el poder de refracción ocular. En el *astigmatismo* la superficie corneal no es totalmente esférica y es necesario emplear una lente cilíndrica correctora. En vez de utilizar anteojos o lentes de contacto es posible corregir el error de refracción por aplicación de la queratomileusis *in situ* con láser (LASIK, *laser in situ keratomileusis*), o por queratectomía fotorrefractaria (PRK, *photorefractive keratectomy*) para modificar la curvatura de la córnea.

A partir de edades intermedias, aparece la *presbicia*, que se debe a la incapacidad del cristalino de aumentar su poder de refracción y acomodar los objetos cercanos. Para compensar la presbicia en un ojo emétrepe es necesario utilizar gafas (lentes) de lectura. En cambio, un paciente que utilice lentes para la corrección de lejos suele necesitar lentes bifocales. La única excepción es el ojo miope, ya que puede lograr una visión nítida de cerca simplemente retirando las lentes prescritas para la visión remota.

Los defectos de refracción suelen instaurarse de manera gradual y se mantienen estables después de la adolescencia, salvo en circunstancias excepcionales. Así, por ejemplo, el inicio agudo de la diabetes mellitus puede causar miopía súbita por el edema del cristalino inducido por la hiperglucemia. El examen de la visión con un agujero estenopeico resulta muy útil para descartar pronto un defecto de la refracción. Si la agudeza visual mejora cuando se coloca el agujero mencionado, el paciente requiere un estudio formal de la refracción.

AGUDEZA VISUAL

Para medir la agudeza a una distancia de 6 m se cuenta con la tabla optométrica de Snellen. Existe una versión a escala más cómoda, la tarjeta de Rosenbaum, que se coloca a 36 cm del paciente (fig. 39-1). Todas las personas deben ser capaces de leer la línea 6/6 m (20/20 pies) con cada ojo, utilizando la corrección apropiada para la refracción. Los pacientes que necesiten lentes de lectura por presbicia deben utilizarlas para realizar una medición exacta con la tarjeta de Rosenbaum. Si no existe una agudeza de 6/6 (20/20) en cada ojo, es necesario buscar una explicación del defecto visual. Cuando la agudeza es inferior a 6/240 (20/800), hay que examinar la capacidad para contar dedos, ver los movimientos de la mano, captar una luz brillante o no percibir luz alguna. El *Internal Revenue Service* define la ceguera legal como una agudeza máxima corregida de 6/60 (20/200) o menos en el ojo con mejor visión, o un campo visual binocular que se extienda 20° o menos. En Estados Unidos, las leyes para los automovilistas varían según el estado, pero la mayor parte precisa una agudeza corregida de 6/12 (20/40) cuando menos en un ojo para conducir sin restricciones. Los pacientes con hemianopsia homónima no deben conducir.

PUPILAS

Las pupilas deben ser examinadas en forma individual con una luz tenue y pidiendo al paciente que fije la mirada en un objetivo lejano. No hay necesidad de verificar la respuesta pupilar al acercamiento, puesto que la acomodación no anula la contracción pupilar (miosis) en forma aislada. Es por esta razón que la abreviatura universal PERRLA (pupilas iguales, redondas y reactivas a la luz y acomodación [*pupils equal, round, and reactive to light and accommodation*]) conlleva un desperdicio de energía con el último paso. Sin embargo, es importante examinar la respuesta al acercamiento cuando la respuesta a la luz es deficiente o ausente. Las enfermedades que se mencionan enseguida se acompañan de disociación luz-acomodación: neurosífilis (pupila de Argyll Robertson), lesiones de la porción dorsal del mesencéfalo (*síndrome de Parinaud*) y después de la regeneración aberrante (parálisis del nervio oculomotor, pupila tónica de Adie).

TARJETA DE ROSENBAUM (TAMANO DE BOLSILLO)



FIGURA 39-1. La tarjeta de Rosenbaum es una versión a menor escala de la tabla optométrica de Snellen que permite valorar la agudeza visual a poca distancia. Una vez registrada la agudeza, el equivalente de la distancia de Snellen debe llevar una notación indicadora de que la visión se midió de cerca y no a 6 m (20 pies). O bien, la agudeza puede señalarse empleando el sistema numérico de Jaeger.

La pupila de un ojo sin percepción luminosa no responde a la estimulación luminosa directa. Si sólo existe una lesión parcial de la retina o del nervio óptico, la respuesta pupilar directa será menor que la respuesta pupilar consensual que se induce al iluminar el otro ojo. Este *defecto pupilar aferente relativo* (pupila de Marcus Gunn) puede desencadenarse con la prueba del destello oscilante (fig. 39-2). Se trata de un signo extremadamente útil en la neuritis óptica retrobulbar y otras enfermedades del nervio óptico, ya que puede constituir el único dato objetivo de la enfermedad. En la neuropatía óptica bilateral no se identifica defecto pupilar aferente alguno si hay afectación igual de los nervios ópticos.

La desigualdad sutil en el tamaño de las pupilas, de hasta 0.5 mm, es bastante común en las personas normales. El diagnóstico de anisocoria esencial o fisiológica se afianza cuando la asimetría relativa de las pupilas permanece constante a pesar de modificar la iluminación ambiental. Si la anisocoria se intensifica con una luz tenue, indica una paresia simpática del músculo dilatador del iris. La triada de miosis, ptosis ipsilateral y anhidrosis constituye el *síndrome de Horner*, aunque a menudo falta la anhidrosis. A veces, la causa de este síndrome es una deficiencia circulatoria del tronco encefálico, la disección carotídea o una neoplasia que comprime la cadena simpática, pero en la mayor parte de las ocasiones no se llega a conocer la causa.

La anisocoria que aumenta con una luz brillante sugiere una parálisis parasimpática. La primera sospecha es una paresia del nervio motor ocular común. Esta posibilidad se descarta si los movimientos oculares son íntegros y el enfermo no padece ptosis ni diplopía. La dilatación aguda de la pupila (midriasis) se puede deber al daño del ganglio ciliar de la órbita. Los mecanismos habituales comprenden infecciones (herpes zóster, virus de la gripe), traumatismos (no penetrantes o penetrantes, quirúrgicos) o isquemia (diabetes, arteritis temporal). Cuando ocurre deservación del



A



B



C

FIGURA 39-2. Demostración de un defecto aferente relativo de la pupila (pupila de Marcus Gunn) en el ojo izquierdo, mediante la fijación de la vista del paciente en un objeto distante. **A.** Con una iluminación de fondo en penumbra, las pupilas son del mismo tamaño y están relativamente grandes. **B.** El hacer brillar el destello de una luz sobre el ojo derecho evoca una constricción intensa y simétrica en las dos pupilas. **C.** La oscilación de la luz en el ojo izquierdo lesionado produce dilatación de las dos pupilas, aunque se mantienen más pequeñas que en **A.** El hacer oscilar de nuevo la luz sobre el ojo derecho sano volvería a producir la constricción simétrica que se muestra en **B.** Adviértase que las pupilas siempre permanecen simétricas; la lesión de la retina izquierda/nervio óptico se pone de manifiesto por una constricción bilateral de la pupila más débil tras el estímulo con una luz aplicada en el ojo izquierdo en comparación con el ojo derecho. (Reproducido de P Levatin, Arch Ophthalmol 62:768, 1959. Derechos reservados © 1959, American Medical Association.)

iris, el esfínter de la pupila no responde bien a la luz, pero la respuesta a la acomodación suele conservarse relativamente intacta. Si se retira el estímulo de acomodación, la pupila vuelve a dilatarse con gran lentitud, en comparación con una pupila normal, de aquí la denominación de *pupila tónica*. En el *síndrome de Adie*, la pupila tónica se vincula con hiporreflexia o arreflexia tendinosa en las extremidades inferiores. Este trastorno benigno, que lo padecen fundamentalmente mujeres jóvenes y sanas, representa, al parecer, una disautonomía leve. Las pupilas tónicas también se observan en el síndrome de Shy-Drager, la hipohidrosis segmentaria, la diabetes y la amiloidosis. A veces se descubre una pupila tónica de manera casual en un sujeto completamente normal y asintomático. El diagnóstico se confirma instilando una gota de pilocarpina diluida (al 0.125%) en cada ojo. La hipersensibilidad por deservación causa constricción pupilar en la pupila tónica, mientras que la pupila normal no presenta respuesta alguna. La dilatación farmacológica por la instilación accidental o deliberada de fármacos anticolinérgicos (colirios de atropina o escopolamina) en el ojo

también puede inducir midriasis pupilar. En estas circunstancias, la pilocarpina con una concentración normal (al 1%) no produce constricción.

Las dos pupilas se afectan por igual cuando se utilizan medicamentos sistémicos. Su tamaño disminuye con la administración de narcóticos (morfina, heroína) y aumenta con la de anticolinérgicos (escopolamina). Los fármacos parasimpáticos (pilocarpina, bromuro de demecario) que se utilizan para combatir el glaucoma, producen miosis. En todo paciente con una anomalía pupilar no justificada conviene realizar un examen con la lámpara de hendidura para descartar traumatismo quirúrgico del iris, cuerpo extraño oculto, lesión perforante, inflamación intraocular, adherencias (sinequias), glaucoma de ángulo cerrado o rotura del esfínter del iris secundaria a contusión.

MOVIMIENTOS Y ALINEACIÓN OCULARES

Los movimientos oculares se examinan pidiendo al paciente que siga a un pequeño objeto con los dos ojos abiertos, como una linterna de bolsillo, en los campos cardinales de la mirada. Los movimientos oculares normales de seguimiento son suaves, simétricos, íntegros y mantenidos en todas las direcciones sin nistagmo. Los movimientos sacádicos o de fijación repetida y rápida de los ojos se valoran pidiendo al enfermo que mire una y otra vez dos objetos estáticos. Los ojos deben moverse rápida y exactamente, con un único salto, hasta su objetivo. El alineamiento ocular se puede examinar colocando una linterna de bolsillo delante del enfermo a una distancia aproximada de 1 m. Si la orientación de los ojos sigue una línea recta, el reflejo luminoso corneal quedará centrado en la parte media de cada pupila. Para examinar la alineación ocular con mayor precisión, se puede utilizar la prueba de oclusión. Se indica al enfermo que fije la mirada en un pequeño objeto situado a distancia. Luego se ocluye rápidamente uno de los ojos y se observa la respuesta en el ojo contralateral. Si el segundo ojo se desvía para fijar la mirada en el objetivo, significa que estaba mal alineado. Si no se mueve, se destapa el primer ojo y se repite la prueba con el segundo. Si ninguno de los ojos se mueve, existe alineación ortotrópica, y si se aprecia tal alineación para la mirada primaria, pero el paciente señala ver doble (diplopía), se efectuará la prueba de oclusión inclinando la cabeza o girándola en la dirección en la que el enfermo percibe diplopía. Con un poco de práctica, el examinador puede detectar una desviación ocular (heterotropía) de tan sólo 1 a 2° con la prueba de oclusión. Las desviaciones se miden colocando prismas delante del ojo mal alineado para valorar la fuerza necesaria que neutralice el desplazamiento de fijación inducido al ocluir el ojo contralateral. En una persona con diplopía vertical es difícil detectar una desviación pequeña, y fácilmente pasa inadvertida. Su magnitud se mide al colocar un prisma delante del ojo con alineación defectuosa para determinar la potencia necesaria para neutralizar el desplazamiento de fijación reducido al cubrir el otro ojo. Para restaurar la alineación binocular se utilizan temporalmente prismas de Fresnel comprimidos en plástico, lentes prismáticas u operaciones de músculos extraoculares.

ESTEREOPSIA

La agudeza estereopsica se determina presentando objetos con una disparidad retiniana de forma separada para cada ojo, con imágenes polarizadas. Las pruebas más utilizadas en la consulta miden un conjunto de umbrales, entre 800 y 40 s de arco. La agudeza normal es de 40 s de arco. Si un paciente alcanza este nivel de agudeza, se puede afirmar que sus ojos tienen un alineamiento ortotrópico y que la visión de cada uno de ellos se encuentra intacta. Los estereogramas de puntos aleatorios no tienen referencias o pistas de profundidad monocular y constituyen una prueba excelente para la detección del estrabismo y la ambliopía en los niños.

VISIÓN CROMÁTICA

La retina contiene tres tipos de conos cuyos pigmentos visuales poseen sensibilidad espectral máxima diferente: rojos (560 nm), verdes (530 nm) y azules (430 nm). Los pigmentos de los conos rojos y verdes están codificados en el cromosoma X y el de los conos azules en el cromosoma 7. Las mutaciones del pigmento de los conos azules son extraordinariamente raras, pero la de los pigmentos rojos y verdes pueden producir ceguera congénita para los colores, ligada al cromosoma X, en 8% de los varones. Estos pacientes no son daltónicos en realidad; difieren de los individuos sanos en la manera como perciben el color y la forma como combinan las luces monocromáticas primarias para igualar determinado color. Las personas con tricromatismo anómalo poseen los tres tipos de conos, pero la mutación en uno de los pigmentos (por lo general el rojo o el verde) causa un desplazamiento en la sensibilidad espectral máxima y altera el porcentaje de colores primarios que se necesitan para lograr el ajuste del color. Los dicromatismos se caracterizan por la presencia de sólo dos tipos de conos;

por ello, estas personas aceptan un igualamiento cromático basado exclusivamente en dos colores primarios. La agudeza visual de las personas con tricromatismos o dicromatismos anómalos es de 6/6 (20/20), pero la discriminación de las tonalidades se encuentra alterada. Las láminas en color de Ishihara sirven para detectar la ceguera para los colores rojo y verde. Las láminas de prueba contienen un número oculto que sólo resulta visible para las personas que confunden los colores a causa de su ceguera para el rojo y el verde. Como la ceguera para los colores (daltonismo) está ligada casi exclusivamente al cromosoma X, esta prueba únicamente debería aplicarse a los niños del sexo masculino.

A menudo las láminas de Ishihara se utilizan para detectar defectos adquiridos de la visión cromática, si bien son pruebas de detección de ceguera congénita para los colores. Por lo general, los defectos adquiridos de la visión cromática se deben a enfermedades de la mácula o del nervio óptico. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de neuritis óptica suelen quejarse de falta de saturación de los colores mucho tiempo después de recuperar su agudeza visual. La ceguera para los colores también puede obedecer a apoplejías bilaterales que afecten la porción ventral del lóbulo occipital (acromatopsia cerebral). Estos enfermos sólo perciben sombras de grises y tienen dificultad para reconocer las caras (prosopagnosia). Los infartos del lóbulo occipital dominante a veces causan una anomia para los colores. Los enfermos afectados son capaces de diferenciar los colores, pero no de nombrarlos.

CAMPOS VISUALES

La visión puede alterarse por la lesión del sistema visual en cualquier punto desde los ojos hasta los lóbulos occipitales. El lugar de la lesión se puede precisar con bastante exactitud elaborando un mapa del déficit del campo visual mediante la prueba de confrontación digital y relacionándolo después con la anatomía topográfica de la vía visual (fig. 39-3). El mapeo cuantitativo de los campos visuales se logra mediante perímetros computarizados que emiten un objetivo de intensidad variable en posiciones fijas del campo visual (fig. 39-3A). Al generar un impreso automatizado de umbrales luminosos, la perimetría estática mencionada constituye una forma sensible de identificar escotomas en el campo visual. El instrumento es muy útil para la evaluación seriada de la función visual en trastornos crónicos como glaucoma o pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal).

El problema más complicado del análisis campimétrico consiste en decidir si una lesión se sitúa delante, en él, o detrás del quiasma óptico. Cuando el escotoma queda confinado a un solo ojo, la lesión debe situarse delante del quiasma, sea en el nervio óptico o en la retina. Las lesiones retinianas producen escotomas que concuerdan ópticamente con su localización en el fondo de ojo. De este modo, un desprendimiento superonasal de la retina genera un defecto en el campo inferotemporal. El daño de la mácula produce un escotoma central (fig. 39-3B).

Las enfermedades del nervio óptico se acompañan de esquemas característicos de pérdidas del campo visual. El glaucoma destruye selectivamente los axones que entran por los polos superotemporal e inferotemporal de la papila óptica y da lugar a escotomas arqueados con la forma de una cimitarra turca, que parten del punto ciego, se incurvan alrededor de la zona de fijación y terminan de manera plana frente al meridiano horizontal (fig. 39-3C). Este tipo de defecto campimétrico sigue una disposición en espejo respecto a la capa de fibras nerviosas de la región temporal de la retina. Los escotomas arqueados o de las capas fibrosas nerviosas también se observan en la neuritis óptica, la neuropatía óptica isquémica, los *drusen* de la papila óptica y la oclusión de ramas de la arteria o vena retinianas.

La lesión de todo el polo superior o inferior de la papila óptica produce un defecto altitudinal que sigue al meridiano horizontal (fig. 39-3D). Este modelo de déficit campimétrico es típico de la neuropatía óptica isquémica, pero también se observa en las oclusiones vasculares de la retina, el glaucoma avanzado y la neuritis óptica.

Aproximadamente la mitad de las fibras del nervio óptico parten de las células ganglionares que inervan la mácula. La lesión de las fibras papilomaculares produce un escotoma cecocentral que abarca el punto ciego y la mácula (fig. 39-3E). Si el daño es irreversible, la porción temporal de la papila óptica acaba mostrando palidez. La palidez temporal secundaria al escotoma cecocentral puede aparecer en la neuritis óptica y las neuropatías ópticas nutricional, tóxica, hereditaria de Leber y compresiva. Conviene recordar que la zona temporal de la papila óptica es algo más pálida que la nasal, en la mayoría de las personas normales. Por eso, a veces no es fácil confirmar si la palidez temporal que se identifica en el examen de fondo de ojo constituye una alteración patológica. La palidez del borde nasal de la papila óptica es un signo menos equívoco de atrofia óptica.

En el quiasma óptico las fibras de las células ganglionares nasales cruzan hacia la vía óptica contralateral. Las fibras cruzadas sufren mayor le-

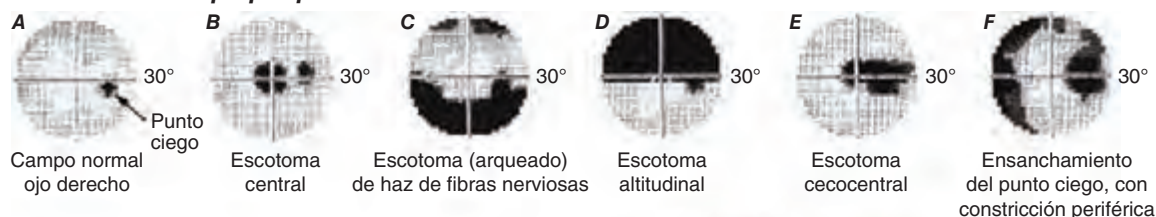
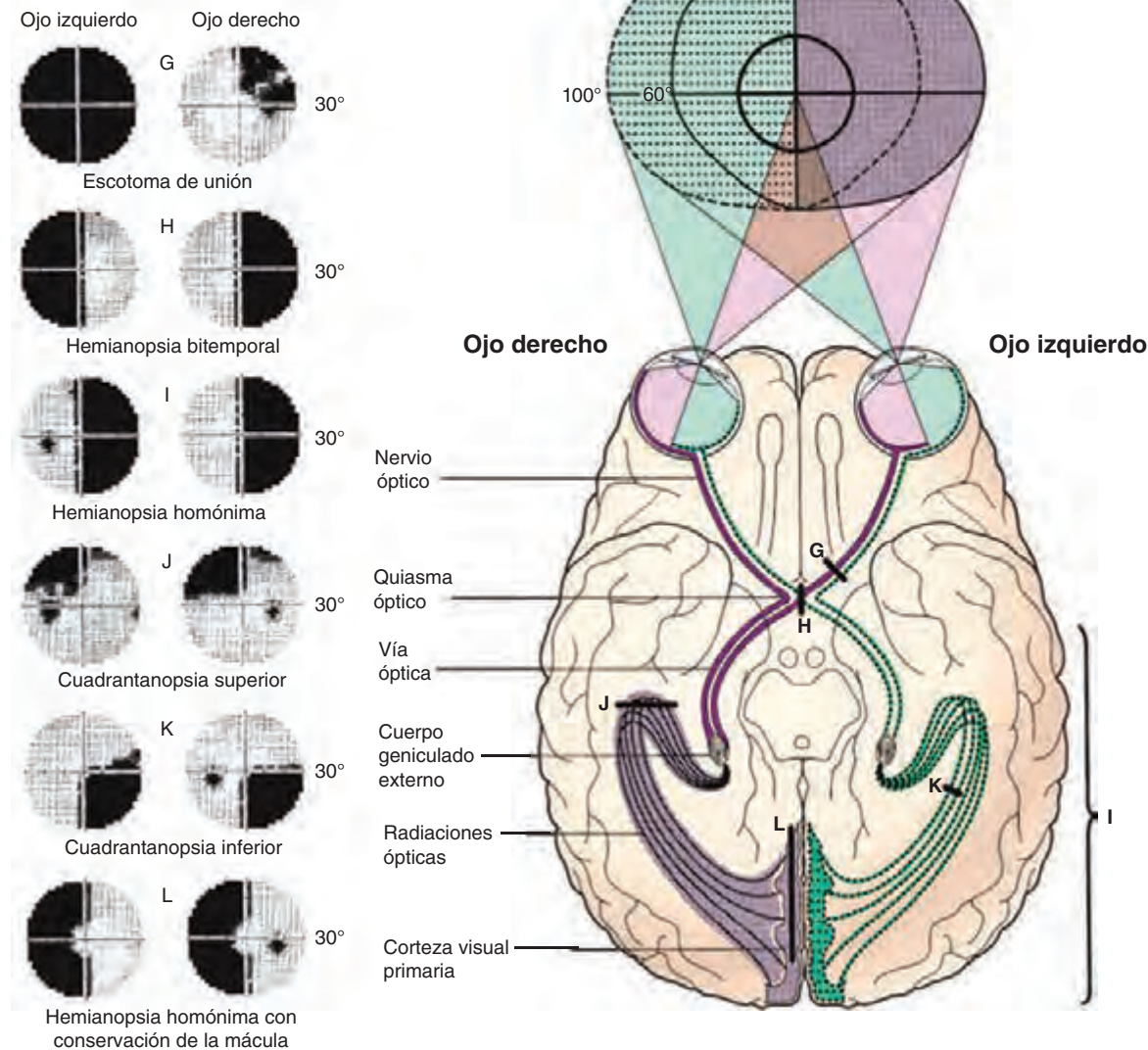
Defectos de campo prequiasmáticos monoculares:**Defectos de campo binoculares, a nivel del quiasma o posquiasmáticos:**

FIGURA 39-3. Vista ventral del encéfalo en la que los perfiles de la pérdida campimétrica se correlacionan con los sitios de lesión en la vía visual. Se advierte superposición parcial de los campos, lo cual genera 120° de visión binocular central, flanqueada por una franja monocular semilunar de 40° a cada lado. Los mapas campimétricos de esta figura se elaboraron con un perímetro computarizado (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). Representan la sensibilidad de la retina al estímulo luminoso en los 30° centrales, empleando un formato de **escala de grises**. En **negro** se presentan las áreas de pérdida campimétrica visual. Los ejemplos de defectos de campo prequiasmáticos monoculares frecuentes corresponden al ojo derecho. Por convención, los campos visuales se representan siempre con el ojo izquierdo a la izquierda y con el derecho a la derecha, justamente en la forma en que el sujeto percibe su entorno.

sión por compresión que las no cruzadas. En consecuencia, las masas en la región de la silla turca producen una hemianopsia temporal en cada ojo. Los tumores anteriores al quiasma óptico, como los meningiomas del tubérculo de la silla turca, producen un escotoma de unión, que se caracteriza por neuropatía óptica en un ojo y un defecto del campo temporal superior en el otro (fig. 39-3G). La compresión más simétrica del quiasma óptico por adenoma hipofisario (fig. 403-1), meningioma, craneofaringioma, glioma o aneurisma causa hemianopsia bitemporal (fig. 39-3H). El desarrollo insidioso de hemianopsia bitemporal suele pasar inadvertido para el enfermo y escapa a la detección del médico, a menos que se examine cada ojo por separado.

Es difícil localizar con exactitud una lesión posquiasmática, porque toda lesión situada en cualquier lugar de la vía óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual puede causar hemianopsia homónima, es decir, un defecto del hemicampo temporal en el ojo contralateral y un defecto homónimo del hemicampo nasal en el ojo ipsilateral (fig. 39-3I). Una lesión posquiasmática unilateral no afecta a la agudeza visual de cada ojo, pero el enfermo sólo puede leer las letras situadas únicamente en la mitad izquierda o derecha de la escala ocular. Las lesiones de las radiaciones ópticas suelen producir defectos campimétricos poco congruentes o incongruentes en cada ojo. El daño de las radiaciones ópticas del lóbulo temporal (asa de Meyer) produce una cuadrantanopsia homó-

nima superior (fig. 39-3J), mientras que la lesión de las radiaciones ópticas del lóbulo parietal causa una cuadrantanopsia homónima inferior (fig. 39-3K). Las lesiones de la corteza visual primaria causan defectos hemianópsicos congruentes y densos. La oclusión de la arteria cerebral posterior que irriga el lóbulo occipital es una causa frecuente de hemianopsia homónima total. Algunos enfermos con hemianopsia secundaria a deficiencias circulatorias occipitales no sufren lesión macular, porque la representación macular en la punta del lóbulo occipital recibe sangre de vasos colaterales nacidos de la arteria cerebral media (fig. 39-3L). La destrucción de los dos lóbulos occipitales produce ceguera cortical. Este trastorno se diferencia de la ceguera bilateral prequiasmática porque las respuestas pupilares y los fondos de ojo permanecen normales.

TRASTORNOS

OJO ROJO O DOLOROSO

Abrasiones corneales Las abrasiones de la córnea se identifican mejor instilando una gota de fluoresceína en el ojo y examinándolo mediante la lámpara de hendidura con una luz azul cobalto. Si no se cuenta con ella, bastará con una linterna de bolsillo con un filtro azul. El daño del epitelio corneal se manifiesta por la fluorescencia amarilla de la membrana basal expuesta, debajo del epitelio. Es importante buscar cuerpos extraños. Para examinar los fondos de saco conjuntivales se tira del párpado inferior hacia abajo y se evierte el superior. Un cuerpo extraño se extrae con la punta húmeda de un hisopo de algodón después de aplicar una gota de anestésico tópico como proparacaína. Otra posibilidad es lavar abundantemente el ojo con solución salina o lágrimas artificiales para extraer el cuerpo extraño. Si el epitelio corneal ha sufrido una abrasión, se debe aplicar una pomada antibiótica y colocar un parche sobre el ojo. Aplicar una gota de un ciclopléjico de acción intermedia, como el clorhidrato de ciclo-pentolato a 1%, alivia el dolor, ya que se relaja el cuerpo ciliar. Hay que examinar de nuevo el ojo al día siguiente. Las abrasiones leves no requieren parche ni ciclopléjico.

Hemorragia de la subconjuntiva Esta hemorragia se debe a la rotura de pequeños vasos que atraviesan a modo de puente el espacio virtual entre la epiesclerótica y la conjuntiva. La sangre disecciona este espacio y produce un ojo rojo muy llamativo, pero no afecta la visión y la hemorragia cede sin tratamiento. La hemorragia suele aparecer de manera espontánea, aunque a veces es consecuencia de contusión, fricción ocular o tos muy intensa. En ocasiones es un signo de trastorno hemorrágico subyacente.

Pingüecula La pingüecula es un pequeño nódulo de la conjuntiva elevado del limbo temporal o nasal. Estas lesiones son muy comunes en el adulto y tienen muy poca importancia, salvo que se inflamen (pingüeculitis). Fácilmente aparece en personas que trabajan frecuentemente al aire libre. El *pteriión* remeda la pingüecula, pero cruza el limbo hasta llegar a la superficie de la córnea. Su extirpación está justificada si produce síntomas de irritación o visión borrosa, si bien son frecuentes las recidivas.

Blefaritis La blefaritis es la inflamación de los párpados. La forma más común se vincula con el acné rosácea o la dermatitis seborreica. Los bordes palpebrales suelen colonizarse intensamente por estafilococos. Cuando se realiza una inspección minuciosa, se aprecia una superficie grasa y ulcerada, así como la presencia de costras con restos celulares descamados que se adhieren a las pestañas. El tratamiento consiste en la aplicación de compresas tibias, higiene estricta del párpado y cepillo de pestañas con champú infantil. El *orzuelo* externo se produce por la infección estafilocócica de las glándulas superficiales accesorias de Zeis o Moll situadas en los bordes palpebrales. El *orzuelo* interno se produce después de una infección supurativa de las glándulas de Meibomio, las cuales producen una secreción oleosa y están situadas dentro del tarso palpebral. Se aplican antibióticos tópicos, como la pomada oftálmica de bacitracina/polimixina B. Para tratar la inflamación de las glándulas de Meibomio (meibomitis) o la blefaritis crónica y grave, en ocasiones se necesitan antibióticos sistémicos, casi siempre tetraciclina. El *chalazión* es una inflamación granulomatosa indolora de una glándula de Meibomio que produce un nódulo parecido a un guisante dentro del párpado. Se puede hacer una incisión y drenarlo, o se le inyectan glucocorticoides. Ante una lesión ulcerosa de los párpados que no cicatriza debe sospecharse siempre carcinoma basocelular, epidermoide o de las glándulas de Meibomio.

Dacriocistitis Este trastorno consiste en inflamación del sistema de drenaje lagrimal que puede causar epífora (lagrimeo) e hiperemia ocular. La pre-

sión suave sobre el saco lagrimal induce dolor y reflujo de moco o pus a partir del punto lagrimal. La dacriocistitis suele aparecer cuando se obstruye el sistema lagrimal y se trata con la administración de antibióticos tópicos o sistémicos, seguida de sondeo, intubación con una endoprótesis de silicón o intervención quirúrgica, para restablecer su permeabilidad. El *entropión* (inversión del párpado) o el *ectropión* (hundimiento o eversión del párpado) también son causas de epífora e irritación ocular.

Conjuntivitis Las conjuntivitis son la causa más frecuente del ojo rojo y doloroso. El dolor es mínimo y la agudeza visual apenas disminuye. La causa viral más frecuente es el adenovirus. Éste produce una secreción serosa, con sensación ligera de cuerpo extraño y fotofobia. Las infecciones bacterianas tienden a producir un exudado más mucopurulento. Los casos más leves de conjuntivitis infecciosas suelen tratarse de manera empírica con antibióticos oculares tópicos de amplio espectro, como la sulfacetamida al 10%, la combinación polimixina-bacitracina o trimetoprim-polimixina. La tinción y los cultivos suelen reservarse para los casos graves, resistentes o recidivantes de conjuntivitis. Es necesario advertir al enfermo que se lave con frecuencia las manos, no se toque los ojos, y que evite el contacto directo con otras personas para prevenir el contagio.

Conjuntivitis alérgica Es muy común y suele confundirse con la conjuntivitis infecciosa. El prurito, la hiperemia y la epífora constituyen las manifestaciones típicas. La conjuntiva palpebral presenta a veces hipertrofia, con excrescencias gigantes llamadas papilas en empedrado. La irritación por lentes de contacto o por la presencia crónica de cualquier cuerpo extraño también puede dar ese aspecto. La *conjuntivitis atópica* se manifiesta en sujetos con dermatitis atópica o asma. Los síntomas ocasionados por la conjuntivitis alérgica se alivian con compresas frías, vasoconstrictores tópicos, antihistamínicos y estabilizadores de las células cebadas como el cromoglicato disódico. Las soluciones tópicas de glucocorticoides proporcionan alivio intenso en las conjuntivitis de carácter inmunitario, pero no es aconsejable su uso crónico por las complicaciones de glaucoma, cataratas e infección secundaria que causan. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) de aplicación tópica (p. ej., ceterolaco, trometamina) son mejores opciones.

Queratoconjuntivitis seca Este trastorno también recibe el nombre de ojo seco; produce ardor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y fotofobia. En los casos leves el ojo tiene un aspecto sorprendentemente normal, pero la producción de lágrimas medida con papel filtro (tira de Schirmer) es deficiente. Algunos fármacos de acción generalizada como los antihistamínicos, anticolinérgicos y psicotrópicos pueden causar sequedad ocular porque aminoran la secreción lagrimal. Los trastornos que afectan directamente a la glándula lagrimal, como la sarcoidosis y el síndrome de Sjögren, también producen ojo seco. Algunos enfermos presentan ojo seco después de la radioterapia si el campo terapéutico incluye las órbitas. Los problemas de sequedad ocular son también comunes después de lesiones que afectan por craneal V o VII. La anestesia corneal resulta en particular peligrosa porque la ausencia del reflejo de parpadeo normal expone la córnea a lesiones indoloras no percibidas por el paciente. El ojo seco se controla mediante la aplicación frecuente y abundante de lágrimas artificiales y lubricantes oculares. En los casos graves se puede taponar o cauterizar el punto lagrimal para aminorar la producción de lágrimas.

Queratitis La queratitis constituye una amenaza para la visión debido al riesgo de opacidad corneal, cicatrización y perforación. A nivel mundial, las dos causas principales de ceguera por queratitis son el tracoma debido a la infección por clamidias y el déficit de vitamina A relacionado con la desnutrición. Las lentes de contacto contribuyen decisivamente a las infecciones y úlceras corneales en Estados Unidos. Estas lentes no pueden ser utilizadas por personas con infección ocular activa. Conviene separar en el estudio de la córnea las infecciones superficiales (*queratoconjuntivitis*) de las más profundas, ulceradas y graves. Estas últimas se acompañan de una mayor pérdida visual, dolor, fotofobia, eritema y secreción. El examen con la lámpara de hendidura muestra solución de continuidad del epitelio corneal, un infiltrado opaco o un absceso en el estroma, así como una reacción celular inflamatoria en la cámara anterior. En los casos graves el pus se asienta en la base de la cámara anterior y provoca hipopión. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse sin dilación después de obtener material de raspado corneal para tinción de Gram o de Giemsa y cultivos. Los antibióticos tópicos reforzados son muy eficaces y deben emplearse con otros fármacos similares por vía subconjuntival. La queratitis micótica debe despertar la sospecha siempre de un hongo causal. Las infecciones

micóticas son frecuentes en climas húmedos y cálidos, en particular si la córnea ha sufrido una lesión penetrante por una planta o material vegetal.

Herpes simple Los virus herpéticos constituyen una causa importante de ceguera debida a queratitis. La mayoría de los adultos estadounidenses presenta anticuerpos séricos contra el herpes simple, cuya presencia denota infección viral previa (cap. 216). En general, la primoinfección ocular es producida por el herpes simple tipo 1 y no por el tipo 2. Se manifiesta en la forma de una blefarconjuntivitis folicular unilateral, que se confunde fácilmente con la conjuntivitis adenoviral, a menos que aparezcan las vesículas reveladoras alrededor de la piel periocular o la conjuntiva. El tipo dendrítico de ulceración del epitelio corneal, que detecta la tinción con fluoresceína, es patognomónico de la infección herpética, pero sólo se observa en un reducido número de infecciones primarias. Las infecciones oculares recurrentes son consecuencia de la reactivación del virus herpético latente. La erupción viral en el epitelio de la córnea puede producir el aspecto dendrítico característico del herpes. La afectación del estroma de la córnea causa edema, vascularización e iridociclitis. La queratitis herpética se trata con antivirales por vía tópica, ciclopléjicos y aciclovir por vía oral. Los glucocorticoides por vía tópica ayudan a mitigar la aparición de cicatrices corneales, pero deben emplearse con mucho cuidado por el riesgo de fusión y perforación de la córnea. Además, los esteroides por vía tópica conllevan el riesgo de perpetuar la infección e inducir un glaucoma.

Herpes zoster El herpes zóster, que surge por la reactivación del virus latente de la varicela, causa dermatitis vesiculosa y dolorosa que sigue la distribución del dermatoma correspondiente. Los síntomas oculares pueden aparecer tras la erupción del zóster en cualquier rama del nervio trigémino, pero son más frecuentes cuando las vesículas se forman en la nariz, es decir, cuando se afecta el nervio nasociliar (V1) (signo de Hutchinson). El herpes zóster oftálmico produce dendritas corneales que son difíciles de distinguir de las del herpes simple. La queratitis del estroma, la uveítis anterior, la hipertensión ocular, las parálisis oculomotoras, la necrosis aguda de la retina y la cicatrización y neuralgia posherpéticas representan otras secuelas comunes. El herpes zóster oftálmico se trata con antivirales y ciclopléjicos. En los casos más graves se pueden añadir esteroides para prevenir la ceguera permanente debido a una cicatrización corneal.

Epiescleritis El término epiescleritis se aplica a la inflamación de la epiesclerótica, una capa fina de tejido conjuntivo situado entre la conjuntiva y la esclerótica. La epiescleritis remedia la conjuntivitis, pero es un trastorno más localizado y no produce secreción. La mayor parte de los casos es idiopático, pero algunos acompañan a enfermedades autoinmunitarias. El término *escleritis* se refiere a la inflamación más intensa que a menudo acompaña a las conjuntivopatías como artritis reumatoide, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa, granulomatosis con polivascularitis (de Wegener) o policondritis recurrente. La inflamación e engrosamiento de la esclerótica son difusos o nodulares. En las variedades anteriores de escleritis el globo ocular adquiere un tono violeta y el paciente se queja de hipersensibilidad ocular intensa y dolor. En la escleritis posterior, el dolor y enrojecimiento son menos pronunciados, pero a menudo se acompañan de proptosis, derrame coroideo, motilidad reducida y capacidad visual reducida. El tratamiento de la epiescleritis y escleritis consta de NSAID. En ausencia de respuesta se administran glucocorticoides tópicos o incluso sistémicos, especialmente cuando la enfermedad autoinmunitaria de fondo se encuentra activa.

Uveítis La uveítis abarca a las estructuras anteriores del ojo y también se denomina *iritis* o *iridociclitis*. Su diagnóstico requiere explorar el ojo con lámpara de hendidura para identificar las células inflamatorias que flotan en el humor acuoso o se depositan en el endotelio corneal (precipitados corneales). La uveítis anterior acompaña a la sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enteropatía inflamatoria, psoriasis, artritis reactiva y enfermedad de Behçet. Igualmente, acompaña a infecciones herpéticas, sífilis, enfermedad de Lyme, oncocercosis, tuberculosis y lepra. Si bien la uveítis anterior puede aparecer junto con muchas enfermedades, en la mayor parte de los casos no se conoce su causa. Por ese motivo, los estudios de laboratorio se reservan casi siempre para los enfermos con uveítis anterior recidivante o grave. El tratamiento, que se basa en la administración cautelosa de corticosteroides por vía tópica, busca reducir la inflamación y la cicatrización. La dilatación pupilar reduce el dolor y evita la formación de sinequias.

Uveítis posterior La uveítis posterior se identifica por la inflamación del vítreo, la retina o la coroides en el examen del fondo de ojo. El trastorno

mencionado, con mayor frecuencia que la uveítis anterior, suele depender de una enfermedad generalizada identificable. Algunos enfermos sufren panuveítis o inflamación de los segmentos anterior y posterior del ojo. La uveítis posterior constituye una manifestación para las enfermedades autoinmunitarias como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y enteropatía inflamatoria. También acompaña a otras enfermedades como toxoplasmosis, oncocercosis, cisticercosis, coccidiodomicosis, toxocariosis e histoplasmosis; infecciones producidas por diversos microorganismos, por ejemplo *Candida*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, y virus herpético y citomegálico (fig. 219-1), u otras enfermedades como sífilis, borreliosis de Lyme, tuberculosis, linforreticulosis benigna, enfermedad de Whipple y brucelosis. En la escleritis múltiple pueden aparecer lesiones inflamatorias crónicas en la zona periférica más extrema de la retina (*pars planitis* o *uveítis intermedia*).

Glaucoma de ángulo cerrado agudo El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una causa rara y a menudo erróneamente diagnosticada, de ojo rojo y doloroso. Las poblaciones asiáticas muestran un riesgo particularmente grande de glaucoma con ángulo de ese tipo. El riesgo es mayor en las personas con una cámara anterior reducida, ya sea por la escasa longitud axial (hipermetropía) o por el engrosamiento del cristalino a causa del desarrollo gradual de cataratas. Cuando la pupila adquiere una dilatación intermedia, la porción periférica del iris bloquea el flujo de humor acuoso a través del ángulo anterior, con aumento repentino de la presión intraocular que genera dolor, hiperemia, edema corneal, oscurecimiento y visión borrosa. En algunos enfermos los síntomas oculares son encubiertos por náusea, vómito o cefalalgia, lo que da lugar a la investigación innecesaria de enfermedades abdominales o neurológicas. El diagnóstico se corrobora al medir la presión intraocular durante el ataque agudo u observar el estrechamiento del ángulo de la cámara, por medio de una lente de contacto con espejos especiales. El cierre agudo del ángulo se trata con acetazolamida por vía oral o intravenosa, bloqueadores β por vía tópica, análogos de prostaglandina, agonistas adrenérgicos α_2 y pilocarpina para inducir miosis. Si las medidas anteriores son ineficaces puede recurrirse al láser, con el que se crea un orificio en la periferia del iris para aliviar el bloqueo pupilar. Muchos médicos se rehúsan a dilatar sistemáticamente la pupila para el examen del fondo de ojo porque temen que se desencadene un glaucoma de ángulo cerrado. En realidad, el riesgo es remoto y queda más que compensado por el posible beneficio que representa para el paciente el descubrimiento de una lesión oculta en el fondo de ojo, que sólo se detecta con la pupila por completo dilatada. Además, un único ataque de cierre del ángulo tras la dilatación farmacológica casi nunca produce daño permanente en el ojo y hace las veces de prueba de estimulación para identificar a los enfermos con ángulos estrechos que podrían beneficiarse de la iridectomía profiláctica con láser.

Endoftalmitis Este trastorno se debe a las infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias de las estructuras internas del ojo y suele adquirirse por diseminación hematogena desde un lugar remoto. El riesgo máximo para la endoftalmitis endógena lo presentan los enfermos crónicos, diabéticos o inmunodeprimidos, en particular aquellos con antecedentes de cateterismo intravenoso prolongado o hemocultivos positivos. La mayoría de ellos sufre dolor e hiperemia oculares, pero a veces el único síntoma es la pérdida de la visión. Los émbolos sépticos que parten de una lesión cardíaca valvular o de un absceso dental y se alojan en la circulación retiniana pueden producir endoftalmitis. Las hemorragias retinianas con un centro blanco (manchas de Roth) (fig. 39-4) se consideran patognomónicas de la endocarditis bacteriana subaguda, pero también pueden observarse en la leucemia, la diabetes y en otras muchas enfermedades. La endoftalmitis representa, asimismo, una complicación de la cirugía ocular, en especial a veces meses o incluso años después de la intervención. En un enfermo con infección o inflamación ocular sin causa manifiesta, debe sospecharse un cuerpo extraño penetrante u oculto o un traumatismo no reconocido del globo ocular.

PÉRDIDA PASAJERA O REPENTINA DE LA VISIÓN

Amaurosis fugaz La amaurosis fugaz se define como la isquemia cerebral transitoria en la retina (cap. 446). El tejido nervioso tiene un metabolismo intenso, de modo que cuando se interrumpe el flujo sanguíneo de la retina durante más de unos segundos se produce una *ceguera monocular pasajera*, término que se utiliza de forma indistinta con el de amaurosis fugaz. Los pacientes señalan un desvanecimiento rápido de la visión, como si una cortina les nublara la vista, a veces sólo en una parte del campo visual. La amaurosis fugaz casi siempre se debe a un émbolo enclavado



FIGURA 39-4. Mancha de Roth, mancha algodonosa y hemorragias retinianas en un paciente de 48 años al que se trasplantó el hígado, que mostró candidemia por inmunodepresión.



FIGURA 39-6. Oclusión de la arteria central de la retina en un varón de 78 años, que causó disminución de la agudeza al grado de que sólo podía contar sus dedos con el ojo derecho. Es notable la hemorragia en astilla de la papila y el aspecto levemente "lechoso" de la mácula, con fovea rojo cereza.

en una arteriola retiniana (fig. 39-5). Si el émbolo se desintegra o logra salvar el obstáculo, se restablece el flujo y la visión retorna pronto a la normalidad sin que haya daño permanente. Sin embargo, si se interrumpe el flujo sanguíneo de forma prolongada, aparece un infarto en la porción interna de la retina. La oftalmoscopia revela zonas de retina blanquecina y edematosa que siguen la distribución de las ramas arteriolas de la retina. La oclusión completa de la arteria central de la retina produce el cese del flujo sanguíneo y una retina lechosa, con fovea de color rojo cereza (fig. 39-6). Los émbolos están formados por colesterol (placa de Hollenhorst), calcio o restos de plaquetas y fibrina. El origen más frecuente es una placa aterosclerótica en la carótida o aorta, aunque a veces provienen del corazón, especialmente en los pacientes con válvulas patológicas, fibrilación auricular o anomalías en la motilidad de la pared.

En algunos casos raros, la hipoperfusión de la arteria retiniana central provoca amaurosis fugaz en un paciente con estenosis crítica de la arteria carótida ipsolateral y circulación colateral deficiente a través del polígono de Willis. En este tipo de casos, la amaurosis fugaz aparece cuando la presión arterial desciende o se acentúa ligeramente la estenosis carotídea. Se acompaña esporádicamente de motilidad nula o hipoestesia contralateral, lo que indica isquemia concomitante del hemisferio cerebral.

La obstrucción de la arteria retiniana también acompaña en raras ocasiones a la migraña retiniana, lupus eritematoso, anticuerpos anticardiolipina, deficiencia de anticoagulantes (proteína S, proteína C y antitrombina), embarazo, adicción a drogas intravenosas, discrasias sanguíneas, disproteinemias y arteritis temporal.

La hipertensión arterial sistémica grave causa esclerosis en las arterias de la retina, hemorragias en astilla, infartos focales de la capa de fibras nerviosas (manchas algodonosas) y fuga de lípidos y líquidos (exudados duros) hacia la mácula (fig. 39-7). La ceguera súbita de las crisis hipertensivas puede obedecer al espasmo de las arteriolas de la retina con la consiguiente isquemia retiniana. Además, la hipertensión aguda puede producir pérdida de la visión por tumefacción isquémica de la papila óptica. La retinopatía hipertensiva aguda se debe tratar con disminución de la presión arterial. Sin embargo, el descenso no debe ocurrir de manera repentina, porque conlleva el riesgo de infarto de la papila óptica causado por hipoperfusión súbita.

La oclusión inminente de la vena central de la retina o de sus ramas puede causar un oscurecimiento prolongado de la visión parecido al de la amaurosis fugaz. Las venas se ingurgitan y presentan inflamación; además se observan múltiples hemorragias en la retina (fig. 39-8). El flujo venoso se recupera espontáneamente en algunos pacientes, pero en otros la obstrucción se perpetúa con una hemorragia retiniana extensa (aspecto de "sangre y rayos"), infarto y ceguera. La oclusión venosa de la retina suele ser idiopática, pero entre los factores principales de riesgo están la hipertensión, la diabetes y el glaucoma. La policitemia, la trombocitemia y otros factores causantes del estado subyacente de hipercoagulabilidad deben corregirse; suele ser beneficioso el tratamiento con salicilatos.

Neuropatía óptica isquémica anterior (AION) El trastorno mencionado es causado por la insuficiencia del riego de las arterias ciliares posteriores que



FIGURA 39-5. Placa de Hollenhorst alojada en la bifurcación de una arteriola retiniana, la cual prueba que están diseminados émbolos provenientes de la arteria carótida, grandes vasos, o corazón.

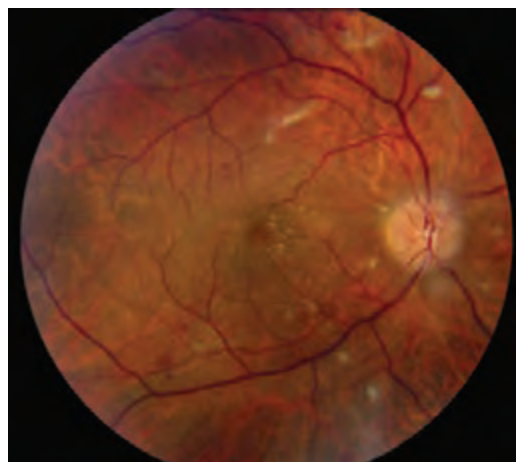


FIGURA 39-7. Retinopatía hipertensiva con borramiento de la papila, hemorragias dispersas, manchas cotonosas (infartos en la capa de fibras nerviosas), y exudado de la fovea, en un varón de 62 años con insuficiencia renal crónica y tensión sistólica de 220 mmHg.

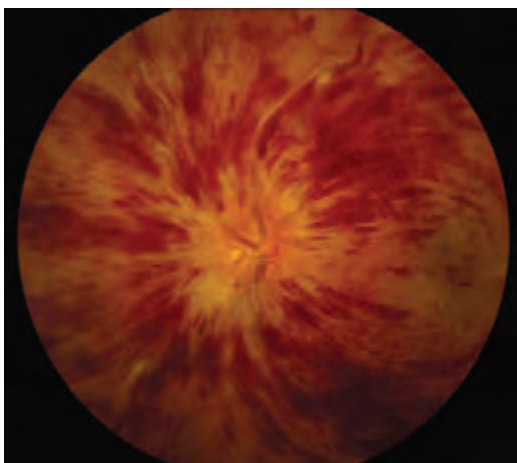


FIGURA 39-8. Oclusión de la vena central de la retina, que causa hemorragia retiniana masiva ("sangre y rayos"), isquemia y pérdida de la visión.



FIGURA 39-10. La neuritis óptica retrobulbar se caracteriza por datos normales en el primer estudio del fondo de ojo, lo que explica el aforismo de que "el médico no ve nada y el paciente tampoco". La atrofia del nervio óptico surge después de ataques graves o repetidos.

llevan sangre a la papila óptica. Produce una pérdida visual indolora monocular, que suele ser repentina, seguida algunas veces por disartria progresiva. La papila óptica se encuentra inflamada y rodeada por hemorragias en astilla de la capa de fibras nerviosas (fig. 39-9). La neuropatía óptica isquémica anterior (*anterior ischemic optic neuropathy*, AION) se divide en dos formas: arterítica y no arterítica. La más frecuente es la no arterítica. No se ha identificado causa específica alguna, aunque la diabetes y la hipertensión constituyen factores de riesgo frecuentes. La arquitectura apiñada de la papila y la excavación pequeña predisponen a la aparición de AION no arterítica. No se conoce tratamiento. Alrededor de 5% de los pacientes, en particular los mayores de 60 años, padece la forma arterítica de AION vinculada con la arteritis de células gigantes (temporal) (cap. 385). Es absolutamente esencial identificar a los pacientes con AION arterítica para instituir de inmediato la corticoterapia y prevenir la ceguera del segundo ojo. A veces se aprecian síntomas de polimialgia reumática y tanto la tasa de eritrosedimentación como las concentraciones de proteína C reactiva suelen aumentar. En un enfermo con ceguera por posible AION arterítica es indispensable realizar biopsia de la arteria temporal para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento con corticosteroides debe iniciarse sin esperar los resultados. El diagnóstico de AION arterítica es difícil de sostener si los datos de la tasa de eritrosedimentación son normales y la biopsia de la arteria temporal es negativa, pero se han descrito casos raros con esas características. Es importante obtener un segmento de la arteria para biopsia, que tenga como mínimo 3 cm, y revisar el número suficiente de cortes hísticos preparados a partir de la muestra.

Neuropatía óptica isquémica posterior Este trastorno constituye una causa poco común de ceguera aguda. Se debe a la combinación de anemia grave



FIGURA 39-9. Neuropatía óptica isquémica anterior causada por arteritis temporal en una mujer de 67 años con palidez y papiledema, hemorragia, pérdida visual y tasa de eritrosedimentación de 70 mm/h.

e hipotensión. Se han descrito casos después de grandes pérdidas hemáticas transoperatorias (especialmente en personas a las que se practicarán operaciones en el corazón o la columna lumbar), traumatismos con exsanguie, hemorragias de vías digestivas y diálisis renal. En términos generales, el fondo de ojo parece normal, pero la tumefacción de la papila óptica se produce siempre que el trastorno se extiende en un área suficiente en sentido anterior hasta alcanzar el globo. En algunos pacientes es posible recuperar la visión mediante la transfusión inmediata de sangre y la corrección de la hipotensión.

Neuritis óptica La neuritis óptica es una enfermedad inflamatoria frecuente del nervio óptico. En el estudio del tratamiento de la neuritis óptica (ONTT, *optic neuritis treatment trial*), la edad promedio de los enfermos era de 32 años; 77% era mujer; 92% refería dolor ocular (en particular con los movimientos oculares), y 35% mostraba papiledema. El episodio desmielinizante en la mayor parte de los casos fue retrobulbar y el fondo de ojo pareció normal en el primer examen (fig. 39-10), pese a que en los meses siguientes se observó palidez progresiva de la papila óptica.

Prácticamente todos los enfermos recuperan de manera gradual la visión después de un episodio aislado de neuritis óptica, incluso sin tratamiento. Esta norma es tan fiable, que si la visión no mejora después del primer ataque de neuritis óptica, debe dudarse del diagnóstico original. La administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona (250 mg cada 6 h durante tres días) para seguir con prednisona por vía oral (1 mg/kg/día durante 11 días) no genera diferencia alguna en la agudeza definitiva seis meses después del ataque, pero se produce con mayor rapidez la recuperación de la función visual. Por esa razón, si la pérdida visual es grave (peor de 20/100), a menudo se recomienda la administración de glucocorticoides IV, seguida de la presentación ingerible de los mismos.

Para algunos pacientes la neuritis óptica constituye un acontecimiento aislado. No obstante, en el ONTT se demostró que la probabilidad acumulada a 15 años de padecer esclerosis múltiple manifiesta después de un episodio de neuritis óptica es de 50%. En todo paciente con el primer ataque de neuritis óptica es recomendable practicar un estudio de resonancia magnética (MR) del cerebro. Si en ese primer estudio se identifican dos o más placas, se pensará en seleccionar la forma de evitar que aparezcan más lesiones desmielinizantes (cap. 458).

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

Se trata de una enfermedad de los varones jóvenes que se caracteriza por la pérdida indolora, grave y central de la visión de un ojo, que surge en forma gradual, y semanas o meses después ataca al otro ojo. En la fase aguda la papila óptica muestra una ligera plétora con telangiectasias capilares superficiales, pero sin fugas vasculares en la angiografía con fluoresceína. Por último, ocurre atrofia óptica. La neuropatía óptica de Leber se debe a una mutación puntual en el codón 11778 del gen mitocondrial que codifica la subunidad 4 de la deshidrogenasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*). Se han identificado ulteriormente otras mutaciones que originan la



FIGURA 39-11. La atrofia del nervio óptico no es una entidad específica sino que denota la combinación de palidez de la papila, estrechamiento de las arteriolas y destrucción de la capa de fibras nerviosas, producida por muy diversas oftalmopatías, en particular las neuropatías del óptico.

enfermedad, casi siempre en genes mitocondriales que codifican proteínas que participan en el transporte de electrones. Las mutaciones mitocondriales causantes de la neuropatía de Leber son transmitidas por la madre a todos sus hijos, pero sólo los varones sufren los síntomas.

Neuropatía óptica tóxica Esta enfermedad puede causar pérdida aguda de la visión con tumefacción bilateral de la papila óptica y escotomas centrales o cecocentrales. Se ha descrito este tipo de casos con el consumo de etambutol, alcohol metílico (licores destilados clandestinamente) y el etilenglicol (anticongelante), y con la inhalación de monóxido de carbono. La pérdida de la visión también puede aparecer gradualmente en la neuropatía óptica tóxica y se acompaña de atrofia óptica sin una fase aguda de papiledema (fig. 39-11). Se ha dicho que en la génesis de la neuropatía óptica tóxica intervienen muchas sustancias, pero las pruebas que apoyan tal vínculo son débiles en muchos casos. La siguiente es una lista parcial de los posibles fármacos o toxinas nocivos: disulfiram, etclorvinol, cloranfenicol, amiodarona, anticuerpo anti-CD3 monoclonal, ciprofloxacina, digital, estreptomina, plomo, arsénico, talio, penicilamina D, isoniazida, emetina y sulfonamidas. Los estados carenciales inducidos por inanición, absorción deficiente o alcoholismo provocan ceguera insidiosa. Conviene medir las concentraciones de tiamina, vitamina B₁₂ y folato en todo paciente con escotomas centrales bilaterales no justificados y palidez de la papila óptica.

Papiledema El papiledema significa la tumefacción bilateral de la papila óptica secundaria al aumento de la presión intracraneal (fig. 39-12). La cefalalgia es un concomitante habitual, pero no invariable. Todas las



FIGURA 39-12. El papiledema denota el edema de la papila por hipertensión intracraneal. Mujer joven que mostró papiledema agudo, con hemorragias y manchas algodanosas, como efectos adversos raros del tratamiento del acné con tetraciclina.

demás formas de tumefacción de la papila óptica, ya sea por neuritis óptica o neuropatía óptica isquémica, deben designarse como “papiledema”. Esta convención es arbitraria pero evita confusiones. Con frecuencia resulta difícil diferenciar el papiledema, de otras formas de papiledema, únicamente por el examen del fondo de ojo. El oscurecimiento pasajero de la visión representa un síntoma clásico del papiledema y puede afectar a uno o a los dos ojos al mismo tiempo. Por lo regular dura muy pocos segundos, pero a veces persiste más. Los episodios de oscurecimiento surgen después de cambios bruscos de la postura o aparecen de manera espontánea. Si estos episodios se prolongan u ocurren con espontaneidad, el papiledema es inminente. El papiledema no modifica la agudeza visual, salvo que sea grave o se acompañe con edema y hemorragia de la mácula. La campimetría revela aumento del punto ciego y constricción periférica (fig. 39-3F). En caso de edema progresivo de papila, los defectos periféricos del campo visual evolucionan de manera insidiosa, mientras que el nervio óptico se atrofia. En estas circunstancias, la disminución de la hinchazón de la papila óptica constituye un signo ominoso de necrosis del nervio, más que un signo favorable de desaparición del papiledema.

La valoración del papiledema exige practicar estudios de neuroimagen para descartar una lesión intracraneal. Conviene efectuar una angiografía con MR en algunos pacientes seleccionados, para investigar una posible obstrucción de los senos venosos de la duramadre o un cortocircuito arteriovenoso. Si el estudio neurorradiológico es normal se debe medir la presión de abertura subaracnoidea mediante punción lumbar. En caso de que se encuentre elevada y el líquido cefalorraquídeo sea normal, se puede plantear por exclusión el diagnóstico de *pseudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática). La mayoría de los enfermos son jóvenes, mujeres y con obesidad. El tratamiento con un inhibidor de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida disminuye la presión intracraneal, porque aminora la síntesis de líquido cefalorraquídeo. El adelgazamiento resulta esencial; hay que pensar en la realización de cirugía bariátrica en personas que no adelgazan por medio de la dieta. Si la pérdida de la visión es grave o progresiva, se realizará una derivación a la mayor brevedad posible para evitar la ceguera. En ocasiones, la ceguera de aparición repentina producida por papiledema fulminante constituye una urgencia quirúrgica.

Drusen del disco óptico Se trata de depósitos refringentes situados dentro del parénquima de la cabeza del nervio óptico (fig. 39-13). No tienen relación con los drusen de la retina que aparecen con la degeneración macular relacionada con la edad. Los drusen del disco óptico son más comunes en las personas con ascendientes noreuropeos. El diagnóstico es patente cuando se identifican las partículas brillantes en la superficie del disco óptico. Sin embargo, los drusen se ocultan en muchos pacientes debajo de la superficie, lo que produce un pseudopapiledema. Conviene reconocer los drusen del nervio óptico para evitar un estudio innecesario en busca del edema mencionado. La ecografía y la tomografía computarizada tienen sensibilidad suficiente para detectar los drusen enterrados en el disco óptico, porque contienen calcio, y en la mayoría de los enfermos detectarlos representa un dato casual e inocuo, aunque a veces pueden oscurecer la visión. En el estudio perimétrico se observa agrandamiento del punto ciego, así como escotomas arqueados por la lesión del nervio óptico. Los dru-



FIGURA 39-13. Los drusen de la papila son depósitos calcificados, en forma de mora, de origen desconocido en la papila, que causan un “pseudopapiledema”.

sen tienden a quedar expuestos más en la superficie de la papila, con la edad, a medida que evoluciona la atrofia óptica. La hemorragia, las membranas neovasculares coroideas y la neuropatía óptica isquémica anterior se producen con mayor frecuencia en los enfermos con *drusen* del disco óptico. No se conoce tratamiento.

Degeneración vítrea Tiene lugar en individuos con edad avanzada, conduce a síntomas visuales. En el vítreo surgen opacidades, las que generan sombras molestas sobre la retina. A medida que el ojo se mueve, estos “flotadores” tan molestos lo hacen de manera sincrónica, pero con un cierto retraso debido a la inercia del gel vítreo. La tracción del vítreo sobre la retina produce una estimulación mecánica que justifica la percepción de destellos. Esta fotopsia es pasajera y se limita a un único ojo, a diferencia de los centelleos bilaterales y prolongados de la migraña cortical. La contracción del vítreo puede causar una separación súbita de la retina que se anuncia por una lluvia alarmante de flotadores y fotopsia. Este trastorno, denominado *desprendimiento vítreo*, suele constituir un episodio involutivo común en los ancianos. Resulta inofensivo a menos que se lesione la retina. El examen cuidadoso del fondo de ojo, con dilatación pupilar, resulta forzoso en todo enfermo que señale la presencia de flotadores o fotopsia, ya que deben buscarse desgarros y orificios periféricos. Si se detecta este tipo de lesión, la aplicación de láser o la crioterapia puede detener el desprendimiento de retina. A veces, el desgarro rompe un vaso de la retina y causa una hemorragia en el vítreo, con pérdida repentina de la visión. Cuando se intenta la oftalmoscopia, el fondo de ojo aparece oculto detrás de un velo rojo oscuro de sangre. Es necesaria la ecografía para examinar el interior del ojo en busca de un desgarro o desprendimiento de retina. Si la hemorragia no cede espontáneamente, se puede extirpar el vítreo mediante cirugía. La hemorragia del vítreo también sobreviene a partir de la neovascularización frágil que prolifera en la superficie de la retina en la diabetes, la anemia drepanocítica y en otras enfermedades oculares isquémicas.

Desprendimiento de retina El desprendimiento de retina produce síntomas de flotadores, destellos y un escotoma en el campo visual periférico que corresponde a la zona de desprendimiento (fig. 39-14). Si el desprendimiento abarca la fóvea, aparece un defecto pupilar aferente y se reduce la agudeza visual. El desprendimiento de retina se inicia en la mayor parte de los casos por un orificio, colgajo o desgarro de la retina periférica (desprendimiento regmatógeno de retina). Los pacientes con adelgazamiento de la retina periférica (degeneración reticular) son especialmente vulnerables a esta lesión. Cuando se ha producido la rotura dentro de la retina, el vítreo licuado pasa libremente al espacio subretiniano y comienza a separar la retina respecto del epitelio pigmentario. La combinación de la tracción vítrea sobre la superficie de la retina y del paso de líquido detrás de ésta conduce inexorablemente al desprendimiento. El riesgo máximo de desprendimiento de retina afecta a los enfermos con antecedentes de miopía, traumatismo o extracción previa de cataratas. El diagnóstico se confirma mediante el examen oftalmoscópico con la pupila dilatada.

Migraña clásica (Véase también el cap. 447) Este trastorno suele ir precedido de un aura visual de unos 20 min. Durante la crisis típica ocurre una

pequeña alteración central en el campo de la visión, que se desplaza hacia la periferia, dejando un escotoma pasajero a su paso. El borde expansivo del escotoma jaquecoso tiene un aspecto centelleante, danzante o irregular semejante a los bastiones de una ciudad fortificada, de donde proviene el término *espectros de fortificación*. La descripción de estos espectros de fortificación por parte de los pacientes es muy variable y puede confundirse con una amaurosis fugaz. Los tipos de migraña suelen durar más tiempo y son percibidos en los dos ojos, mientras que la amaurosis fugaz es más breve y afecta a un ojo. Los fenómenos de la migraña permanecen activos en la oscuridad o con los ojos cerrados y, por regla general, se limitan al hemisferio visual derecho o izquierdo, aunque a veces afectan a los dos campos al mismo tiempo. Los enfermos suelen narrar una larga historia de ataques estereotípicos. Una vez que ceden los signos visuales, la mayoría de los pacientes comienza a presentar cefalalgia.

Isquemia cerebral transitoria La insuficiencia vertebrobasilar puede causar síntomas visuales homónimos agudos. Muchos pacientes describen de manera equivocada síntomas en el ojo izquierdo o derecho cuando en realidad provienen del hemisferio izquierdo o derecho de ambos ojos. La interrupción del aporte sanguíneo a la corteza visual causa repentinamente una nube o cortina gris en la visión y puede acompañarse de destellos y otros fenómenos positivos similares a los de la migraña. La isquemia cerebral transitoria cortical tiene una duración más corta que la migraña, ocurre en enfermos de mayor edad y no son seguidos de cefalalgia. Además, pueden acompañarse de signos de isquemia del tronco encefálico, como diplopía, vértigo, entumecimientos, debilidad o disartria.

Apoplejía La apoplejía se produce cuando se interrumpe de manera prolongada el aporte sanguíneo a la corteza visual proveniente de la arteria cerebral posterior. El único dato de la exploración es un defecto homónimo del campo visual que se detiene súbitamente en el meridiano vertical. La deficiencia nacida en el lóbulo occipital suele producirse por la oclusión trombótica del sistema vertebrobasilar, una embolia o la disección. Otras causas comunes de pérdida hemianóptica cortical de la visión son la hemorragia lobular, los tumores, los abscesos y las malformaciones arteriovenosas.

Pérdida de la visión simulada (funcional, no orgánica) Se trata de la pérdida de la visión que ocurre, supuestamente, en los histéricos o simuladores. Este último grupo representa la inmensa mayoría y se trata de personas que buscan atraer simpatía, un tratamiento especial o una ventaja financiera al fingir la pérdida de la visión. El diagnóstico debe sospecharse ante datos atípicos, nulos o contradictorios en la anamnesis y la exploración física, falta de congruencia de datos de las pruebas o la identificación de un motivo oculto. En una sociedad tan litigante como la de Estados Unidos, la búsqueda fraudulenta de compensaciones ha generado una epidemia de cegueras simuladas.

PÉRDIDA CRÓNICA DE LA VISIÓN

Catarata La catarata es una opacidad del cristalino con la intensidad suficiente para reducir la visión. La mayor parte de las cataratas se forma lentamente a causa del envejecimiento y produce una alteración gradual de la visión. Las cataratas se originan con mayor rapidez en los enfermos con antecedentes de traumatismos oculares, uveítis o diabetes mellitus. También pueden obedecer a enfermedades genéticas como la distrofia miotónica, la neurofibromatosis tipo 2 y la galactosemia. Por otro lado, constituyen un efecto secundario de la radioterapia y del tratamiento con glucocorticoides; en estos casos, de forma característica, tienen una localización subcapsular posterior. Las cataratas se pueden reconocer por el reflejo rojo alterado del fondo de ojo al examinarlo con el oftalmoscopio, o por el estudio del ojo dilatado con lámpara de hendidura.

El único tratamiento posible de las cataratas es la extirpación quirúrgica del cristalino opaco. Cada año se realizan millones de operaciones de cataratas en todo el mundo, por lo general bajo anestesia local y de forma ambulatoria. Se coloca una lente intraocular de plástico o silicona en la cámara posterior de la cápsula del cristalino evacuada, sustituyendo al cristalino natural; la visión se recupera rápidamente. En más de 95% de los pacientes operados de cataratas hay mejoría de la visión. En muchos casos, la cápsula del cristalino que queda en el ojo después de la extirpación de las cataratas acaba por opacarse y produce una pérdida secundaria de la visión. La práctica de un pequeño orificio en la cápsula del cristalino con rayo láser restablece la claridad.

Glaucoma El glaucoma es una neuropatía óptica insidiosa, de avance lento, que suele acompañarse de incremento persistente de la presión intraocular. Después de la catarata, es la causa más común de ceguera en el mundo. Es particularmente prevalente en la población de ascendencia africana. En los afroamericanos constituye la causa principal de ceguera. Se ignora cuál sea



FIGURA 39-14. La imagen del **desprendimiento retiniano** es de una capa elevada de tejido retiniano, con pliegues. En este caso quedó conservada la fóvea, de modo que la agudeza visual fue normal, pero el desprendimiento en la mitad superior produjo un escotoma inferior.

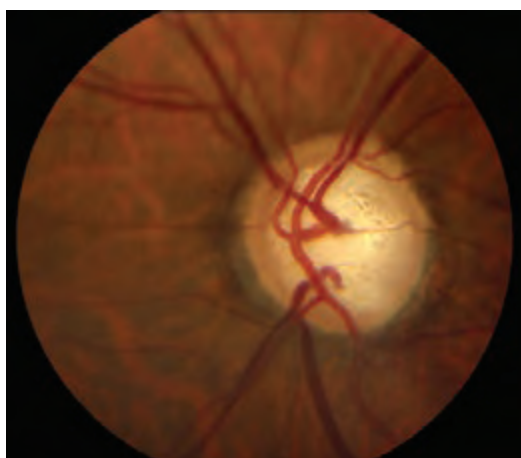


FIGURA 39-15. El glaucoma produce una concavidad, o excavación, conforme se destruye el borde nervioso y la porción central se agranda y queda excavada. En este paciente la proporción aproximada excavación/papila fue de 0.8.

el mecanismo por el cual el aumento de la presión intraocular daña el nervio óptico. Se lesionan en primer lugar los axones que penetran en las caras inferotemporal y superotemporal de la papila óptica, lo que produce los característicos escotomas arqueados o de la capa de fibras nerviosas que se descubren en la perimetría. A medida que se destruyen las fibras se contrae el borde nervioso de la papila óptica y se agranda la excavación fisiológica en su interior (fig. 39-15). Este cuadro se conoce coloquialmente como “excavación” patológica. La relación entre el diámetro de la excavación y el de la papila suele expresarse como fracción (p. ej., 0.2). Esta proporción entre excavación y papila es muy variable en los sujetos normales, y por eso resulta difícil diagnosticar el glaucoma por la sola presencia de una excavación óptica inusualmente grande o profunda. Es necesario consignar en detalle los datos de exámenes seriados que se piensen realizar. En un sujeto con una excavación fisiológica grande, ésta se mantiene estable, mientras que en el paciente con glaucoma aumenta irremisiblemente con el tiempo. Basta la identificación de la macroexcavación glaucomatosa progresiva y la detección de un escotoma arqueado o un escalón nasal en la valoración computarizada de campimetría para corroborar el diagnóstico de glaucoma. La tomografía de coherencia óptica revela la pérdida correspondiente de las fibras en las vías arqueadas en la capa de fibras nerviosas.

En promedio, 95% de las personas con glaucoma tienen ángulo abierto de la cámara anterior. En casi todos los individuos afectados aumenta la tensión intraocular; se desconoce la causa de tal trastorno, pero en las formas hereditarias se vincula con mutaciones génicas. Como dato sorprendente, 33% de aquellos individuos con glaucoma de ángulo abierto tienen tensión intraocular dentro de límites normales (10-20 mmHg); en lo que toca a esta forma normotensa o hipotensa de glaucoma, la miopía intensa constituye un factor de riesgo.

Los glaucomas crónicos con ángulo cerrado o con ángulo abierto, por lo común son asintomáticos. Solamente el glaucoma con cierre agudo de ángulo causa hiperemia o dolor ocular por el incremento repentino de la tensión del interior del ojo. En todas las formas de glaucoma queda indemne la agudeza de la fovea hasta llegar a la etapa final del trastorno. Por las razones anteriores, surge daño intenso e irreversible antes de que el paciente o el médico identifiquen la identidad patológica. Es de suma importancia practicar pruebas de detección sistemática en busca de glaucoma en los pacientes, para conocer la proporción excavación/papila en la oftalmoscopia y medir la tensión intraocular. El glaucoma se trata en forma tópica con agonistas adrenérgicos y colinérgicos, bloqueadores beta y análogos de prostaglandina. A veces, la absorción generalizada del bloqueador beta contenido en un colirio ocular basta para producir efectos secundarios del tipo de bradicardia, hipotensión, bloqueo cardíaco, broncoespasmo, impotencia o depresión. Para reducir la presión intraocular y la producción de humor acuoso, se emplean los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica u oral. El tratamiento con láser de la red trabecular del ángulo de la cámara anterior mejora el flujo de salida del humor acuoso. Si el tratamiento médico o con láser no detiene el daño del nervio óptico producido por el glaucoma, es necesario construir un filtro por vía quirúrgica (trabeculectomía) para dar salida al humor acuoso de una manera controlada.

Degeneración macular Es la causa principal de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el anciano. Existe una forma no exudativa

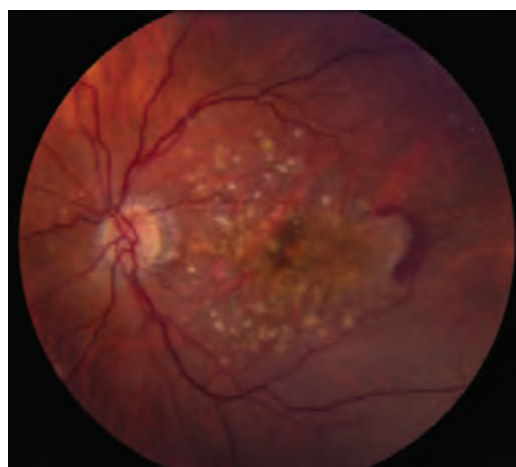


FIGURA 39-16. Degeneración macular senil que consistió en *drusen* amarillentos dispersos en la mácula (forma seca), y hemorragia fresca de contorno semilunar en sentido temporal a la fovea, por una membrana neovascular subretiniana (forma húmeda).

(seca) y otra exudativa (húmeda). La inflamación es importante en las dos formas de degeneración de la mácula; la susceptibilidad guarda relación con variantes en el gen para el factor H del complemento, un inhibidor de la vía alternativa del complemento. El trastorno no exudativo se inicia por acumulación de depósitos extracelulares, denominados *drusen*, debajo del epitelio del pigmento retiniano. Su aspecto oftalmoscópico es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillas congregadas en la mácula (fig. 39-16). Con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen. El epitelio pigmentario de la retina sufre un desprendimiento delimitado y se atrofia, lo que provoca una pérdida de la visión al interferir en la función de los fotorreceptores. La administración de vitaminas C y E, caroteno beta y cinc puede retrasar la degeneración macular seca.

La degeneración macular exudativa es poco frecuente, aparece cuando los vasos neoformados de la coroides crecen a través de una serie de defectos de la membrana de Bruch y proliferan bajo el epitelio pigmentario retiniano o la retina. La filtración de estos vasos eleva la retina, con distorsión (metamorfopsia) y visión borrosa. Por lo general estos síntomas empiezan gradualmente, pero la hemorragia de una membrana neovascular corioidea causa ceguera repentina. Las membranas neovasculares son difíciles de observar durante la exploración del fondo de ojo puesto que se ubican bajo la retina. Para detectarlas son útiles la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica, técnica nueva para adquirir imágenes de la retina en corte transversal. La hemorragia abundante o repetitiva bajo la retina proveniente de las membranas neovasculares genera fibrosis, formación de una cicatriz macular redonda (con forma de disco) y ceguera central permanente.

Recientemente se realizó un avance terapéutico importante al descubrir que la degeneración macular exudativa mejora inyectando un antagonista de un factor de crecimiento endotelial vascular por vía intraocular. Se aplican bevacizumab, ranibizumab o aflibercept directamente en la cavidad vítrea al principio cada mes. Estos anticuerpos inducen la regresión de las membranas neovasculares al bloquear la acción del factor de crecimiento endotelial vascular, con lo que mejora la agudeza visual.

Coriorretinopatía serosa central Predomina en individuos de sexo masculino de 20 a 50 años de edad. La filtración de líquido seroso de la coroides induce desprendimiento pequeño y circunscrito del epitelio pigmentario retiniano y de la retina neurosensitiva. Estos desprendimientos generan síntomas agudos o crónicos de metamorfopsia y visión borrosa cuando se extienden hasta la mácula. Son difíciles de observar directamente con el oftalmoscopio puesto que la retina desprendida es transparente y se eleva muy poco. Por medio de la tomografía de coherencia óptica se advierte la presencia de líquido detrás de la retina, y con la angiografía por fluoresceína se identifica la corriente del mismo en el espacio subretiniano. La causa de la coriorretinopatía serosa central se desconoce. Los síntomas desaparecen espontáneamente si la retina se adhiere de nuevo, pero es frecuente que se desprenda en forma recurrente. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con fotocoagulación con láser.

Retinopatía diabética Era una enfermedad rara hasta 1921, cuando el descubrimiento de la insulina prolongó de manera dramática la longevidad

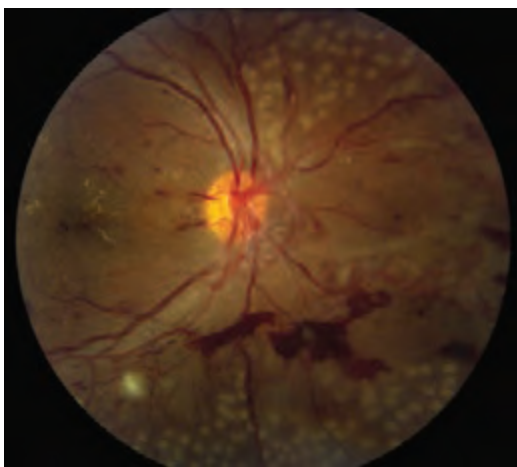


FIGURA 39-17. Retinopatía proliferativa diabética en un varón de 25 años, con el antecedente de haber presentado diabetes durante 18 años; en la imagen se observan vasos de neoformación que nacen de la papila, hemorragia en retina y en vítreo, manchas algodonosas y exudado en la mácula. Los puntos redondos en la periferia son consecuencia de la fotocoagulación panretiniana reciente.

de los pacientes con diabetes mellitus. Actualmente la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en Estados Unidos. Este tipo de retinopatía avanza a lo largo de varios años, pero casi todos los diabéticos la padecen. Por tanto, es necesario vigilar con regularidad el fondo de ojo. En la retinopatía diabética avanzada la proliferación neovascular provoca ceguera por hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma (fig. 39-17). Estas complicaciones se previenen en la mayoría de los pacientes aplicando fotocoagulación panretiniana con láser en el momento oportuno. **Para mayores detalles sobre las manifestaciones y el tratamiento de la retinopatía diabética, véanse los capítulos 417 a 419.**

Retinitis pigmentaria Este término general abarca a un grupo heterogéneo de distrofias de conos y bastones que se caracterizan por ceguera nocturna progresiva, contracción del campo visual con escotomas en forma de anillo, pérdida de la agudeza visual y electroretinograma (ERG) anormal. Es esporádica o tiene un patrón autosómico recesivo dominante o ligado a X. Recibe su nombre por la presencia de depósitos negros irregulares de pigmento aglomerado en la porción periférica de la retina, llamados *espículas óseas* por su similitud a las espículas del hueso esponjoso (fig. 39-18). Este nombre es incorrecto, puesto que la retinitis pigmentaria no es una enfermedad inflamatoria. Casi siempre es secundaria a una mutación del gen de la rodopsina, que es el fotopigmento de los bastones, o del gen de la periferina, glucoproteína ubicada en los segmentos externos de los fotorreceptores. La vitamina A (15 000 UI por día) retrasa ligeramente el deterioro del ERG en los pacientes con retinitis pigmentaria, pero carece de efectos positivos sobre la agudeza o campos visuales.

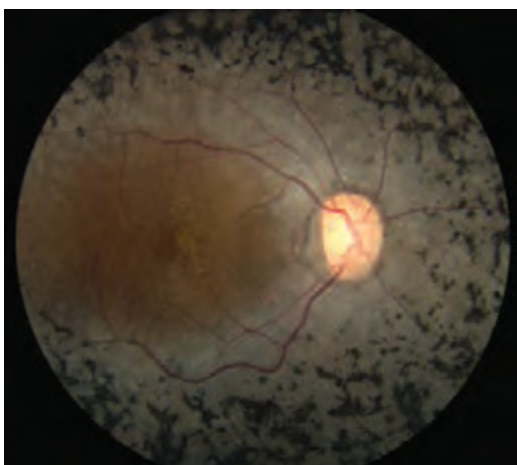


FIGURA 39-18. Retinitis pigmentaria con cúmulos oscuros de pigmento, conocidos como "espículas óseas". En este paciente se detectó pérdida de la visión periférica, con conservación de la visión central (macular).

La amaurosis congénita de Leber es una distrofia rara de los conos que se trata sustituyendo la proteína RPE65 faltante por medio de terapia genética, con lo que mejora ligeramente la función visual. Algunas variedades de la retinitis pigmentaria se acompañan de otras enfermedades hereditarias generalizadas raras (degeneración olivopontocerebelosa, enfermedad de Bassen-Kornzweig, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Refsum). El tratamiento a largo plazo con cloroquina, hidroxicloroquina y fenotiazinas (en especial tioridazina) provoca ceguera por retinopatía tóxica que simula una retinitis pigmentaria.

Membrana epirretiniana Es un tejido fibrocelular que crece en la superficie interna de la retina y causa metamorfopsia, así como disminución de la agudeza visual por distorsión macular. Con el oftalmoscopio se advierte una membrana arrugada, parecida al celofán, sobre la retina. Esta membrana es más común en los enfermos mayores de 50 años y suele ser unilateral. En general se trata de casos idiopáticos, aunque algunos obedecen a retinopatía hipertensiva, diabetes, desprendimiento de retina o traumatismo. Cuando la agudeza visual disminuye hasta un nivel cercano a 6/24 (20/80), se recomienda la vitrectomía y el desprendimiento quirúrgico de la membrana para aliviar el fruncimiento macular. La contracción de una membrana epirretiniana puede dar surgimiento a un *orificio macular*. Sin embargo, la mayor parte de los orificios maculares se deben a la tracción vítrea local dentro de la fovea. En algunos casos esporádicos la vitrectomía puede mejorar la agudeza visual.

Melanoma y otros tumores El melanoma es el tumor primario más común del ojo (fig. 39-19). Produce fotopsia, escotoma progresivo y pérdida de la visión. A menudo resulta complicado distinguir un pequeño melanoma de un nevo coroideo benigno. Se necesita un examen seriado para documentar el perfil de crecimiento maligno. Existe controversia acerca del tratamiento para el melanoma. Las opciones comprenden la enucleación, la ablación local y la radiación. El número de *tumores metastásicos* oculares excede a los tumores primarios. El carcinoma de mama y pulmón muestra propensión especial a enviar metástasis a la coroides o el iris. La leucemia y el linfoma también invaden con frecuencia los tejidos oculares. A veces el único signo en la exploración ocular lo constituyen los restos celulares del vítreo, que pueden remedar una uveítis crónica posterior. El *tumor retrobulbar* del nervio óptico (meningioma, glioma) o el *tumor quiasmático* (adenoma hipofisario, meningioma) produce una pérdida gradual de la visión con muy pocos signos objetivos, excepto palidez de la papila óptica. En ocasiones, la expansión súbita de un adenoma hipofisario a causa del infarto y hemorragia (*apoplejía hipofisaria*), causa una pérdida aguda retrobulbar de la visión con cefalea, náusea y parálisis de los nervios oculomotores. En todo paciente con déficit campimétrico o atrofia óptica debe considerarse la CT o MR si no se descubre la causa después de un análisis cuidadoso de los datos de la anamnesis y la exploración meticulosa del ojo.



FIGURA 39-19. Melanoma coroideo, cuyo aspecto es el de una masa oscura que sobresale en la mitad inferior del fondo, cubierta por hemorragia. La línea oscura denota el plano de la tomografía de coherencia óptica (*zona inferior*), en que se identifica el tumor subretiniano.

PROPTOSIS

Ante la presencia de asimetría en los globos oculares, lo primero que debe decidir el médico es cuál de los dos es anormal. ¿Se encuentra un ojo hundido en la órbita (*enofthalmía*), o es el otro el que sobresale (*exofthalmía* o *proptosis*)? En el síndrome de Horner, el globo ocular pequeño puede aparentar una enofthalmía. La enofthalmía verdadera suele ser consecuencia de traumatismo, atrofia de la grasa retrobulbar o fractura del piso de la órbita. La posición de los ojos dentro de las órbitas se mide mediante el exoftalmómetro de Hertel, instrumento manual que registra la posición de la superficie anterior de la córnea con respecto al borde lateral de la órbita. Si no se cuenta con este instrumento puede valorarse la posición relativa del ojo pidiendo al enfermo que flexione la cabeza hacia adelante y mire hacia abajo. Desde esta perspectiva se puede detectar una proptosis de tan sólo 2 mm en un ojo. La aparición y la evolución de la proptosis entrañan la presencia de una lesión ocupativa en la órbita, que suele justificar la práctica de CT o MR.

Oftalmopatía de Graves La oftalmopatía de Graves es la causa principal de proptosis en el adulto (cap. 405). La proptosis es a menudo asimétrica e incluso puede aparentar unilateralidad. El globo ocular sobresale, por la inflamación orbitaria y la congestión de los músculos extraoculares, en particular del músculo recto interno y del recto inferior. Los síntomas cardinales consisten en exposición corneal, retracción palpebral, hiperemia de la conjuntiva, restricción de la mirada, diplopía y pérdida de la visión por compresión del nervio óptico. La enfermedad ocular de Graves es un diagnóstico clínico, pero son útiles los métodos de laboratorio. A menudo se observa un mayor nivel de inmunoglobulinas tiroideoestimulantes. Los estudios de imagen orbitaria por lo regular detectan agrandamiento de los músculos extraoculares de los ojos, aunque no siempre. La oftalmopatía de Graves se trata con prednisona ingerible (60 mg/día) durante un mes, a la que sigue una etapa en que se disminuye poco a poco la dosis en un lapso de meses. Con la abstención del uso de corticosteroides es frecuente que los síntomas empeoren. Medidas útiles para disminuir la exposición de los tejidos oculares son los lubricantes tópicos, cerrar con cinta los párpados por la noche, cámaras de humedad, y operaciones de párpados. La radioterapia no es eficaz. En el caso de exoftalmos sintomático intenso o si la compresión del nervio óptico disminuye la función visual, habrá que descomprimir la órbita. En individuos con diplopía, cabe utilizar prismas o cirugía de músculos extraoculares para restaurar la alineación ocular en la visión primaria.

Pseudotumor de la órbita El pseudotumor de la órbita es un síndrome orbitario idiopático e inflamatorio que se diferencia de la oftalmopatía de Graves por el dolor intenso que refiere el paciente. Otras manifestaciones incluyen diplopía, ptosis, proptosis y congestión orbitaria. Los estudios para detectar sarcoidosis, granulomatosis con polivascularitis y otros tipos de vasculitis orbitaria o conjuntivopatía vascular son negativos. Los estudios de imagen suelen mostrar hinchazón de los músculos extraoculares (miositis orbitaria) con engrosamiento de los tendones. En cambio, los tendones de los músculos mencionados suelen estar intactos en la oftalmopatía de Graves. El síndrome de Tolosa-Hunt (cap. 455) puede considerarse como una extensión del pseudotumor de la órbita a través de la hendidura esfenoidal hasta el seno cavernoso. El diagnóstico de pseudotumor de la órbita es complejo. La biopsia de la órbita suele revelar datos inespecíficos de infiltración grasa por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La mejor confirmación del diagnóstico se obtiene de manera indirecta por la respuesta tan notoria a la corticoterapia por vía sistémica.

Celulitis orbitaria Este trastorno causa dolor, eritema palpebral, proptosis, quemosis de la conjuntiva, restricción de la movilidad, disminución de la agudeza visual, defecto pupilar aferente, fiebre y leucocitosis. Surge a menudo en un seno paranasal, en particular por la diseminación contigua de la infección desde el seno etmoidal a través de la delgada lámina papi-rácea de la parte medial de la órbita. En todo paciente con sospecha de celulitis orbitaria se deben averiguar los antecedentes de infección reciente de las vías respiratorias superiores, sinusitis crónica, secreciones mucosas espesas o enfermedad dental. Hay que obtener hemocultivos, que suelen ser negativos. La mayoría de los enfermos responde al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. A veces, la celulitis orbitaria sigue un curso fulminante con proptosis masiva, ceguera, trombosis séptica del seno cavernoso y meningitis. Para evitar esta enfermedad, la celulitis orbitaria habrá de tratarse en forma intensiva en las primeras etapas, obteniéndose imágenes inmediatas de los globos oculares y administrándose antibiocioterapia que incluya actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant Sta-*

phylococcus aureus, MRSA). El drenaje quirúrgico inmediato de un absceso orbitario o de la sinusitis paranasal está indicado si la función del nervio óptico empeora a pesar de los antibióticos.

Tumores Los tumores de la órbita originan proptosis progresiva e indolora. Los tumores primarios más frecuentes son el hemangioma, el linfangioma, el neurofibroma, schwannoma, el quiste dermoide, el carcinoma adenoquístico, el glioma del nervio óptico, el meningioma del nervio óptico y los tumores benignos mixtos de la glándula lagrimal. Los tumores metastásicos orbitarios se observan a menudo en los carcinomas de mama y pulmonar, así como en el linfoma. A veces, el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina seguido de la radioterapia urgente conserva la visión.

Fistulas carotideocavernosas Estas fistulas, con drenaje anterior a través de la órbita, provocan proptosis, diplopía, glaucoma y vasos de la conjuntiva arterializados con forma de sacacorchos. En general, las fistulas directas se deben a traumatismos y se diagnostican fácilmente debido a los signos tan impresionantes producidos por este cortocircuito con alto flujo y presión. Las fistulas indirectas o malformaciones arteriovenosas de la duramadre suelen aparecer de forma espontánea, ante todo en las mujeres de edad avanzada. Los signos son más sutiles y a menudo el médico no establece el diagnóstico. La combinación de proptosis leve, diplopía, engrosamiento de los músculos y quemosis ocular se confunde a menudo con una oftalmopatía tiroidea. La auscultación de un soplo en la cabeza o la notificación por parte del paciente de un ruido en su interior constituyen una clave diagnóstica muy útil. El estudio imagenológico revela una dilatación de la vena oftálmica superior en las órbitas. Las fistulas carotideocavernosas se pueden eliminar mediante embolización intravascular.

PTOSIS

Blefaroptosis La blefaroptosis es la caída o descenso anómalo del párpado. La ptosis unilateral o bilateral puede ser congénita debido a la disgenesia del músculo elevador del párpado superior o a la inserción anómala de su aponeurosis en el párpado. La ptosis adquirida puede desarrollarse de forma tan gradual que el enfermo no perciba el problema. Para identificar la fecha de comienzo conviene examinar fotografías antiguas. Es necesario preguntar por los antecedentes de traumatismos, cirugía ocular, uso de lentes de contacto, diplopía, síntomas sistémicos (p. ej., disfagia o debilidad de los músculos periféricos) o antecedentes familiares de ptosis. La ptosis fluctuante, que empeora en las horas finales del día, es típica de la miastenia grave. El examen debe centrarse en la búsqueda de proptosis, masas o deformidades palpebrales, inflamación, anisocoria o limitación de la movilidad. La amplitud de las hendiduras palpebrales se mide en la posición primaria de la mirada para cuantificar el grado de ptosis. A veces no se concede a la ptosis la importancia debida si el paciente compensa el defecto elevando la frente con el músculo frontal.

Ptosis mecánica Este trastorno afecta a muchas personas mayores debido al estiramiento y redundancia de la piel del párpado y de la grasa subcutánea (dermatocalasia). El peso adicional de estos tejidos laxos causa la caída del párpado. El engrosamiento o la deformación del párpado consecutivo a infección, tumores, traumatismos e inflamación también causan una ptosis de índole puramente mecánica.

Ptosis aponeurótica Se trata de una dehiscencia o estiramiento adquirido del tendón aponeurótico que conecta el músculo elevador con la lámina tarsiana del párpado. Es más común en las personas mayores, probablemente por la pérdida de la elasticidad del tejido conjuntivo. La ptosis aponeurótica también es una secuela frecuente del edema palpebral por infección o traumatismo contuso de la órbita, cirugía de cataratas o lentes de contacto duras.

Ptosis miógena Las causas son la miastenia grave (cap. 461) y una variedad de miopatías raras. El término *oftalmoplejía externa progresiva crónica* denota un espectro de enfermedades generalizadas que se deben a mutaciones del DNA mitocondrial. Como su nombre lo indica, los datos más destacados consisten en ptosis simétrica y de avance lento, así como en limitación de los movimientos oculares. En general, la diplopía es un síntoma tardío, porque todos los movimientos oculares disminuyen por igual. En la variante de *Keams-Sayre* aparecen alteraciones en el pigmento de la retina y en la conducción cardíaca. La biopsia del músculo periférico muestra las características "fibras rojas rotas". La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica diferente, con entidad propia, que se inicia en etapas intermedias de la vida y se caracteriza por ptosis, limitación de los

movimientos oculares y dificultades para la deglución. La *distrofia miotónica*, otro trastorno dominante autosómico, produce ptosis, oftalmoparesia, cataratas y retinopatía pigmentaria. Estos enfermos presentan atrofia muscular, miotonía, calvicie frontal y anomalías cardíacas.

Ptosis neurógena Se debe a una lesión que afecta a la inervación de uno de los dos músculos que abren el párpado: el músculo de Müller o el elevador del párpado superior. El examen de la pupila ayuda a diferenciar estas dos posibilidades. En el síndrome de Horner, el ojo con la ptosis tiene una pupila de menor tamaño y los movimientos oculares son completos. En la parálisis del nervio motor ocular común, el ojo con la ptosis tiene una pupila más dilatada o normal. Si la pupila es normal pero existe una limitación para la aducción, la elevación y el descenso de los músculos extraoculares, debe sospecharse parálisis del nervio motor ocular común que dejó indemne la pupila (véase la siguiente sección). De cuando en cuando una lesión del pequeño subnúcleo central del complejo oculomotor produce una ptosis bilateral con movimientos oculares y pupilas conservados.

VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Lo primero que debe aclararse es si la diplopía persiste en uno u otro ojo después de ocluir el ojo contrario. Si persiste, el diagnóstico es de diplopía monocular. La causa suele radicar dentro del ojo y no posee consecuencias nefastas para el paciente. Las aberraciones de la córnea (p. ej., queratocorno, pterigión), los defectos de refracción no corregidos, las cataratas o la tracción foveolar son causa de diplopía monocular. A veces se trata de un síntoma de simulación o enfermedad psiquiátrica. La diplopía que se alivia al tapar un ojo es una diplopía binocular que obedece a una alteración en la alineación de los ojos. Es necesario investigar la naturaleza de la visión doble (desplazamiento lateral puro o desplazamiento vertical parcial de las imágenes), el modo de aparición, su duración, la intermitencia, la variación circadiana y los síntomas neurológicos o sistémicos coexistentes. Si el paciente sufre diplopía durante el examen, las pruebas de movilidad deberían indicar una deficiencia que corresponda a los síntomas descritos. De todas maneras, suele ser difícil detectar una pequeña limitación en las excursiones de los ojos. Por ejemplo, el paciente con paresia discreta del nervio motor ocular externo izquierdo puede mostrar aparentemente movimientos oculares completos, pese a sufrir diplopía horizontal al mirar a la izquierda. En este caso, la prueba de oclusión ofrece un método más sensible para descubrir el mal alineamiento ocular. Esta prueba debe realizarse en la posición primaria de la mirada y con la cabeza girada e inclinada en cada dirección. En el ejemplo citado, una prueba de oclusión con la cabeza girada a la derecha aumentaría al máximo el desplazamiento de fijación inducido con la prueba.

A veces, la prueba de oclusión realizada a un enfermo asintomático durante la exploración sistemática revela una desviación ocular. Si los movimientos oculares son íntegros y la falta de alineación ocular es la misma en todas las direcciones de la mirada (desviación concomitante), el diagnóstico es estrabismo. En esta anomalía, que afecta a cerca de 1% de la población, se altera la fusión de la mirada en la lactancia o la primera fase de la niñez. Para evitar la diplopía, el ojo que no fija suprime la visión. Este hecho provoca anomalías de la visión (ambliopía u ojo “perezoso”) en el ojo desviado de algunos niños.

La diplopía binocular se debe a un gran número de trastornos: infecciones, neoplasias y trastornos metabólicos, degenerativos, inflamatorios o vasculares. Conviene saber si la diplopía es de origen neural o proviene de restricción de la rotación del globo ocular debida a una enfermedad orbitaria. Los pseudotumores orbitarios, la miositis, las infecciones, los tumores, las enfermedades de la tiroides y el atrapamiento muscular (p. ej., por una fractura por estallido del piso de la órbita) causan diplopía restrictiva. El diagnóstico de restricción suele confirmarse al identificar otros signos y síntomas propios de la orbitopatía local. Un error frecuente en el estudio de la diplopía es omitir las investigaciones con estudios de imagen de alta resolución en la órbita.

Miastenia grave (Véase también el cap. 461) Esta enfermedad es una causa fundamental de diplopía. Suele ser intermitente, variable y no se limita a una distribución concreta de los nervios oculomotores. Las pupilas se conservan siempre normales. Se aprecia ptosis fluctuante. Muchos enfermos padecen una forma ocular pura de la enfermedad sin signos de debilidad muscular generalizada. El diagnóstico se puede confirmar con una inyección intravenosa de edrofonio, con lo que se logra la reversión pasajera del párpado o debilidad de músculos extraoculares. Por medio de la identificación de anticuerpos en sangre contra el receptor de acetilcolina o la proteína MuSK, se podría corroborar el diagnóstico, pero frecuentemente

es negativo en la forma de la miastenia grave puramente ocular. El *botulismo* por intoxicación alimentaria o infección de las heridas puede simular una miastenia ocular.

Una vez descartada una enfermedad restrictiva de la órbita, así como la miastenia grave, la causa más probable de diplopía binocular es la lesión de alguno de los pares craneales que inervan a los músculos extraoculares.

Nervio motor ocular común El tercer par craneal inerva los músculos rectos interno, inferior y superior; el músculo oblicuo inferior; el músculo elevador del párpado superior, y el esfínter del iris. La parálisis completa del nervio oculomotor origina ptosis, provoca dilatación pupilar y deja al ojo mirando hacia abajo y afuera por la acción del recto lateral y oblicuo superior sin oposición. Esta combinación de signos resulta obvia. Sin embargo, el diagnóstico de la parálisis inicial o parcial del nervio motor ocular común ofrece más dificultades. En estos casos puede observarse cualquier combinación de ptosis, dilatación pupilar y debilidad de los músculos extraoculares inervados por el nervio motor ocular común. Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar exploraciones frecuentes y serias en la fase evolutiva de la parálisis. La presentación de una parálisis de nervio oculomotor con afectación de una pupila, sobre todo cuando se acompaña de dolor, sugiere una lesión por compresión, como un tumor o un aneurisma en el polígono de Willis. Se obtendrán estudios por neuroimágenes, junto con CT o angiografía por MR. En ocasiones, se lleva a cabo una arteriografía con catéter para descartar un aneurisma.

La lesión del núcleo del nervio motor ocular común en la parte rostral del mesencéfalo produce signos diferentes a los de la lesión del propio nervio. Entonces se observa ptosis bilateral, ya que el músculo elevador está inervado por un único subnúcleo central; además se observa debilidad del músculo recto superior contralateral, que recibe su inervación del núcleo del motor ocular común del otro lado. A veces, los dos músculos rectos superiores presentan debilidad. La parálisis aislada del núcleo del tercer par craneal es poco común. En general, la exploración neurológica revela otros signos que sugieren una lesión del tronco encefálico por infarto, hemorragia, tumor o infección.

La lesión de las estructuras que rodean a los fascículos del nervio motor ocular común que descienden por el mesencéfalo ha dado origen a un conjunto de denominaciones epónimas clásicas. El *síndrome de Nothnagel* consiste en una lesión del pedúnculo cerebeloso superior con parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y ataxia cerebelosa contralateral. El *síndrome de Benedikt* se debe a la lesión del núcleo rojo y conlleva parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y temblor, corea y atetosis contralaterales. El *síndrome de Claude* comprende características de ambos síndromes, por lesión del núcleo rojo y el pedículo cerebeloso superior. Por último, el *síndrome de Weber*, que es la lesión del pedículo cerebral que causa parálisis oculomotora ipsolateral con hemiparesia contralateral.

En el espacio subaracnoideo, el nervio oculomotor es vulnerable a un aneurisma, meningitis, tumor, infarto o compresión. En la hernia cerebral el nervio queda atrapado entre el borde de la tienda del cerebelo y el gancho del lóbulo temporal. La parálisis oculomotora también puede ser secundaria a torsión del mesencéfalo y hemorragia durante la hernia. En el seno cavernoso, la parálisis oculomotora se deriva de un aneurisma carotídeo, fistula cavernosa carotídea, trombosis del seno cavernoso, tumor (adenoma hipofisario, meningioma, metástasis), infección por herpes zóster y síndrome de Tolosa-Hunt.

La causa de parálisis del nervio motor ocular común aislada, sin afectación de la pupila, no siempre es identificable, incluso después de los estudios de imagen y pruebas extensas de laboratorio. Se piensa que en la mayor parte de estos casos es consecuencia del infarto microvascular del nervio en algún tramo de su extensión desde el tronco encefálico hasta la órbita. Por lo general, el enfermo refiere dolor. Los factores principales de riesgo son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades vasculares. En general, se observa recuperación espontánea en cuestión de meses. Si no ocurre así o si aparecen nuevos datos, hay que replantear el diagnóstico de parálisis microvascular del nervio motor ocular común. La regeneración aberrante se observa a menudo cuando el nervio antes mencionado sufre una lesión traumática o compresiva (tumor, aneurisma). El crecimiento en dirección inadecuada de las fibras que se dirigen al músculo elevador y a los músculos rectos explica la elevación del párpado con la mirada hacia abajo o aducción. La pupila también se constriñe al intentar la aducción, elevación o descenso del globo ocular. Esta regeneración aberrante no tiene lugar cuando la parálisis del nervio comentado se debe a un infarto microvascular y, por eso, elimina esta entidad diagnóstica.

Nervio patético El cuarto par craneal se origina en el mesencéfalo, inmediatamente por debajo del complejo del nervio motor ocular común. Sus

fibras salen en el plano dorsal del tronco encefálico y se cruzan para inervar los músculos oblicuos superiores contralaterales. Las acciones principales de este músculo consisten en la depresión y rotación interna del globo ocular. Por eso, la parálisis origina una hipertrofia y exciclotorsión. La ciclotorsión rara vez es advertida por el enfermo, quien, sin embargo, refiere diplopía vertical, predominantemente al leer o mirar hacia abajo. La diplopía vertical se agudiza al inclinar la cabeza del lado de la parálisis y se alivia al alejarla de éste. Esta “prueba de inclinación de la cabeza” constituye un rasgo diagnóstico cardinal.

La parálisis aislada del nervio troclear es secundaria a cualquiera de las causas antes mencionadas para el nervio oculomotor excepto un aneurisma. El nervio patético tiene una especial tendencia a lesionarse después de traumatismos craneales cerrados. Se piensa que el borde libre de la tienda del encéfalo comprime al nervio al producirse el golpe. La mayor parte de las parálisis aisladas del nervio patético es idiopática y, por eso, se diagnostican mediante exclusión como “microvasculares”. Casi todos los enfermos se recuperan espontáneamente en unos meses. Para aliviar por lapsos breves la diplopía se puede utilizar un prisma revertido (adaptado convenientemente a las lentes del paciente como una lente adhesiva de Fresnel). Si no cede la parálisis pueden realinearse los ojos debilitando el músculo oblicuo inferior.

Nervio motor ocular externo El sexto par craneal inerva el músculo recto externo. Su parálisis produce una diplopía horizontal que empeora al dirigir la mirada al lado de la lesión. La lesión nuclear acarrea consecuencias diferentes porque el núcleo de este nervio contiene interneuronas que se proyectan a través del fascículo longitudinal medial hasta el subnúcleo del recto interno del complejo motor ocular común contralateral. Por eso, una lesión del núcleo del nervio motor ocular externo produce parálisis lateral completa de la mirada a causa de la debilidad de los rectos externo ipsolateral e interno contralateral. El *síndrome de Foville* que sigue a las lesiones protuberanciales dorsales comprende parálisis lateral de la mirada, parálisis facial ipsolateral y hemiparesia contralateral por lesión de las fibras corticoraciales descendentes. El *síndrome de Millard-Gubler* por lesión protuberancial ventral es parecido, excepto los signos oculares. En lugar de la parálisis de la mirada, sólo se detecta debilidad del músculo recto externo debido a que la lesión ocurre en el fascículo del nervio motor ocular externo más que en su núcleo. Las causas más frecuentes de parálisis del motor ocular externo en el tronco encefálico son los infartos, tumores, hemorragias, malformaciones vasculares y esclerosis múltiple.

Después de abandonar la parte ventral de la protuberancia, el nervio motor ocular externo se dirige hacia adelante a lo largo del canal basilar (clivus), perfora la duramadre de la punta del peñasco y se introduce en el seno cavernoso. A lo largo de su trayecto subaracnoideo, este nervio puede sufrir lesión por meningitis, tumores (meningioma, cordoma, meningitis carcinomatosa), hemorragias subaracnoideas, traumatismos y compresiones originadas por aneurismas o vasos dolicoectásicos. Las mastoiditis del vértice del peñasco pueden causar sordera, dolor y parálisis homolateral del nervio motor ocular externo (*síndrome de Gradenigo*). Dentro del seno cavernoso, el nervio puede dañarse por aneurismas carotídeos, fístulas carotídeocavernosas, tumores (adenoma hipofisario, meningioma, carcinoma nasofaríngeo), infecciones herpéticas y síndrome de Tolosa-Hunt.

La parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo constituye un signo clásico de hipertensión intracraneal. El diagnóstico se puede confirmar con un examen de fondo de ojo que revele papiledema. No hay consenso respecto al mecanismo, pero probablemente se debe al desplazamiento retrocaudal del tronco encefálico. Este mismo fenómeno explica la parálisis del nervio motor ocular externo en estados de hipotensión intracraneal (p. ej., después de punción lumbar, anestesia epidural o fuga espontánea del líquido cefalorraquídeo de la duramadre).

El tratamiento de la parálisis del nervio motor ocular externo consiste en corregir inmediatamente la causa. No obstante, en muchos casos esta última no llega a esclarecerse a pesar de un estudio diligente. Como se señaló en el apartado de las parálisis aisladas del nervio patético o motor ocular común, se admite que en la mayor parte de estos casos depende de infartos microvasculares porque suelen ocurrir en la diabetes u otros factores de riesgo vasculares. Quizá algunas lesiones se deban a una mono-neuritis posinfecciosa (p. ej., después de gripe). Si se ocluye uno de los ojos o se aplica un prisma temporal, se alivia la diplopía hasta que cede la parálisis. Cuando la recuperación es incompleta, la cirugía sobre los músculos oculares permite realinear casi siempre los ojos, por lo menos en la posición primaria de la mirada. Un enfermo con parálisis del nervio motor ocular externo que no mejore debe ser revisado en busca de una causa oculta (p. ej., cordoma, meningitis carcinomatosa, fístula carotídeocaver-

nosa, miastenia grave). Los tumores de la base del cráneo son difíciles de observar incluso con neuroimágenes con medio de contraste.

Parálisis de nervios motores oculares múltiples No se deben atribuir a accidentes microvasculares espontáneos de uno o más pares craneales a la vez. Esta coincidencia tan notable llega a suceder, especialmente en los diabéticos, pero su diagnóstico se establece en forma retrospectiva una vez que se han descartado las demás opciones. Los estudios neuroimagenológicos se concentran en el seno cavernoso, fisura orbitaria superior y vértice orbitario, donde los tres nervios motores oculares se acercan. En el paciente diabético o con inmunodepresión, las micosis (*Aspergillus*, Mucorales, *Cryptococcus*) constituyen una causa frecuente de parálisis de nervios múltiples. En un sujeto con enfermedad maligna generalizada debe sospecharse una meningitis carcinomatosa. La citología puede resultar negativa a pesar de la obtención repetida de muestras de líquido cefalorraquídeo. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton en casos de cáncer también produce oftalmoplejía. La arteritis de células gigantes (temporal) se manifiesta en ocasiones en la forma de diplopía debida a la parálisis isquémica de los músculos extraoculares. El síndrome de Fisher, una variante ocular del de Guillain-Barré, puede causar oftalmoplejía con arreflexia y ataxia. En general, la ataxia es leve y los reflejos son normales. Se detectan anticuerpos antigangliósido (GQ1b) en alrededor de 50% de los casos.

Trastornos supranucleares de la mirada Se confunden a menudo con la parálisis múltiple de los nervios oculomotores. Por ejemplo, la encefalopatía de Wernicke puede producir nistagmo y deficiencia parcial de la mirada horizontal y vertical, que es similar a una parálisis mixta de los nervios motor ocular externo y común. Este trastorno se observa en enfermos desnutridos o alcohólicos y puede corregirse con la tiamina. Otras causas importantes de parálisis supranuclear de la mirada comprenden los infartos, las hemorragias, los tumores, la esclerosis múltiple, la encefalitis, las vasculitis y la enfermedad de Whipple. Los trastornos de la mirada vertical, en particular los movimientos sacádicos inferiores, constituyen un signo temprano de la parálisis supranuclear progresiva. En fases posteriores de la enfermedad se alteran también los movimientos de seguimiento uniforme. La enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y la degeneración olivopontocerebelosa también pueden alterar la mirada vertical.

El *área visual de la corteza cerebral frontal* participa en los movimientos sacádicos contralaterales. Cuando se produce deficiencia circulatoria hemisférica, los ojos suelen desviarse al lado de la lesión debido al efecto, sin oposición alguna, del área visual frontal del lado sano. Con el tiempo, ese déficit cede. Las convulsiones por lo general conllevan el efecto contrario: los ojos se alejan de forma conjugada del foco irritativo. Las *lesiones parietales* dificultan el seguimiento uniforme de objetos que se desplazan hacia el lado de la lesión. Las lesiones parietales bilaterales producen el *síndrome de Balint*, que se caracteriza por alteración de la coordinación entre ojos y manos (ataxia óptica), dificultad para iniciar los movimientos oculares voluntarios (apraxia ocular) y desorientación visuoespacial (simultanagnosia).

Mirada horizontal Las áreas aferentes corticales descendentes que intervienen en la mirada horizontal convergen finalmente en la protuberancia. Las neuronas de la formación reticular protuberancial paramediana controlan la mirada conjugada al mismo lado y se proyectan directamente al núcleo del nervio motor ocular externo homolateral. Una lesión de la formación reticular protuberancial paramediana o del núcleo del nervio motor ocular externo origina parálisis de la mirada conjugada homolateral. Las lesiones en cualesquiera de estos lugares producen síndromes clínicos casi idénticos, con la siguiente excepción: la estimulación vestibular (maniobra oculocefálica o irrigación calórica) mueve los ojos de forma conjugada hacia el lado, en un enfermo con lesión de la formación reticular protuberancial paramediana, pero no en otro con lesión del núcleo del nervio motor ocular externo.

OFTALMOPEJÍA INTERNUCLEAR Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial que asciende desde el núcleo del nervio motor ocular externo de la protuberancia hasta el núcleo oculomotor del mesencéfalo (de aquí el nombre de “internuclear”). El daño de las fibras que conducen la señal conjugada desde las interneuronas del nervio motor ocular externo hasta las motoneuronas que controlan el músculo recto interno contralateral impide la aproximación durante los movimientos laterales de la mirada. Por ejemplo, un paciente con oftalmoplejía internuclear (*internuclear ophthalmoplegia*, INO) izquierda tiene movimientos aductores lentos o ausentes en el ojo izquierdo (fig. 39-20). El paciente con lesión bilateral del fascículo longitudinal medial manifiesta INO bilateral. La causa más fre-



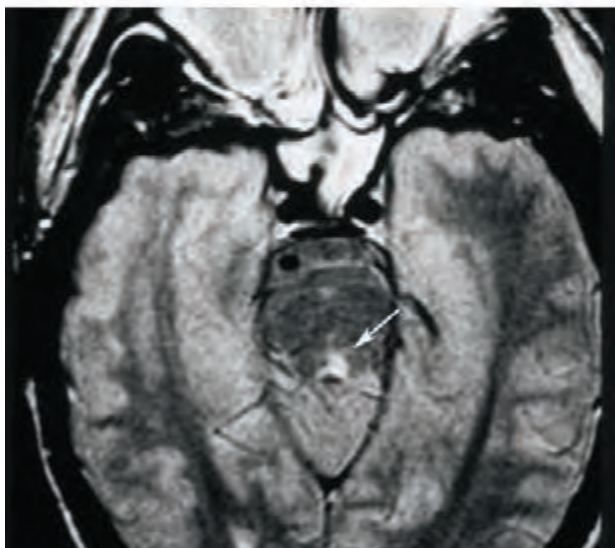
A



B



C



D

FIGURA 39-20. Oftalmoplejía internuclear izquierda (internuclear ophthalmoplegia, INO). A. En la posición primaria de la mirada, los ojos tienen un aspecto normal. **B.** La mirada horizontal hacia la izquierda está intacta. **C.** Al intentar dirigir la mirada horizontal hacia la derecha, el ojo izquierdo no presenta aducción. En los pacientes con afectación leve el ojo puede presentar aducción parcial o más lenta que la normal. El nistagmo suele presentarse en el ojo con abducción. **D.** Las imágenes ponderadas en T2 y las de resonancia magnética a través de la protuberancia anular muestran una placa desmielinizante en el fascículo longitudinal medial izquierdo (*flecha*).

cuente es la esclerosis múltiple, pero también se debe descartar la posibilidad de un tumor, apoplejía, traumatismo o cualquier lesión del tronco cerebral. El *síndrome del uno y medio* es secundario a una lesión combinada del fascículo longitudinal medial y el núcleo abductor ipsilateral. El

único movimiento ocular horizontal del paciente es la abducción del ojo contrario.

Mirada vertical Es regulada a nivel del mesencéfalo. Los circuitos neuronales que se dañan en los trastornos de la mirada vertical no se conocen bien, pero las lesiones del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y el núcleo intersticial de Cajal generan paresia supranuclear de la mirada superior, mirada inferior o todos los movimientos oculares verticales. La causa más frecuente es la isquemia de la porción distal de la arteria basilar. La desviación oblicua se refiere a la falta de alineación vertical de los ojos, casi siempre constante en cualquier posición de la mirada. Este hallazgo no es muy útil para ubicar la lesión puesto que se han publicado casos de desviación oblicua después de lesiones en regiones muy diversas del tronco cerebral y cerebelo.

SÍNDROME DE PARINAUD También conocido como síndrome de la porción dorsal del mesencéfalo, se trata de una anomalía supranuclear de la mirada vertical secundaria a la lesión de la comisura posterior. Se trata de un signo clásico de la hidrocefalia causada por estenosis del acueducto de Silvio. Los tumores pineales, la cisticercosis y la apoplejía también producen un síndrome de Parinaud. Entre sus características destacan la pérdida de la mirada hacia arriba (y a veces también hacia abajo), el nistagmo de convergencia-retracción al tratar de mirar hacia arriba, la desviación ocular hacia abajo (signo del “sol poniente”), la retracción palpebral (signo de Collier), la desviación no conjugada, la pseudoparálisis del nervio motor ocular externo y la disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación en las pupilas.

Nistagmo Es una oscilación rítmica de los ojos que normalmente se debe a la estimulación vestibular y optocinética o surge de manera anormal en un conjunto de enfermedades (*cap. 28*). Las alteraciones oculares o de los nervios ópticos, presentes en los primeros momentos de vida o durante la infancia, pueden producir un nistagmo complejo de búsqueda con movimientos irregulares pendulares (sinusoides) y en sacudida. Entre los ejemplos están el albinismo, la amaurosis congénita de Leber y la catarata bilateral. Por lo general este nistagmo se denomina *nistagmo sensorial congénito*, un término poco apropiado, ya que incluso en niños con lesiones congénitas el nistagmo no se manifiesta, excepto varios meses después del nacimiento. El *nistagmo motor congénito*, que se asemeja al nistagmo sensitivo congénito, se manifiesta por ausencia de cualquier tipo de anomalía del sistema visual sensitivo. La agudeza visual también disminuye en el nistagmo motor congénito, probablemente por el propio nistagmo, pero nunca alcanza un nivel de 6/60 (20/200).

NISTAGMO RÍTMICO Se caracteriza por un alejamiento lento del objetivo seguido de un movimiento sacádico corrector rápido. Por convención, el nistagmo se clasifica según el componente rápido. El nistagmo rítmico puede batir hacia abajo, hacia arriba, en sentido horizontal (a la izquierda o a la derecha) o tener un carácter rotatorio. El perfil del nistagmo varía con la posición de la mirada. Algunos pacientes están totalmente inconscientes de su nistagmo y otros refieren un movimiento subjetivo de vaivén del entorno (osciloscopia) que corresponde al nistagmo. El nistagmo fino es difícil de apreciar con un examen superficial de los ojos. La observación de los movimientos nistárgmicos de la papila óptica durante la oftalmoscopia constituye un método sensible para detectar los grados más sutiles del padecimiento.

NISTAGMO PROVOCADO POR LA MIRADA Es el tipo más frecuente de nistagmo rítmico. Cuando los ojos quedan en posición excéntrica en la órbita, tienden de manera natural a regresar a su posición primaria. La persona trata de efectuar un movimiento sacádico corrector para mantener la posición desviada de los ojos. Muchos individuos normales presentan un nistagmo leve inducido por la mirada. Este nistagmo se exagera con ciertas sustancias (sedantes, anticonvulsivos, alcohol), paresias musculares, miastenia grave, enfermedades desmielinizantes, así como lesiones del ángulo pontocerebeloso, tronco encefálico y cerebelo.

NISTAGMO VESTIBULAR El *nistagmo vestibular* se debe a la disfunción del laberinto (enfermedad de Ménière), nervio vestibular o núcleo vestibular del tronco encefálico. El nistagmo vestibular periférico ocurre a menudo en forma de crisis y se manifiesta por síntomas como náusea y vértigo. También puede acompañarse de zumbidos de oído y pérdida de la audición. Los cambios bruscos en la posición de la cabeza a veces provocan o exacerbaban los síntomas.

NISTAGMO CON DESPLAZAMIENTO HACIA ABAJO El nistagmo con tal característica tiene lugar en las lesiones próximas a la unión craneocervical (malfor-

mación de Chiari, invaginación basilar). Se ha descrito también en la deficiencia circulatoria del tallo encefálico o cerebeloso, intoxicación por litio o antiepilépticos, alcoholismo y esclerosis múltiple. El *nistagmo con desplazamiento hacia arriba* surge en casos de lesión del tegmento protuberancial por deficiencia circulatoria, enfermedades desmielinizantes o tumores.

Opsodono Es un trastorno raro y llamativo de los movimientos oculares que consiste en series de movimientos sacádicos consecutivos (sacadomanía). Si los movimientos sacádicos se limitan al plano horizontal, se prefiere hablar de *aleteo ocular*. Es producido por encefalitis viral, traumatismos o un efecto paraneoplásico del neuroblastoma, carcinoma mamario y por otros cánceres. También se han descrito casos de pacientes sanos que manifiestan este fenómeno en forma transitoria.

40e Empleo del oftalmoscopio manual

Homayoun Tabandeh y Morton F. Goldberg

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La exploración de la retina del ser humano vivo brinda la oportunidad singular de estudiar de manera directa los tejidos nervioso, vascular y conjuntivo. Muchas enfermedades de índole general causan en la retina manifestaciones que terminan por ser útiles para la identificación temprana, el diagnóstico y el tratamiento de las mismas. Aún más, la afectación de la retina en enfermedades de esa índole como la diabetes mellitus constituye una causa importante de complicaciones. El factor decisivo en el tratamiento eficaz es la detección temprana de anomalías por medio de la oftalmoscopia, procedimiento que puede constituir uno de los elementos con “mayor potencial diagnóstico” en la exploración física. Para realizar una oftalmoscopia eficaz se necesitan conocimientos básicos de las estructuras oculares y de las técnicas oftalmoscópicas, así como la identificación de hallazgos anormales.

41e Videoteca de neurooftalmología

Shirley H. Wray

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El control apropiado de los movimientos oculares requiere la actividad coordinada de muchas estructuras anatómicas distintas en los sistemas nervioso periférico y en el central; a su vez, las manifestaciones de diversos trastornos neurológicos y médicos se revelan como trastornos en los movimientos oculares. En esta notable colección de videos se presenta una introducción a los trastornos distintivos en el movimiento ocular que se observan en el contexto de enfermedades neuromusculares, paraneoplásicas, desmielinizantes, neurovasculares y neurodegenerativas.

42 Trastornos del olfato y el gusto

Richard L. Doty, Steven M. Bromley

Todos los compuestos químicos ambientales necesarios para la vida entran en el organismo por nariz y boca. Los sentidos del olfato (olfacción) y del gusto (sabor) vigilan esos compuestos, determinan el sabor y la apetitividad de los alimentos y bebidas; asimismo, advierten sobre condiciones ambientales peligrosas, como incendios, contaminación del aire, fugas de gas natural y alimentos cargados de bacterias. Estos sentidos contribuyen mucho a la calidad de vida y cuando son disfuncionales pueden tener consecuencias físicas o psicológicas adversas. Es crucial que el médico conozca los principios básicos de estos sentidos en la salud y la enfermedad, ya que miles de pacientes se presentan a los consultorios médicos cada año con quejas de disfunción quimiosensitiva. Entre los avances más importantes en la neurología está el descubrimiento de que la hipofunción olfatoria puede ser el primer signo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer disease*, AD) y la enfermedad de Parkinson (*Parkinson disease*, PD), lo que indicaría su fase “preclínica”.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Sentido del olfato Las sustancias olorosas entran en la nariz durante la inhalación y el olfateo activo, así como por la nasofaringe. Después de alcanzar las regiones más altas de la cavidad nasal, se disuelven en el moco olfatorio y difunden o se transportan por mecanismos activos a los receptores en los cilios de las células receptoras olfatorias. Cilios, dendritas, cuerpos celulares y segmentos proximales de los axones de estas células bipolares se sitúan dentro de un neuroepitelio especializado que cubre la lámina cribiforme, la parte superior del tabique nasal, el cornete superior y los sectores del cornete medio (fig. 42-1). Cada una de los casi 6 millones de células receptoras bipolares expresan sólo uno de ~450 tipos de proteínas receptoras, la mayoría de los cuales responde a más de un compuesto químico. Cuando se dañan, las células receptoras pueden reponerse con células madre cercanas a la membrana basal. Por desgracia, a menudo esta sustitución es incompleta.

Después de confluir en haces rodeados de células semejantes a las gliales que forman una vaina (llamadas hilos), los axones de las células receptoras pasan por la lámina cribiforme hasta los bulbos olfatorios, donde hacen sinapsis con las dendritas de otros tipos celulares dentro de los glomérulos (fig. 42-2). Estas estructuras esféricas, que conforman una capa distintiva del bulbo olfatorio, son sitios de convergencia de la información, ya que entran muchas más fibras de las que salen. Las células receptoras que expresan el mismo tipo de receptor se proyectan en los mismos glomérulos, lo cual hace que cada glomérulo sea una unidad funcional. Las neuronas de proyección principales del aparato olfatorio, las células mitrales y las células en penacho, emiten dendritas primarias a los glomérulos que conectan no sólo con los axones de las células receptoras entrantes, sino con las dendritas de las células periglomerulares. La actividad de las células mitrales y en penacho está modulada por las células periglomerulares, las dendritas secundarias de otras células mitrales o en penacho y por las células granulares, las más abundantes en el bulbo. Estas últimas células, cuyo transmisor principal es el ácido aminobutírico γ (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) reciben señales de estructuras cerebrales centrales y modulan las señales eferentes de las células mitrales y en penacho. Un hecho interesante es que, como las células receptoras olfatorias, algunas células del bulbo pueden sustituirse. Por tanto, los neuroblastos formados dentro de la zona subventricular anterior del cerebro se trasladan por la corriente migratoria rostral y al final se convierten en células granulares y periglomerulares.

Los axones de las células mitrales y en penacho hacen sinapsis dentro de la corteza olfatoria primaria (POC, *primary olfactory cortex*) (fig. 42-3). La POC se define como el conjunto de estructuras corticales que reciben proyecciones directas del bulbo olfatorio, en especial de las cortezas piriforme y entorrinal. Aunque la olfacción es única en el sentido de que sus proyecciones aferentes iniciales evitan el paso por el tálamo, las personas con daño talámico pueden presentar deficiencias olfatorias, sobre todo para la identificación de olores. Es posible que los déficits mencionados reflejen la afectación de conexiones talámicas entre la corteza olfatoria primaria y la corteza orbitofrontal (OFC, *orbitofrontal cortex*), en las que se produjera la identificación de los olores. Los estrechos vínculos anatómi-

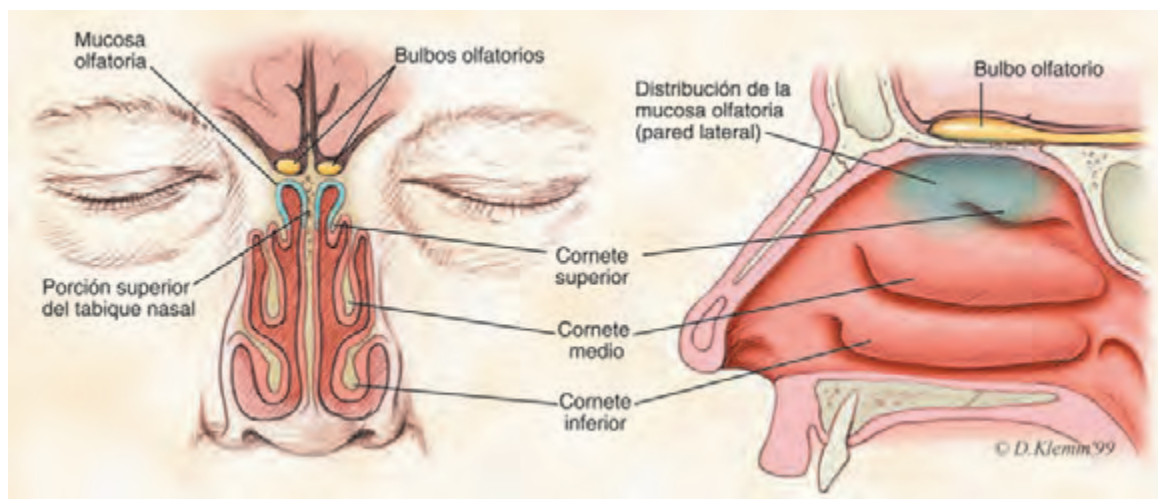


FIGURA 42-1. Anatomía de las vías nerviosas olfatorias. Se observa la distribución de los receptores olfatorios en el techo de la cavidad nasal. (Derechos reservados y autorización de David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center.)

cos entre el aparato olfatorio y la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo ayudan a explicar las relaciones esenciales entre la percepción del olor y las funciones cognitivas, como memoria, motivación, excitación, actividad autónoma, digestión y sexo.

Sentido del gusto Los saborizantes se perciben en células receptoras especializadas presentes en las papilas gustativas: pequeñas estructuras segmentadas parecidas a toronjas en los bordes laterales y el dorso de la lengua, el techo de la boca, la faringe, la laringe y la parte superior del esófago (fig. 42-4). Las papilas gustativas linguales están incrustadas en protuberancias bien definidas llamadas papilas fungiformes, foliadas y circunvaladas. Después de disolverse en un líquido, los saborizantes entran por la abertura de la papila y el poro gustativos, y se unen con receptores en las microvellosidades, pequeñas extensiones de las células receptoras dentro de cada papila gustativa. Esta unión cambia el potencial eléctrico de la célula gustativa, lo cual induce la liberación de neurotransmisor hacia las neuronas gustativas de primer orden. Aunque los seres humanos tienen ~7 500 papilas gustativas, no todas contienen células sensibles a los sabores; algunas sólo contienen una clase de receptor (p. ej., células que responden sólo a los azúcares), mientras que otras contienen células sensibles a más

de una clase. El número de células receptoras gustativas por papila varía desde cero hasta muchas más de 100. Una pequeña familia de tres receptores acoplados a la proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) (T1R1, T1R2 y T1R3) median las sensaciones gustativas dulce y sabroso. En contraste, las sensaciones amargas dependen de los receptores T2R, una familia de ~30 GPCR expresada en células distintas a las que expresan los receptores para dulce y sabroso. Los receptores T2R perciben una amplia variedad de sustancias amargas, pero no distinguen entre ellas. Los saborizantes ácidos se perciben en el receptor PKD2L1, un miembro de la familia de proteína de potencial receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*). La percepción de las sensaciones saladas, como las inducidas por el cloruro de sodio, se originan por la entrada de iones Na^+ a las células a través de conductos especializados en la membrana, como el conducto del Na^+ sensible a amilorida.

En estudios recientes se observó que los receptores encargados de los sabores amargo y dulce también aparecían en otros sitios, predominantemente en el aparato digestivo y las vías respiratorias. Dicho descubrimiento importante generalizó el concepto de quimiorrepción vinculada con el gusto a zonas del cuerpo fuera de la boca o la faringe, con una subunidad α de proteína G específica del gusto, la nombrada gustoducina α , ex-

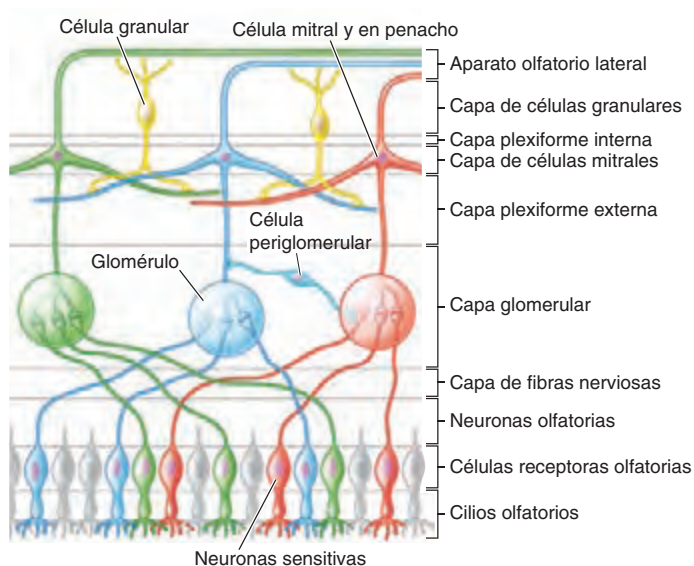


FIGURA 42-2. Esquema de las capas y las conexiones del bulbo olfatorio. Cada tipo de receptor (rojo, verde, azul) se proyecta a un glomérulo común. La actividad nerviosa dentro de cada glomérulo está modulada por las células periglomerulares. La actividad de las células de proyección primarias, las células mitrales y en penacho es regulada por las células granulares, las células periglomerulares y las dendritas secundarias de otras células mitrales y en penacho. (Tomado de www.med.yale.edu/neurosurg/treloar/index.html)

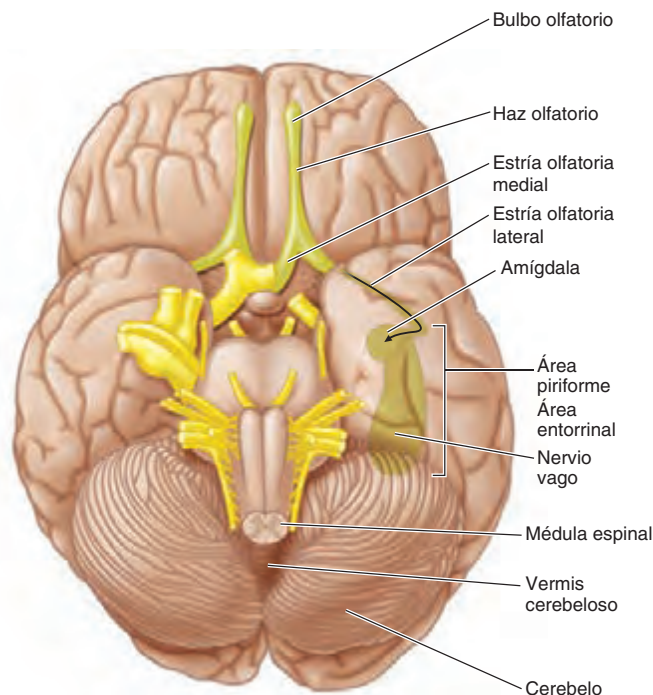


FIGURA 42-3. Anatomía de la base del cerebro. Muestra la corteza olfatoria primaria.

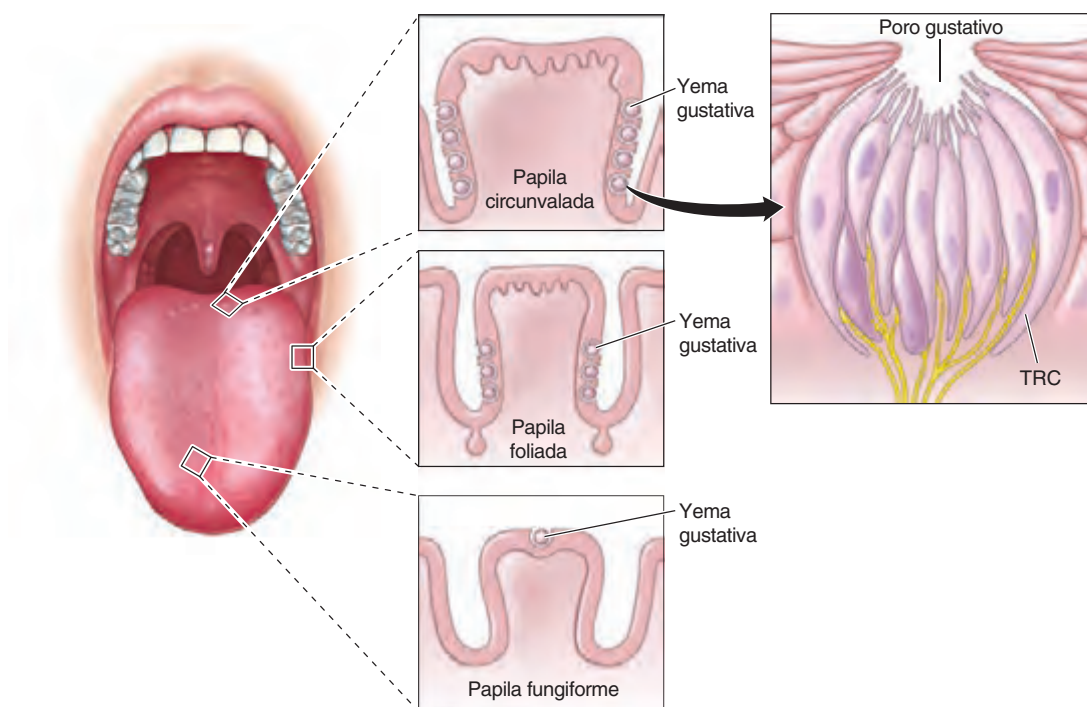


FIGURA 42-4. Esquema de la yema gustativa y su apertura (poro), así como la localización de las yemas en los tres tipos principales de papilas: fungiformes (anteriores), foliadas (laterales) y circunvaladas (posteriores). TRC (*taste receptor cell*), célula receptora gustativa.

presada en las llamadas células en cepillo que aparecen específicamente dentro de la tráquea, el pulmón, el páncreas y la vesícula biliar de humanos. Las células en cepillo poseen abundante sintasa de óxido nítrico (NO), conocida por defender contra microorganismos xenobióticos, proteger a la mucosa de lesiones inducidas por ácido y, en el caso del tubo digestivo, estimular las neuronas aferentes vagales y espláncnicas. Todavía más, el óxido nítrico actúa en células cercanas que incluyen las enteroendocrinas, las del epitelio de absorción o secretor, los vasos de la mucosa y células del sistema inmunitario. Se han identificado en el tubo digestivo y en líneas de células enteroendocrinas, miembros de la familia T2R de receptores de lo amargo y de receptores de lo dulce de la familia T1R. En algunos casos, los receptores mencionados son importantes para el metabolismo, en que los receptores T1R3 y la gustoducina intervienen decisivamente en la percepción y transporte de azúcares y alimentos desde el interior del intestino a los enterocitos encargados de la absorción a través de un transportador de glucosa dependiente de sodio, y en la regulación de la liberación hormonal desde células enteroendocrinas intestinales. En otros casos, dichos receptores pueden ser importantes para la protección de las vías respiratorias; hay diversos receptores T2R de lo amargo en los cilios móviles de las vías mencionadas en personas que reaccionaron a compuestos amargos con incremento de la frecuencia de sus pulsaciones. Un receptor específico T2R38 del gusto se expresa en el epitelio de la zona superior de vías respiratorias de personas que reaccionan a las moléculas de lactona de acil-monoserina sensibles a quorum secretadas por *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas. Las diferencias en la funcionalidad de T2R38, vinculado con el genotipo TAS2R38 guardan relación con la susceptibilidad a presentar infecciones de la zona alta de vías respiratorias en seres humanos.

La información gustativa se envía al cerebro a través de tres pares craneales (*cranial nerves*, CN): el CN VII (el *nervio facial*, que incluye al nervio intermedio y sus ramas, los nervios petroso mayor y cuerda del tímpano); el CN IX (*nervio glossofaríngeo*), y el CN X (*nervio vago*) (fig. 42-5). El CN VII inerva la parte anterior de la lengua y todo el paladar blando, el CN IX inerva la parte posterior de la lengua y el CN X hace lo propio en la superficie laríngea de la epiglotis, la laringe y la porción proximal del esófago. La rama mandibular del CN V (V_1) transmite información somatosensitiva (p. ej., tacto, ardor, enfriamiento, irritación) al cerebro. Aunque desde el punto de vista técnico no es un nervio gustativo, el CN V comparte vías nerviosas primarias con muchas de las fibras nerviosas gustativas y agrega las sensaciones de temperatura, textura, acritud y carácter condimentado a la experiencia gustativa. El nervio cuerda del

tímpano es notable por su trayecto recurrente por el conducto facial en la porción petrosa del hueso temporal; dicho nervio pasa por el oído medio, luego sale del cráneo por la fisura petrotimpánica, donde se une con el nervio lingual (ramas del CN V) cerca de la lengua. Este nervio también lleva fibras parasimpáticas a las glándulas submandibular y sublingual, mientras que el nervio petroso mayor inerva a las glándulas palatinas, lo cual influye en la producción de saliva.

Los axones de las células de proyección que hacen sinapsis con las papilas gustativas entran en la porción rostral del núcleo del haz solitario (*nucleus of the solitary tract*, NTS) dentro del bulbo raquídeo del tallo encefálico (fig. 42-5). Desde el NTS, las neuronas se proyectan a una divi-

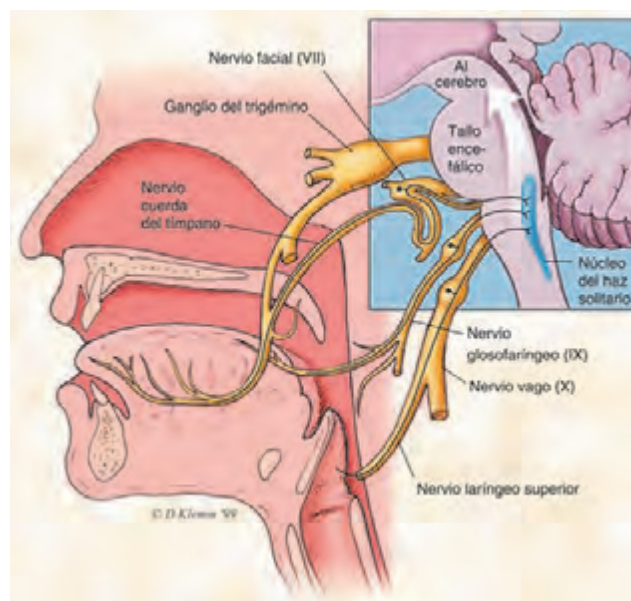


FIGURA 42-5. Esquema de los pares craneales que median la función gustativa, los cuales incluyen la cuerda del tímpano (CN VII), el nervio glossofaríngeo (CN IX) y el nervio vago (CN X).

sión del núcleo talámico ventroposteromedial (*ventroposteromedial thalamic nucleus*, VPM) a través del lemnisco medio. Desde ahí, se emiten proyecciones a la parte rostral del opérculo frontal y la ínsula adyacente, una región cerebral considerada la *corteza gustativa primaria* (*primary taste cortex*, PTC). Las proyecciones de esta última se dirigen luego a la *corteza gustativa secundaria*, que es la OFC caudolateral. Esta región cerebral participa en la identificación consciente de las cualidades gustativas. Además, como contiene células que se activan por varias modalidades sensitivas, es probable que sea un centro para establecer el "sabor".

TRASTORNOS DE LA OLFACCIÓN

La capacidad para oler está influida por edad, género, salud general, nutrición, tabaquismo y estado reproductivo. Las mujeres casi siempre tienen mejores resultados en pruebas de función olfatoria que los varones y conservan la función olfatoria normal hasta una edad más avanzada. Existen decrementos notables en la capacidad para oler en más de 50% de la población de 65 a 80 años de edad, y en 75% de los sujetos de 80 años de edad y más (fig. 42-6). Esta *presbiomía* ayuda a explicar por qué muchos ancianos refieren que la comida tiene poco sabor, un problema que puede generar trastornos nutricionales. Esto también ayuda a explicar la razón de que una cantidad desproporcionada de ancianos muere por intoxicación accidental con gas. En el cuadro 42-1 se presenta una lista relativamente completa de las situaciones y los trastornos que se han vinculado con disfunción olfatoria.

Aparte del envejecimiento, las tres causas identificables más frecuentes de hiposmia prolongada o permanente son, en orden de frecuencia, infecciones respiratorias superiores graves, traumatismo encefálico y rinosinusitis crónica. La base fisiológica de la mayor parte de las hiposmias consecutivas a traumatismos es el desgarramiento y la cicatrización subsiguiente de los hilos olfatorios a su paso de la cavidad nasal hacia la cavidad craneal. No es necesario que la lámina cribiforme presente fracturas o alteraciones para que se pierda el olfato. La gravedad del traumatismo, indicada por la calificación baja en la escala del coma de Glasgow al momento de la presentación y la duración de la amnesia postraumática, se relaciona con mayor riesgo de daño olfatorio. Menos de 10% de los pacientes anósmicos luego de sufrir un traumatismo recupera la función normal para su edad con el tiempo; ello incrementa casi a 25% de los que tienen una pérdida subtotal. Las infecciones respiratorias superiores, como resfriado común, influenza, neumonía o VIH, pueden dañar de forma directa y permanente el epitelio olfatorio por disminución del número de receptores, daño a los cilios en las células receptoras restantes e inducción de la sustitución del epitelio sensitivo por epitelio respiratorio. La hiposmia relacionada con rinosinusitis crónica se vincula con la gravedad de la enfermedad; la mayor merma ocurre cuando coexisten rinosinusitis y poliposis. Aunque el tratamiento glucocorticoide sistémico casi siempre puede inducir mejoría funcional a corto plazo, en promedio no recupera los valores en la califica-

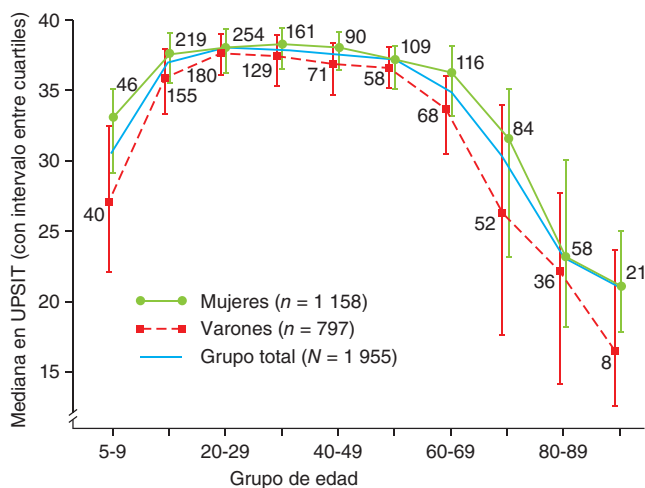


FIGURA 42-6. Calificaciones de la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) en función de edad y género. Los números en cada punto de datos indican el tamaño de la muestra. Nótese que las mujeres identifican mejor los olores que los varones en todas las edades. (Tomado de Doty et al.: *Science* 226:1421, 1984. Derechos reservados © 1984 American Association for the Advancement of Science.)

CUADRO 42-1 Trastornos y estados relacionados con afectación de la función olfatoria, medida por pruebas olfatorias

Alcoholismo	Infección por VIH y SIDA
Alergias	Infecciones respiratorias superiores
Anorexia nerviosa	Insuficiencia corticosuprarrenal
Apoplejía	Insuficiencia renal y nefropatía en etapa terminal
Ataxias	iRBD de REM
Ataxias degenerativas	Lepra
Congénitos	Miastenia grave
Deficiencia de vitamina B ₁₂	Migraña
Deficiencias nutricionales	Narcolepsia con catapleja
Demencia por infartos múltiples	Neoplasias, craneal/nasal
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Obesidad
Diabetes	Parálisis facial
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)	Psicopatía
Edad	Psicosis de Korsakoff
Embarazo	Radiación (terapéutica, craneal)
Encefalitis por herpes simple	Rinosinusitis y poliposis
Enfermedad de Alzheimer	Pseudohipoparatiroidismo
Enfermedad de Huntington	Síndrome de ALS de Guam-PD-demencia
Enfermedad de Lubag	Síndrome de Asperger
Enfermedad de Parkinson	Síndrome de Bardet-Biedl
Enfermedad de Pick	Síndrome de Cushing
Enfermedad de Refsum	Síndrome de delección en 22q11
Enfermedad pulmonar obstructiva	Síndrome de Down
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Síndrome de Kallmann
Epilepsia	Síndrome de "piernas inquietas"
Esclerosis lateral amiotrófica	Síndrome de Sjögren
Esclerosis múltiple	Síndrome de Usher
Esquizofrenia	Tabaquismo
Exposición a tóxicos	Temblores ortostáticos
Exposición química	Trastorno obsesivo-compulsivo
Fármacos	Trastorno afectivo estacional
Fibrosis quística	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Hepatopatía	Trastorno por estrés postraumático
Hipertrofia adenoidea	Trastorno por pánico
Hipotiroidismo	Traumatismo craneoencefálico
	Yatrogenia

ción de olfacción, lo cual implica que hay pérdida neurológica permanente o que la administración de glucocorticoides sistémicos por poco tiempo no mitiga la inflamación. Está bien sustentado que la microinflamación en el epitelio de apariencia normal puede influir en la función olfatoria.

Diversas enfermedades neurodegenerativas se acompañan de daño olfatorio, como PD, AD, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, complejo de demencia-parkinsonismo de Guam, demencia con cuerpos de Lewy (*dementia with Lewy bodies*, DLB), atrofia sistémica múltiple, parkinsonismo vascular, síndrome corticobasal, demencia frontotemporal, esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) y trastorno del sueño conductual idiopático (iRBD, *idiopathic behavioral sleep disorder*) de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*). La disfunción olfatoria en PD a menudo antecede por unos cuatro años, como mínimo, al diagnóstico clínico. En casos estadificados, los datos de estudios de la secuencia de la formación de agregados anormales de α -sinucleína y cuerpos de Lewy sugieren que los bulbos olfatorios pueden ser (junto con el núcleo

dorsomotor del neumogástrico) el primer sitio de daño neuronal en la enfermedad de Parkinson. En estudios de necropsia de individuos con signos leves “presintomáticos” de AD, la función más deficiente del olfato se vinculó con mayores niveles de alteraciones propias de AD. La hiposmia es más marcada en pacientes con manifestaciones clínicas tempranas de DLB que en aquellos con AD leve. Un hecho interesante es que dicha hiposmia es mínima o nula en la parálisis supranuclear progresiva y en el parkinsonismo inducido por 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, *1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine*). En la esclerosis múltiple, la perturbación olfatoria varía en función de la actividad de placas dentro de los lóbulos frontales y temporales.

La hiposmia que se presenta en el iRBD a menudo es de la misma magnitud que la observada en la PD. Esto es de interés particular para los médicos, ya que los pacientes con iRBD a menudo desarrollan PD e hiposmia. En realidad, el iRBD podría constituir un trastorno temprano relacionado con la PD. La alteración en el comportamiento REM no sólo se observa en esta modalidad idiopática, sino también puede relacionarse con narcolepsia. Esto dio lugar a un estudio en pacientes narcolépticos con o sin trastorno del comportamiento REM, el cual demostró que la narcolepsia se relaciona con daños importantes en la función olfatoria, de manera independiente al trastorno en el comportamiento REM. La orexina A, también conocida como hipocretina-1, disminuye de manera drástica o se vuelve indetectable en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con narcolepsia y cataplejía (cap. 38). Las neuronas que contienen orexina en el hipotálamo tienen proyecciones por el aparato olfatorio (del epitelio olfatorio a la corteza olfatoria), y el daño a estas proyecciones que contienen orexina podría ser un mecanismo subyacente para la función olfatoria deficiente en pacientes narcolépticos. La administración de orexina A (hipocretina-1) intranasal parece mejorar la olfacción en comparación con el placebo, lo cual apoya la idea de que el daño olfatorio leve no sólo es una manifestación primaria de la narcolepsia con cataplejas, sino también que una deficiencia de orexina en el sistema nervioso central (SNC) puede ser parte fundamental del mecanismo de la pérdida.

TRASTORNOS GUSTATIVOS

La mayoría de los pacientes que se presentan con quejas de disfunción gustativa muestran hiposmia, no gustativa. Esto ocurre porque la mayor parte de los sabores atribuidos al sentido del gusto en realidad depende de la estimulación retronasal de los receptores olfatorios durante la deglución. Como se indicó antes, las papilas gustativas sólo median sensaciones básicas, como dulce, ácido, amargo, salado y sabroso. El daño notable en la función gustativa bucal general es inusual fuera de los trastornos metabólicos generalizados o del uso sistémico de algunos fármacos, ya que las papilas gustativas se regeneran y el daño periférico sólo requeriría la afectación de múltiples vías de pares craneales. No obstante, el gusto puede modificarse por: 1) liberación de materiales malolientes de la cavidad bucal por trastornos y dispositivos bucales (p. ej., gingivitis, sialoadenitis purulenta); 2) problemas en el transporte de los saborizantes a las papilas gustativas (p. ej., sequedad de la mucosa bucolingual, infecciones, anomalías inflamatorias); 3) daño a las papilas gustativas mismas (p. ej., traumatismo local, carcinomas invasores); 4) daño a las vías nerviosas que inervan las papilas gustativas (p. ej., infecciones del oído medio); 5) daño a estructuras centrales (p. ej., esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, apoplejía), y 6) trastornos sistémicos del metabolismo (p. ej., diabetes, enfermedad tiroidea, medicación). A diferencia del trayecto del séptimo par craneal, el del noveno está protegido relativamente, aunque pueden ocasionar daño selectivo intervenciones yatrógenas como la amigdalectomía, la broncoscopia, la laringoscopia, la intubación endotraqueal y la radioterapia. El daño del séptimo par suele ser producto de mastoidectomía, timpanoplastia y estapedectomía, en algunos casos induce sensaciones metálicas persistentes (regusto). La parálisis de Bell (cap. 455) es una de las causas más frecuentes de daño del séptimo par que origina perturbaciones del gusto. En contadas ocasiones, las migrañas (cap. 447) se acompañan de un pródromo gustativo o aura y en algunos casos determinadas sustancias de prueba de sabor desencadenan un ataque migrañoso. Como dato interesante surge disgeusia en algunos casos del síndrome de boca “ardorosa” (*burning mouth syndrome*, BMS; llamado también *glosodinia* o *glosalgia*), al igual que la xerostomía y la sed. El BMS posiblemente se vincule con la disfunción del nervio trigémino (V par). Algunas de las causas sugeridas de este síndrome poco conocido pueden ceder con el tratamiento e incluyen: 1) deficiencias nutricionales (como las de hierro, ácido fólico, vitaminas B y cinc); 2) diabetes mellitus (posiblemente predispone a la candidosis de la boca); 3) alergia al material de prótesis dentales; 4) irritación mecánica por prótesis dentales o dispositivos de la boca; 5) movimientos repe-

titivos de la boca (como impulsar la lengua hacia adelante, bruxismo y trabazón y espasmos del masetero); 6) isquemia de la lengua como consecuencia de arteritis temporal; 7) enfermedad periodontal; 8) esofagitis por reflujo, y 9) lengua “geográfica”.

Aunque tanto el gusto como el olfato pueden alterarse con fármacos, son más frecuentes las alteraciones gustativas. En realidad, hay informes sobre más de 250 medicamentos que alteran la capacidad gustativa. Los principales incluyen antineoplásicos, antirreumáticos, antibióticos y fármacos para la presión arterial. La terbinafina, un antimicótico de uso frecuente, se ha vinculado con trastorno gustativo que dura hasta tres años. En un estudio controlado, casi 66% de los sujetos que tomaban eszopiclona experimentaron disgeusia amarga, más intensa en las mujeres, que siempre estuvo relacionada con el inicio de la administración del fármaco y que tal vez tenga una vinculación positiva con las concentraciones sanguíneas y salivales del fármaco. El uso intranasal de geles y aerosoles que contienen cinc (frecuente en profilácticos disponibles en el comercio para infecciones respiratorias virales) se ha implicado en la pérdida de la función olfatoria. Todavía es necesario estudiar si su eficacia para prevenir tales infecciones, que son la causa más frecuente de anosmia e hiposmia, rebasa la alteración potencial que causan a la función olfatoria. La disgeusia aparece frecuentemente en el contexto del uso de fármacos que tratan o llevan al mínimo síntomas de cáncer, con una prevalencia ponderada de 56 a 76%, según el tipo de tratamiento antineoplásico. Se ha obtenido sólo beneficio mínimo con los intentos de evitar problemas del gusto por los medicamentos mencionados, por medio del uso profiláctico de sulfato de cinc o amifostina. Se utilizan a veces antiepilépticos para combatir las perturbaciones del olfato o del gusto pero, de acuerdo a señalamientos, el uso de topiramato causa la pérdida reversible de la capacidad de detectar y reconocer sabores y olores durante el tratamiento.

Al igual que ocurre con el olfato, diversos trastornos de índole general afectan el gusto; comprenden insuficiencia renal crónica, hepatopatía en fase terminal, deficiencias de vitaminas y minerales, diabetes mellitus e hipotiroidismo (sólo para señalar unos cuantos). En la diabetes al parecer hay una pérdida progresiva del gusto que comienza con la glucosa, para incluir otros edulcorantes, estímulos salados y después todos los estímulos. Algunos cuadros psiquiátricos se acompañan de alteraciones quimiosensitivas (como depresión, esquizofrenia y bulimia). La revisión reciente de las alucinaciones táctiles, gustativas y olfatorias demostró que ningún tipo de esas experiencias es patognomónico de una entidad particular.

El embarazo constituye una situación peculiar en lo que se refiere a la función gustativa. Al parecer aumenta la aversión y la intensidad de sabores amargos durante el primer trimestre, lo cual puede ser útil para asegurar que la embarazada rechace tóxicos durante la fase crítica del desarrollo fetal. En forma similar, el incremento relativo en la preferencia por sabores salados y amargos en el segundo y tercer trimestres podría inducir la ingestión de electrólitos muy necesarios para ampliar el volumen de líquidos y servir de apoyo para una dieta variada.

VALORACIÓN CLÍNICA

En la mayor parte de los casos, una anamnesis clínica cuidadosa señala la causa probable de un problema quimiosensitivo; aquélla debe incluir preguntas sobre naturaleza, inicio, duración y tipología de fluctuaciones. La *hiposmia súbita* sugiere la posibilidad de un traumatismo encefálico, isquemia, infección o un trastorno psiquiátrico. La *hiposmia gradual* puede reflejar el desarrollo de una lesión obstructiva progresiva. La *hiposmia intermitente* sugiere la probabilidad de una alteración inflamatoria. Debe preguntarse al paciente sobre posibles fenómenos desencadenantes, como un resfriado o un cuadro de influenza, antes del inicio de los síntomas, ya que casi nunca se aprecian. También es necesaria la información sobre un traumatismo craneoencefálico, tabaquismo, abuso de drogas y alcohol (p. ej., cocaína intranasal, alcoholismo crónico en el contexto de los síndromes de Wernicke y Korsakoff), exposiciones a plaguicidas y otras sustancias tóxicas e intervenciones médicas. Es importante conocer los fármacos que el paciente utilizaba antes y al momento del inicio de los síntomas, pues muchos pueden causar trastornos quimiosensitivos. Deben valorarse los padecimientos médicos acompañados de daño olfatorio, como insuficiencia renal, hepatopatía, hipotiroidismo, diabetes y demencia. La pubertad tardía acompañada de anosmia (con o sin anomalías en la línea media craneofacial, sordera y alteraciones renales) sugiere síndrome de Kallmann. El recuerdo de epistaxis, secreción (clara, purulenta o sanguinolenta), obstrucción renal, alergias y síntomas somáticos, como cefalea o irritación, puede tener valor para localizar el problema. Han de formularse preguntas acerca de la memoria, los signos de parkinsonismo y la actividad convulsiva (p. ej., automatismos, episodios de desmayos, auras, ya

visto). Es necesario considerar un litigio pendiente y la posibilidad de fingimiento. Las pruebas modernas de olfacción por selección forzada detectan a los simuladores de respuestas improbables.

Las exploraciones neurológica y otorrinolaringológica, junto con los estudios de imágenes cerebrales y rinosinuales apropiados ayudan a valorar a los pacientes con quejas olfatorias o gustativas. La exploración neurológica siempre debe enfocarse en la función de los pares craneales, con atención particular en posibles lesiones en la base y el interior del cráneo. Las pruebas de agudeza visual, campo visual y papila óptica ayudan a detectar tumoraciones intracraneales que elevan la presión intracraneal (papiledema) y atrofia óptica, sobre todo cuando se considera la posibilidad de síndrome de Foster Kennedy. La exploración otorrinolaringológica debe incluir una valoración minuciosa de la morfología intranasal y las superficies mucosas. Los pólipos, las tumoraciones y las adherencias de los cornetes al tabique podrían disminuir el flujo de aire hasta los receptores olfatorios, ya que la quinta parte del aire inspirado cruza la hendidura olfatoria cuando no hay obstrucción. Los análisis séricos podrían ayudar a identificar trastornos, como diabetes, infección, exposición a metales pesados, deficiencias nutricionales (p. ej., vitaminas B₆ y B₁₂), alergia y enfermedades tiroidea, hepática o renal.

Como ocurre con otros trastornos sensitivos, se recomienda la prueba sensitiva cuantitativa. Los informes personales de los pacientes pueden ser engañosos y algunos de los que se quejan de disfunción quimiosensitiva, en realidad tienen función normal para su edad y género. Las pruebas cuantitativas del olfato y el gusto aportan información válida para las compensaciones laborales y otras demandas legales, además de ser una forma de valorar con precisión las intervenciones terapéuticas. Existen varias pruebas olfatorias y gustativas estandarizadas en el comercio. La mayor parte valora la capacidad de los sujetos para detectar e identificar olores o sabores; por ejemplo, la más usada de estas pruebas, la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) de 40 elementos, utiliza normas basadas en los casos de 4 000 sujetos normales. Se determinan tanto la disfunción absoluta (o sea, pérdida leve, moderada, grave, total, fingimiento probable) y la disfunción relativa (rango de percentil para edad y género). Aunque se cuenta con pruebas electrofisiológicas en algunos centros especializados en olfato y gusto (p. ej., potenciales relacionados con episodio odorífero), estas valoraciones requieren una presentación de estímulos y equipo complejos y rara vez aportan información diagnóstica adicional. Además de los electrogustómetros, ya hay pruebas gustativas químicas comerciales. La mayoría utiliza tiras de papel filtro impregnadas con saborizantes, por lo cual no es necesario preparar un estímulo.

TRATAMIENTO Y ATENCIÓN

Ante los diversos mecanismos por los que aparecen perturbaciones del olfato y del gusto, el tratamiento de los pacientes tiende a ser específico de cada entidad. Por ejemplo, los individuos con hipotiroidismo, diabetes o infecciones suelen beneficiarse de tratamientos específicos para corregir los cuadros primarios que influyen de manera adversa en la quimiorrecepción. Para la mayoría de las personas con pérdida debida a obstrucción o anomalía en el transporte que afecta las regiones nasal y paranasal (p. ej., rinitis alérgica, poliposis, neoplasias intranasales, desviaciones nasales), a menudo es provechosa la intervención médica o quirúrgica o ambas. Los tratamientos antimicóticos y antibióticos pueden revertir los problemas gustativos consecutivos a candidosis u otras infecciones bucales. El lavado bucal con clorhexidina mitiga algunas disgeusias saladas o amargas, tal vez por su potente carga positiva. La sequedad excesiva de la mucosa bucal es un problema presente por el uso de muchos medicamentos y trastornos; la saliva artificial o los tratamientos orales con pilocarpina pueden ser beneficiosos. Otros métodos para mejorar el flujo salival incluyen el uso de mentas, pastillas o goma de mascar sin azúcar. Los intensificadores de sabor (p. ej., glutamato monosódico) pueden optimizar la apetitividad de los alimentos, pero hay que evitar el uso excesivo de los ingredientes que contienen sodio o azúcar, sobre todo en circunstancias en las que el paciente tiene hipertensión o diabetes. Los fármacos que producen distorsión gustativa deben suspenderse y sustituirse por otros tipos de medicamentos o modo de tratamiento. Como se mencionó antes, los fármacos causan trastornos gustativos mucho más a menudo que olfatorios, y hay informes de que más de 250 medicamentos alteran el sentido del gusto. Muchos efectos farmacológicos son duraderos y no se revierten con la suspensión de los mismos por un periodo corto.

Un estudio reciente de intervención quirúrgica sinusal endoscópica en pacientes con rinosinusitis crónica e hiposmia reveló que los pacientes con disfunción olfatoria antes de la cirugía tuvieron una mejoría más notable y sostenida en comparación con individuos con disfunción olfatoria más

leve antes de la intervención. En caso de trastornos inflamatorios intranasales y sinusales, como los que se ven en la alergia, las virosis y los traumatismos, quizá sea útil el uso de glucocorticoides intranasales o sistémicos. Una estrategia frecuente es un ciclo corto de prednisona por vía oral. La aplicación intranasal, según se observó, era menos eficaz, en términos generales, que la sistémica; sin embargo, no se analizaron los efectos de diferentes técnicas de aplicación nasal; por ejemplo, los glucocorticoides intranasales son más eficaces si se aplican en la posición de Moffett (la cabeza en posición inversa, como la que se adoptaría en el borde de la cama, con el puente de la nariz en sentido perpendicular al suelo). Después de un traumatismo craneoencefálico, un ciclo inicial de glucocorticoides puede ayudar a reducir el edema local y el posible depósito nocivo de tejido cicatrizal alrededor de los hilos olfatorios en la lámina cribiforme.

Los tratamientos son limitados para los pacientes con pérdida quimiosensitiva o lesión primaria en las vías nerviosas. No obstante, puede haber recuperación espontánea. En un estudio de vigilancia ulterior en 542 pacientes que se presentaron con *hiposmia* por diversas causas, hubo una mejoría moderada luego de un promedio de cuatro años en casi 50% de los participantes. Sin embargo, sólo 11% de los anósmicos y 23% de los hiposmicos recuperaron la función normal para su edad. Resulta interesante que el mejor factor predictivo del pronóstico no fue la causa, sino la magnitud de la disfunción al momento de la presentación. Otros factores predictivos comprendieron edad del paciente y tiempo entre el inicio de la disfunción y las pruebas iniciales.

Un estudio abierto informó que los pacientes con hiposmia pueden beneficiarse con olores fuertes (p. ej., aceite de eucalipto, citronella, eugenol y alcohol fenilético) antes de acostarse y de inmediato al despertar todos los días durante varios meses. La sustentación de esta estrategia proviene de estudios en animales que demuestran que la exposición prolongada a olores puede inducir la actividad nerviosa en el bulbo olfatorio. En un estudio sin grupo testigo, el ácido lipoico α (400 mg/día), un cofactor esencial para muchos complejos enzimáticos con posibles efectos antioxidantes, es beneficioso para mitigar la *hiposmia* después de una infección viral de la vía respiratoria superior, aunque se requieren estudios doble ciego para confirmar esta observación. También se ha sugerido que tal fármaco es útil en algunos casos de hipogeusia y síndrome de ardor bucal.

El uso de cinc y vitamina A en el tratamiento de los trastornos olfatorios es motivo de controversia; no se obtiene mucho beneficio además de reponer las deficiencias ya establecidas. Sin embargo, el cinc mejora la función gustativa necesaria causada por deficiencias hepáticas y se sabe que los retinoides (derivados bioactivos de la vitamina A) tienen una función esencial en la sobrevivencia de las neuronas olfatorias. Un protocolo en el cual se infundió cinc con los fármacos para quimioterapia sugirió un posible efecto protector contra el surgimiento de daño gustativo. Las enfermedades del tubo digestivo no sólo influyen en la función quimiorreceptora, en ocasiones también influyen en la absorción de la vitamina B₁₂. Esto puede causar una deficiencia relativa de dicha vitamina, lo cual en teoría contribuye al trastorno de los nervios olfatorios. En la literatura de medicina alternativa, existen informes de que la vitamina B₂ (riboflavina) y los suplementos de magnesio ayudan en el tratamiento de la migraña que podría relacionarse con la disfunción olfatoria. La hipovitaminosis D constituye un cofactor de la toxicidad mucocutánea inducida por quimioterápicos y la disgeusia, y por ello la adición de 1 000-2 000 unidades de vitamina D₃ al día pudiera ser beneficiosa en algunas personas con molestias del olfato y del gusto durante la quimioterapia o después de ella.

Según señalamientos, diversos medicamentos se han utilizado con buenos resultados para mejorar los síntomas olfatorios, aunque por lo común no se cuenta con pruebas científicas de peso respecto a su eficacia. La notificación de que la teofilina mejoró la función del olfato no fue comparativa y no tomó en consideración el hecho de que sin tratamiento, de todas maneras se produce alguna mejoría significativa; por tal razón, el porcentaje de sujetos que reaccionaron fue casi el mismo (en promedio, 50%) que el observado por otros para demostrar la mejoría espontánea en un periodo similar. Se han usado antiepilépticos y algunos antidepressivos (como la amitriptilina) para tratar disosmias y distorsiones del olfato, en particular después de traumatismo craneoencefálico. Como dato irónico, la amitriptilina también está en la lista de fármacos que pueden finalmente distorsionar la función del olfato y del gusto, tal vez por sus efectos anticolinérgicos. Los datos de un estudio reciente sugieren que el uso del donepezilo, inhibidor de la acetilcolinesterasa, de acción central en la enfermedad de Alzheimer, logró mejoría en los índices de identificación de olores, lo cual guardó relación con las impresiones clínicas globales de cambio en las cuantificaciones de intensidad de la demencia.

Tratamientos alternativos como la acupuntura, la meditación, la terapia cognitiva-conductual y el yoga auxilian a los pacientes a superar experiencias incómodas vinculadas con las perturbaciones quimiosensitivas y el síndrome de dolor de la boca, y a enfrentar los factores de tensión psicosocial que rodean a la deficiencia. Como dato adicional, también es importante modificar la alimentación y los hábitos del consumo de alimentos. Es posible optimizar la experiencia alimentaria global en un paciente al intensificar otras experiencias sensitivas propias del consumo de un alimento como la textura, el aroma, la temperatura y el color del mismo. En algunos casos, se puede agregar a alimentos un intensificador del sabor como el glutamato monosódico (MSG, *monosodium glutamate*) para mejorar la sensación de sabor y estimular la ingestión.

Procedimientos de extrema importancia son la higiene adecuada de la boca y las vías nasales y los cuidados odontológicos corrientes para proteger a los pacientes de trastornos de la boca y las vías nasales que finalmente causan perturbaciones quimiosensitivas. Es importante recomendar a la persona que no “compense excesivamente” su deficiencia gustativa al agregar cantidades excesivas de azúcar o sal de mesa. La interrupción del hábito de fumar y la de tabaco en la boca es esencial en el tratamiento de cualquier sujeto con perturbaciones del olfato, el gusto o ambos y es necesario insistir repetidamente en tal situación.

Un elemento importante del tratamiento y que muchas veces se pasa por alto deriva de las pruebas quimiosensitivas mismas. La confirmación o la falta de confirmación de la pérdida es provechosa para los pacientes, quienes llegan a creer que podrían estar “locos” en vista de la falta de apoyo de sus familiares y médicos. En los casos con pérdida menor, puede informarse a los pacientes sobre la probabilidad de un pronóstico más positivo. Un hecho importante es que la prueba cuantitativa pone al problema del paciente en una perspectiva general. Por tanto, a menudo resulta terapéutico que un sujeto de edad avanzada sepa que aunque su función olfatoria no es lo que solía ser, aún es mejor que la del promedio de su grupo de edad. Sin pruebas, a muchas de estas personas tan sólo se les dice que están envejeciendo y no puede hacerse nada por ayudarlos, lo cual en algunos casos conduce a la depresión y la pérdida de autoestima.

43

Trastornos de la audición

Anil K. Lalwani

La hipoacusia es uno de los trastornos sensitivos más frecuentes en los seres humanos que puede presentarse a cualquier edad. Casi 10% de la población adulta tiene alguna hipoacusia y un tercio de los sujetos >65 años tienen una pérdida suficiente para requerir un auxiliar auditivo.

FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

La función del oído externo y medio es amplificar el sonido para facilitar la conversión de la energía mecánica de la onda sonora en una señal eléctrica en las células ciliadas del oído interno, un proceso llamado mecanotransducción (fig. 43-1). Las ondas sonoras entran al conducto auditivo externo y mueven la membrana timpánica, la que a su vez mueve al martillo, al yunque y al estribo del oído medio. El movimiento de la base del estribo produce cambios de presión en el oído interno lleno con líquido e induce una onda que se desplaza en la membrana basal de la cóclea. La membrana timpánica y la cadena de huesecillos del oído medio sirven como un mecanismo de ajuste de la impedancia, que mejora la eficiencia de la transferencia energética del aire al oído interno lleno de líquido.

Los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti, que descansan sobre la membrana basal, están en contacto con la membrana tectorial y se deforman por la onda que se desplaza. Se determina un punto de desplazamiento máximo en la membrana basilar por la frecuencia del tono estimulante. Los tonos de alta frecuencia causan un desplazamiento máximo de la membrana basilar cerca de la base coclear, mientras que para los sonidos de baja frecuencia el punto de desplazamiento máximo está hacia el vértice de la cóclea.

Las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti tienen distintas pautas de innervación, pero ambos tipos son mecanorreceptores. La innervación aferente se relaciona sobre todo con las células ciliadas internas

y la innervación eferente con las externas. La motilidad de las células ciliadas externas altera la micromecánica de las células ciliadas internas, lo que crea un amplificador coclear; esto explica la delicada sensibilidad y la selectividad de frecuencia que tiene la cóclea.

A partir de la cóclea, la especificidad de frecuencia se mantiene en cada punto de la vía auditiva central: núcleos cocleares dorsal y ventral, cuerpo trapezoide, complejo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva. Con las frecuencias bajas, las fibras nerviosas auditivas individuales pueden responder en forma más o menos sincrónica con el tono estimulante. Con las frecuencias más altas se produce un bloqueo por fase, por lo que las neuronas alternan en la respuesta a fases particulares del ciclo de la onda sonora. La intensidad está codificada por la cantidad de actividad neural en las neuronas individuales, el número de neuronas que activa y las neuronas específicas que se estimulan.

Hay indicios de que los oídos derecho e izquierdo, así como el sistema nervioso central pueden procesar de manera asimétrica el habla. En términos generales, un sonido es transformado simétricamente desde el sistema auditivo periférico al central. Sin embargo, se conoce una “ventaja del oído derecho” en tareas de percepción dicótica (escucha), en las cuales se pide a los sujetos que señalen los sonidos correspondientes presentados a cada oído. En muchas personas también existe una ventaja perceptiva del oído derecho para sílabas de consonantes-vocales, consonantes terminales y palabras. En forma similar, en tanto que la transformación auditiva central respecto a los sonidos es simétrica, en gran parte con mínima especialización lateral, la transformación del habla es lateralizada. Se advierte especialización de la corteza auditiva izquierda para el reconocimiento y la generación del habla, y del hemisferio derecho para los aspectos emocionales y tonales del mismo fenómeno. Se observó predominio del hemisferio izquierdo para el habla en 95 a 98% de personas diestras y en 70 a 80% de las zurdas.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OÍDO

La hipoacusia puede ser resultado de trastornos en el pabellón auricular, conducto auditivo externo, oído medio, oído interno o vías auditivas centrales (fig. 43-2). En general, las lesiones de la oreja, conducto auditivo externo u oído medio que impiden la transmisión del sonido del ambiente externo al oído interno causan hipoacusia conductiva, mientras que las lesiones que afectan la mecanotransducción en el oído interno o la transmisión de la señal eléctrica por el octavo nervio craneal hacia el cerebro causan hipoacusia neurosensitiva.

Hipoacusia conductiva El oído externo, el conducto auditivo externo y el oído medio están diseñados para captar y amplificar el sonido, y transferir eficientemente la energía mecánica de la onda sonora a la cóclea llena de líquido. Los factores que obstruyen la transmisión del sonido o sirven para amortiguar la energía acústica producen hipoacusia conductiva. Ésta puede ser resultado de la obstrucción del conducto auditivo externo con cerumen, detritos y cuerpos extraños; inflamación del recubrimiento del conducto; atresia o neoplasias del conducto; perforaciones de la membrana timpánica; interrupción de la cadena de huesecillos, como ocurre en la necrosis de la apófisis larga del yunque por traumatismo o infección; otosclerosis, o presencia de líquido, cicatrización o neoplasias en el oído medio. En contadas ocasiones, la hipoacusia de conducción es consecuencia de malformaciones o anomalías del oído interno, por ejemplo la dehiscencia del conducto semicircular superior, la displasia del conducto semicircular externo, la partición incompleta del oído interno, y un gran acueducto vestibular.

La disfunción de la trompa de Eustaquio es muy frecuente en adultos y los predispone a la otitis media aguda (AOM, *acute otitis media*) u otitis media serosa (SOM, *serous otitis media*). Un traumatismo, la AOM o la otitis media crónica son los factores causantes usuales de la perforación timpánica. Aunque las perforaciones pequeñas a menudo curan en forma espontánea, los defectos mayores casi siempre requieren intervención quirúrgica. La timpanoplastia es muy efectiva (>90%) para la reparación de perforaciones de la membrana timpánica. Por lo general, la otoscopia es suficiente para diagnosticar AOM, SMO, otitis media crónica, tapón de cerumen, perforación de la membrana timpánica y disfunción de la trompa de Eustaquio. La timpanometría ayuda a confirmar la sospecha clínica de estos trastornos.

El *colesteatoma*, un tumor benigno compuesto de epitelio plano estratificado en el oído medio o la mastoides, es frecuente en los adultos. Es una lesión de crecimiento lento que destruye el hueso y el tejido normal del oído. Las teorías de la patogenia incluyen inmigración traumática e inva-

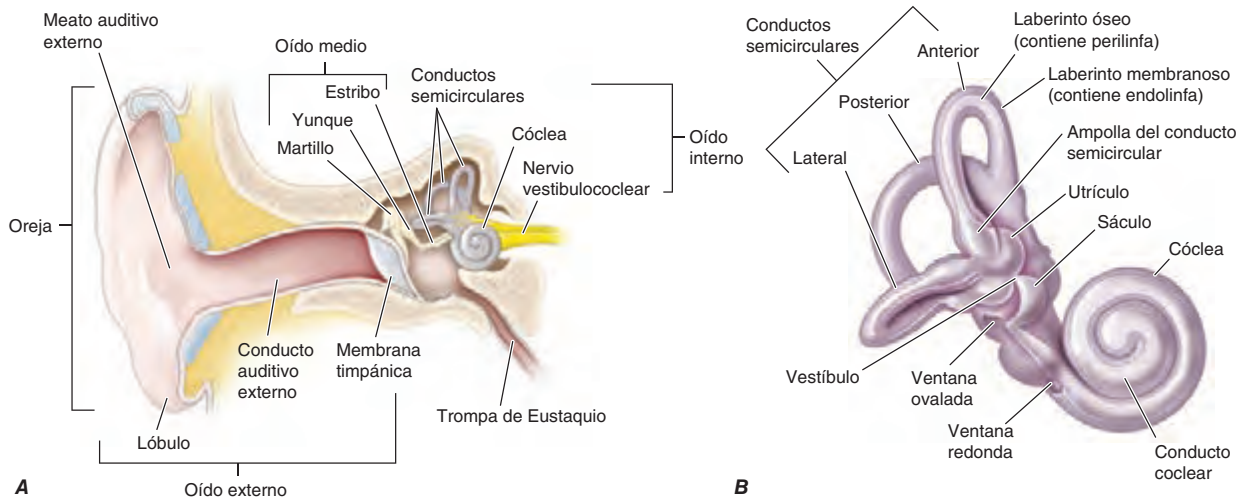


FIGURA 43-1. Anatomía del oído. **A.** Dibujo de un corte coronal modificado a través del oído externo y el hueso temporal que muestra las estructuras del oído medio y el oído interno. **B.** Dibujo más amplificado del oído interno.

sión del epitelio epidermoide a través de un saco de retracción; implantación de epitelio epidermoide en el oído medio por una perforación o intervención quirúrgica, y metaplasia después de infección e irritación crónicas. En la exploración a menudo existe una perforación de la membrana timpánica llena con detrito epidermoide blanco caseoso. La reacción ótica crónica que no responde al tratamiento antibiótico adecuado debe generar sospecha de un colesteatoma. Es frecuente la hipoacusia con-

ductiva secundaria a la erosión de los huesecillos. Es necesaria la intervención quirúrgica para eliminar este proceso destructivo.

La hipoacusia conductiva con hallazgos normales en el conducto auditivo externo y membrana timpánica intacta sugiere patología de los huesecillos o presencia de una "tercera ventana" en el oído interno (véase más adelante). La fijación del estribo por *otosclerosis* es una causa frecuente de hipoacusia conductiva a frecuencias bajas. Ocurre por igual en varones y

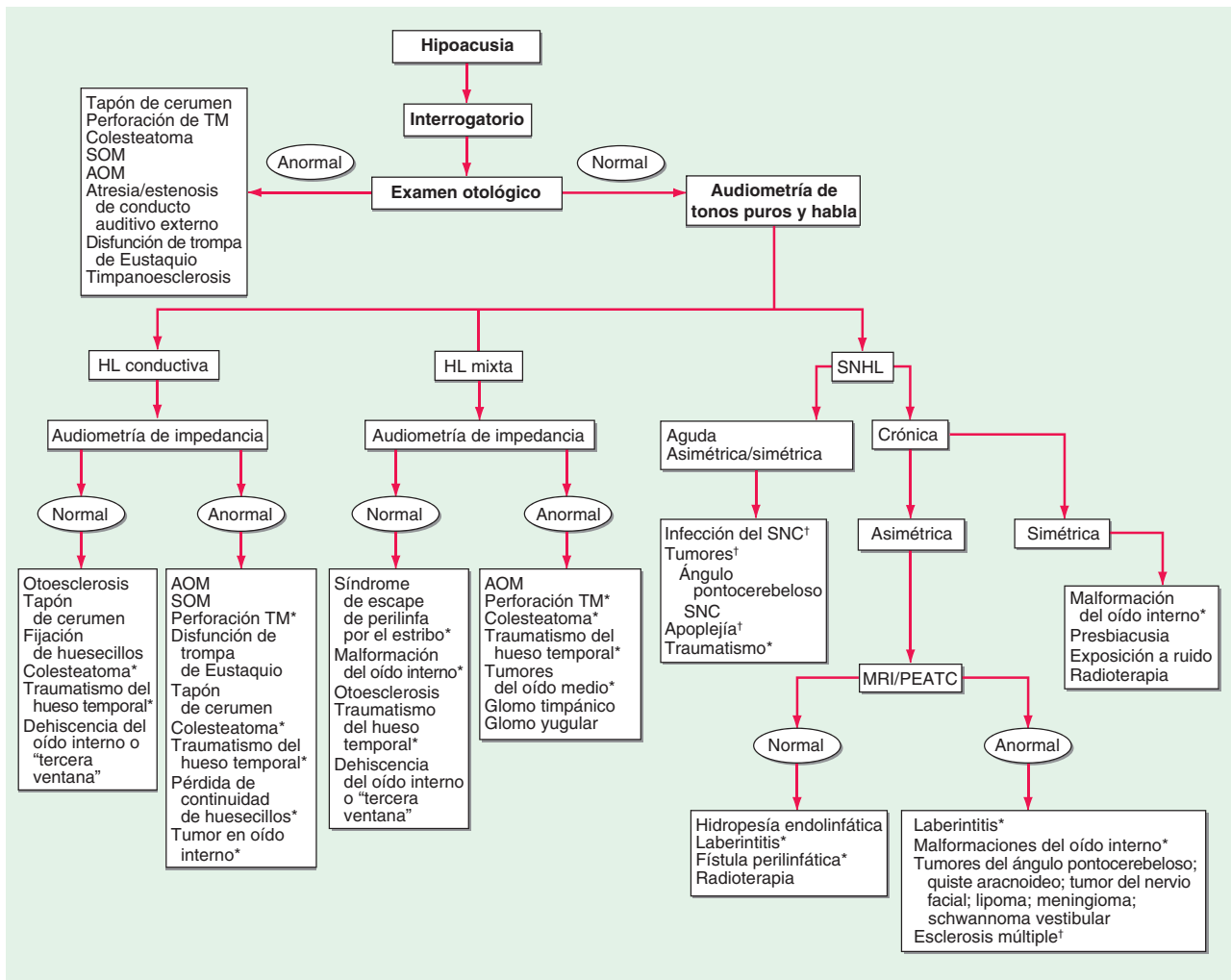


FIGURA 43-2. Algoritmo para la valoración de la hipoacusia. AOM, Otitis media aguda; PEATC, potencial evocado de tallo cerebral; SNC, sistema nervioso central; HL, hipoacusia; SNHL, hipoacusia neurosensorial; SOM, otitis media serosa; TM, membrana timpánica; *, CT del hueso temporal; †, imagen por resonancia magnética (MRI).

mujeres, y se hereda como rasgo dominante autosómico con penetrancia incompleta; en algunos casos es una manifestación de osteogénesis imperfecta. El daño auditivo por lo regular siempre se presenta entre el final de la adolescencia y el quinto decenio de edad. En las mujeres, el proceso otoesclerótico se acelera durante el embarazo y con frecuencia la hipoacusia se nota por primera vez en ese periodo. Un auxiliar auditivo o un procedimiento quirúrgico ambulatorio sencillo (estapedectomía) permite la rehabilitación auditiva adecuada. La extensión de la otoesclerosis más allá de la placa del estribo hasta afectar la cóclea (otoesclerosis coclear) puede causar hipoacusia mixta o sensitivoneural. El valor del tratamiento con flúor para prevenir la hipoacusia por otoesclerosis es incierto.

Los trastornos que conducen a la formación de una “tercera ventana” patológica en el oído interno pueden acompañarse de hipoacusia conductiva. En condiciones normales, existen dos aberturas, o ventanas, que conectan el oído interno con el medio y sirven como conductos para la transmisión del sonido; son la ventana oval y la ventana redonda. Se forma una tercera ventana donde se erosiona el hueso ótico duro que rodea al oído interno; la dispersión de la energía acústica por la tercera ventana es la causa de la “hipoacusia conductiva del oído interno”. El síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior secundario a la erosión del hueso ótico sobre el conducto semicircular superior puede manifestarse con hipoacusia conductiva que simula otoesclerosis. Un síntoma frecuente es el vértigo inducido por sonidos fuertes (fenómeno de Tullio), por maniobras de Valsalva que cambian la presión del oído medio o con la aplicación de presión positiva en el trago (el cartílago anterior al meato auditivo externo). Los pacientes con este síndrome también se quejan de poder oír el movimiento de sus ojos y del cuello. Un bulbo yugular grande o un divertículo en el bulbo yugular puede crear una “tercera ventana” por erosión hacia el acueducto vestibular o el conducto semicircular posterior; los síntomas son semejantes a los del síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior.

Hipoacusia neurosensitiva La hipoacusia neurosensitiva se produce por daño al aparato de mecanotransducción de la cóclea o por interrupción de la vía de conducción eléctrica desde el oído interno al cerebro. Por tanto, la lesión de las células ciliadas, células de soporte, neuronas auditivas o la vía auditiva central pueden causar hipoacusia neurosensitiva. El daño a las células ciliadas del órgano de Corti puede ser resultado de ruido intenso, infecciones virales, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinina y sus análogos sintéticos, aminoglucósidos, diuréticos de asa como furosemida y ácido etacrínico, y quimioterapéuticos para cáncer, p. ej., cisplatino), fracturas del hueso temporal, meningitis, otoesclerosis coclear (véase antes), enfermedad de Ménière y envejecimiento. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden ser la causa de la hipoacusia en algunos adultos. Otra causa posible es la predisposición genética, sola o en conjunto con exposiciones ambientales (véase más adelante).

La *presbiacusia* (hipoacusia relacionada con el envejecimiento) es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensitiva en adultos. En las etapas iniciales se caracteriza por hipoacusia a las frecuencias altas, simétricas, de avance lento a rápido (fig. 43-3). Conforme progresa, la hipoacusia afecta a todas las frecuencias. Lo más importante es que el daño auditivo se relaciona con pérdida significativa de la claridad. Disminuye la discriminación de fonemas, reclutamiento (aumento anormal de la intensidad) y hay una dificultad particular para comprender el habla en ambientes ruidosos, como un restaurante o actos sociales. Los auxiliares auditivos son útiles para aumentar la proporción entre señal y ruido mediante la amplificación de sonidos más cercanos al oyente. Aunque los auxiliares auditivos pueden amplificar los sonidos, no restauran la claridad de la audición. Por tanto, la amplificación con estos dispositivos sólo brinda una rehabilitación limitada una vez que la calificación del reconocimiento de palabras se deteriora a menos de 50%. Los implantes cocleares son el tratamiento de elección cuando los auxiliares auditivos resultan inadecuados, incluso cuando la hipoacusia es incompleta (véase más adelante).

La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por vértigo episódico, hipoacusia neurosensitiva fluctuante, zumbidos y sensación de plenitud auricular. Es posible que durante los ataques iniciales de vértigo no haya zumbidos ni sordera, pero siempre aparecen conforme la enfermedad progresa y aumenta de intensidad durante los ataques agudos. La incidencia anual de enfermedad de Ménière es 0.5 a 7.5 por 1 000; la edad de inicio más frecuente es la quinta década, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes o en ancianos. En el examen histológico existe distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática), lo que conduce a la degeneración de las células ciliadas vestibulares y cocleares. Esto puede ser resultado de la disfunción del saco endolinfático por infección, traumatismo, enfermedad

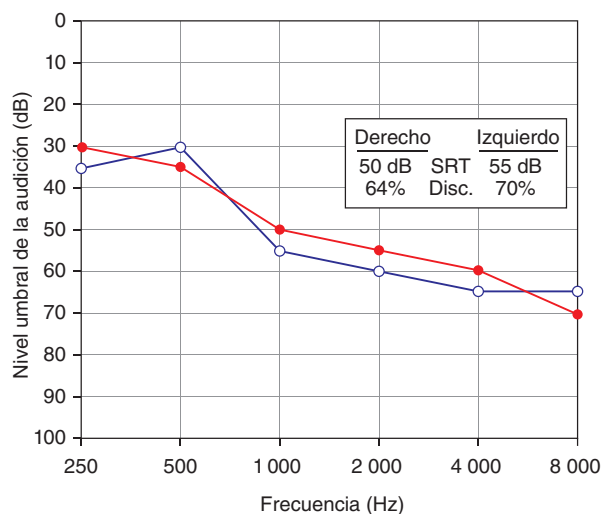


FIGURA 43-3. Presbiacusia o hipoacusia senil. El audiograma muestra una hipoacusia neurosensitiva moderada a intensa con gráfico en declive, típica de la presbiacusia. La pérdida de la audición de frecuencias altas se acompaña de una menor puntuación de la discriminación del habla; en consecuencia, los pacientes se quejan de poca claridad de la captación sonora, especialmente en un entorno ruidoso. HL, Nivel umbral de la audición; SRT, umbral de recepción del habla.

autoinmunitaria, procesos inflamatorios o tumores; la forma idiopática constituye la categoría más grande y se denomina de manera más precisa como enfermedad de Ménière. Aunque puede observarse cualquier tipo de hipoacusia, por lo general hay daño sensorineural unilateral de bajas frecuencias. Es necesario obtener una imagen por resonancia magnética (MRI) para descartar patología retrococlear, como un tumor en el ángulo pontocerebeloso o un trastorno desmielinizante. El tratamiento se dirige al control del vértigo. La dieta baja en sal con 2 g al día es la base terapéutica para controlar el vértigo rotatorio. Los diuréticos, un curso corto de glucocorticoides y la gentamicina intratimpánica pueden ser medidas adjuntas útiles en casos rebeldes. El tratamiento quirúrgico del vértigo se reserva para casos sin respuesta al tratamiento; incluye descompresión del saco endolinfático, laberintectomía y sección del nervio vestibular. Tanto la laberintectomía como la sección del nervio vestibular eliminan el vértigo rotatorio en >90% de los casos. Desafortunadamente no hay un tratamiento efectivo para la hipoacusia, el zumbido o la sensación de plenitud auricular de esta enfermedad.

La hipoacusia neurosensitiva también puede ser resultado de cualquier enfermedad neoplásica, vascular, desmielinizante, infecciosa o degenerativa, o de un traumatismo que afecte las vías auditivas centrales. El VIH lleva a trastorno tanto del sistema auditivo periférico como del central y produce daño auditivo sensitivoneural.

Las enfermedades primarias del sistema nervioso central (SNC) también se manifiestan por daño auditivo. Por lo general, la disminución en la claridad de la audición y la comprensión del habla es mucho mayor que la pérdida de la capacidad para oír un tono puro. La prueba auditiva es congruente con una neuropatía auditiva; son típicas las emisiones otoacústicas normales (OAE, *otoacoustic emissions*) con respuesta auditiva anormal en el tallo encefálico (ABR, *auditory brainstem response*) (véase más adelante). La hipoacusia puede acompañar a las neuropatías sensoriomotoras hereditarias y a los trastornos hereditarios de la mielina. Los tumores del ángulo pontocerebeloso, como el schwannoma y el meningioma vestibulares, casi siempre se presentan con hipoacusia neurosensitiva asimétrica con mayor deterioro de la comprensión del habla que de la audición de tonos puros. La esclerosis múltiple puede presentarse con hipoacusia aguda unilateral o bilateral; por lo general, la prueba de tonos puros se mantiene relativamente estable en tanto la comprensión del habla fluctúa. El infarto aislado del laberinto puede presentarse con pérdida aguda de la audición y vértigo por un accidente vascular cerebral que afecta la circulación posterior, casi siempre la arteria cerebelosa inferior anterior; también puede ser un signo que anuncia un infarto catastrófico inminente de la arteria basilar (cap. 446).

El hallazgo en la hipoacusia conductiva y sensitiva combinada se conoce como *hipoacusia mixta*. Se debe a trastornos en el oído medio y el oído interno, como ocurre en la otoesclerosis que afecta los huesecillos y la có-

clea; traumatismo encefálico; otitis media crónica; colesteatoma; tumores del oído medio y algunas malformaciones del oído interno.

El *traumatismo* que produce fracturas del hueso temporal puede causar hipoacusia conductiva, sensorineural o mixta. Si la fractura no afecta al oído interno, es posible que sólo haya hipoacusia conductiva por la rotura de la membrana timpánica o la interrupción de la cadena de huesecillos. Estos problemas pueden corregirse con cirugía. Las fracturas del hueso temporal que afectan el oído interno causan hipoacusia profunda y vértigo intenso. Puede haber una fistula perilinfática relacionada con escape del líquido del oído interno hacia el oído medio y requiere reparación quirúrgica. No es infrecuente que haya una lesión acompañante del nervio facial. La tomografía por computadora (CT) es la modalidad más adecuada para valorar la fractura del hueso temporal traumatizado, valorar el conducto auditivo, confirmar la integridad de la cadena de huesecillos y valorar la afectación del oído interno. Las fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) que acompañan a las fracturas del hueso temporal casi siempre se autolimitan; el valor de los antibióticos profilácticos es incierto.

El *zumbido de oídos* (acúfenos) se define como la percepción de un sonido cuando éste no existe en el ambiente. Puede tener calidad de zumbido, rugido o campanilleo, y puede ser pulsátil (sincrónico con el latido cardíaco). A menudo se acompaña de hipoacusia conductiva o sensorineural. Su fisiopatología no se comprende bien; por lo general su causa se establece mediante la identificación de la etiología de la hipoacusia relacionada. Los acúfenos pueden ser el primer síntoma de un trastorno grave, como un schwannoma vestibular. La variante pulsátil amerita valoración del sistema vascular de la cabeza para descartar tumores vasculares, como los del glomo yugular, aneurismas, fistulas arteriovenosas durales y lesiones estenóticas arteriales; también puede ocurrir en la SOM. Por lo general se relaciona con cierta anomalía del bulbo yugular, como un bulbo yugular grande o divertículo del bulbo yugular.

CAUSAS GENÉTICAS DE LA HIPOACUSIA



Se considera que más de la mitad de los casos de daño auditivo en niños es hereditaria; el trastorno auditivo hereditario (HHI, *hereditary hearing impairment*) también puede manifestarse en edades más avanzadas; puede clasificarse tanto como no sindrómico, cuando la hipoacusia es la única manifestación clínica, o sindrómico, si el defecto auditivo se acompaña de anomalías en otros sistemas orgánicos. Casi dos tercios de los HHI son no sindrómicos y el tercio restante forma parte de algún síndrome. Entre 70 y 80% de los HHI no sindrómicos se heredan en forma autosómica recesiva y se designan DFNB (*deafness, neurosensory, autosomal recessive*); otro 15 a 20% se transmiten en forma autosómica dominante (DFNA, *deafness autosomal dominant*). Menos de 5% se relaciona con X o se hereda por línea materna a través de las mitocondrias. Se ha hecho la cartografía de más de 150 *loci* que albergan genes para HHI no sindrómico, y los *loci* recesivos superan en número a los dominantes; en la actualidad se han identificado innumerables genes (**cuadro 43-1**). Los genes de la audición caen en las categorías de proteínas estructurales (*MYH9, MYO7A, MYO15, TECTA, DIAPH1*), factores de transcripción (*POU3F4, POR4F3*), conductos iónicos (*KCNQ4, SLC26A4*) y proteínas de la unión comunicante (*GJB2, GJB3, GJB6*). Varios de estos genes, incluidos *GJB2, TECTA* y *TMCI*, producen formas dominantes y recesivas autosómicas de HHI no sindrómico. En general, la hipoacusia relacionada con los genes dominantes comienza en la adolescencia o edad adulta y su gravedad es variable, mientras que la hipoacusia heredada en forma recesiva es congénita y profunda. La conexina 26, producto del gen *GJB2*, tiene importancia particular porque causa casi 20% de todos los casos de sordera infantil; la mitad de los casos de sordera genética en niños se relaciona con *GJB2*. Dos mutaciones con cambio de marco, 35delG y 167delT, causan más de 50% de los casos; sin embargo, la detección de estas dos mutaciones solas es insuficiente, es necesaria la secuenciación del gen completo para diagnosticar la sordera recesiva relacionada con *GJB2*. La mutación 167delT tiene alta prevalencia entre los judíos asquenazíes; casi uno de cada 1 765 individuos de esa población es homocigótico y está afectado. La hipoacusia también es variable entre los miembros de la misma familia, lo que sugiere que otros genes o factores influyen en el fenotipo auditivo.

Además de *GJB2*, varios otros genes no sindrómicos se relacionan con hipoacusia que avanza con la edad. La contribución de la genética a la presbiacusia también se comprende mejor. Es factible que la sensibilidad a la ototoxicidad por aminoglucósidos se transmita por vía materna a través de una mutación mitocondrial. La susceptibilidad a la hipoacusia inducida por ruido también podría tener causas genéticas.

Existen más de 400 formas sindrómicas de hipoacusia. Incluyen el síndrome de Usher (retinitis pigmentosa e hipoacusia), síndrome de Waar-

denburg (anomalía pigmentaria e hipoacusia), síndrome de Pendred (defecto en la organificación tiroidea e hipoacusia), síndrome de Alport (nefropatía e hipoacusia), síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (intervalo QT prolongado e hipoacusia), neurofibromatosis tipo 2 (schwannoma acústico bilateral) y trastornos mitocondriales (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejía [MELAS]; epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas [MERRF]; oftalmoplejía externa progresiva [PEO]) (**cuadro 43-2**).

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos del sentido de la audición

El objetivo de la valoración de un paciente con síntomas auditivos es determinar 1) la naturaleza del daño auditivo (conductivo, sensorial o mixto), 2) la gravedad del daño (leve, moderado, grave, profundo), 3) la anatomía del daño (oído externo, oído medio, oído interno o vía auditiva central) y 4) la causa. El interrogatorio debe buscar las características de la hipoacusia, incluida la duración de la sordera, la afectación unilateral o bilateral, forma de inicio (súbita o insidiosa) y la velocidad de progresión (rápida o lenta). Hay que identificar síntomas de acúfenos, vértigo, pérdida del equilibrio, sensación de plenitud auricular, otorrea, cefalea, disfunción del nervio facial y parestesias en cabeza y cuello. También puede ser importante la información sobre traumatismo encefálico, exposición a toxinas, exposición a ruido laboral o recreativo y antecedente familiar de hipoacusia, con o sin acúfenos. La hipoacusia unilateral de inicio súbito, con o sin acúfenos, puede representar una infección viral del oído interno o una apoplejía. Los pacientes con hipoacusia unilateral (sensorial o conductiva) casi siempre se quejan de merma auditiva, localización deficiente de sonidos y dificultad para escuchar con claridad cuando hay un ruido de fondo. La progresión gradual del defecto auditivo es frecuente en la otosclerosis, hipoacusia inducida por ruido, schwannoma vestibular o enfermedad de Ménière. Los schwannomas vestibulares pequeños casi siempre se presentan con daño auditivo asimétrico, acúfenos y pérdida del equilibrio (rara vez vértigo); los tumores grandes pueden acompañarse de neuropatía craneal, sobre todo del nervio trigémino o facial. Además de la hipoacusia, la enfermedad de Ménière puede acompañarse de vértigo episódico, acúfenos y plenitud auricular. Las causas más probables de la hipoacusia con otorrea son otitis media crónica o un colesteatoma.

La exploración debe incluir al pabellón auricular, conducto auditivo externo y membrana timpánica. El conducto auditivo externo de los ancianos a menudo es frágil y está seco; es preferible limpiar el cerumen con un equipo de succión montado en la pared o con aspas para cerumen y evitar la irrigación. En el examen del tímpano, la topografía de la membrana es más importante que la presencia o ausencia del reflejo luminoso. Además de la parte tensa (los dos tercios inferiores del tímpano), también debe examinarse la parte flácida sobre la apófisis corta del martillo para detectar sacos de retracción o un colesteatoma. La insuflación del conducto auditivo es necesaria para valorar la movilidad y distensibilidad de la membrana timpánica. Está indicada la inspección cuidadosa de la nariz, rinofaringe y vía respiratoria superior. El derrame seroso unilateral obliga a un examen con fibra óptica de la rinofaringe para descartar neoplasias. Los nervios craneales deben valorarse, con atención especial a los nervios facial y trigémino, que a menudo se afectan por tumores en el ángulo pontocerebeloso.

Las pruebas de Rinne y de Weber, realizadas con un diapasón de 512 Hz, se usan para detectar la hipoacusia, diferenciar las pérdidas conductivas respecto de las sensorineurales y para confirmar los hallazgos de la valoración audiológica. La prueba de Rinne compara la capacidad de oír mediante conducción aérea con la capacidad para oír por conducción ósea. Las ramas de un diapasón vibrante se mantienen cerca del meato auditivo externo y luego se coloca la base sobre la apófisis mastoideas; para obtener un contacto directo puede colocarse sobre los dientes o dentaduras. Se pide al paciente que indique si el tono es más intenso por conducción aérea o por la ósea. En caso de audición normal y con hipoacusia neurosensorial, el tono se escucha mejor por conducción aérea que por la ósea, pero en caso de hipoacusia conductiva ≥ 30 dB (véase "Valoración audiológica", más adelante), el estímulo con conducción ósea se percibe como más intenso que por conducción aérea. Para la prueba de Weber, la base del diapasón vibrante se coloca sobre la cabeza, en la línea media, y se pregunta al

CUADRO 43-1 Genes que intervienen en las deficiencias auditivas hereditarias

Designación	Gen	Función	Designación	Gen	Función
Dominante autosómico			DFNB21	<i>TECTA</i>	Proteína de membrana tectorial
	<i>CRYM</i>	Proteína que fija hormona tiroidea	DFNB22	<i>OTOA</i>	Fijación por gel a célula no sensorial
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	Proteína del citoesqueleto	DFNB23	<i>PCDH15</i>	Morfogénesis y coherencia
DFNA2A	<i>KCNQ4</i>	Canal de potasio	DFNB24	<i>RDX</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA2B	<i>GJB3 (Cx31)</i>	Unión comunicante	DFNB25	<i>GRXCR1</i>	S-Glutationilación reversible de proteínas
DFNA3A	<i>GJB2 (Cx26)</i>	Unión comunicante	DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Proteína organizadora del citoesqueleto
DFNA3B	<i>GJB6 (Cx30)</i>	Unión comunicante	DFNB29	<i>CLDN14</i>	Uniones ocluyentes
DFNA4	<i>MYH14</i> <i>CEACAM16</i>	Miosina extramuscular de clase II	DFNB30	<i>MYO3A</i>	Miosina de señalización motora híbrida
DFNA5	<i>DFNA5</i>	Molécula de adherencia celular	DFNB31	<i>WHRN</i>	Proteína que contiene el dominio de PDZ
DFNA6/14/38	<i>WFS1</i>	Desconocida	DFNB35	<i>ESRRB</i>	Proteína beta del receptor de estrógeno
DFNA8/12	<i>TECTA</i>	Proteína transmembranaria	DFNB36	<i>ESPN</i>	Proteína de haces de actina no sensible a calcio
DFNA9	<i>COCH</i>	Proteína de membrana tectorial	DFNB37	<i>MYO6</i>	Miosina no corriente
DFNA10	<i>EYA4</i>	Desconocida	DFNB39	<i>HFG</i>	Factor de crecimiento de hepatocitos
DFNA11	<i>MYO7A</i>	Gen del desarrollo	DFNB42	<i>ILDR1</i>	Receptor que contiene el dominio similar a Ig
DFNA13	<i>COL11A2</i>	Proteína del citoesqueleto	DFNB48	<i>CIB2</i>	Proteínas de unión de calcio e integrina
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Factor de transcripción	DFNB49	<i>MARVELD2</i>	Proteína de la unión ocluyente
DFNA17	<i>MYH9</i>	Proteína del citoesqueleto	DFNB53	<i>COL11A2</i>	Proteína de colágeno
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Proteína del citoesqueleto	DFNB59	<i>PJK</i>	Proteína de unión con Zn
DFNA22	<i>MYO6</i>	Miosina no corriente	DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Proteína motora
DFNA23	<i>SIX1</i>	Gen del desarrollo	DFNB63	<i>LRTOMT/COMT2</i>	Metiltransferasa (presumible)
DFNA25	<i>SLC17AB</i>	Transportador de glutamato vesicular	DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	Proteína tetramembranaria
DFNA28	<i>TFCP2L3</i>	Factor de transcripción	DFNB70	<i>PNPT1</i>	Proteína de importación de RNA mitocondrial
DFNA36	<i>TMC1</i>	Proteína transmembranaria	DFNB74	<i>MSRB3</i>	Metionina sulfóxido reductasa
DFNA41	<i>P2RX2</i>	Receptor purinérgico	DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Proteína de estereocilios
DFNA44	<i>CCDC50</i>	Ejector de las señales mediadas por el factor de crecimiento epidérmico	DFNB79	<i>TPRN</i>	Desconocida
DFNA48	<i>MYO1A</i>	Miosina no corriente	DFNB82	<i>GPSM2</i>	Modulador de señales de proteína G
DFNA50	<i>MIRN96</i>	MicroRNA	DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Familia de la proteína similar a receptor de tipo III de tirosinfosfatasa
DFNA51	<i>TJP2</i>	Proteína de unión ocluyente	DFNB86	<i>TBC1D24</i>	Proteína activadora de GTPasa
DFNA56	<i>TNC</i>	Proteína de matriz extracelular	DFNB88	<i>ELMOD3</i>	Proteína activadora de GTPasa
DFNA64	<i>SMAC/DIABLO</i>	Proteína proapoptósica mitocondrial	DFNB89	<i>KARS</i>	Lisil-tRNA sintetasa
Recesivo autonómico			DFNB91	<i>GJB3</i>	Unión comunicante
DFNB1A	<i>GJB2 (CX26)</i>	Unión comunicante	DFNB93	<i>CABP2</i>	Proteína fijadora de calcio
DFNB1B	<i>GJB6 (CX30)</i>	Unión comunicante	DFNB98	<i>TSPEAR</i>	Proteína que contiene repeticiones vinculada con la epilepsia
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Proteína del citoesqueleto		<i>SERPINB6</i>	Inhibidor de proteasa
DFNB3	<i>MYO15</i>	Proteína del citoesqueleto			
DFNB4	<i>PDS (SLC26A4)</i>	Transportador de cloruro/yoduro			
DFNB6	<i>TMIE</i>	Proteína transmembranaria			
DFNB7/B11	<i>TMC1</i>	Proteína transmembranaria			
DFNB9	<i>OTOF</i>	Biodesinación de vesículas membranarias			
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	Proteasa de serina transmembranaria			
DFNB12	<i>CDH23</i>	Proteína de adherencia intercelular			
DFNB15/72/95	<i>GIPC3</i>	Dominio PDZ que contiene proteína			
DFNB16	<i>STRC</i>	Proteína de estereocilios			
DFNB18	<i>USH1C</i>	Desconocida			

paciente si escucha el tono en ambos oídos o lo oye mejor de un lado que del otro. Cuando hay hipoacusia unilateral, el tono se percibe en el oído afectado. En caso de hipoacusia neurosensitiva unilateral, el tono se percibe en el oído no afectado, se requiere una diferencia de 5 dB en la audición entre los dos lados para que haya lateralización.

EVALUACIÓN DE LA AUDICIÓN EN LABORATORIO

Valoración audiológica La valoración audiológica mínima para la hipoacusia debe incluir medición de los umbrales de conducción aérea y con-

ducción ósea de tonos puros, umbral de recepción del habla, calificación de reconocimiento de palabras, timpanometría, reflejos acústicos y descenso del reflejo acústico. Esta batería de pruebas permite hacer una evaluación para detección de todo el sistema auditivo y permite determinar si está indicada una diferenciación entre una hipoacusia sensorial (coclear) de una neural (retrococlear).

La *audiometría de tonos puros* valora la agudeza para tonos puros. La prueba la aplica un audiólogo y se realiza en una cámara con atenuación de sonidos. Se emite el estímulo de tono puro mediante un audiómetro, un dispositivo electrónico que permite presentar frecuencias específicas (casi

CUADRO 43-2 Genes que intervienen en las deficiencias hereditarias sindrómicas de la audición

Síndrome	Gen	Función
Síndrome de Alport	COL4A3-5	Proteína del citoesqueleto
Síndrome BOR	EYA1	Gen del desarrollo
	SIX5	Gen del desarrollo
	SIX1	Gen del desarrollo
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	KCNQ1	Rectificador del canal de K ⁺ tardío
	KCNE1	Rectificador del canal de K ⁺ tardío
Enfermedad de Norrie	NDP	Interacciones intercelulares
Síndrome de Pendred	SLC26A4	Transportador de cloruro/yoduro
	FOXI1	Activador transcritivo de SLC26A4
	KCNJ10	Rectificador del canal de K ⁺ interno
Síndrome de Treacher-Collins	TCOF1	Transporte nucleolar-citoplásmico
	POLR1D	Subunidad de las polimerasas I y III de RNA
	POLR1C	Subunidad de las polimerasas I y III de RNA
Síndrome de Usher	MYO7A	Proteína del citoesqueleto
	USH1C	Desconocida
	CDH23	Proteína de adherencia intracelular
	PCDH15	Proteína de adherencia celular
	SANS	Proteína asociada a la harmonina
	CIB2	Proteína de unión de calcio e integrina
	USH2A	Molécula de adherencia celular
	VLGR1	Receptor acoplado a proteína G
	WHRN	Proteína que contiene el dominio de PDZ
	CLRN1	¿Proteína de sinapsis celulares?
PDZD7	Proteína que contiene el dominio PDZ	
WS tipos I, III	PAX3	Factor de transcripción
WS tipo II	MITF	Factor de transcripción
	SNAI2	Factor de transcripción
WS tipo IV	EDNRB	Receptor B de endotelina
	EDN3	Ligando del receptor B de endotelina
	SOX10	Factor de transcripción

Abreviaturas: BOR, síndrome braquio-oto-renal; WS, síndrome de Waardenburg.

siempre entre 250 y 8 000 Hz) con intensidades determinadas. Se establecen los umbrales de conducción aérea y ósea para cada oído. Los umbrales de conducción aérea se determinan mediante la presentación del estímulo en el aire mediante audífonos; los de conducción ósea se determinan mediante la colocación de la base de un diapásón vibrante o el oscilador de un audiómetro en contacto con la cabeza. En caso de hipoacusia, se presenta un ruido de amplio espectro al oído que no se valora como *enmascaramiento*, de manera que las respuestas se basen en la percepción del oído que está a prueba.

Las respuestas se miden en decibeles. Un *audiograma* es la gráfica de la intensidad en decibeles del umbral auditivo contra la frecuencia. Un decibel (dB) equivale a 20 veces el logaritmo de la proporción entre la presión del sonido requerida para alcanzar el umbral en un paciente y la necesaria para alcanzar el umbral en un sujeto con audición normal. Por tanto, un cambio de 6 dB representa la duplicación de la presión del sonido y un cambio de 20 dB indica un cambio de 10 dB en la presión del sonido. La intensidad, que depende de la frecuencia, intensidad y duración del sonido, se

duplica con cada aumento cercano a 10 dB en el nivel de presión del sonido. Por otra parte, el tono no tiene relación directa con la frecuencia. La percepción del sonido cambia despacio en las frecuencias bajas y altas. En los tonos medios, que son importantes para el habla humana, el tono varía más rápidamente con los cambios en la frecuencia.

La audiometría de tonos puros establece la presencia y gravedad del daño auditivo, la afectación unilateral o bilateral y el tipo de hipoacusia. Las pérdidas conductivas con un componente de masa grande, como ocurre a menudo en los derrames del oído medio, elevan los umbrales que predominan en las frecuencias altas (fig. 43-3). Las pérdidas auditivas conductivas con un componente de rigidez considerable, como en la fijación de la placa del estribo en la otoesclerosis temprana, elevan los umbrales en las frecuencias bajas. A menudo la hipoacusia conductiva afecta todas las frecuencias, lo que sugiere afectación por rigidez y por masa. En general, las pérdidas auditivas sensitivoneurales, como la presbiacusia, afecta las frecuencias altas más que las bajas. Los schwannomas vestibulares por lo general afectan las frecuencias altas, pero puede encontrarse cualquier tipo de hipoacusia.

El discernimiento del habla requiere descargas neurales sincrónicas mayores de las necesarias para apreciar tonos puros. La *audiometría del habla* valora la claridad con la que una persona oye. El *umbral de recepción del habla* (*speech reception threshold*, SRT) se define como la intensidad en la que el habla se reconoce como un símbolo con significado y se obtiene mediante la presentación de palabras bisilábicas con acento igual en ambas sílabas. La intensidad en la que el paciente puede repetir en forma correcta 50% de las palabras es el SRT. Una vez que se determina el SRT, se prueba la capacidad de discriminación o identificación de palabras mediante la presentación de palabras de una sílaba a 25 a 40 dB por arriba del SRT. Las palabras están fonéticamente balanceadas, ya que los fonemas (sonidos del habla) se producen en la lista de palabras con la misma frecuencia con la que se usan en el idioma ordinario de conversación. Una persona con audición normal o con hipoacusia conductiva puede repetir en forma correcta 88 a 100% de las palabras con equilibrio fonético. Los sujetos con hipoacusia neurosensitiva tienen una pérdida variable de la discriminación. Como regla general, las lesiones neurales producen deficiencias mayores en la discriminación que las lesiones cocleares. Por ejemplo, en un paciente con hipoacusia neurosensitiva asimétrica leve, un indicio para el diagnóstico de schwannoma vestibular es la presencia de un deterioro mayor al esperado en la capacidad de discriminación. El deterioro de la capacidad de discriminación en intensidades mayores por arriba del SRT también sugiere una lesión en el VIII nervio o las vías auditivas centrales.

La *timpanometría* mide la impedancia del oído medio al sonido y es útil en el diagnóstico de los derrames del oído medio. Un *timpanograma* es la representación gráfica del cambio en la impedancia o distensibilidad con las variaciones en la presión en el conducto auditivo. Lo normal es que el oído medio sea más distensible con la presión atmosférica y la distensibilidad disminuye conforme la presión aumenta o disminuye (tipo A); esta pauta se observa en la audición normal o en caso de hipoacusia neurosensitiva. La distensibilidad que no cambia con fluctuación de presión sugiere derrame en el oído medio (tipo B). Con una presión negativa en el oído medio, como en la obstrucción de la trompa de Eustaquio, el punto de distensibilidad máxima se alcanza con presión negativa en el conducto auditivo (tipo C). Un timpanograma en el que no puede obtenerse un punto de distensibilidad máxima por lo general se encuentra cuando hay discontinuidad de la cadena de huesecillos (tipo A_d). Se observa una reducción en el pico máximo de distensibilidad en la otoesclerosis (tipo A_s).

Durante la timpanometría, un tono intenso induce la contracción del músculo del estribo. Con la contracción de este músculo se detecta un cambio en la distensibilidad del oído medio. La presencia o ausencia de este *reflejo acústico* es importante para establecer la etiología de la hipoacusia y la localización anatómica de la parálisis del nervio facial. El reflejo acústico ayuda a diferenciar la hipoacusia conductiva causada por otoesclerosis de la causada por una "tercera ventana" en el oído interno: está ausente en la otoesclerosis y presente en la hipoacusia conductiva del oído interno. El umbral normal o elevado del reflejo acústico en un sujeto con daño auditivo sensorineural sugiere etiología coclear. La ausencia del reflejo acústico en la hipoacusia neurosensitiva no ayuda a localizar el sitio de lesión. La valoración del *deterioro del reflejo acústico* ayuda a diferenciar la hipoacusia sensorial de la neural. En la pérdida neural, el reflejo se adapta o declina con el tiempo.

Las *emisiones otoacústicas* (*otoacoustic emissions*, OAE) generadas por las células ciliadas externas sólo pueden medirse con micrófonos insertados en el conducto auditivo externo. Las emisiones pueden ser espontáneas o provocadas con estimulación sonora. La presencia de OAE indica

que las células ciliadas externas del órgano de Corti permanecen intactas; pueden usarse para valorar los umbrales auditivos y para distinguir la hipoacusia sensorial respecto de la neural.

Respuestas provocadas (evocadas) La *electrococleografía* mide los potenciales evocados más tempranos generados en la cóclea y el nervio auditivo. Los potenciales del receptor registrados incluyen el microfónico coclear, producido por las células ciliadas externas del órgano de Corti, y el potencial sumatorio, generado por las células ciliadas internas como respuesta al sonido. El potencial de acción nerviosa completo que representa el disparo compuesto de las neuronas de primer orden también puede registrarse durante la electrococleografía. En la clínica, la prueba es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière, en la que se observa un aumento en la proporción entre el potencial sumatorio y el potencial de acción.

Las *potenciales evocados auditivos del tallo del encefalo* (BAER, *brainstem auditory evoked responses*) también conocidos como *respuestas auditivas del tronco del encefalo* (ABR, *auditory brainstem responses*), son útiles para diferenciar el sitio de la hipoacusia neurosensorial. Como respuesta al sonido se identifican cinco potenciales eléctricos distintivos originados en distintas estaciones a lo largo de la vía auditiva periférica y central; para esto se usa una computadora que promedia los electrodos en la superficie de la piel cabelluda. Los BAER son valiosos en situaciones en las que los pacientes no pueden o no indican umbrales voluntarios confiables. También se usan para evaluar la integridad del nervio auditivo y el tallo encefálico en varias situaciones clínicas, como la vigilancia transoperatoria y en la determinación de la muerte cerebral.

La prueba del *potencial miogénico evocado vestibular* (VEMP, *vestibular-evoked myogenic potential*) induce un reflejo vestibulocólico cuya rama aferente se origina en las células sensibles al sonido del sáculo, con señales que se conducen por el nervio vestibular inferior. El VEMP es una respuesta bifásica de latencia corta que se registra en el músculo esternocleidomastoideo en contracción tónica como respuesta a chasquidos o tonos auditivos intensos. Los VEMP pueden estar disminuidos o ausentes en personas con enfermedad de Ménière temprana y tardía, neuritis vestibular, vértigo postural paroxístico benigno y schwannoma vestibular. Por otra parte, el umbral de los VEMP puede ser más bajo en casos de dehiscencia del conducto semicircular superior, otra dehiscencia del oído interno y fistula perilinfática.

Estudios de imágenes La elección de los estudios radiográficos depende mucho de que el objetivo sea evaluar la anatomía ósea del oído externo, medio e interno, u obtener imágenes del nervio auditivo y el cerebro. La CT axial y coronal del hueso temporal con cortes finos a 0.3 a 0.6 mm es ideal para conocer el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos y la presencia de anomalías en el oído medio o la mastoide; también permite detectar malformaciones del oído interno. Además, la CT es ideal para detectar la erosión ósea por otitis media crónica o colesteatoma. Se necesita el reformateo de Pöschl en el plano del conducto semicircular superior para identificar la dehiscencia o ausencia de hueso (agenesia) sobre el conducto semicircular superior. La MRI es superior a la CT para obtener imágenes de anomalías retrococleares, como schwannoma vestibular, meningioma, otras lesiones del ángulo pontocerebeloso, lesiones desmielinizantes del tallo encefálico y tumores cerebrales. Tanto la MRI como la CT pueden identificar malformaciones en el oído interno y valorar la permeabilidad coclear para la valoración preoperatoria de sujetos programados para implante coclear.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OÍDO

En general, las pérdidas auditivas conductivas son susceptibles a corrección quirúrgica, las pérdidas auditivas sensorioneurales son más difíciles de tratar. La atresia del conducto auditivo externo puede repararse, a menudo con mejoría significativa de la audición. Las perforaciones de la membrana timpánica causadas por otitis media crónica o traumatismo pueden repararse con una timpanoplastia ambulatoria. De igual manera, la hipoacusia conductiva secundaria a otosclerosis puede tratarse con estapedectomía, que tiene éxito en 90 a 95% de los casos. Los tubos de timpanostomía permiten la recuperación rápida de la audición en personas con derrame del oído medio. Los auxiliares auditivos son efectivos y bien tolerados en pacientes con hipoacusia conductiva.

Los pacientes con pérdidas auditivas sensorioneurales leves, moderadas o graves se rehabilitan con auxiliares auditivos de distintas configuraciones y potencias. Los auxiliares auditivos se han mejorado para brindar mayor fidelidad y se miniaturizaron. Los auxiliares de la generación actual pueden colocarse completos dentro del conducto auditivo, lo que reduce el estigma vinculado con su uso. En general, mientras más grave es el daño auditivo, es mayor el auxiliar necesario para la rehabilitación. Los auxiliares auditivos digitales se prestan a la programación individual y los micrófonos múltiples y direccionales en el oído pueden ayudar en los ambientes ruidosos. Dado que los auxiliares auditivos amplifican el ruido, además del habla, la única solución absoluta al problema del ruido es colocar el micrófono más cerca de la bocina que de la fuente de ruido. Este acomodo no es posible en los dispositivos integrales y aceptables desde el punto de vista estético. Una limitación considerable de la rehabilitación con un auxiliar auditivo es que aunque es capaz de intensificar la detección del sonido con la amplificación, no restaura la claridad de la audición que se pierde con la presbiacusia.

Los pacientes con sordera unilateral tienen dificultad para localizar el sonido y tienen poca claridad para la audición con ruido de fondo. Podrían beneficiarse con un auxiliar auditivo CROS (derivación contralateral de la señal [*contralateral routing of signal*]), en el que se coloca un micrófono en el lado con daño auditivo y el sonido se transmite al receptor situado en el oído contralateral.

El mismo resultado se puede obtener con una prótesis auditiva anclada en hueso (BAHA, *bone-anchored hearing aid*) en la cual la prótesis se fija a un tornillo integrado en el cráneo en el lado con la deficiencia auditiva. A semejanza de la prótesis CROS, la prótesis BAHA transfiere la señal acústica al oído contralateral, pero tal acción la realiza al vibrar el cráneo. Las personas con sordera profunda en un lado y moderada hipoacusia en el mejor oído son elegibles para la colocación de la prótesis BICROS; difiere de la prótesis CROS en que el paciente utiliza la prótesis y no simplemente un receptor en el mejor oído. Por desgracia, a pesar de que los dos tipos de prótesis brindan beneficio, no restauran la audición en el oído sordo. Solamente los implantes cocleares recuperarán la audición (véase adelante). Con frecuencia mayor se investiga a dicho tipo de implantes para tratar a personas con sordera unilateral; los señalamientos tempranos indican datos muy promisorios no sólo para restaurar la audición, sino para mejorar la localización sonora y el comportamiento eficaz en un entorno ruidoso.

En diversas circunstancias, como en las conferencias y el teatro, las personas con daño auditivo se benefician con los dispositivos de asistencia basados en el principio de tener la bocina más cerca del micrófono que cualquier otra fuente de ruido. Los dispositivos de asistencia incluyen transmisión infrarroja y de frecuencia modulada (FM), además de un asa electromagnética alrededor de la habitación para transmisión al auxiliar auditivo del individuo. También pueden usarse de la misma forma auxiliares auditivos con telespiral con teléfonos compatibles.

En caso que el auxiliar auditivo brinde una rehabilitación inadecuada, los implantes cocleares pueden ser apropiados (**fig. 43-4**). Los criterios para la implantación incluyen hipoacusia grave a profunda con cognición para oraciones abiertas $\leq 40\%$ en las mejores condiciones con asistencia. En el mundo, casi 300 000 niños y adultos han recibido implantes cocleares. Éstos son prótesis neurales que convierten la energía sonora en energía eléctrica y pueden usarse para estimular en forma directa la división auditiva del VIII nervio. En la mayor parte de los casos de daño auditivo profundo se pierden las células ciliadas auditivas, pero se conservan las células ganglionares de la rama auditiva del VIII nervio. Los implantes cocleares consisten en electrodos que se insertan en la cóclea a través de la ventana redonda, procesadores del habla que extraen elementos acústicos del habla para convertirlos en corrientes eléctricas y un medio para transmitir la energía eléctrica a través de la piel. Los pacientes con implantes experimentan sonido que ayuda a interpretar el habla, permite la identificación de palabras separadas y ayuda a la persona a modular su propia voz. Por lo general, en los tres a seis meses siguientes a la implantación, los adultos pueden comprender el habla sin señales visuales. Con la generación actual de implantes cocleares de canales múltiples, casi 75% de los pacientes pueden conversar por el teléfono.

En Estados Unidos en fecha reciente la FDA aprobó el primer implante coclear híbrido para tratar la pérdida de la captación de altas frecuencias por el oído. Los individuos con presbiacusia típicamente muestran captación normal de bajas frecuencias, en tanto que los que

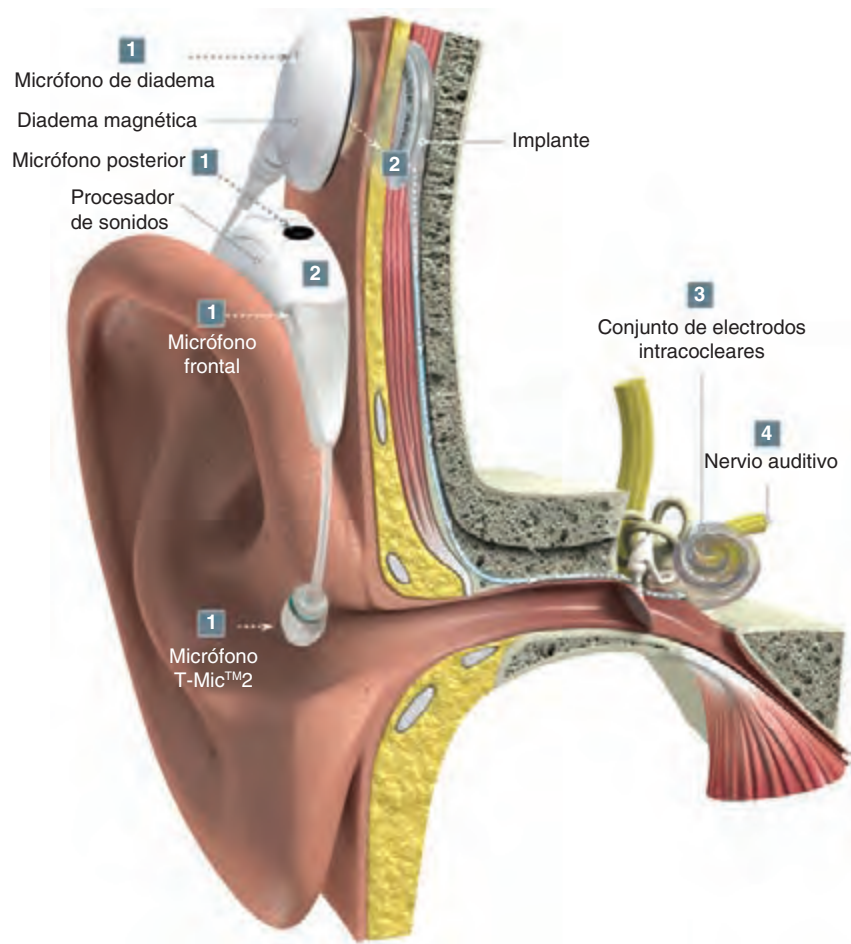


FIGURA 43-4. Un implante coclear está compuesto de un micrófono externo y un procesador del habla que se coloca en el oído, y un receptor implantado por debajo del músculo temporal. El receptor interno está unido a un electrodo colocado por medio de cirugía en la cóclea.

han perdido tal función, agregado a la captación borrosa (pérdida de claridad) nunca podrán ser rehabilitados de manera adecuada con una prótesis. Sin embargo, los pacientes no son elegibles para los implantes cocleares corrientes porque tienen todavía gran capacidad residual en su audición. El implante híbrido fue diseñado específicamente para tal población de pacientes; posee un electrodo más corto que el implante coclear corriente y se puede introducir atraumáticamente en la cóclea de manera que se conserva la captación de sonidos de baja frecuencia. Las personas con el implante híbrido utilizan su propia captación natural "acústica" de baja frecuencia y depende del implante para la captación de altas frecuencias por un mecanismo "eléctrico". Las personas en quienes se coloca el implante híbrido tienen un desempeño mejor en las pruebas de habla en los entornos tranquilo y ruidoso.

Para las personas con destrucción bilateral del octavo nervio craneal por un traumatismo o schwannomas vestibulares (p. ej., neurofibromatosis tipo 2), los implantes auditivos en el tallo encefálico situados cerca del núcleo coclear pueden lograr la rehabilitación auditiva.

La hipoacusia a menudo se acompaña de zumbidos. Como ocurre con el ruido de fondo, los zumbidos pueden degradar la comprensión del habla en personas con daño auditivo. El tratamiento de acúfenos casi siempre se enfoca en minimizar su apreciación. Es posible aliviarlos si se enmascara con música de fondo. Los auxiliares auditivos también son útiles para suprimir los zumbidos, al igual que sus ocultadores, dispositivos que presentan un sonido al oído afectado más agradable que el propio zumbido. El uso de un ocultador a menudo logra la inhibición del zumbido por varias horas. Está demostrado que los antidepresivos ayudan a los pacientes a enfrentar el padecimiento.

Las personas con hipoacusia a menudo se benefician de una reducción del ruido innecesario en el ambiente (p. ej., radio o televisión) para aumentar la proporción entre señal y ruido. La comprensión del habla mejora con la lectura de labios; por tanto, el sujeto con dificultad auditiva debe sentarse de manera que la cara del orador quede bien iluminada

y sea fácil de ver. Aunque el habla debe hacerse en voz clara y fuerte, hay que tener presente que en las pérdidas auditivas sensorio-neurales en general y en los ancianos con hipoacusia en particular, el reclutamiento (percepción anormal de sonidos fuertes) puede ser problemático. Sobre todo, no es posible la comunicación óptima sin que ambas partes pongan su atención íntegra y total.

PREVENCIÓN

Las pérdidas auditivas conductivas pueden prevenirse mediante tratamiento antibiótico pronto con duración adecuada para la AOM, y con la ventilación del oído medio mediante tubos de timpanostomía en los derrames del oído medio que duren 12 semanas o más. La pérdida de la función vestibular y la sordera debida a aminoglucósidos puede prevenirse en gran medida mediante la vigilancia cuidadosa de las concentraciones séricas máxima y mínima del fármaco.

Casi 10 millones de estadounidenses tienen hipoacusia inducida por ruido y 20 millones están expuestos a ruido peligroso en su ambiente de trabajo. La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse si se evita la exposición a ruidos intensos y con el uso regular de tapones para los oídos u orejeras llenas con líquido para atenuar el ruido intenso. El **cuadro 43-3** incluye los niveles de ruido en relación con diversos sonidos ambientales. Las actividades de alto riesgo para la hipoacusia por ruido incluyen trabajos con equipo eléctrico en madera y metales, y tiro al blanco y cacería con armas de fuego pequeñas. Todas las máquinas de combustión interna y eléctricas, incluidas barredoras de nieve y hojas, vehículos para nieve, lanchas con motores fuera de borda y sierras eléctricas requieren protección auditiva para el usuario. Toda hipoacusia inducida por ruido es prevenible mediante la educación, la cual debe iniciar antes de la adolescencia. La *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) requiere programas de conservación industrial de la audición cuando la exposición en un periodo de 8 h promedia los 85 dB. La OSHA obliga a que los trabajadores

CUADRO 43-3 Nivel de decibeles (densidad) del ruido ambiental común

Origen	Decibeles (dB)
Sonido mínimo percibido	0
Susurro	30
Conversación normal	55-65
Tránsito citadino dentro de un automóvil	85
Comienzo de la obligación de monitoreo de OSHA	90
Martillo neumático	95
Tren subterráneo a 200 pies (66 m)	95
Podadora eléctrica	107
Sierra eléctrica	110
Sonido doloroso	125
Motor de propulsión a chorro (jet) a 100 pies (33 m)	140
Impacto de proyectil de calibre 12	165
El máximo ruido que puede acaecer	194

Abreviaturas: OSHA, Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (*Occupational Safety and Health Administration*).

de ambientes tan ruidosos tengan programas de vigilancia y protección auditiva que incluyan una detección previa a la contratación, valoración audiológica anual y uso obligatorio de protectores auditivos. La OSHA restringe la exposición a sonidos intensos superiores a 85 dB en el ambiente laboral, reduce a la mitad el tiempo de exposición permitido por cada incremento de 5 dB por arriba de este umbral; por ejemplo, se permite la exposición a 90 dB durante 8 h, a 95 dB por 4 h y a 100 dB durante 2 h (cuadro 43-4).

CUADRO 43-4 Exposición permisible diaria al nivel de ruido de la OSHA

Nivel de sonido (dB)	Duración al día (h)
90	8
92	6
95	4
97	3
100	2
102	1.5
105	1
110	0.5
115	0.25 o menor

Nota: La exposición a un ruido impulsivo o de impacto no debe rebasar 140 dB del nivel de presión sonora máxima.

Fuente: Con autorización de https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=standards&p_id=9735

44

Faringitis, otalgia y síntomas de la porción superior de las vías respiratorias

Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

Las infecciones de vías respiratorias superiores (URI, *upper respiratory infection*) tienen una influencia extraordinaria en la salud pública. Constituyen algunas de las causas más frecuentes por las cuales los pacientes visitan a médicos familiares o de atención primaria y, a pesar de que los trastornos de ese tipo no suelen ser graves, su gran incidencia y tasas de transmisión representan algunas de las principales causas de ausentismo laboral o escolar. Una baja cantidad de casos (~25%) es causada por bacterias, pero las infecciones de este tipo son las entidades principales contra las cuales se prescriben y administran antibióticos a nivel ambulatorio (extrahospitalario) en Estados Unidos. El consumo enorme de antibióticos contra dichas enfermedades ha contribuido al incremento de la resistencia a dichos fármacos, entre los patógenos de origen extrahospitalario, como *Streptococcus pneumoniae*, tendencia que por sí misma tiene una gran trascendencia en todo lo relacionado con la salud pública.

Muchas de las URI son generadas por virus, pero es difícil diferenciar entre una infección viral primaria y otra bacteriana primaria. Prácticamente son idénticos los signos y los síntomas de ambos tipos de infecciones. Mientras no se cuente con métodos congruentes, baratos y rápidos y se les utilice de forma amplia, las infecciones agudas tendrán que ser diagnosticadas más bien con fundamentos clínicos. El empleo juicioso y la posibilidad de utilizar de manera errónea los antibióticos en tales situaciones constituyen problemas grandes y definidos.

INFECCIONES INESPECÍFICAS DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las URI inespecíficas son un grupo definido de trastornos que en conjunto constituyen la causa principal de las visitas extrahospitalarias en Estados Unidos. Por definición, este tipo de infecciones inespecíficas no tiene signos notables de localización; se les ha identificado por diversos nombres descriptivos, todos ellos con el calificativo de agudos, que incluyen: *rinitis infecciosa*, *rinofaringitis-nasofaringitis*, *coriza* y *catarro nasal* y también la denominación *resfriado común*.

ETIOLOGÍA

Las clasificaciones de URI muy diversas traducen la amplia variedad de agentes infecciosos causales y las manifestaciones heterogéneas de los patógenos habituales. Prácticamente todas las URI inespecíficas son causadas por virus de múltiples familias y muchos tipos antigénicos. Por ejemplo, se conocen al menos 100 inmunotipos del rinovirus (cap. 223), que es el origen más frecuente de URI (~30 a 40% de los casos); otros microorganismos patógenos incluyen el virus de influenza (tres inmunotipos) (cap. 224); el de parainfluenza (cuatro inmunotipos); el coronavirus (como mínimo, tres inmunotipos), y el adenovirus (47 inmunotipos) (cap. 223). El virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*), un agente patógeno definido que afecta poblaciones pediátricas, también es una causa identificada de enfermedad notable en personas de edad avanzada y sujetos inmunodeprimidos. Muchos otros virus más que abarcan algunos sin un vínculo típico con las URI (enterovirus, virus de rubeola y de varicela zóster) causan un pequeño porcentaje de casos en adultos, cada año. Nuevas modalidades diagnósticas (como el estudio del material nasofaríngeo obtenido con aplicador, por medio de la reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) asignan un origen viral, pero son escasas las opciones terapéuticas específicas y en una proporción sustancial de casos no se identifica microorganismo patógeno alguno. En un adulto por lo demás sano, casi nunca se necesitan investigaciones diagnósticas específicas, además del diagnóstico clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de las URI inespecíficas son similares a los de otras URI, pero no tienen una ubicación tan precisa en algún tipo anatómico particular, como senos paranasales, faringe o vías respiratorias inferiores. El cuadro clínico inicial de una URI inespecífica suele ser un síndrome catarral agudo, poco intenso y que cura por sí solo, con una mediana de duración de una semana (límite de dos a 10 días). Los signos y los síntomas son heterogéneos y muy variables de un paciente a otro. Las manifestacio-

nes principales de estos signos y síntomas inespecíficos comprenden rino-rrea (con exudado purulento o sin él), congestión nasal, tos y faringitis. Otras manifestaciones, por ejemplo fiebre, malestar general, estornudos, linfadenopatía y ronquera son más variables; de ellas la fiebre es más común en lactantes y niños de corta edad. Esta presentación variable quizá manifieste diferencias en la respuesta del hospedador y en los microorganismos infectantes; por ejemplo, a veces se observan mialgias y fatiga en las infecciones de influenza y parainfluenza, en tanto que la conjuntivitis puede sugerir ataque por un adenovirus o un enterovirus. Los datos en la exploración física suelen ser inespecíficos y de escaso significado. De 0.5 a 2% de los resfriados se complican por infecciones bacterianas secundarias (p. ej., rinosinusitis, otitis media y neumonía), en particular en poblaciones de alto riesgo, como lactantes, personas de edad avanzada y enfermos crónicos. Las infecciones bacterianas secundarias casi siempre se caracterizan por una evolución duradera, gravedad cada vez mayor y localización de signos y síntomas y a menudo una recurrencia después de la mejoría clínica inicial. La expulsión de secreciones purulentas de las fosas nasales o de la faringe suele ser interpretada de manera errónea como indicación de sinusitis o faringitis bacteriana; sin embargo, dichas secreciones también aparecen en las URI inespecíficas y, en ausencia de otros signos clínicos, casi no orientan en la identificación de una infección bacteriana.

TRATAMIENTO INFECCIONES INESPECÍFICAS DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Los antibióticos no tienen utilidad alguna en el tratamiento de las URI inespecíficas sin complicaciones y su empleo erróneo probablemente facilita la aparición de resistencia a antimicrobianos; en voluntarios sanos, un solo ciclo de azitromicina o claritromicina puede generar meses más tarde resistencia a macrólidos en estreptococos de la boca. Si no surgen manifestaciones clínicas de infección bacteriana, el tratamiento será totalmente sintomático con descongestivos y antiinflamatorios no esteroideos. Los estudios clínicos con cinc, vitamina C, equinácea y otros remedios alternativos en seres humanos, no han hallado beneficios constantes en el tratamiento de las URI inespecíficas.

INFECCIONES DE SENOS PARANASALES

El término *rinosinusitis* denota el cuadro inflamatorio que afecta los senos paranasales. Aunque la mayor parte de los casos de sinusitis abarca más de un seno, el afectado con mayor frecuencia suele ser el maxilar superior; en orden de frecuencia le siguen los senos etmoidal, frontal y esfenoidal. Cada uno está revestido de epitelio de tipo respiratorio, que secreta moco, transportado por acción de cilios a través de los orificios sinusales y de ahí a la cavidad nasal. En circunstancias normales, el moco no se acumula en los senos paranasales, que en su mayor parte permanecen estériles a pesar de que están muy cerca de las vías nasales con abundantes bacterias; sin embargo, si se obstruyen los orificios de los senos y si los mecanismos de limpieza de los cilios son deficientes o fallan, se pueden retener las secreciones, lo cual propicia el surgimiento de los signos y los síntomas típicos de la sinusitis. Al acumularse las secreciones por la obstrucción, se tornan más susceptibles de infecciones por diversos agentes patógenos, como virus, bacterias y hongos. La sinusitis afecta a una proporción extraordinaria de la población y es la causa de los millones de consultas que se hacen a los médicos familiares o de atención primaria cada año y, en orden de frecuencia, es la quinta entidad patológica contra la cual se administran antibióticos. De manera característica, la sinusitis se clasifica según su duración (aguda en comparación con crónica) y causa (infecciosa, en comparación con no infecciosa) y, si es infecciosa, según el tipo de microorganismo patógeno que interviene (viral, bacteriana o micótica).

RINOSINUSITIS AGUDA

Este padecimiento, que se define como la sinusitis que dura <4 semanas, es el origen de la mayor parte de los casos de esta enfermedad. El diagnóstico de muchos de los pacientes se realiza de manera extrahospitalaria y suele ser más bien consecuencia de una URI viral que le antecede. A menudo es difícil diferenciar, con bases clínicas, una sinusitis bacteriana aguda de otra de origen viral. Por esta razón, tal vez no quepa la sorpresa de que se administran con frecuencia antibióticos contra tal trastorno (85 a 98%).

Etiología La obstrucción de los orificios sinusales que culmina en la rinosinusitis puede provenir de elementos infecciosos o no infecciosos. Las causas no infecciosas incluyen la rinitis alérgica (con edema de la mucosa u

obstrucción por pólipos); barotraumatismo (p. ej., buceo en aguas profundas o viajes en aviones) y exposición a sustancias irritantes. La obstrucción también surge por tumores nasales y sinusales (p. ej., carcinoma escamoso) o enfermedades granulomatosas (p. ej., granulomatosis con poliangeítis [enfermedad de Wegener] o rinoscleroma) y trastornos que alteran el contenido de moco (p. ej., fibrosis quística) que causan sinusitis al entorpecer la eliminación del mismo. En las unidades de cuidados intensivos, entre los principales factores de riesgo de que surja sinusitis de origen nosocomial están la intubación nasotraqueal y los catéteres nasogástricos.

La rinosinusitis viral muestra una frecuencia mucho mayor que la sinusitis bacteriana, aunque en un número relativamente pequeño de estudios se han analizado muestras de aspiración sinusal en busca de virus diferentes. En las investigaciones realizadas de esa forma, los virus aislados con mayor frecuencia, solos y también con bacterias, han sido rinovirus, virus de parainfluenza y de influenza. Las causas bacterianas de la sinusitis han sido mejor descritas. Entre los casos de origen extrahospitalario, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable constituyen los factores más comunes, los cuales causan 50 a 60% de los casos. *Moraxella catarrhalis* origina enfermedad en un porcentaje importante de niños (20%), pero en una cifra menor de adultos. Otras especies de estreptococos y *Staphylococcus aureus* causan sólo un porcentaje pequeño de casos, aunque hay interés cada vez mayor por la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*) de origen extrahospitalario. Es difícil valorar si una bacteria detectada en cultivo constituye un microorganismo infectante verdadero, ya que una muestra quizá no se obtuvo de una profundidad suficiente (que no cabría esperar esterilidad en ella) o sobre todo en caso de una intervención quirúrgica previa de senos, en la cual un microorganismo pudo haber proliferado. En ocasiones, se detectan anaerobios, en caso de infecciones de las raíces de premolares, que se propagaron y penetraron en el seno maxilar superior vecino. No se ha definido la participación de *Chlamydomyces pneumoniae* y de *Mycoplasma pneumoniae* en la patogenia de la sinusitis aguda. Por lo general, los casos de origen nosocomial provienen de bacterias presentes en el entorno hospitalario, las cuales incluyen *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter*. A menudo, las infecciones mencionadas provienen de varios microorganismos e intervienen algunos que son muy resistentes a innumerables antibióticos. Entre las causas corroboradas de las sinusitis también están las micosis, si bien muchos casos agudos se observan en pacientes inmunodeprimidos y constituyen infecciones invasoras que pueden ser letales. El ejemplo mejor conocido es la mucormicosis rinocerebral causada por hongos del orden Mucorales, el cual incluye *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia* (antes *Mycocladius* y *Absidia*) y *Cunninghamella* (cap. 242). De manera clásica, las infecciones mencionadas afectan a diabéticos con cetoacidosis, pero pueden también aparecer en quienes han recibido un trasplante, en individuos con cánceres hematológicos y en pacientes sometidos por largo tiempo a corticoterapia o administración de deferóxamina. Otros mohos hialinos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, son causas infrecuentes de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de los casos de sinusitis aguda surge después de URI viral o junto con ella y es difícil diferenciar los signos clínicos de una y de otra, dicha sincronía se vuelve importante para el diagnóstico (véase más adelante). Una proporción importante de individuos con resfriados tienen inflamación de los senos, aunque, como se mencionó, la sinusitis bacteriana verdadera complica sólo 0.2 a 2% de tales infecciones virales. Entre las manifestaciones comunes iniciales de la sinusitis están expulsión de secreciones nasales y congestión de vías nasales, dolor facial a la presión y cefalea. A menudo se considera que la secreción purulenta, espesa u oscura de las vías nasales denota sinusitis bacteriana, pero también aparece en los comienzos de las infecciones virales como la del resfriado común y no es específica de las infecciones bacterianas. Otros signos inespecíficos comprenden tos, estornudos y fiebre. La sinusitis bacteriana a veces se acompaña de odontalgia que suele afectar los molares superiores y también de halitosis (mal aliento).

En la sinusitis aguda el dolor espontáneo o la presión suele localizarse en el seno afectado (en particular el maxilar superior) y empeora cuando la persona flexiona la cintura hacia adelante o está en decúbito dorsal. Las manifestaciones de sinusitis esfenoidal o etmoidal avanzada, a pesar de ser inusuales, tal vez sean intensas e incluyen dolor frontal o retroorbitario intenso que irradia al occipucio, trombosis del seno cavernoso y signos de celulitis orbitaria. Es poco común la sinusitis local aguda, pero hay que pensar en ella en caso de que surjan síntomas intensos que afecten el seno maxilar superior y haya fiebre, sea cual sea la duración de la enfermedad. De forma similar, el cuadro clínico inicial en individuos con sinusitis frontal avanzada puede comprender el llamado *tumor congestivo de Pott* en que

hay hinchazón de partes blandas y edema blando sobre el hueso frontal, con un absceso subperióstico. Entre las complicaciones de la sinusitis que a veces son letales están la meningitis y los abscesos epidurales y cerebrales.

El cuadro inicial de la rinosinusitis micótica aguda (como la mucormicosis, cap. 242) suele incluir síntomas que dependen de efectos congestivos, en particular si la infección se ha propagado a las órbitas y al seno cavernoso. Con frecuencia surgen signos, como hinchazón y celulitis orbitaria, proptosis, ptosis y disminución de los movimientos extraoculares, así como dolor retroorbitario o periorbitario. Asimismo, surgen habitualmente úlceras nasofaríngeas, ectasia y cefaleas y, en casos más avanzados, se ha descrito afectación de los pares craneales V y VII. En la exploración a veces se detecta erosión de huesos. A menudo el cuadro al parecer no es muy grave a pesar de la naturaleza evolutiva rápida de las infecciones en cuestión.

Los individuos con sinusitis aguda de origen nosocomial muchas veces están en estado crítico y, de este modo, no presentan los signos clínicos corrientes de la sinusitis. Sin embargo, hay que sospechar la identidad del trastorno, es decir, cuando una persona hospitalizada que tiene factores de riesgo apropiados (p. ej., intubación nasotraqueal) termina por mostrar fiebre sin ninguna otra causa manifiesta.

Diagnóstico Suele ser difícil diferenciar entre la rinosinusitis viral y la bacteriana en el entorno extrahospitalario ante la escasa sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas habituales. Una manifestación clínica que se ha utilizado para orientar en las decisiones diagnósticas y terapéuticas es la duración de la enfermedad. La sinusitis bacteriana aguda es poco frecuente en individuos cuyos síntomas han persistido por más de 10 días y, por esa razón, los grupos de expertos han recomendado reservar tal denominación a individuos con "síntomas persistentes" (duración de síntomas de más de 10 días en adultos o de más de 10 a 14 días en niños), acompañados de tres signos cardinales, como secreción purulenta por vías nasales, obstrucción de vías nasales y dolor facial (cuadro 44-1). Incluso en individuos que cumplen con los criterios anteriores, sólo 40 a 50% tiene sinusitis bacteriana verdadera. No se recomienda en la parte aguda de la enfermedad usar tomografía computarizada (CT) ni radiografía de senos paranasales, en particular en el comienzo de la enfermedad (es decir, antes de 10 días), dada la elevada prevalencia de anomalías similares en individuos con rinosinusitis viral aguda. En la valoración de la sinusitis persistente, recurrente o crónica, la CT de los senos paranasales es el estudio radiográfico más indicado.

Por medio de la anamnesis y los antecedentes, el ambiente o ambos elementos, a menudo se identifican casos de sinusitis aguda por bacterias anaerobias, sinusitis micótica aguda o sinusitis de origen no infeccioso (p. ej., la de tipo alérgico). En el caso de un paciente inmunodeprimido con sinusitis micótica aguda, es necesaria la exploración inmediata por parte de un otorrinolaringólogo. Un patólogo debe estudiar fragmentos de biopsia de las zonas afectadas en busca de elementos de hifas del hongo e invasión hística. Los casos en que se sospeche sinusitis aguda de origen nosocomial deben ser confirmados por medio de la CT de senos parana-

sales. El tratamiento debe orientarse al microorganismo patógeno, razón por la cual hay que obtener material de aspiración de los senos paranasales para cultivo y pruebas de susceptibilidad (antibiogramas), de ser posible, antes de administrar el tratamiento con antimicrobianos.

TRATAMIENTO RINOSINUSITIS AGUDA

Muchos enfermos con el diagnóstico clínico de rinosinusitis aguda mejoran sin antibióticos. La estrategia inicial preferida entre quienes tienen síntomas leves o moderados de poca duración es el tratamiento orientado al alivio sintomático y la facilitación del drenaje de los senos paranasales con descongestivos oral y tópicos, lavado con solución salina en vías nasales y, por lo menos en personas con antecedente de sinusitis o alergias crónicas, glucocorticoides por vía nasal. Estudios recientes han planteado duda sobre la utilidad de los antibióticos y los glucocorticoides inhalados en la rinosinusitis aguda. En un estudio notable, doble ciego y con asignación al azar, en que los testigos recibieron placebo, los antibióticos y los glucocorticoides tópicos no tuvieron trascendencia notable en la curación, en una población de estudio de enfermos de los cuales la mayor parte había tenido síntomas por más de siete días. De igual manera, en otra investigación de gran escala con asignación, en que se compararon los antibióticos y el placebo en personas con rinosinusitis aguda, no se demostró mejoría significativa en los síntomas al tercer día de tratamiento. Aun así, hay que pensar en la utilización de la antibioticoterapia en adultos si el estado clínico no mejora después de 10 días; los enfermos con síntomas más graves deben recibir los antibióticos (sea cual sea su duración) (cuadro 44-1).

La antibioticoterapia empírica en sujetos con sinusitis de origen comunitario debe consistir en un agente de espectro restringido que muestre actividad contra los patógenos bacterianos más comunes, incluidos *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (como amoxicilina o la combinación de amoxicilina/clavulanato [y la decisión dependerá de la frecuencia de *H. influenzae* productor de lactamasa β en la localidad]).

Las medidas terapéuticas empíricas en adultos con sinusitis extrahospitalaria debe consistir en algún fármaco con el espectro más pequeño que tenga utilidad contra casi todas las bacterias patógenas comunes, incluidas *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, como la amoxicilina. Ningún estudio clínico apoya el uso de antibióticos de amplio espectro para casos corrientes de sinusitis bacteriana, incluso hoy en día en que se detecta *S. pneumoniae* resistente a fármacos. En el caso de los enfermos que no mejoran con el tratamiento inicial a base de antimicrobianos habrá que pensar en la aspiración de los senos paranasales, lavado de los mismos en ambas técnicas, por parte de un otorrinolaringólogo. No se recomienda usar antibióticos con propósito profiláctico para evitar episodios de sinusitis bacteriana aguda recurrente.

La intervención quirúrgica y la administración intravenosa de antibióticos por lo común sólo se utilizan en sujetos con enfermedad grave y en quienes tienen complicaciones intracraneales, como absceso y afectación orbitaria. Los pacientes inmunodeprimidos con sinusitis micótica invasora aguda casi siempre necesitan desbridamiento quirúrgico extenso y tratamiento con antimicóticos por vía IV, que tengan actividad contra las hifas del hongo, como anfotericina B. El tratamiento específico debe individualizarse con arreglo a la especie del hongo y sus susceptibilidades y según las características de cada enfermo.

El tratamiento de la sinusitis de origen nosocomial debe comenzar con antibióticos de amplio espectro para combatir los microorganismos patógenos habituales y a menudo resistentes, como *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Hecho lo anterior, el tratamiento debe ajustarse a los resultados de los cultivos y antibiogramas del material sinusal aspirado.

SINUSITIS CRÓNICA

Ésta se caracteriza por manifestaciones de inflamación de senos paranasales que duran más de 12 semanas; la enfermedad muy a menudo proviene del ataque de bacterias u hongos; en casi todos los casos es muy difícil su curación clínica. Muchos enfermos han recibido ciclos repetidos de antibacterianos y también han sido objeto de innumerables intervenciones quirúrgicas de senos paranasales, lo cual agrava el peligro de proliferación con microorganismos patógenos resistentes a antibióticos y de mostrar complicaciones quirúrgicas. En ellos, se observan cifras grandes de morbilidad, a veces en el transcurso de años.

En la *sinusitis bacteriana crónica*, se piensa que la infección proviene de las deficiencias del mecanismo de limpieza mucociliar, por infecciones repetitivas y no por la infección bacteriana resistente. Sin embargo, no se

CUADRO 44-1 Guías para el diagnóstico y tratamiento de sinusitis aguda en adultos

Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas ^a
Síntomas moderados (como sería purulencia/congestión nasales o tos) durante >10 días o	<i>Tratamiento inicial:</i> Amoxicilina, 500 mg PO cada 8 h, o Amoxicilina/clavulanato, 500/125 mg PO cada 8 h u 875/125 mg PO, cada 12 h ^b
Síntomas intensos de cualquier duración que incluyen hinchazón unilateral o focal de la cara o dolor de piezas dentales	<i>Alergia a la penicilina:</i> Doxiciclina, 100 mg PO cada 12 h o Clindamicina, 300 mg PO cada 8 h <i>Exposición a los antibióticos en término de 30 días o prevalencia de neumonía por estreptococo resistente a penicilina >30%</i> Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2000/125 mg PO cada 12 h o Una fluoroquinolona antineumocócica (como la moxifloxacina, a razón de 400 mg PO al día) <i>Ineficacia del tratamiento reciente:</i> Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2000 mg PO cada 12 h, o Una fluoroquinolona antineumocócica (como moxifloxacina, 400 mg PO al día)

^a El tratamiento por lo común dura siete a 10 días (se considera un ciclo de cinco días) con vigilancia apropiada. La enfermedad grave obliga a veces a usar antibióticos por vía IV y es una de las consideraciones de internamiento hospitalario. ^b Las pruebas no tienen tanto peso, pero cabe considerar para uso inicial la posibilidad de amoxicilina/clavulanato, en particular si es grande la frecuencia local de resistencia a la penicilina o la producción de lactamasa β .
Abreviaturas: PO, vía oral.

conoce en detalle la patogenia del problema. Algunos cuadros clínicos, como la fibrosis quística, predisponen a los pacientes a la sinusitis bacteriana crónica, pero muchos sujetos con la rinosinusitis crónica no tienen trastornos de fondo o primarios netos que culminen en la obstrucción del drenaje de los senos, la deficiencia de la acción de los cilios o la disfunción inmunitaria. Los pacientes presentan congestión constante de vías nasales y "presión" sinusal, con periodos intermitentes en que se agrava el cuadro, todo lo cual puede persistir durante años. La CT es útil para valorar la magnitud de la enfermedad, detectar algún defecto anatómico subyacente o un cuadro obstructivo (p. ej., un pólipo) y cuantificar la respuesta al tratamiento. El grupo asistencial debe incluir un otorrinolaringólogo para que se encargue de los estudios endoscópicos y obtenga muestras de tejido para estudio histológico y cultivos. El cultivo de material obtenido por endoscopia, además de tener un mayor índice confirmatorio, también permite la visualización directa de anomalías anatómicas.

La *sinusitis micótica crónica* es una enfermedad de hospedadores con buena función inmunitaria y casi nunca es invasora, aunque en ocasiones se observa padecimiento invasor progresivo. La enfermedad no invasora, que de forma típica proviene de hongos hialinos, como las especies de *Aspergillus*, y hongos dematiáceos, como especies de *Curvularia* o *Bipolaris*, puede asumir diversas modalidades iniciales. En la presentación indolora, leve, que por lo común aparece en el marco de ineficacia repetida de los antibacterianos, en la CT de senos posiblemente se identifiquen sólo cambios inespecíficos de la mucosa. Persiste alguna controversia sobre este punto, pero en tales casos por lo común se logra curación con la intervención quirúrgica endoscópica y no hay necesidad de antimicóticos. El cuadro inicial de otra forma de la enfermedad es el de síntomas de larga evolución a menudo de un solo lado y opacificación de un solo seno en estudios de imágenes como consecuencia de un micetoma (bola fungosa) dentro del seno paranasal. El trastorno mencionado también se trata de modo quirúrgico, aunque en el caso raro en que hay erosión de hueso, quizás esté justificado el tratamiento antimicótico sistémico. La tercera modalidad de la enfermedad, conocida como *sinusitis micótica alérgica*, surge en individuos con el antecedente de poliposis nasal y asma, que han sido objeto de múltiples cirugías de los senos paranasales. Las personas con dicho trastorno secretan un moco espeso con abundantes eosinófilos, con la consistencia de mantequilla de cacahuete, en el cual hay escasas hifas del hongo en el estudio histológico. El cuadro clínico inicial en tales enfermos es el de pansinusitis.

TRATAMIENTO SINUSITIS CRÓNICA

El tratamiento de la sinusitis bacteriana crónica es muy difícil y consiste más bien en ciclos repetidos de antibioticoterapia orientada por datos de cultivo, a veces de tres a cuatro semanas en cada ocasión; administración intranasal de glucocorticoides y lavado mecánico de los senos paranasales con solución salina estéril. Si el tratamiento anterior es ineficaz, tal vez esté indicada la intervención quirúrgica de los senos y a veces con ella se obtiene alivio notable, aunque de corta duración. El tratamiento de la sinusitis micótica crónica consiste en la extracción quirúrgica del moco impactado. Por desgracia, la recurrencia es frecuente.

INFECCIONES DEL OÍDO Y LA MASTOIDES

Las infecciones del oído y las estructuras vecinas abarcan los oídos medio e interno e incluyen piel, cartílago, periostio, conducto auditivo y cavidades timpánicas y mastoideas. Los virus y las bacterias son la causa conocida de tales infecciones, de las cuales algunas ocasionan notable morbilidad si no son tratadas de modo apropiado.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO EXTERNO

Por lo regular es difícil diferenciar entre las infecciones de las estructuras del oído externo y las de los cuadros inflamatorios no infecciosos con manifestaciones clínicas similares. Los clínicos deben pensar en los trastornos inflamatorios como causas posibles de irritación del oído externo, en particular si no se detecta adenopatía local o regional. Además de las causas más sobresalientes de inflamación, como traumatismos, picaduras de insectos, exposición excesiva a los rayos solares o al frío extremo, en el diagnóstico diferencial es necesario incluir padecimientos menos frecuentes, por ejemplo los trastornos autoinmunitarios (caso del lupus eritematoso o policondritis recurrente) y las vasculitis (caso de la granulomatosis con poliangitis).

Celulitis auricular La entidad patológica mencionada es la infección de la piel que cubre el oído externo y de modo característico surge después de

traumatismos locales de poca intensidad. El trastorno incluye signos y síntomas clásicos de celulitis, con dolor a la palpación, eritema, hinchazón y calor del oído externo (en particular, el lóbulo), pero sin afectación manifiesta del conducto auditivo ni las estructuras internas. El tratamiento comprende la aplicación de compresas calientes y antibióticos ingeridos, como la dicloxacilina que muestra actividad contra los microorganismos patógenos característicos de la piel y las partes blandas (de manera específica, *S. aureus* y estreptococos). En casos más graves, a veces se necesitan antibióticos por vía IV como alguna cefalosporina de la primera generación (p. ej., cefazolina), o una penicilina resistente a la penicilinas (p. ej., nafcilina) y también pensar en MRSA si los factores de riesgo o la ineficacia del tratamiento indican la posibilidad de que actúe dicho microorganismo.

Pericondritis La pericondritis, que es la infección del pericondrio del cartílago auricular, surge de modo característico después de traumatismos locales (p. ej., perforación de la oreja, quemaduras o desgarros). A veces, si la infección penetra hasta el propio cartílago del pabellón auditivo, puede surgir condritis. La infección se asemeja muy de cerca a la celulitis auricular e incluye eritema, hinchazón y dolor extraordinario del pabellón auricular, aunque en la pericondritis hay una afectación menos frecuente del lóbulo. Los microorganismos patógenos que afectan con mayor frecuencia son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aunque a veces intervienen otros agentes gramnegativos y grampositivos. El tratamiento incluye antibióticos de acción sistémica con actividad contra *P. aeruginosa* y *S. aureus*. De forma típica se utiliza una penicilina contra pseudomonas (p. ej., piperacilina) o una combinación de una penicilina resistente a la penicilinas y una quinolona contra pseudomonas (p. ej., nafcilina más ciprofloxacina). La incisión y el drenaje pueden ser útiles para obtener material de cultivo y la curación de la infección, que por lo regular dura semanas. Si la pericondritis no mejora con los antimicrobianos adecuados, el clínico debe pensar que proviene de un factor inflamatorio no infeccioso, como la pericondritis recurrente.

Otitis externa Este término denota el conjunto de enfermedades que afectan más bien el meato auditivo. El trastorno suele ser consecuencia de una combinación de calor y humedad retenida, con descamación y maceración del epitelio del conducto auditivo externo. Se conocen varias modalidades de la enfermedad: circunscrita, difusa, crónica e invasora. Prácticamente todas provienen de la afectación predominante de bacterias y, entre ellas, las más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

La *otitis externa circunscrita aguda (furunculosis)* puede aparecer en el tercio externo del conducto auditivo, donde la piel cubre el cartílago y son muchos los folículos pilosos. Como ocurre con la furunculosis en otros sitios del cuerpo, el agente patógeno usual es *S. aureus* y el tratamiento consiste de manera típica en una penicilina antiestafilocócica ingerida (p. ej., dicloxacilina), con incisión y drenaje si se formó un absceso.

La *otitis externa difusa y aguda* se conoce también como *oreja de nadador*, aunque puede aparecer en individuos que en fecha reciente no nadaron. El calor, la humedad y el hecho de que no existe cerumen protector, hacen que en el conducto auditivo haya humedad excesiva y aumento de pH, lo cual a su vez causa maceración e irritación de la piel. En tal situación aparece la infección y el microorganismo patógeno predominante es *P. aeruginosa*, aunque se han identificado en enfermos con el trastorno otros microorganismos gramnegativos y grampositivos y, en contadas ocasiones, levaduras. La enfermedad casi siempre comienza con prurito y llega al dolor intenso, desencadenado por la manipulación del pabellón auditivo y del trago. Por lo regular, el comienzo del dolor acompaña a la aparición de eritema, hinchazón del conducto auditivo, a menudo con una secreción blanquecina y aglutinante escasa. El tratamiento comprende la limpieza del conducto para eliminar restos hísticos y mejorar la actividad de los fármacos tópicos, por lo regular solución salina hipertónica o mezclas de alcohol y ácido acético. La inflamación también se puede aplacar mediante la adición de glucocorticoides al tratamiento o al utilizar solución de Burow (acetato de aluminio en agua). Los antibióticos son más eficaces si se aplican de forma local. Con las mezclas óticas, se actúa contra el agente patógeno de manera adecuada y tales preparados por lo regular combinan neomicina y polimixina, con glucocorticoides o sin ellos. De manera característica, sólo se utilizan los antimicrobianos con acción sistémica en casos de enfermedad grave e infecciones de hospedadores inmunodeprimidos.

La *otitis externa crónica* es causada sobre todo por irritación local repetitiva, que surge más a menudo por la salida persistente de secreción, de una infección crónica del oído medio. En ocasiones el trastorno proviene de otras causas de irritación repetitiva como la introducción de aplicadores de algodón u otros cuerpos extraños en el conducto auditivo, así como infecciones crónicas inusuales, como sífilis, tuberculosis y lepra. De forma característica, la otitis crónica externa asume la forma de dermatitis erite-

matosa exfoliativa en que la manifestación predominante es el prurito y no el dolor; es importante que el clínico diferencie el trastorno de otros que producen un cuadro clínico similar, como la dermatitis atópica o la seborreica, la psoriasis y la dermatomicosis. El tratamiento comprende identificar y tratar o eliminar el elemento patógeno, aunque suele ser difícil obtener la curación plena.

La *otitis externa invasora*, conocida también como *maligna* o *necrosante*, es un trastorno maligno que puede ser letal y que afecta de modo predominante a diabéticos de edad avanzada y a otros sujetos inmunodeprimidos. La enfermedad comienza en el conducto auditivo externo en la forma de una infección de partes blandas que evoluciona poco a poco en el transcurso de semanas o meses y que es difícil de diferenciarla de un caso grave de otitis externa crónica, por la presencia de otorrea purulenta y eritema e hinchazón de oído y del conducto externo. El sujeto señala otalgia profunda e intensa, la cual casi nunca guarda proporción con los signos detectados en la exploración y permite diferenciar la otitis externa invasora respecto de la crónica. El signo característico en la exploración es la presencia de tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto auditivo externo, cerca de la unión del hueso y el cartílago. Sin tratamiento ni medidas para detenerla, la infección migra hasta la base del cráneo (con lo cual ocasiona osteomielitis de dicha zona ósea), las meninges y el cerebro, con una tasa elevada de mortalidad. En ocasiones, el trastorno afecta pares craneales y en primer lugar lo hace con el nervio facial, así como con mayor frecuencia. Hay trombosis del seno sigmoide si la infección se extiende hasta esa zona. Cabe utilizar la CT, en la cual puede identificarse erosión del hueso temporal y la base del cráneo, datos que pueden ser útiles para valorar la extensión y la magnitud de la intensidad, así como los estudios gammagráficos con galio y tecnecio-99. *Pseudomonas aeruginosa* es el agente patógeno hallado con mayor frecuencia, aunque la enfermedad también proviene de la acción de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Aspergillus*, *Actinomyces* y algunas bacterias gramnegativas. En todos los casos es necesario limpiar el conducto auditivo externo y obtener una muestra para biopsia de la parte interna del tejido de granulación (o de planos más profundos) para cultivar el microorganismo patógeno. La antibioticoterapia por vía IV se administra durante ciclos duros (seis a ocho semanas) y se dirige de manera específica contra el microorganismo patógeno identificado. En lo que respecta a *P. aeruginosa*, el régimen típicamente incluye una penicilina o una cefalosporina contra *pseudomonas* (como piperacilina o cefepima), frecuentemente junto con un aminoglucósido o una fluoroquinolona, y esta última se podrá administrar por

vía oral, porque muestra biodisponibilidad excelente. Además, por lo común se aplican en el oído soluciones óticas con antibióticos, que contengan la sustancia activa contra *Pseudomonas* (p. ej., ciprofloxacina), en combinación con glucocorticoides para reducir la inflamación. En ocasiones, se tratan los casos de otitis externa invasora por *Pseudomonas* en sus etapas iniciales con las solas fluoroquinolonas ingeribles y óticas, aunque con vigilancia minuciosa. Hoy en día, pocas veces se practica el desbridamiento quirúrgico intenso, el cual alguna vez fue componente importante del tratamiento.

En la *otitis externa necrosante*, la recurrencia se corrobora incluso en 20% de las veces. El control intensivo de la glucemia en diabéticos es importante no sólo por ser un tratamiento eficaz, sino también para evitar las recurrencias. No se ha definido con detalle la utilidad del oxígeno hiperbárico.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO MEDIO

La *otitis media* es un trastorno inflamatorio del oído medio que aparece por disfunción de la trompa de Eustaquio, por diversas enfermedades, como URI y rinosinusitis crónica. La reacción inflamatoria a tales padecimientos hace que se genere un trasudado estéril dentro del oído medio y las cavidades mastoideas. El líquido puede infectarse si lo contaminan bacterias o virus que llegan de la nasofaringe y así produce un cuadro agudo (o a veces crónico).

Otitis media aguda La otitis media aparece cuando los microorganismos patógenos que vienen de la nasofaringe son introducidos en el líquido inflamatorio reunido en el oído medio (p. ej., sonarse la nariz durante una URI). La proliferación del patógeno en dicho espacio permite que aparezcan signos y síntomas típicos de infección aguda del oído medio. Para diagnosticar este trastorno, se necesita demostrar la presencia del líquido en dicha zona del oído (con inmovilidad de la membrana del tímpano [*tympanic membrane*, TM]) y signos o síntomas acompañantes de enfermedad local o general (cuadro 44-2).

CAUSA Por lo regular, la otitis media aguda aparece después de una URI viral. Los propios virus (más a menudo RSV, virus de influenza, rinovirus y enterovirus) causan más adelante otitis media aguda. Con mayor frecuencia aquéllos predisponen a otitis media bacteriana. En estudios efectuados con timpanocentesis, se ha detectado de manera constante la presencia de *S. pneumoniae* como la bacteria de mayor importancia en tales casos y ha sido aislada incluso en 35% de las veces. Otras bacterias

CUADRO 44-2 Lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la otitis media aguda

Intensidad de la enfermedad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Cuadro clínico poco intenso o moderado	>2 años o 6 meses a 2 años sin derrame del oído medio	<i>Observación únicamente</i> (retrasar 48 a 72 h la antibioticoterapia y limitar el tratamiento al alivio sintomático)
	<6 meses o 6 meses a 2 años con derrame en el oído medio (líquido en esa zona del oído que se manifiesta por menor movilidad de la TM; nivel hidroaéreo detrás de dicha membrana; abombamiento de la TM u otorrea purulenta) y comienzo agudo de signos y síntomas de inflamación del oído medio que incluyen fiebre, otalgia, hipoacusia, zumbidos, vértigo, eritema de la TM o >2 años con enfermedad bilateral, perforación de la TM, fiebre alta, trastorno inmunitario, emesis	<i>Tratamiento inicial</i> ^a Amoxicilina, 80-90 mg/kg/día (hasta 2 g) PO en fracciones (c/12 h o c/8 h) o Cefdinir 14 mg/kg/día PO en una dosis o fracciones (cada 12 h) o Cefuroxima, 30 mg/kg/día PO en fracciones (c/12 h) o Azitromicina, 10 mg/kg/día PO el primer día, seguida por 5 mg/kg/día PO durante 4 días <i>Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente</i> ^{a,b} Amoxicilina 90 mg/kg/día (hasta 2 g) PO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg/día PO en fracciones (c/12 h) o Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM durante 3 días o Clindamicina, 30-40 mg/kg/día PO en fracciones (c/8 h)
Cuadro clínico grave	Igual que las anteriores con temperaturas $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ u Otalgia moderada o intensa	<i>Tratamiento inicial</i> ^a Amoxicilina, 90 mg/kg/día (hasta 2 g) PO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg/día PO en fracciones (c/12 h); o Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM por 3 días <i>Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente</i> ^{a,b} Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM durante 3 días o Clindamicina, 30-40 mg/kg/día PO en fracciones (c/8 h); o Pensar en la timpanocentesis con cultivo del material obtenido

^a Duración (salvo que se especifique lo contrario): 10 días en niños menores de seis años de edad y en sujetos con enfermedad grave; cinco a siete días (pensar en la sola observación en personas que habían estado sanas y que tenían la enfermedad leve) para pacientes de seis años de vida o mayores. ^b No hay mejoría, surge empeoramiento clínico u ocurren ambas situaciones después de 48 a 72 h de observación o de tratamiento.

Abreviaturas: TM, membrana del tímpano; PO, por vía oral; IV/IM vías intravenosa/intramuscular.

Fuente: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004.

que suelen causar otitis media aguda son *H. influenzae* (cepas no tipificables) y *M. catarrhalis*; asimismo, hay una preocupación cada vez mayor en relación con las cepas de origen extrahospitalario de MRSA como un nuevo agente etiológico. En 17 a 40% de los casos se han identificado virus como los mencionados, solos o junto con bacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La presencia de líquido en el oído medio se demuestra o confirma de modo típico por medio de otoscopia neumática. En ausencia de líquido, la membrana del tímpano se desplaza de modo visible con la aplicación de presión positiva y negativa, pero al haber líquido el movimiento mencionado se amortigua y disminuye. En caso de infección bacteriana, la membrana del tímpano también muestra eritema, abombamiento o retracción y, a veces, perforación espontánea. Los signos y los síntomas que acompañan a la infección pueden ser locales o de orden general, como otalgia, otorrea, hipoacusia y fiebre. Suele ser evidente el eritema de la membrana timpánica, pero no es específico, como suele advertirse cuando aparece con la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias superiores. Otros signos y síntomas señalados en ocasiones comprenden vértigo, nistagmo y zumbidos.

TRATAMIENTO OTITIS MEDIA AGUDA

Ha persistido el debate notable sobre la utilidad de los antibióticos para tratar la otitis media aguda. Una proporción mayor de pacientes tratados en comparación con los no tratados se torna asintomática tres a cinco días después del diagnóstico. La dificultad de anticipar qué individuos se beneficiarán de la antibioticoterapia ha sido el punto de partida de diferentes estrategias. En los Países Bajos, por ejemplo, los médicos acostumbra a tratar la otitis media aguda sólo con observación inicial, administración de antiinflamatorios con un componente analgésico intensivo y sólo utilizan los antibióticos en enfermos en gran riesgo, sujetos con enfermedad complicada o individuos cuyo trastorno no mejora después de 48 a 72 h. A diferencia de ello, muchos expertos en Estados Unidos siguen recomendando la antibioticoterapia para niños menores de seis meses de edad, ante la mayor frecuencia de complicaciones secundarias en esta población de personas de escasa edad y en aquellas inmunodeprimidas desde el punto de vista funcional. Sin embargo, la opción recomendada en dicho país es la observación sin administración de antimicrobianos contra la otitis media aguda en niños de dos años de edad o más y contra la enfermedad leve o moderada sin derrame en el oído medio, en niños de seis meses a dos años de vida. En general, el tratamiento está indicado en pacientes menores de seis meses de edad; en niños de seis meses a dos años de vida con derrame del oído medio y signos y síntomas de inflamación de dicha zona; en todos los pacientes mayores de dos años de vida con enfermedad en ambos lados, perforación de la membrana del tímpano, mal estado inmunitario o vómito, y en el caso de cualquier paciente con síntomas graves que incluyen fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ u otalgia moderada o intensa (cuadro 44-2).

Muchos de los estudios sobre agentes etiológicos de la otitis media aguda corroboran de manera constante perfiles similares de microorganismos patógenos y, por tal razón, el tratamiento por lo regular es empírico, salvo en los pocos casos en que está justificada la timpanocentesis, como la que se practica en recién nacidos, en casos resistentes a las medidas terapéuticas o en sujetos muy graves o inmunodeprimidos. A pesar de la resistencia a la penicilina y la amoxicilina en alrededor de un cuarto de los aislados de *S. pneumoniae*, en un tercio de los de *H. influenzae* y en casi todos los de *M. catarrhalis*, en los estudios de resultados se sigue observando que la amoxicilina produce los mismos buenos resultados que cualquier otro fármaco; por esta razón, sigue siendo el fármaco de primera elección entre las recomendaciones de múltiples orígenes (cuadro 44-2). El tratamiento de la otitis media aguda sin complicaciones se administra típicamente durante cinco a siete días en personas de seis años de vida o mayores; sólo se utilizan ciclos más largos (p. ej., 10 días) en pacientes con enfermedad grave, dado que quizá los ciclos más breves de tratamiento no sean adecuados.

De no lograr mejoría clínica en el tercer día de tratamiento, se recomienda cambiar el régimen, ante la posibilidad de que la infección sea causada por una cepa de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productoras de lactamasa β o una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. A menudo se utilizan los descongestivos y los antihistamínicos como fármacos complementarios para aplacar la congestión y aliviar la obstrucción de la trompa de Eustaquio, pero en investigaciones en seres humanos no se han obtenido pruebas importantes de que sean beneficiosos cualquiera de los dos medicamentos.

Otitis media aguda recurrente El trastorno recién mencionado (que incluye más de tres episodios en un lapso de seis meses o cuatro al cabo de 12 meses), por lo común proviene de recurrencia o reinfección, aunque algunos datos indican que la mayor parte de las recurrencias tempranas corresponde a infecciones nuevas. En general, los mismos microorganismos patógenos que causan la otitis media aguda originan la enfermedad recurrente; incluso en tales casos, el tratamiento recomendado comprende antibióticos que son activos contra microorganismos productores de lactamasa β . La profilaxis con antibióticos (como sería trimetoprim-sulfametoxazol, TMP-SMX [*trimethoprim-sulfamethoxazole*]) o amoxicilina disminuye el número de recurrencias en individuos con el padecimiento al promedio de un episodio por año, pero éste es pequeño en comparación con la gran posibilidad de proliferación de patógenos resistentes a antibióticos. Otras estrategias incluyen colocación de sondas de timpanostomía, adenoidectomía y la combinación de amigdalectomía y adenoidectomía, pero tienen utilidad global cuestionable ante los beneficios relativamente pequeños, en comparación con la posibilidad de originar complicaciones.

Otitis media serosa En esta enfermedad (otitis media con derrame) aparece líquido en el oído medio por un lapso largo, sin que existan signos ni síntomas de infección. Por lo regular, los derrames agudos desaparecen por sí solos y casi todos muestran curación en un lapso de dos a cuatro semanas. Sin embargo, en algunos casos (en particular después de un episodio de otitis media aguda), los derrames persisten meses. Los derrames crónicos mencionados suelen acompañarse de hipoacusia notable en el oído afectado. La mayor parte de los casos de otitis media con derrame muestra curación espontánea en un lapso de 90 días sin antibioticoterapia; esta última o la miringotomía con colocación de las sondas de timpanostomía sólo se utilizan de manera típica en quienes el derrame bilateral: 1) ha persistido durante tres meses, como mínimo, y 2) se acompaña de notable hipoacusia bilateral. Con esta estrategia conservadora y el cumplimiento de criterios diagnósticos estrictos en la otitis media aguda y la otitis media con derrame, se ha calculado que en Estados Unidos se podrían evitar cada año 6 a 8 millones de ciclos de antibióticos.

Otitis media crónica La otitis media crónica supurada se caracteriza por otorrea purulenta, persistente y repetitiva, en el marco de la perforación de la membrana del tímpano. Por lo común, también se advierte un grado moderado de hipoacusia de conducción. El trastorno puede clasificarse en activo e inactivo. Este último se caracteriza por una perforación central de la membrana del tímpano, que permite la salida del líquido purulento desde el oído medio. Si la perforación está en un sitio más periférico, el epitelio plano estratificado que viene del conducto auditivo puede invadir el oído medio a través de la perforación y formar una masa de restos queratináceos (*colestomatoma*) en el sitio de la invasión. Tal abultamiento se agranda y puede erosionar el hueso e inducir la persistencia de la infección, que puede originar meningitis, absceso cerebral o parálisis del par craneal VII. El tratamiento de la otitis media crónica es quirúrgico; como métodos extrahospitalarios se pueden realizar mastoidectomía, miringoplastia y timpanoplastia con una tasa global de buenos resultados de ~80%. La otitis media inactiva y crónica es más difícil de curar, pues se necesitan en este caso ciclos repetidos de aplicación de soluciones de antibióticos óticos durante periodos de drenaje. Con los antibióticos de acción sistémica, se obtienen mejores tasas de curación pero no se ha dilucidado su utilidad en el tratamiento de dicho trastorno.

Mastoiditis Antes de la aparición de los antibióticos era relativamente frecuente la mastoiditis aguda en niños. Las celdillas mastoideas conectan con el oído medio, razón por la cual la acumulación del líquido y la infección eran las mismas en la mastoideas que en esa sección del oído. El tratamiento temprano y frecuente de la otitis media aguda quizá sea la explicación de que haya disminuido la incidencia de mastoiditis aguda a 1.2 a 2.0 casos por 100 000 personas por año en países con grandes tasas de prescripciones contra la otitis media aguda.



Por ejemplo, en los Países Bajos, donde se utilizan de manera parca los antibióticos contra la otitis media aguda, la incidencia de mastoiditis aguda es, en promedio, del doble de la que se observa en Estados Unidos. Sin embargo, Dinamarca, nación vecina de los Países Bajos, tiene una tasa de mastoiditis aguda semejante a la de Estados Unidos, pero la tasa de prescripción (recetas) de antibióticos contra la otitis media aguda es muy similar a la de este último país.

En la clásica mastoiditis aguda se reúne exudado purulento en las celdillas mastoideas (fig. 44-1), el cual genera presión que puede erosionar el hueso vecino y formarse cavidades similares a abscesos que casi siempre se detectan en la CT. Por lo regular, el cuadro clínico inicial es de dolor, eri-

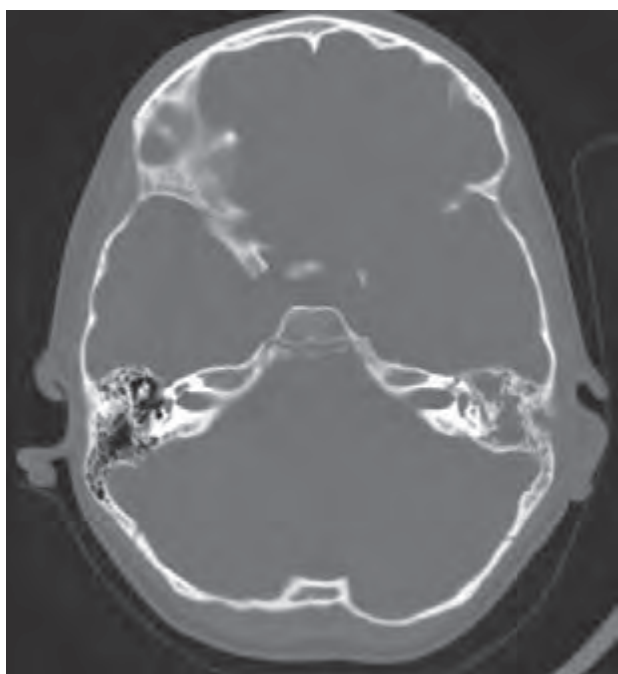


FIGURA 44-1. Mastoiditis aguda. En la imagen de la tomografía computarizada (CT) axial, se advierte un cúmulo agudo de líquido dentro de las celdillas mastoideas en el lado izquierdo.

tema e hinchazón de la apófisis mastoideas, junto con desplazamiento del pabellón auditivo, de forma simultánea con los típicos signos y síntomas de la infección aguda del oído medio. En contadas ocasiones, los pacientes pueden mostrar complicaciones graves si la infección se propaga debajo del periostio del hueso temporal para causar un absceso subperióstico, erosión a través del extremo de la apófisis mastoideas para ocasionar abscesos profundos del cuello o se extiende hacia atrás para causar trombosis séptica del seno transversal.

Es necesario cultivar el líquido purulento, en la medida de lo posible, para orientar el tratamiento antimicrobiano. Las medidas terapéuticas iniciales, empíricas, por lo común se orientan contra los microorganismos típicos que causan la otitis media aguda, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Algunos pacientes que tienen ciclos más graves o duraderos de la enfermedad deben tratarse contra infecciones por *S. aureus* y bacilos gramnegativos (incluidas *Pseudomonas*). El tratamiento empírico amplio casi siempre debe tornarse selectivo una vez que se cuenta con los resultados de los cultivos. Muchos enfermos pueden ser tratados de manera conservadora con antibióticos por vía IV; es posible sólo utilizar la intervención quirúrgica (mastoidectomía cortical) en casos complejos y otros en que el tratamiento conservador ha sido ineficaz.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD BUCAL

Las infecciones bucofaríngeas varían desde cuadros virales de poca intensidad y que curan por sí solos, hasta infecciones bacterianas graves y letales. La manifestación inicial más frecuente es la faringitis y constituye una de las razones más habituales de las consultas extrahospitalarias de adultos y niños a los servicios asistenciales. La faringitis es manifestación de muchas enfermedades infecciosas, pero la mayor parte de los enfermos con una faringitis nueva tiene faringitis aguda viral o bacteriana.

FARINGITIS AGUDA

En Estados Unidos millones de consultas a los médicos generales o de atención primaria cada año se llevan a cabo por dolor faríngeo; la mayor parte de los casos de faringitis aguda son causados por virus típicos de vías respiratorias. El padecimiento que más preocupaciones despierta es la infección por *Streptococcus* (*S. pyogenes*) hemolítico β del grupo A, el cual causa trastornos agudos, como glomerulonefritis y fiebre reumática. El peligro de esta última puede disminuir si se emprende de manera oportuna el tratamiento con penicilina.

Causas Microorganismos muy diversos causan faringitis aguda. Es posible estimar sólo la importancia relativa de los patógenos diferentes porque una proporción importante de casos (en promedio 30%) no tiene una cau-

sa identificable. En conjunto, los virus de vías respiratorias constituyen la causa identificable más habitual de la faringitis aguda y las proporciones mayores de casos las causan los rinovirus y los coronavirus (~20% y al menos 5%, respectivamente). Una fracción mesurable de casos también es causada por virus de influenza, parainfluenza y adenovirus y estos últimos, como parte de un síndrome clínicamente más grave de fiebre faringoconjuntival. Otros virus causales importantes pero menos frecuentes son el del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipos 1 y 2, coxsackievirus A, citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) y virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). El cuadro clínico inicial de la infección aguda por VIH puede incluir la faringitis aguda y hay que pensar en ella en poblaciones bajo riesgo de presentarla.

Por lo regular, la faringitis bacteriana aguda es originada por *S. pyogenes* que genera ~5 a 15% de todos los casos de faringitis aguda en adultos; las tasas varían con la estación del año y la utilización de los servicios asistenciales. La faringitis estreptocócica del grupo A es más bien una enfermedad de niños de cinco a 15 años de vida; no es frecuente entre quienes tienen menos de tres años de edad, como ocurre con la fiebre reumática. Los estreptococos de los grupos C y G causan un escaso número de casos, aunque tales serogrupos no son reumatógenos. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor *Fusobacterium necrophorum* como causa de faringitis en adolescentes y adultos jóvenes y se le ha aislado casi con la misma frecuencia que a los estreptococos del grupo A. El microorganismo referido es importante porque la rara enfermedad de Lemierre, la cual puede ser letal y que casi siempre proviene del ataque de *F. necrophorum*, suele ser precedida por faringitis (véase más adelante “Infecciones de la cavidad bucal”). Pocas veces se observan las demás causas bacterianas de faringitis aguda (<1% de casos, cada una), pero hay que pensar en ellas en grupos con exposición apropiada ante la gravedad de la enfermedad sin tratamiento. Dichos agentes etiológicos comprenden *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersinia enterocolitica* y *Treponema pallidum* (en la sífilis secundaria). Las bacterias anaeróbicas también generan faringitis aguda (*angina de Vincent*) y contribuyen a infecciones polimicrobianas más graves, como los abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos (véase más adelante). Se han identificado microorganismos atípicos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, de personas con faringitis aguda; no hay certeza si dichos agentes son comensales o causas de infección aguda.

Manifestaciones clínicas Los signos y los síntomas que acompañan a la faringitis aguda no son elementos fiables que permitan conocer con anticipación el agente etiológico, pero el cuadro clínico inicial suele sugerir la posibilidad de que uno de ellos afecte con mayor frecuencia que el otro. La faringitis aguda por virus de tipo respiratorio, como los rinovirus o los coronavirus, casi nunca es tan grave y por lo regular se acompaña de un conjunto de signos de coriza, mejor definido, que en las URI inespecíficas. Son pocos los signos detectables en la exploración física; la fiebre es ocasional y no se identifican adenopatía cervical dolorosa al tacto ni exudados faríngeos. A diferencia de ellos, la faringitis aguda por virus de influenza puede ser grave y muy probablemente se acompañe de fiebre, mialgias y tos. El cuadro clínico inicial de la fiebre faringoconjuntival causada por adenovirus es similar. En la exploración se puede identificar exudado faríngeo, razón por la cual es difícil diferenciar dicha entidad patológica respecto de la faringitis estreptocócica. Sin embargo, la faringitis por adenovirus se diferencia por la presencia de conjuntivitis en 33 a 50% de los pacientes. La faringitis aguda por infección primaria debida a HSV también remeda en algunos casos a la faringitis estreptocócica, con inflamación y exudado faríngeos, pero la presencia de vesículas y de úlceras superficiales en el paladar blando permiten diferenciar entre una enfermedad y otra. El síndrome por HSV se diferencia de la faringitis causada por coxsackievirus (*herpangina*) porque se acompaña de vesículas pequeñas que aparecen en el paladar blando y la úvula, las cuales se rompen para formar úlceras blanquecinas superficiales. La faringitis exudativa aguda acompañada de fiebre, fatiga, linfadenopatía generalizada y, a veces, esplenomegalia, es el cuadro clínico característico de la mononucleosis infecciosa causada por los virus de Epstein-Barr o citomegálicos. La infección primaria aguda por VIH suele acompañarse de fiebre y faringitis aguda y también de mialgias, artralgias, malestar general y a veces un exantema maculopapular no pruriginoso, después del cual pueden aparecer linfadenopatía y úlceras en la mucosa sin exudado.

El cuadro clínico de la faringitis aguda causada por los estreptococos de los grupos A, C y G es similar e incluye desde un trastorno relativamente benigno sin síntomas acompañantes, hasta cuadros clínicamente graves con dolor faríngeo intenso, fiebre, escalofríos y dolor abdominal. Por lo

común, se detecta una membrana faríngea hiperémica con hipertrofia y exudado amigdalinos, junto con dolor a la palpación e hinchazón de ganglios cervicales anteriores. Casi nunca surgen manifestaciones de coriza, incluida la tos y, cuando aparecen, sugieren que el agente causante es un virus. Las cepas de *S. pyogenes* que generan toxina eritrógena también producen escarlatina, la cual se caracteriza por exantema eritematoso y lengua en fresa. Los otros tipos de faringitis bacteriana aguda (p. ej., gonocócica, diftérica y por yersinia) muestran como cuadro clínico inicial faringitis exudativa con otras manifestaciones clínicas o sin ellas. La identidad del microorganismo causal sugiere con frecuencia los datos de la anamnesis.

Diagnóstico El objetivo primario de los estudios diagnósticos es diferenciar entre la faringitis estreptocócica aguda y la de otros orígenes (en particular por virus) para administrar antibióticos de modo más eficaz a

pacientes que puedan beneficiarse de ellos. Sin embargo, no se ha establecido de manera definitiva la norma más adecuada para el diagnóstico de dicha faringitis. Por lo regular, el cultivo de material obtenido por aplicador en la faringe se considera más adecuado, pero con él es imposible diferenciar entre la infección y la proliferación y se requiere el transcurso de 24 a 48 h para obtener resultados, los cuales varían con la técnica y las peculiaridades del cultivo. Con métodos rápidos de detección antigénica, se obtiene buena especificidad (>90%), pero menor sensibilidad, cuando se utiliza en la práctica diaria. También se ha demostrado que la sensibilidad varía dentro del amplio rango clínico de la enfermedad (65 a 90%). Algunos sistemas de predicción clínica (**cuadro 44-2**) mejoran la sensibilidad de los métodos rápidos de detección de antígeno a un valor >90% en situaciones controladas. Las sensibilidades obtenidas en la práctica diaria suelen ser menores y por ello en Estados Unidos algunas sociedades médicas

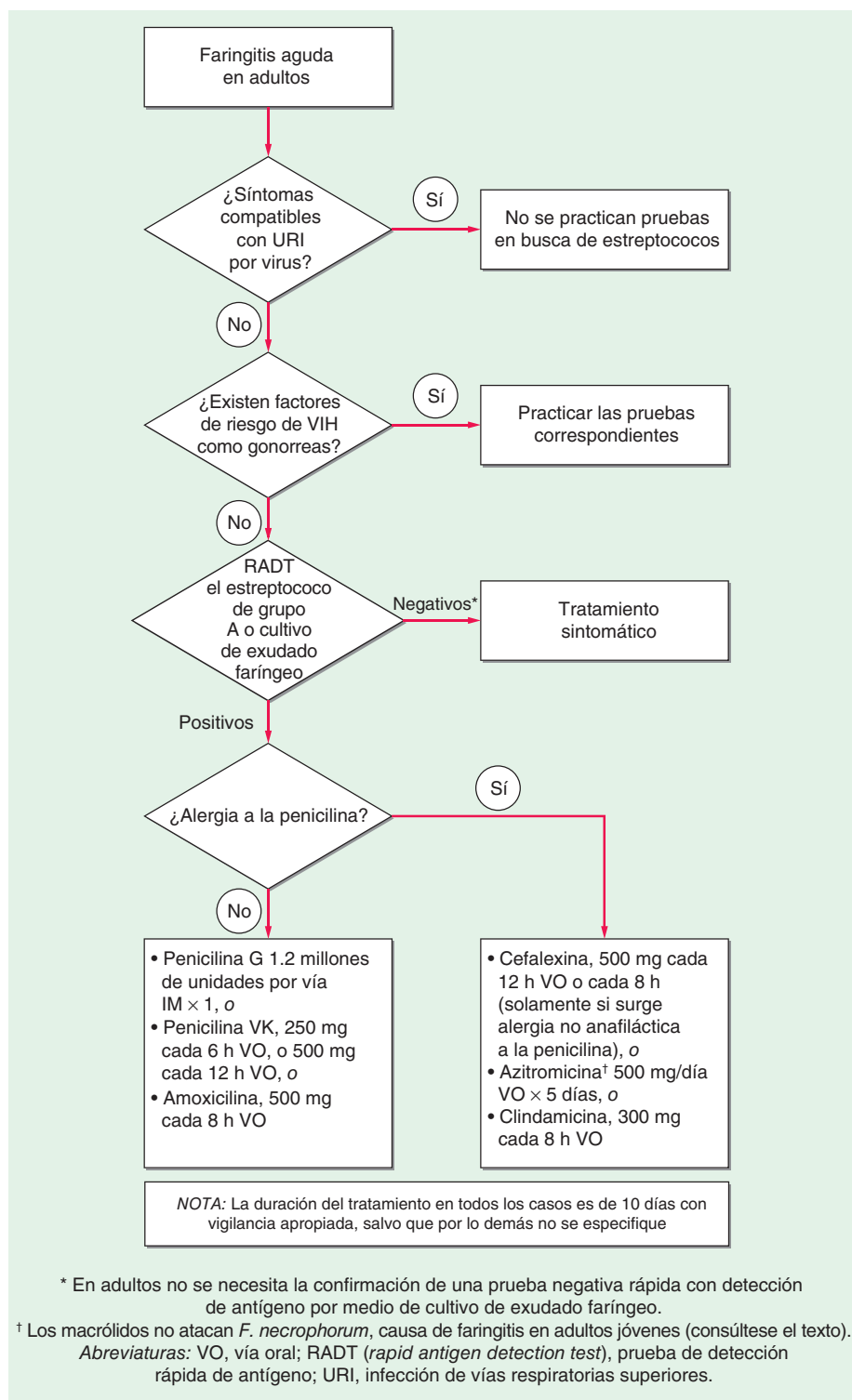


FIGURA 44-2. Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de la faringitis aguda.

y profesionales siguen recomendando que después de los métodos rápidos mencionados, en niños, los datos sean confirmados por medio de un cultivo de material faríngeo con el propósito de limitar la transmisión y las complicaciones de enfermedades causadas por estreptococos del grupo A. A pesar de ello, los *Centers for Disease Control and Prevention*, la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Academy of Family Physicians* no recomiendan cultivos confirmatorios o de refuerzo cuando los adultos obtienen resultados negativos con una prueba muy sensible de detección rápida de antígeno, porque en ese grupo de edad es menor la prevalencia y, por consiguiente, también son menos los beneficios.

En algunos sitios se cuenta con cultivos y métodos diagnósticos rápidos de otras causas de faringitis aguda, como virus de la influenza, adenovirus, HSV, EBV, CMV y *M. pneumoniae*, los cuales cabe practicar si se sospecha presencia de las infecciones en cuestión. El diagnóstico de infección aguda por EBV depende principalmente de la detección de anticuerpos contra el virus mediante el método de aglutinación heterófila (laminilla *monospot*) o el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Se llevan a cabo los estudios para identificar RNA de VIH o antígeno (p24) si se sospecha una infección primaria aguda por dicho virus. En caso de entrever la presencia de otras bacterias patógenas (en particular *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* o *Y. enterocolitica*) hay que practicar cultivos específicos, porque los cultivos corrientes de material faríngeo posiblemente no los detecten.

TRATAMIENTO FARINGITIS

La antibioticoterapia de la faringitis causada por *S. pyogenes* conlleva innumerables beneficios, entre otros, disminución del riesgo de que surja fiebre reumática, el objetivo primario del tratamiento. La magnitud de dicho riesgo es bastante pequeño, porque hoy en día la fiebre reumática constituye una rareza incluso en sujetos no tratados. Sin embargo, si se comienza la antibioticoterapia en un lapso de 48 h de que se manifieste la enfermedad, se acorta la duración de la fase sintomática. Un beneficio adicional de dicho tratamiento es la posibilidad de disminuir la transmisión de faringitis por estreptococos, en particular en zonas de gran apiñamiento o sobrepoblación. Por la razón comentada, se recomienda la antibioticoterapia contra la faringitis aguda en caso de que se haya confirmado que *S. pyogenes* es la causa por el método rápido de detección de antígeno o por cultivo de material faríngeo. Por lo demás, habrá que utilizar los antibióticos en casos habituales sólo cuando se haya identificado otra bacteria causante. El tratamiento eficaz contra la faringitis estreptocócica consiste en una sola dosis de penicilina benzatínica por vía IM o un ciclo de 10 días completos de penicilina por vía oral (cuadro 44-2).



La azitromicina se puede usar en vez de la penicilina, aunque en algunas partes del mundo (en particular Europa), la resistencia de cepas de *S. pyogenes* a ella impide utilizarla. Los antibióticos nuevos y más costosos también muestran actividad contra estreptococos, pero no poseen mayor eficacia que los fármacos mencionados en párrafos anteriores. No se necesita practicar pruebas que corroboren la curación y quizás éstas sólo indiquen proliferación crónica. No se cuenta con pruebas que sustenten el uso de la antibioticoterapia en la faringitis por estreptococos de los grupos C o G o la que es causada por micoplasmas o clamidias identificadas. Los cultivos pueden brindar beneficio porque *F. necrophorum*, patógeno que con frecuencia cada vez mayor causa faringitis bacteriana en adultos jóvenes, no es atacado por los macrólidos. Está indicada la profilaxia con penicilina de larga acción (penicilina G benzatínica, 1.2 millones de unidades IM cada tres a cuatro semanas o penicilina VK, en dosis de 250 mg VO dos veces al día), en individuos en peligro de mostrar fiebre reumática recidivante.

El tratamiento de la faringitis por virus es totalmente sintomático, excepto en el caso de infección por virus de influenza o HSV. En el caso de la influenza, el armamentario incluye la amantadina y la rimantadina, así como oseltamivir y el zanamivir, inhibidores de la neuraminidasa. Es necesario comenzar, en un lapso de 48 h de haber comenzado los síntomas, la administración de dichos medicamentos para acortar de manera importante la duración de la enfermedad. Entre los fármacos mencionados, sólo el oseltamivir y el zanamivir son activos contra las influencias A y B y, como consecuencia, se pueden utilizar cuando se desconocen las características locales de la infección y de la resistencia a antivirales. En ocasiones, la infección bucofaringea por HSV mejora con antivirales, como el aciclovir, aunque éstos suelen utilizarse sólo en sujetos inmunodeprimidos.

Complicaciones La fiebre reumática es la complicación más conocida de la faringitis aguda estreptocócica, pero sigue siendo muy pequeño el riesgo de que aparezca después de una infección aguda. Otras complicaciones comprenden glomerulonefritis aguda e innumerables padecimientos exudativos, como abscesos periamigdalinos, otitis media, mastoiditis, sinusitis, bacteriemia y neumonía; todos estos trastornos aparecen con escasa frecuencia. Mediante la antibioticoterapia de la faringitis estreptocócica aguda se evita la aparición de fiebre reumática, pero no hay datos de que pueda impedir la glomerulonefritis aguda. Algunas pruebas refuerzan la utilidad de los antibióticos para evitar las complicaciones supuradas de la faringitis estreptocócica, en particular abscesos periamigdalinos, que también pueden ser causados por anaerobios de la boca, como *Fusobacterium*. Por lo general, los abscesos se acompañan de dolor faríngeo intenso, disfagia, fiebre y deshidratación; además, en la exploración suele identificarse el desplazamiento medial de la amígdala y el exterior de la úvula. El empleo temprano de antibióticos por vía IV (como clindamicina o penicilina G con metronidazol) torna innecesario el drenaje quirúrgico en algunos casos, pero el tratamiento de manera característica comprende la aspiración con aguja o la incisión y el drenaje.

INFECCIONES DE LA CAVIDAD BUCAL

Además de cuadros periodontales como gingivitis, las infecciones de la cavidad de la boca por lo común comprenden el ataque de HSV o *Candida*. Aparte de causar las úlceras dolorosas del herpes labial, el HSV infecta la lengua y la mucosa vestibular, con lo que causa vesículas irritantes. Algunos antivirales tópicos (p. ej., aciclovir y penciclovir) se pueden aplicar de forma externa en el herpes labial, pero a menudo se necesita el mismo fármaco ingerido o por vía IV contra infecciones primarias, infecciones extensas de la cavidad bucal y otras más en sujetos inmunodeprimidos. La candidosis bucofaringea es causada por una variedad de *Candida*, muy a menudo *C. albicans*. Dicha infección predomina en recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos (en particular aquellos con sida) y personas que han recibido por largo tiempo antibióticos o glucocorticoides. Además de la faringitis, los enfermos suelen señalar ardor en la lengua y, en la exploración física, se identifican placas blanquecinas o grisáceas frágiles en las encías, la lengua y la mucosa de la boca. A menudo se obtienen buenos resultados con el tratamiento, que suele consistir en una suspensión antimicótica ingerible (nistatina o clotrimazol) o fluconazol ingerido. En los casos poco comunes de candidosis resistente a fluconazol que se observan en algunos pacientes de sida, otras opciones terapéuticas comprenden las presentaciones ingeribles de itraconazol o voriconazol, así como equinocandina por vía IV (caspofungina, micafungina o anidulafungina) o, si es necesario, desoxicolato de anfotericina B. En esos casos, es ideal el tratamiento basado en los resultados del cultivo y los antibiogramas.

La *angina de Vincent*, conocida también como *gingivitis ulceronecrosante aguda* o *boca de trinchera* es una modalidad peculiar e impresionante de gingivitis que se caracteriza por inflamación y dolor de las encías con úlceras en las papilas interdentarias que sangran fácilmente. Es causada por anaerobios de la boca y, por esa razón, los enfermos de manera típica tienen mal aliento y el cuadro clínico inicial frecuente es de fiebre, malestar general y linfadenopatía. El tratamiento comprende el desbridamiento y la administración oral de penicilina y metronidazol y, como otra posibilidad, la clindamicina sola.

La *angina de Ludwig* es una forma de celulitis de evolución rápida que puede ser fulminante y que afecta los espacios sublingual y submandibular en ambos lados; nace de modo característico de una pieza dental infectada o extraída recientemente, muy menudo el segundo y el tercer molares inferiores. La atención odontológica mejorada ha disminuido de modo sustancial la incidencia de dicho trastorno. La infección en las zonas mencionadas causa disfagia, odinofagia y edema “leñoso” de la región sublingual, de tal modo que la lengua es empujada hacia arriba y atrás, con la posibilidad de obstruir las vías respiratorias. En ocasiones también se observan fiebre, disartria, babeo y la voz de los pacientes es como si tuvieran dentro de la boca una “papa caliente”. Tal vez sean necesarias la intubación o la traqueostomía para asegurar la ventilación porque la causa más frecuente de muerte es la asfixia. Es importante vigilar con gran minuciosidad a los pacientes y recurrir inmediatamente a los antibióticos por vía IV dirigidos contra estreptococos y anaerobios de la boca. Entre los fármacos recomendados están ampicilina con sulbactam y grandes dosis de penicilina más metronidazol.

La septicemia posanginosa (*enfermedad de Lemierre*) es una rara infección bucofaringea por anaerobios causada de manera predominante por *F. necrophorum*. De modo característico comienza como una faringitis (más a menudo en adolescentes y adultos jóvenes), que como cuadro clínico inicial puede incluir amigdalitis exudativa o un absceso periamigdalino.

La infección de los tejidos faríngeos profundos permite que los microorganismos se desplacen al espacio faríngeo lateral que contiene la arteria carótida y la vena yugular interna. De ello puede surgir tromboflebitis séptica de dicha vena, que se acompaña de dolor, disfagia e hinchazón y rigidez del cuello. La infección casi siempre aparece tres a 10 días después de comenzar la faringitis y a menudo se acompaña de infección metastásica de los pulmones o de otros sitios distantes. A veces la infección se extiende por la vaina carotídea y de ahí al mediastino posterior, con lo cual surge mediastinitis, o erosiona la arteria carótida y uno de los primeros signos corresponde a pequeñas hemorragias repetitivas en la boca. La tasa de mortalidad por estas infecciones invasoras puede llegar a 50%. El tratamiento consiste en antibióticos por vía IV (penicilina G o clindamicina) y drenaje quirúrgico de cualquier cúmulo de pus. No hay consenso en el empleo concomitante de anticoagulantes para evitar embolias, pero a menudo se le recomienda; para ello habrá que analizar de manera cuidadosa tanto riesgos como beneficios.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y LA EPIGLOTIS

LARINGITIS

La *laringitis* es el trastorno inflamatorio que abarca la laringe y que puede ser causado por diversos factores infecciosos y no infecciosos. Gran parte de los casos de este trastorno vistos en la práctica clínica de países desarrollados son agudos. La laringitis aguda constituye un síndrome frecuente causado de manera predominante por los mismos virus que causan muchas otras URI. De hecho, gran cantidad de los casos de la enfermedad aguda aparece en el marco de una URI viral.

Causas Se ha dicho que casi todos los virus importantes de tipo respiratorio intervienen en la laringitis viral aguda, entre otros, rinovirus, virus de influenza y parainfluenza, adenovirus, coxsakievirus, coronavirus y virus sincitial respiratorio. La laringitis aguda también puede ser producto de infecciones agudas por bacterias de vías respiratorias, como las causadas por *Streptococcus* de grupo A o *C. diphtheriae* (aunque se ha eliminado prácticamente la diferencia en Estados Unidos). *M. catarrhalis* es otra bacteria patógena que en opinión de los expertos participa (si bien no está bien definido cómo) en la patogenia de la laringitis aguda, porque se le ha identificado en el cultivo de material nasofaríngeo en un porcentaje importante de casos.



La laringitis crónica de origen infeccioso es mucho menos frecuente en países desarrollados en comparación con los países pobres. Suele ser difícil diferenciar entre la laringitis por *Mycobacterium tuberculosis* y la generada por cáncer laríngeo, en parte porque casi nunca aparecen signos, síntomas o manifestaciones radiográficas que sean típicas de una neumopatía. *Histoplasma* y *Blastomices* pueden causar laringitis, a menudo como complicación de una infección de índole general. *Candida* también causa laringitis, a menudo acompañada de estomatocosis o esofagitis y sobre todo en las personas inmunodeprimidas. Algunos casos raros de laringitis crónica son generados por *Coccidioides* y *Cryptococcus*.

Manifestaciones clínicas La laringitis se caracteriza por ronquera y con ella puede haber disminución de la tonalidad de la voz o afonía. El cuadro agudo es causado más bien por virus de tipo respiratorio, razón por la cual los síntomas suelen aparecer junto con otros de URI que incluyen rinorrea, congestión nasal, tos y faringitis. En la laringoscopia directa suele identificarse eritema y edema laríngeos difusos, junto con congestión vascular de las cuerdas vocales; además, enfermedades crónicas como el caso de la laringitis tuberculosa suelen incluir nódulos y úlceras mucosas visibles en la laringoscopia, como lesiones que a veces son tomadas de manera errónea por cáncer laríngeo.

TRATAMIENTO LARINGITIS

La laringitis aguda suele tratarse con humidificación y reposo vocal solo. No se recomienda el uso de antibióticos, salvo cuando se identifiquen en el cultivo *Streptococcus* del grupo A y, en tal caso, la penicilina es el fármaco más indicado. El tratamiento elegido contra la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, cuya identificación por lo común necesita de la obtención de material de biopsia y cultivo. Los individuos con tuberculosis laríngea son muy contagiosos, porque con gran facilidad transmiten por aerosol un gran número de microorganismos; es importante proporcionarles las mismas medidas terapéuticas dadas a quienes tienen enfermedad pulmonar activa.

LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS (CRUP)

El término *crup* suele denotar un conjunto de trastornos conocidos de manera global como “síndrome de crup”; todos son agudos y su causa predominante corresponde a enfermedades causadas por virus de tipo respiratorio, cuyas alteraciones se caracterizan por hinchazón notable de la región subglótica de la laringe. La laringotraqueobronquitis afecta sobre todo a menores de seis años de edad. Para una descripción más detallada de la enfermedad convendría que el lector consultara un texto reconocido de medicina pediátrica.

EPIGLOTITIS

La *epiglotitis aguda* (supraglotitis) es una modalidad de celulitis de la epiglotis y las estructuras vecinas, aguda y de evolución rápida, que puede obstruir por completo las vías respiratorias en niños y adultos y causar la muerte. Ante el empleo generalizado de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo B (Hib), la entidad era mucho más frecuente entre niños, con una incidencia máxima a los ~3.5 años de edad. En algunos países la vacunación masiva contra Hib ha disminuido >90% la incidencia anual de epiglotitis aguda en niños; en cambio, se ha transformado poco la incidencia anual en adultos desde que se contó con tal vacuna. La epiglotitis aguda, ante el peligro de obstrucción de vías respiratorias, constituye una urgencia médica, en particular en niños; por ello, asumen importancia máxima el diagnóstico inmediato y la protección de dichas vías.

Etiología Después de la introducción de la vacuna de Hib a mediados del decenio de 1980 en Estados Unidos, la incidencia de la enfermedad en niños de ese país disminuyó de manera impresionante. Sin embargo, el hecho de no vacunar o la ineficacia de la vacuna ha propiciado que aún persistan muchos casos generados por Hib en niños. En adultos y, en fecha más reciente en niños, otras bacterias patógenas han causado epiglotitis; la más frecuente es el estreptococo de grupo A. Otros microorganismos patógenos menos frecuentes son *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus* (incluida la cepa resistente a metilicina). No se ha confirmado que los virus sean causas de epiglotitis aguda.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico De manera característica, la epiglotitis tiene un comienzo más agudo en niños de corta edad que en adolescentes o adultos. En la etapa inicial, casi todos los niños muestran síntomas por <24 h que incluyen fiebre alta, faringitis intensa, taquicardia, efectos tóxicos generales y, en muchos casos, babeo, cuando están sentados con el cuerpo flexionado hacia adelante. También pueden aparecer signos y síntomas de obstrucción de vías respiratorias y evolucionar de modo rápido. La enfermedad, relativamente benigna en adolescentes y adultos, suele aparecer uno a dos días después de faringitis intensa y casi siempre se acompaña de disnea, babeo y estridor. En la exploración física de personas con epiglotitis aguda es posible identificar insuficiencia respiratoria moderada o intensa, con estridor inspiratorio y retracciones de la pared del tórax. Los signos mencionados *disminuyen* al evolucionar la enfermedad y el paciente se cansa. Por lo contrario, en la exploración de boca y faringe se advierte infección menos intensa de la que cabría anticipar con base en los síntomas, dato que debe alertar al clínico al advertirle que la causa de los síntomas y la obstrucción está más allá de las amígdalas. El diagnóstico a menudo se corrobora con bases clínicas, aunque a menudo se practica laringoscopia directa con aparato fibroscópico en un entorno controlado (p. ej., un quirófano), para visualizar y obtener material de cultivo de la epiglotitis típica edematosa en “rojo cereza” y facilitar la colocación de una sonda endotraqueal. No se recomienda la visualización directa en una sala de exploración (con un abatelenguas y laringoscopia indirecta) ante el peligro de generar un laringoespasma inmediato y obstruir totalmente las vías respiratorias. Las radiografías laterales de cuello y datos de pruebas de laboratorio quizá sean útiles en el diagnóstico, pero pueden retrasar la práctica de intubación muy urgente y necesaria de las vías respiratorias y hacer que se desplace a la persona o se cambie de posición en grado mayor de lo que necesita, con lo cual aumenta el riesgo de obstruir todavía más las vías mencionadas. De manera típica, las radiografías de cuello indican epiglotis edematosa y de mayor tamaño (el “signo de la huella digital”; *fig. 44-3*), junto con hipofaringe dilatada y estructuras subglóticas normales. De manera característica, por medio de los análisis de laboratorio se corrobora la presencia de leucocitosis leve o moderada, con predominio de neutrófilos. Los cultivos de sangre son positivos en una fracción importante de casos.

TRATAMIENTO EPIGLOTITIS

La permeabilidad de las vías respiratorias constituye el elemento de máxima prioridad en la epiglotitis aguda, incluso si se sospecha diagnóstico. No se recomienda la simple observación sistemática en busca



FIGURA 44-3. Epiglotitis aguda. En esta radiografía lateral de partes blandas del cuello, la flecha señala la epiglotis edematosa y agrandada ("signo de la huella digital").

de signos de obstrucción inminente de tales vías, en particular en niños. Muchos adultos han sido tratados con la sola observación, pues en ellos se percibe que la enfermedad es menos grave, pero algunos datos sugieren que tal estrategia quizá sea peligrosa y tal vez se deba utilizar sólo en adultos que aún no han manifestado disnea o estridor. Una vez que se tiene seguridad del tránsito de aire por medio de algún tubo o sonda y se han extraído muestras de sangre y tejido epiglótico para cultivo, habrá que emprender la administración de antibióticos por vía IV para combatir los microorganismos que con mayor frecuencia causan el trastorno, en particular *H. influenzae*. En años recientes ha aumentado de manera notable la frecuencia de resistencia de dicho microorganismo a la ampicilina, por lo que se recomienda utilizar una combinación de un lactámico β y un inhibidor de la lactamasa β , con una cefalosporina de segunda o tercera generación. Típicamente se administran ampicilina con sulbactam, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona y sólo se utiliza la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol en personas alérgicas a los lactámicos β . Es importante continuar la antibioticoterapia durante siete a 10 días y debe corresponder al microorganismo identificado en el cultivo. Si entre los contactos del núcleo familiar de una persona con epiglotitis por *H. influenzae* está algún niño de menos de cuatro años no vacunado, habrá que administrar a todos los miembros del círculo familiar (incluido el paciente) rifampicina con propósito profiláctico durante cuatro días para erradicar el estado de portador de *H. influenzae*.

INFECCIONES DE ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Este tipo de infecciones casi siempre corresponde a extensiones de la infección de otros sitios primarios, más a menudo dentro de la faringe o la cavidad de la boca. Muchas de las infecciones son letales, pero difíciles de detectar en etapas incipientes, en las cuales pueden ser tratadas con mayor facilidad. Tres de los espacios de mayor importancia clínica en el cuello son el submandibular (y sublingual), el faríngeo lateral (o parafaríngeo) y el retrofaríngeo. Aquéllos se comunican entre sí y con otras estructuras importantes de la cabeza, el cuello y el tórax y permiten el acceso fácil de los microorganismos patógenos a zonas que incluyen el mediastino, la vaina carotídea, la base del cráneo y las meninges. Una vez que la infección llega a dichas zonas vulnerables, las tasas de mortalidad pueden llegar a 20 a 50 por ciento.

De forma corriente, la infección de los espacios submandibular, sublingual o ambos proviene de alguna pieza dental infectada o que fue extraída recientemente. El resultado es una infección grave y letal conocida como angina de Ludwig (consúltese antes "Infecciones de la cavidad bucal"). La infección del espacio faríngeo lateral (o parafaríngeo) suele ser complicación de infecciones comunes de la cavidad bucal y zona alta de vías respiratorias, como amigdalitis, absceso periamigdalino, faringitis, mastoiditis e

infección periodontal. El espacio mencionado, que está situado muy por debajo de la pared lateral de la faringe, contiene diversas estructuras vulnerables, como la arteria carótida, la vena yugular interna, la cadena simpática cervical y los segmentos de los pares craneales IX a XII y, en su extremo distal, desemboca en el mediastino posterior. La afectación del espacio en cuestión por un padecimiento infeccioso puede causar la muerte a muy breve plazo. En la exploración se puede identificar moderado desplazamiento de amígdalas, trismo y rigidez de cuello, aunque es fácil no detectar la hinchazón de la pared faríngea lateral. El diagnóstico se puede confirmar por CT. El tratamiento consiste en mantener el libre tránsito de aire, drenaje quirúrgico de acumulaciones de líquido y administrar por lo menos durante 10 días por vía IV un antibiótico que sea activo contra estreptococos y anaerobios de la cavidad bucal (p. ej., ampicilina y sulbactam). En párrafos anteriores (véase "Infecciones de la cavidad bucal") se describió una modalidad en particular grave de la infección que afecta los componentes de la vaina carotídea (septicemia posanginosa, enfermedad de Lemierre). La infección del espacio retrofaríngeo puede ser extraordinariamente peligrosa porque transcurre por detrás de la faringe desde la base del cráneo hasta el mediastino superior. Las infecciones en dicho espacio son más habituales en niños menores de cinco años de edad, por la presencia de algunos ganglios linfáticos retrofaríngeos pequeños que muestran atrofia casi siempre a los cuatro años de edad. La infección suele ser consecuencia de extensiones de otros sitios de infección, muy a menudo faringitis aguda. Otras fuentes comprenden otitis media, amigdalitis, infecciones de piezas dentales, angina de Ludwig y extensión anterior de la osteomielitis vertebral. La infección del espacio retrofaríngeo también puede ser consecuencia de un traumatismo penetrante en la retrofaringe (p. ej., al realizar un procedimiento endoscópico). Por lo regular, las infecciones son polimicrobianas y participa una mezcla de aerobios y anaerobios; entre los agentes patógenos más comunes están estreptococos hemolíticos β del grupo A y *S. aureus*. En el pasado, una causa frecuente era *M. tuberculosis*, pero hoy en día rara vez se le detecta en Estados Unidos.

El cuadro clínico inicial del absceso retrofaríngeo suele incluir faringitis, fiebre, disfagia y dolor del cuello; el paciente suele babear por la dificultad y el dolor a la deglución. En la exploración se identifican a veces dolor de ganglios cervicales a la palpación, hinchazón del cuello y eritema y edema difusos de la retrofaringe, así como una prominencia en la pared faríngea posterior que tal vez no se identifique en la inspección sistemática. Por lo regular, se demuestra una masa en partes blandas en la radiografía lateral del cuello o en CT. Ante el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, el tratamiento debe comenzar con algún método ventilatorio, como la colocación de una sonda o cánula, seguido de una combinación de drenaje quirúrgico y administración IV de antibióticos. El tratamiento empírico inicial ha de proteger contra estreptococos, anaerobios de la boca y *S. aureus*; por lo común, son eficaces ampicilina con sulbactam, clindamicina sola o clindamicina más ceftriaxona. Las complicaciones son consecuencia casi siempre de extensión a otras áreas (p. ej., la rotura en la retrofaringe puede resultar en neumonía por broncoaspiración y empiema). El trastorno quizá también se extienda al espacio faríngeo lateral y al mediastino, con lo cual aparecería mediastinitis y pericarditis, o a grandes vasos sanguíneos vecinos. Todos los trastornos comentados se acompañan de una elevada tasa de mortalidad.

45

Manifestaciones bucales de enfermedades

Samuel C. Durso

Los internistas, como médicos generales y consultores, valoran a personas con enfermedades de las partes blandas de la boca, los dientes y la faringe. Es necesario el conocimiento del medio interior de la boca y sus estructuras peculiares para orientar en los servicios preventivos e identificar manifestaciones bucales de enfermedades locales o sistémicas (cap. 46e). Aún más, los internistas a menudo colaboran con los dentistas en la atención de personas con diversos trastornos médicos que afectan al buen estado de la cavidad bucal o que serán sometidas a procedimientos odontológicos que incrementarán el riesgo de que surjan complicaciones clínicas.

ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

La formación de los dientes comienza en la sexta semana de la vida embrionaria y continúa hasta los 17 años de edad. El desarrollo de las piezas

dentales comienza en el feto y continúa después de que hacen erupción. En circunstancias normales, a los tres años el niño tiene ya sus 20 dientes temporales (dientes de leche), que pierde paulatinamente hasta los 13 años. Hacia los seis años comienzan a salir las piezas permanentes, que son 32, y a los 14 años han hecho erupción todas, aunque a veces surgen más tarde los terceros molares (muelas del juicio).

La pieza dental que ha brotado consta de una *corona* visible cubierta de esmalte y las raíces, situadas por debajo de la línea gingival y cubiertas por un *cemento* osteoforme. La *dentina*, material más denso que el hueso y extraordinariamente sensible al dolor, comprende la mayor parte del parénquima dentario, rodea a un centro que es la *pulpa* mixomatosa y que contiene vasos y nervios. El diente está anclado firmemente al alvéolo gracias al *periodontio*, que es una estructura de apoyo que comprende las encías, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal. Este último fija firmemente el cemento al hueso alveolar. Encima del ligamento existe una franja de encía, inmediatamente debajo de la corona. Sobre la base de esta última hay un espacio de unos cuantos milímetros de encía libre (1 a 3 mm) que forma un surco superficial, en el borde situado entre la encía y la pieza dental.

Caries, enfermedades periapicales y de la pulpa, y complicaciones La caries dental por lo común comienza sin síntomas en la forma de un cuadro infeccioso y destructivo del esmalte. La biocapa orgánica de amortiguamiento (*placa*) en la superficie dental es colonizada por bacterias, en particular *Streptococcus mutans*. Si no son eliminados por cepillado o por una acción natural de la saliva y las partes blandas de la boca, los ácidos de las bacterias desmineralizan el esmalte. La caries es más frecuente en las grietas y las depresiones de las superficies oclusales. También son vulnerables las superficies junto a zonas de restauración y las raíces al descubierto, particularmente en individuos de edad avanzada. Con el paso del tiempo la caries afecta a la dentina subyacente, lo cual propicia cavitación del esmalte. La caries sin tratamiento penetrará en la pulpa dental y originará *pulpitis aguda*. En esta fase inicial en que está circunscrita la infección a la pulpa, la pieza dental se torna sensible a la percusión, al calor o al frío, pero el dolor cede inmediatamente después de que desaparece la acción del estímulo irritante. Si la infección se propaga a la pulpa, surge *pulpitis irreversible* que culminará en *necrosis* de este tejido. En la etapa final el dolor es intenso y tiene características penetrantes o pulsátiles de los dolores viscerales y empeora con la persona en decúbito. Una vez que se ha completado la necrosis de la pulpa el dolor puede ser constante o intermitente, pero se pierde la sensibilidad al frío.

El tratamiento de la caries consiste en eliminar el tejido duro reblandecido e infectado y restaurar la estructura odontológica con amalgamas de plata, ionómero transparente, mezclas o aleaciones de materiales plásticos u oro. Una vez que surge la *pulpitis irreversible* se necesita el tratamiento de los conductos o canales de las raíces y se extrae el contenido de la cámara pulpar y los conductos mencionados, seguido de limpieza profunda, aplicación de antisépticos y colocación de un material inerte. Otra posibilidad es extraer la pieza dental.

La infección de la pulpa desemboca en un *absceso periapical* que puede causar dolor con la masticación. Si la infección es leve y crónica, se forma un *granuloma periapical* o al final un *quisté periapical*; cualquiera de los dos originará en la punta de la raíz una imagen radiolúcida en las radiografías. El absceso periapical no tratado erosiona el hueso alveolar y produce osteomielitis, penetra y se propaga por las encías, lo que resulta en un *parulis* (flemón) o disecciona planos aponeuróticos profundos y produce una celulitis virulenta (angina de Ludwig) que afecta el espacio submaxilar y el piso de la boca (**cap. 201**). Los ancianos, los diabéticos y las personas que reciben glucocorticoides posiblemente sientan poco o ningún dolor o fiebre, conforme surgen estas complicaciones.

Enfermedad periodontal Esta enfermedad causa más pérdidas de piezas dentales que la caries, en particular en ancianos. A semejanza de esta última, la infección crónica de la encía y las estructuras de fijación de las piezas dentales comienza con la formación de la placa dentobacteriana. El trastorno comienza en la línea gingival. La placa y el *cálculo* (placa calcificada) se pueden evitar por medio de la higiene diaria y adecuada de la boca, que incluya limpieza profesional periódica. Si no se emprende medida alguna, surgirá inflamación crónica y ocasionará hiperemia de la sección libre de la encía y de la que tiene piezas dentales (*gingivitis*) que sangrará típicamente con el cepillado. Si la persona se desentiende totalmente del problema surgirá *periodontitis grave*, la cual profundizará el surco fisiológico y destruirá el ligamento periodontal. Alrededor de los dientes surgirán bolsas gingivales. Conforme sea destruido el periodontio (incluido el hueso de sostén) se aflojará la pieza dental. Se ha planteado la posibilidad de que la inflamación crónica, consecuencia de enfermedad periodontal por largo tiempo, sea un elemento condicionante de la coro-

nariopatía y la apoplejía. Los estudios epidemiológicos muestran vínculo moderado aunque significativo entre la inflamación mencionada y la aterogénesis, aunque no se ha corroborado su participación causal.

Las formas aguda y activa de la enfermedad periodontal aparecen con menor frecuencia que las variantes crónicas ya descritas. Sin embargo, si el hospedador está sometido a estrés o expuesto a un nuevo patógeno, puede haber enfermedad del tejido mencionado, de evolución rápida y muy destructiva. Un ejemplo virulento es la *gingivitis ulceronecrosante aguda*. El estrés, la falta de higiene bucal y el consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo. El cuadro inicial incluye la aparición repentina de inflamación de las encías, úlceras, hemorragia, necrosis gingival interdental y aliento fétido (halitosis). La *periodontitis juvenil localizada* que afecta a adolescentes es en particular destructiva y al parecer se vincula con deficiencia en la quimiotaxia de neutrófilos. La *periodontitis* que aparece en el sida se asemeja a la *gingivitis ulceronecrosante aguda* (ANUG, *acute necrotizing ulcerative gingivitis*) en algunos enfermos o a una forma más destructiva de la *periodontitis crónica* de adultos en otros casos. También puede originar un cuadro destructivo similar a la gangrena de partes blandas de la boca y el hueso que se asemeja al cuadro llamado *noma*, identificado en niños con malnutrición profunda en naciones en desarrollo.

Prevención de la caries y la infección periodontal A pesar de la menor prevalencia de caries dental y enfermedad periodontal en Estados Unidos (que ha sido producto en gran medida de la fluoración del agua y de la mejoría en los servicios odontológicos, respectivamente), las dos enfermedades siguen siendo un grave problema sanitario mundial, pero sobre todo en poblaciones particulares. El internista puede alentar la profilaxia al incluir preguntas sobre los cuidados en la higiene bucal como parte del mantenimiento de la salud. Entre las poblaciones expuestas al gran riesgo de presentar caries dental y enfermedad periodontal están las que muestran hiposalivación, xerostomía o ambos cuadros, los diabéticos, alcohólicos, consumidores de tabaco, personas con síndrome de Down y las que tienen hiperplasia gingival. Aún más, las personas que no tienen acceso a los servicios odontológicos (como consecuencia de bajo estado socioeconómico) y las que tienen una menor capacidad de cuidar de sí mismas (personas con discapacidades, residentes en asilos o individuos con demencia o discapacidad de extremidades superiores) presentarán una cifra desproporcionada. Es importante brindar orientación sobre la higiene dental regular y la limpieza profesional, el uso de pasta dental con fluoruro, tratamientos profesionales con dicha sustancia y (en el caso de pacientes con escasa destreza manual), el empleo de cepillos eléctricos, y también se orientará a las personas que atienden a otras que no son capaces de cuidar de sí mismas. Elementos como costo, el miedo hacia la atención odontológica y las diferencias en lenguaje y culturas generan barreras que impiden que algunas personas obtengan servicios odontológicos preventivos.

Enfermedades propias del desarrollo y sistémicas que afectan los dientes y el periodonto Además de los problemas estéticos, la *disoclusión* u *oclusión dental defectuosa*, que es el problema propio del desarrollo más común en la boca, interferirá en la masticación, salvo que se le corrija por medio de técnicas de ortodoncia y cirugía. La impacción de los terceros molares es frecuente y a veces presenta infección o la pieza muestra erupción en un espacio insuficiente. El prognatismo secundario a *acromegalia* también puede causar mala oclusión, al igual que las deformidades de ambos maxilares por *enfermedad ósea de Paget*. El retraso en la erupción de las piezas dentales, la micrognatia y la protrusión de la lengua son signos ocasionales de *cretinismo* e *hipopituitarismo*. La sífilis congénita causa los dientes bífidos de Hutchinson, con punta más angosta y coronas de molares finamente nodulares (en frambuesa). La *hipoplasia del esmalte* causa defectos de la corona que van desde depresiones hasta grietas profundas en las piezas temporales o permanentes. Algunas causas de estos problemas son infección intrauterina (por sífilis o rubeola), hipovitaminosis (A, C o D), trastornos del metabolismo de calcio (malabsorción, raquitismo resistente a vitamina D, hipoparatiroidismo), nacimiento prematuro, fiebre alta o algunos defectos hereditarios raros (*amelogénesis imperfecta*). Las tetraciclinas, administradas en dosis altas en los primeros ocho años de vida, pueden causar hipoplasia y manchas del esmalte. La exposición a pigmentos endógenos puede manchar los dientes en desarrollo: la *eritroblastosis fetal* (color verdoso o negro azulado); las hepatopatías congénitas (color verde o pardo amarillento) y la porfiria (color rojo o pardo que emite fluorescencia con la luz ultravioleta). Surgen *manchas jaspeadas* si en la etapa de desarrollo ingieren fluoruros en exceso. Existe desgaste del esmalte con el envejecimiento, el bruxismo o las exposiciones excesivas a ácidos (como sería en casos de reflujo gástrico crónico o bulimia). La enfermedad celiaca se acompaña de defectos inespecíficos en el esmalte en los niños, pero no en los adultos.

La pérdida total o parcial de piezas dentales, consecuencia de periodontitis, surge en casos de neutropenia cíclica, síndrome de Papillon-Lefèvre o de Chédiak-Higashi y leucemias. Por lo general, el aflojamiento focal de un diente se debe a una infección, aunque las causas más raras incluyen histiocitosis por células de Langerhans, sarcoma de Ewing, osteosarcoma o linfoma de Burkitt. La caída temprana de los dientes primarios es un signo de *hipofosfatasa*, que es una alteración poco frecuente y congénita del metabolismo.

El embarazo puede causar gingivitis y *granulomas piógenos* localizados. En la diabetes mellitus no controlada surge enfermedad periodontal grave. La *hiperplasia gingival* puede ser causada por el difenilhidantoinato, los antagonistas de los canales del calcio (como el nifedipino) y la ciclosporina, aunque el cuidado diario excelente de la boca impide o aminora su frecuencia. La *fibromatosis gingival familiar idiopática* y algunos trastornos sindrómicos causan cuadros similares. La interrupción del uso del medicamento puede revertir la variedad farmacoinducida, aunque a veces se necesita cirugía para controlar las dos entidades últimas. Surge en forma variable *eritema gingival lineal* en individuos con infección avanzada por VIH, y quizá represente deficiencia inmunitaria y disminución en la actividad de los polimorfonucleares. El edema difuso o focal de las encías puede ser un signo de leucemia mielomonocítica aguda (AML, *acute myelomonocytic leukemia*) temprana o tardía y también de otros trastornos linfoproliferativos. Un signo raro aunque patognomónico de la granulomatosis de Wegener es la gingivitis granulosa rojo-violácea (*encías en fresa*).

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

Infecciones Casi todas las enfermedades de la mucosa bucal son causadas por microorganismos (**cuadro 45-1**).

Lesiones pigmentadas Véase el **cuadro 45-2**.

Enfermedades dermatológicas Véanse los cuadros 45-1 a 45-3 y los **capítulos 70 a 74**.

Enfermedades de la lengua Véase el **cuadro 45-4**.

Enfermedad por VIH y sida Véanse los cuadros 45-1, 45-2, 45-3 y **45-5; capítulo 226**, y la **figura 218-3**.

Úlceras Las úlceras constituyen algunas de las lesiones más frecuentes de la mucosa de la boca. Tienen múltiples causas, pero el hospedador y el perfil de las lesiones, que incluyen la presencia de signos sistémicos, facilitan el diagnóstico diferencial (**cuadro 45-1**). Casi todas las úlceras agudas son dolorosas y ceden por sí solas. La mayor parte son úlceras aftosas recurrentes y la infección por herpes simple. Las úlceras aftosas persistentes y profundas pueden ser idiopáticas y surgir con la infección por VIH/sida. Las lesiones aftosas suelen ser la manifestación inicial del *síndrome de Behçet* (**cap. 387**). De apariencia similar, aunque menos dolorosas, las lesiones pueden aparecer con la artritis reactiva y a veces se forman úlceras aftosas durante las fases de *lupus eritematoso sistémico* o *discoide* (**cap. 382**). También aparecen úlceras similares a aftas en la *enfermedad de Crohn* (**cap. 351**), pero a diferencia de la variedad aftosa frecuente, su cuadro histológico incluye inflamación granulomatosa. Se ha comunicado que las aftas recurrentes en algunos individuos con *enfermedad celiaca* desaparecen cuando se retira de la dieta el gluten.

Un cuadro de interés particular lo conforman las úlceras crónicas relativamente indoloras y las placas mixtas de color blanco-rojizas (eritroplasia y leucoplasia) que persisten más de dos semanas. Hay que pensar desde el inicio en la posibilidad de carcinoma epidermoide y displasia premaligna y se debe obtener un fragmento de tejido para biopsia diagnóstica; esta percepción y este método son de importancia máxima porque los cánceres en etapa inicial son muchísimo más tratables que los que llegan a etapas tardías. Entre los sitios de alto riesgo están el labio inferior, el piso de la boca, las porciones ventral y lateral de la lengua y el conjunto de paladar blando/pilares amigdalinos. Entre los factores de riesgo del cáncer de boca en países occidentales están la exposición a la luz solar (labio inferior) y el consumo de tabaco y alcohol, e infecciones por virus de papiloma humano. En India y otros países de Asia, una causa frecuente de cáncer de boca es el tabaco sin humo mezclado con el fruto de la areca (una palmera), cal apagada y especias. Algunas causas poco frecuentes de úlceras crónicas como tuberculosis, micosis, granulomatosis y granulomas de la línea media pueden tener un aspecto similar al carcinoma. El diagnóstico preciso depende de la identificación de otras manifestaciones clínicas y toma de una biopsia de la lesión. De manera típica el chancro sifilítico no duele y puede pasar inadvertido fácilmente aunque existe de manera invariable linfadenopatía regional. La sífilis como causa se confirma por métodos bacterianos y serológicos apropiados.

Los trastornos de fragilidad de la mucosa pueden causar úlceras dolorosas de la boca, que tardan más de dos semanas en curar. Los principales trastornos adquiridos son *penfigoide de mucosa* y *penfigo vulgar*. Sus caracte-

rísticas clínicas suelen ser peculiares, pero hay que practicar toma de biopsia o estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico y para diferenciar esas dos entidades del *liquen plano* y de las reacciones a medicamentos.

Enfermedades hematológicas y nutricionales Existe mayor posibilidad de que los internistas atiendan sujetos con hemopatías adquiridas y no congénitas. La hemorragia después de algún traumatismo pequeño suele cesar luego de 15 min y después de 60 min de haber sido extraída una pieza dental si se aplica presión local. Si la hemorragia que dura un tiempo mayor no proviene de una lesión ininterrumpida o de la rotura de un gran vaso, obliga a descartar una coagulopatía. Los individuos con disfunción plaquetaria o trombocitopenia, además de la hemorragia, con frecuencia presentan petequias y equimosis en la línea de vibración entre los paladares blando y duro.

Todas las formas de *leucemia*, pero en particular la *mielomonocítica aguda*, causan gingivorragia y úlceras e hiperplasia gingivales. Las úlceras de la cavidad bucal son un signo de agranulocitosis y las úlceras y la mucositis suelen ser complicaciones graves de la quimioterapia y de la radioterapia contra cánceres hematológicos y de otro tipo. El *síndrome de Plummer-Vinson* (ferropenia, estomatitis de la comisura de la boca, glositis y disfagia) aumenta el riesgo de cáncer epidermoide de la boca y de cáncer del esófago en la red hística poscricoidea. Se advierten papilas atróficas, enrojecimiento y ardor de la lengua en casos de anemia perniciosa. Las hipovitaminosis del grupo B producen muchos de los mismos síntomas comentados y también úlceras de la boca y queilosis. Ésta se observa en la deficiencia de hierro. Las consecuencias del *escorbuto* incluyen hinchazón y hemorragia de las encías; úlceras y aflojamiento de los dientes.

CAUSAS NO DENTALES DE DOLOR EN LA BOCA

La mayor parte de los casos del dolor de estructuras dentales proviene de la pulpa o los tejidos periodontales inflamados o lesionados. Muchas veces no se identifican las causas no odontológicas. En muchas situaciones es predecible la odontalgia, siendo proporcional al estímulo aplicado y puede atribuirse a un trastorno identificable (como caries o un absceso). La anestesia local elimina el dolor que proviene de estructuras dentales o periodontales, pero no el referido. El dolor mioaponeurótico referido a los músculos de la masticación es el problema extradental más frecuente. Estos músculos son sensibles al tacto y duelen con el sobreuso. Muchos pacientes presentan *bruxismo* (acto de rechinar los dientes), que es consecuencia de estrés y ansiedad. El *trastorno temporomandibular* tiene estrecha relación. Afecta a personas de ambos sexos, con mayor prevalencia en mujeres. Sus características son dolor, limitación del movimiento del maxilar inferior y chasquidos de la articulación temporomandibular. Son muchas las causas y la mala oclusión no desempeña la función principal que alguna vez se le atribuyó. La *artrosis* es una causa frecuente de dolor al masticar. Se obtiene alivio con antiinflamatorios, inactividad del maxilar inferior, consumo de alimentos blandos y aplicación de calor. La articulación temporomandibular está afectada en la mitad de sujetos con *artritis reumatoide* y suele ser un signo tardío de la enfermedad grave. El dolor preauricular bilateral, en particular por la mañana, limita el arco de movimiento.

La *neuralgia migrañosa* a veces muestra localización circunscrita a la boca. Algunos datos importantes para su identificación son los episodios de dolor y remisión de la molestia sin causa identificable y persistencia del dolor a pesar del uso de anestésicos locales. La *neuralgia del trigémino* o *tic doloroso* puede abarcar de manera parcial o total las ramas maxilar inferior o superior del trigémino y producir dolor en una pieza dental o algunas de ellas. El dolor puede aparecer de manera espontánea o desencadenarse al tocar el labio o la encía, cepillarse los dientes o masticar. La *neuralgia del glosofaríngeo* causa síntomas neuropáticos agudos similares en la distribución del IX par craneal. La deglución, el estornudo, la tos o la presión en el trago auricular desencadenan dolor que es percibido en la base de la lengua, la faringe y el paladar blando y puede irradiarse a la articulación temporomandibular. La inflamación (*neuritis*) de las ramas maxilares superior e inferior del trigémino (p. ej., en la sinusitis maxilar, el neuroma y el infiltrado leucémico) se diferencia de la odontalgia corriente por la característica neuropática de la molestia. A veces, después de la extracción de una pieza dental, surge *dolor fantasma*. Surgen dolor e hiperalgesia retroauricular y en el lado mismo de la cara, en un día o más antes de que aparezca debilidad facial, y constituye uno de los primeros síntomas de la *parálisis de Bell*. En forma semejante, antes de que surjan las lesiones visibles del herpes zóster que afectan al VII par (*síndrome de Ramsey-Hunt*) o el trigémino, aparecen síntomas similares a los descritos; cada uno de estos trastornos puede causar *neuralgia posherpética* como secuela. La *isquemia coronaria* puede originar dolor exclusivamente en la cara y el maxilar inferior y, a semejanza de la angina de pecho típica, puede reaparecer si se aumenta la demanda o se impone mayor

CUADRO 45-1 Lesiones vesiculosas, ampollosas o ulceradas de la mucosa de la boca

Afección	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Enfermedades virales			
Gingivostomatitis herpética aguda primaria (por virus de herpes simple tipo 1, y a veces tipo 2)	Mucosa de labios y boca (mucosa vestibular, gingival y lingual)	Vesículas labiales que se rompen y encostran y vesículas intrabucales que muestran úlceras con rapidez; causan gran dolor; gingivitis aguda, fiebre, malestar general, halitosis y linfadenopatía cervical; afectan a lactantes, niños y adultos jóvenes	Cura en forma espontánea en 10 a 14 días. Salvo que se infecten en forma secundaria, las lesiones que duran más de tres semanas no son causadas por infección primaria por virus de herpes simple
Herpes labial recurrente	Unión mucocutánea de los labios; piel peribucal	Grupos de vesículas que después de mostrar erupción coalescen para romperse y encostrarse; duelen al tacto o con el contacto con alimentos muy condimentados	Dura en promedio una semana, pero el cuadro puede ser duradero si se infecta en forma secundaria. Si la lesión es grave los antivirales tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación
Herpes intrabucal simple recurrente	Paladar blando y encía	Vesículas pequeñas sobre epitelio queratinizado que se rompen y coalescen; dolorosas	Cura en forma espontánea en una semana, aproximadamente. Si el herpes es intenso, los antivirales tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación
Varicela (virus de varicela-zóster)	Encía y mucosa de la boca	Las lesiones en la piel se acompañan a veces de vesículas pequeñas en la mucosa de la boca, que se rompen para formar úlceras superficiales. Pueden coalescer hasta formar grandes lesiones ampollasas que se ulceran; la mucosa puede mostrar eritema generalizado	Las lesiones curan en forma espontánea en dos semanas
Herpes zóster (reactivación del virus de varicela-zóster)	Carrillos, lengua, encía o paladar blando	Erupciones vesiculares unilaterales y úlceras con un perfil lineal que siguen la distribución sensitiva del nervio trigémino o de alguna de sus ramas	Curación gradual sin dejar cicatrices, salvo que haya infección secundaria; es frecuente la neuralgia posherpética; el aciclovir, el fanciclovir o el valaciclovir por vía oral acortan el tiempo de curación y disminuyen la neuralgia posherpética
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Mucosa de la boca	Fatiga, faringitis, malestar general, fiebre y linfadenopatía cervical; por lo común algunos días antes de la linfadenopatía surgen innumerables úlceras pequeñas, aparecen puntos hemorrágicos en la encía y múltiples petequias en la unión del paladar blando y duro	Las lesiones en la boca desaparecen en la convalecencia; no está indicado tratamiento, salvo el uso de glucocorticoides si la tumefacción de las amígdalas pone en peligro la ventilación
Herpangina (virus coxsackie A; posiblemente también virus coxsackie B y echo)	Mucosa de la boca, faringe, lengua	Fiebre, faringitis y vesículas bucofaríngeas, todas de inicio inmediato, por lo común en niños menores de cuatro años en los meses cálidos (verano); congestión faríngea difusa y vesículas (1 a 2 mm) de color blanco grisáceo rodeadas de aréola roja; las vesículas se agrandan y ulceran	Periodo de incubación de dos a nueve días; hay fiebre durante uno a cuatro días; la recuperación se produce en forma satisfactoria
Enfermedad de mano, pie y boca (el más común es el virus coxsackie A16)	Mucosa de la boca, faringe, palmas y plantas	Fiebre, malestar general, cefalea con vesículas bucofaríngeas que se tornan en úlceras dolorosas y superficiales; cuadro muy infeccioso que por lo común afecta a niños menores de 10 años	Periodo de incubación de dos a 18 días; las lesiones curan en forma espontánea en dos a cuatro semanas
Infección primaria por VIH	Encías, paladar blando y faringe	Gingivitis aguda y úlceras bucofaríngeas que se acompañan de un cuadro febril similar a la mononucleosis y que incluye linfadenopatía	El cuadro anterior es seguido por seroconversión de VIH, infección asintomática por VIH, y al final enfermedad por dicho virus
Enfermedades por bacterias u hongos			
Gingivitis ulceronecrosante aguda ("boca de trinchera", infección de Vincent)	Encías	Dolor y hemorragia de la encía, caracterizada por necrosis y úlceras de las papilas gingivales y los márgenes y además linfadenopatía y fetidez del aliento	Con el desbridamiento y lavado a base de agua oxigenada diluida (1:3) se obtiene alivio en 24 h; se pueden usar antibióticos en trastornos extraordinariamente agudos; el trastorno puede reaparecer
Sífilis prenatal (congénita)	Paladar blando, maxilar inferior, lengua y dientes	Afectación gomosa del paladar, maxilar inferior y huesos de la cara, incisivos de Hutchinson, molares en mora, glositis, placas mucosas y grietas en los ángulos de la boca	Deformidades de piezas dentales permanentes (irreversibles)
Sífilis primaria (chancro)	Lesión en el punto de entrada del microorganismo; puede aparecer en labios, lengua o zona amigdalina	Pápulas pequeñas que pronto se transforman en una gran úlcera indolora con borde endurecido; linfadenopatía unilateral; el chancro y los ganglios linfáticos contienen espiroquetas; entre la 3a. y la 4a. semanas se tornan positivas las pruebas serológicas	Curación del chancro en uno a dos meses, seguido de sífilis secundaria en seis a ocho semanas
Sífilis secundaria	La mucosa de la boca es afectada a menudo con placas mucosas que surgen predominantemente en el paladar blando y también en comisuras de la boca	Lesiones maculopapulosas de la mucosa bucal de 5 a 10 mm de diámetro con una úlcera central cubierta por una membrana grisácea. En las superficies mucosas de diversas zonas hay erupciones y también en la piel, acompañadas de fiebre, malestar general y faringitis	Las lesiones pueden persistir desde semanas hasta un año
Sífilis terciaria	Paladar blando y lengua	Infiltración gomosa del paladar y la lengua seguida de úlceras y fibrosis; la atrofia de las papilas de la lengua causa la glositis y la lengua lisa características	Las gomas pueden destruir el paladar y perforarlo por completo
Gonorrea	Las lesiones pueden aparecer en la boca en el sitio de inoculación o en forma secundaria por propagación hematogena desde el foco primario	La mayor parte de las infecciones faríngeas son asintomáticas; pueden producir ardor o prurito; la bucofaringe y las amígdalas pueden ulcerarse y mostrar eritema; la saliva es viscosa y fétida	Más difícil de erradicar que la infección urogenital, aunque la faringitis por lo común muestra resolución con los antimicrobianos apropiados
Tuberculosis	Lengua, área amigdalina, paladar blando	Surge una úlcera indolora y única, irregular de 1 a 5 cm cubierta de un exudado persistente; tiene un borde firme socavado	Es frecuente la autoinoculación a partir de la infección pulmonar; las lesiones muestran resolución con los antimicrobianos apropiados

(Continúa)

CUADRO 45-1 Lesiones vesiculosas, ampollas o ulceradas de la mucosa de la boca (Continuación)

Afección	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Actinomicosis cervicofacial	Edema en regiones de la cara, cuello y piso de la boca	La infección puede vincularse con la extracción de una pieza dental, fractura del maxilar inferior o salida de un molar; en su forma aguda se asemeja a un absceso piógeno agudo, pero contiene "gránulos de azufre" amarillentos, micelios grampositivos y sus hifas	En forma típica, las zonas edematosas son duras y aumentan de tamaño de manera indolora; surgen múltiples abscesos con fistulas húmedas; la penicilina es el fármaco de primera línea y por lo regular se necesita cirugía
Histoplasmosis	Cualquier área de la boca, en particular la lengua, las encías o el paladar	Lesiones nodulares, verrugosas o granulomatosas. Las úlceras están endurecidas y dolorosas; por lo común la vía de propagación es hematogena o el foco inicial está en pulmones, pero puede ser primaria	Se necesitan antimicóticos de acción sistémica
Candidosis ^a			
Enfermedades de la piel			
Penfigoide de membranas mucosas	De manera típica origina eritema gingival intenso y úlceras; puede afectar a otras zonas de la cavidad bucal, el esófago y la vagina	Vesículas o ampollas dolorosas, blancas grisáceas, colapsadas, que abarcan todo el epitelio, con una zona eritematosa periférica; las lesiones gingivales se descaman y dejan una zona ulcerada	Evolución prolongada con remisiones y exacerbaciones; la afección de sitios diferentes se produce de modo lento; los glucocorticoides temporalmente calman los síntomas, pero no controlan la enfermedad
Eritemas multiformes menor y mayor (síndrome de Stevens-Johnson)	Predominantemente la mucosa de la boca y la piel de manos y pies	Ampollas intrabucuales rotas rodeadas de una zona inflamatoria; los labios pueden mostrar costras hemorrágicas; es patognomónica la lesión cutánea en "diana"; la persona puede mostrar signos profundos de toxicidad	Inicio muy rápido; cuadro que suele ser idiopático, pero puede vincularse con algún elemento desencadenante como una reacción medicamentosa; el trastorno puede durar tres a seis semanas; en caso de eritema multiforme mayor, la mortalidad va de 5 a 15% si no se trata
Pénfigo vulgar	Mucosa de la boca y piel; sitios de traumatismo mecánico (paladar blando/duro, frenillo, mucosa del vestíbulo de labios y boca)	Por lo común (>70%) el cuadro inicial incluye lesiones de la boca; hay ampollas frágiles y rotas y zonas ulceradas en la cavidad bucal; afecta principalmente a adultos mayores y ancianos	Con la aparición repetitiva de ampollas, los efectos tóxicos pueden culminar en caquexia, infección y muerte en 24 meses; suele ser controlable con glucocorticoides orales
Liquen plano	Mucosa de la boca y piel	Estrías blancas en la boca; nódulos violáceos en la piel en los sitios de fricción; ocasionalmente causa úlceras de la mucosa bucal y gingivitis erosiva	Las estrías blanquecinas solas por lo común son asintomáticas; suele ser difícil tratar las lesiones erosivas, pero pueden mejorar con glucocorticoides
Otros trastornos			
Úlceras aftosas recurrentes	Por lo común sobre la mucosa no queratinizada de la boca (mucosa vestibular y labial, piso de la boca, paladar blando, porción lateral y ventral de la lengua)	Úlceras únicas o en grupos, dolorosas, con un borde eritematoso; las lesiones pueden tener 1 a 2 mm de diámetro en brotes (herpetiformes), 1 a 5 mm (menor) o 5 a 15 mm (mayor)	Las lesiones curan en cuestión de 1-2 semanas pero pueden reaparecer cada mes o varias veces al año; la barrera protectora con benzocaína y glucocorticoides tópicos alivia los síntomas; a veces se necesita en casos graves glucocorticoides sistémicos
Síndrome de Behçet	Mucosa de la boca, ojos, genitales, intestino y SNC	Múltiples úlceras aftosas en la boca; cambios oculares inflamatorios, lesiones ulceradas en los genitales; enteropatía inflamatoria y afección del SNC	Las lesiones de la boca son la primera manifestación del síndrome; persiste durante varias semanas y al curar no deja cicatrices
Úlceras traumáticas	Cualquier sitio de la mucosa de la boca; las prótesis suelen causar úlceras en el vestíbulo	Lesiones localizadas, circunscritas y ulceradas con borde rojo; son producidas por la mordedura accidental de la mucosa, penetración por un cuerpo extraño o irritación crónica por una prótesis dental	Las lesiones por lo común curan en siete a 10 días una vez que se elimina el elemento irritante, salvo que se sobreinfecten
Carcinoma de células escamosas	Cualquier zona de la boca, muy a menudo labio inferior, lengua y piso de la boca	Úlceras rojas, blanquecinas o con ambas características con bordes endurecidos o elevados; retraso de la curación y el dolor no notable en las lesiones incipientes	Invade y destruye tejidos subyacentes y a menudo envía metástasis a ganglios linfáticos regionales
Leucemia mieloide aguda (por lo común monocítica)	Encías	Edema y úlceras superficiales de las encías, seguidas de hiperplasia con necrosis extensa y hemorragia; en otras zonas pueden surgir úlceras profundas en la mucosa, complicadas por infección secundaria	Por lo regular mejora con el tratamiento sistémico de la leucemia; a veces se necesita radioterapia local
Linfoma	Encías, lengua, paladar y zona amigdalina	Área elevada y ulcerada que puede proliferar rápidamente y así asumir el aspecto de inflamación traumática	El linfoma es letal sin tratamiento; puede ser la indicación de una infección oculta por VIH
Quemaduras por sustancias químicas o calor	Cualquier zona de la boca	Zona esfacelada blanca por contacto con agentes corrosivos (como ácido acetilsalicílico o queso fundido) que se aplican en forma local; si se elimina la zona esfacelada queda una superficie cruenta y dolorosa	La lesión cura en cuestión de semanas si no muestra infección secundaria

^a Véase cuadro 45-3.**Abreviaturas:** SNC, sistema nervioso central; EM, eritema multiforme; HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela-zóster.

trabajo al miocardio. El dolor sordo en algunos molares o premolares superiores puede señalar la presencia de *sinusitis maxilar superior*.

La *arteritis de células gigantes* se caracteriza por generar odontalgia, pero también puede causar dolor facial o faringitis sin cefalea. Es relativamente común la claudicación de músculos de la masticación y la lengua durante la masticación o el habla. El infarto lingual es poco común. Los individuos con tiroiditis subaguda suelen sentir dolor referido a la cara o el maxilar inferior antes de que se advierta la hipersensibilidad tiroidea y el hipertiroidismo transitorio.

El "síndrome de ardor lingual" (*glosodinia*) surge sin que existan causas identificables (p. ej., hipovitaminosis B₁₂, deficiencia de hierro, diabetes mellitus, infección leve por *Candida*, sensibilidad a alimentos o xerostomía sutil) y afecta de manera predominante a posmenopáusicas. El origen puede ser neuropático. Algunos de los enfermos se benefician con la administración de clonazepam, ácido lipoico alfa y una terapia conductual cognitiva.

Algunos casos relacionados con inhibidores de la ACE remitieron cuando se suspendió el fármaco.

CUADRO 45-2 Lesiones pigmentadas de la mucosa de la boca

Afección	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Mácula melanótica de la boca	Cualquier zona de la boca	Mácula parda o negra circunscrita o localizada difusa	Persiste indefinidamente; no crece
Pigmentación difusa por melanina	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación difusa, que va de pálida a parda-oscuro; puede ser fisiológica (racial) o por tabaquismo	Persiste indefinidamente
Nevos	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación parda a oscura circunscrita y localizada	Persiste indefinidamente
Melanoma maligno	Cualquier zona de la boca	El melanoma puede ser plano y difuso, indoloro, pardo o negro y sobresalir o ser nodular	Se expande e invade en fecha temprana; las metástasis ocasionan la muerte
Enfermedad de Addison	Cualquier zona de la boca pero predomina en la mucosa vestibular	Zonas o manchas de hiperpigmentación negra azulosa a parda oscura que surgen en los comienzos de la enfermedad, acompañadas de hiperpigmentación difusa de la piel; otros síntomas de insuficiencia suprarrenal	Trastorno controlado por corticoterapia de reposición
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cualquier zona de la boca	Manchas pardas-oscuro, en labios, mucosa vestibular, con distribución característica del pigmento alrededor de labios, nariz y ojos y en las manos; poliposis intestinal concomitante	Las lesiones hiperpigmentadas de la boca persisten indefinidamente; los pólipos gastrointestinales pueden malignizarse
Ingestión de fármacos (neurolepticos, anticonceptivos orales, minociclina, zidovudina, derivados de quinina)	Cualquier zona de la boca	Zonas de hiperpigmentación pardas, negras o grises	Desaparece poco a poco después de que se interrumpe el uso del fármaco
Tatuaje con amalgama	Encías y mucosa alveolar	Zonas hiperpigmentadas pequeñas y oscuras azules, vinculadas con partículas de amalgama "injertadas" en tejidos blandos; se manifiestan en las radiografías en la forma de partículas radiopacas	Persiste indefinidamente
Pigmentación por metales pesados (bismuto, mercurio, plomo)	Borde gingival	Línea hiperpigmentada fina azul-negruzca en el borde gingival; rara vez se manifiesta excepto en niños expuestos a pinturas a base de plomo	Denota absorción sistémica; no es importante en la salud de la boca
Lengua negra vellosa	Dorso de la lengua	Alargamiento de papilas filiformes de la lengua que se tiñen con el café, el té, el tabaco o bacterias pigmentadas	Mejora en una a dos semanas con el cepillado suave de la lengua o (si provino de proliferación excesiva de bacterias) la interrupción del uso del antibiótico
Manchas de Fordyce	Mucosa vestibular y labial	Abundantes manchas amarillentas pequeñas por debajo de la superficie mucosa; no causa síntomas; es causada por hiperplasia de glándulas sebáceas	Benignas; persiste sin cambio manifiesto
Sarcoma de Kaposi	Habitualmente afecta al paladar, pero puede afectar cualquier otro sitio	Placas rojas y azules de tamaño y forma variables; a menudo se agrandan, se tornan nodulares y pueden ulcerarse	Por lo común denota infección por VIH o linfoma no Hodgkin; rara vez es letal, pero a veces necesita tratamiento por comodidad o estética
Quistes de retención mucosa	Mucosa vestibular y labial	Quiste lleno de líquido claro azulado por moco extravasado de una glándula salival menor lesionada	Cuadro benigno; no duelen, sólo si sufren traumatismo; se extirpan quirúrgicamente

CUADRO 45-3 Lesiones blancas de la mucosa de la boca

Afección	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Liquen plano	Mucosa vestibular, lengua, encía y labios; piel	Estrías, placas blancas, áreas enrojecidas, úlceras de la boca; pápulas violáceas en la piel; el cuadro puede ser asintomático, doloroso o molesto; las reacciones liquenoides a fármacos pueden tener aspecto similar	Duradera, mejora con corticosteroides tópicos
Nevo esponjoso plano	Mucosa de la boca, vagina y mucosa anal	Engrosamiento blanquecino e indoloro del epitelio; comienza en la fase de adolescencia/comienzo de la vida adulta; de tipo familiar	Benigna y permanente
Leucoplasia del fumador y lesiones de tabaco sin humo	Cualquier área de la mucosa de la boca, y a veces depende del sitio del contacto con el tabaco	Zona o mancha blanca que puede adquirir una consistencia firme, áspera o roja, con grietas o úlceras; puede causar dolor sordo y espontáneo, aunque por lo común no duele	Pueden mostrar resolución si el sujeto abandona su hábito; en 2% de los casos las lesiones terminan por mostrar carcinoma epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Eritroplasia con manchas blancas o sin ellas	Piso de la boca común en varones; en mujeres lengua y mucosa vestibular	Placa rojiza aterciopelada que a veces está entremezclada con placas blancas o zonas rojas lisas	Gran riesgo de cáncer epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Candidosis	Cualquier zona de la boca	<i>Tipo pseudomembranoso</i> ("algodoncillo"), zonas blancas cremosas similares a cuajo, debajo de las cuales queda una superficie cruenta y sangrante si se le raspa. Aparecen en lactantes enfermos, ancianos debilitados que reciben glucocorticoides o antibióticos de amplio espectro, en dosis grandes, o en individuos con síndrome de inmunodeficiencia humana <i>Tipo eritematoso</i> : zonas aplanadas, enrojecidas y a veces con dolor en algunos grupos de pacientes <i>Leucoplasia por Candida</i> : engrosamiento blanco del epitelio que no se puede eliminar por <i>Candida</i>	Mejora adecuadamente con antimicóticos y con corrección de causas predisponentes, en la medida de lo posible
		<i>Queilitis del ángulo de la boca</i> : grietas dolorosas en la comisura de la boca	La evolución es igual que en el tipo pseudomembranoso
Leucoplasia vellosa	Mitad externa de la lengua y rara vez en otros sitios de la mucosa bucal	Zonas blanquecinas que van desde pequeñas y planas a acentuación extensa de los pliegues verticales; aparece en portadores de VIH en todos los grupos de riesgo de sida	Mejora con el tratamiento prolongado con antimicóticos
Verrugas (virus del papiloma)	Cualquier punto de la piel y mucosa de la boca	Lesiones papilares únicas o múltiples con superficies queratinizadas gruesas y blancas que contienen muchas zonas puntiformes sobresalientes; lesiones en coliflor cubiertas de mucosa de color normal, múltiples excrescencias pálidas o rosas (hiperplasia epitelial focal)	Mejora con antimicóticos por vía tópica
			Causada por virus de Epstein-Barr; mejora con dosis altas de aciclovir, pero reaparece; rara vez causa molestias salvo que haya infección secundaria por <i>Candida</i>
			Las lesiones crecen con rapidez y se diseminan; hay que pensar en carcinoma epidermoide y descartar tal posibilidad con la biopsia; se realiza ablación con láser; puede mostrar regresión en sujetos infectados con VIH si reciben antirretrovirales

CUADRO 45-4 Alteraciones de la lengua

Tipo de cambio	Manifestaciones clínicas
Tamaño o forma	
Macroglosia	Agrandamiento de la lengua que puede ser parte de un síndrome que se observa en trastornos del desarrollo como los síndromes de Down, de Simpson-Golabi-Behmel o de Beckwith-Wiedemann; puede depender de un tumor (hemangioma o linfangioma), enfermedades metabólicas (p. ej., amiloidosis primaria) y perturbaciones endocrinas (como la acromegalia o cretinismo)
Lengua con grietas ("escrotal")	La superficie del dorso y los lados de la lengua están cubiertos de grietas indoloras, superficiales y profundas en las cuales se pueden reunir restos hísticos e irritarse
Glositis romboides mediana	Anomalia congénita con una zona ovoide "desnuda" en la parte posterior media de la lengua; puede depender de candidosis y mejorar con antimicóticos
Color	
Lengua "geográfica" (glositis migratoria benigna)	Cuadro inflamatorio asintomático de la lengua con pérdida rápida y nueva proliferación de las papilas filiformes, y con ello se tiene un aspecto de zonas vivas rojas que "se desplazan" en la superficie
Lengua vellosa	Alargamiento de papilas filiformes en la superficie dorsal interna porque no se descama normalmente la capa de queratina de las papilas; el color negro pardo puede provenir de la tinción con tabaco, alimentos, o microorganismos cromógenos
"Lengua en fresa" y "frambuesa"	Aspecto de la lengua durante la escarlatina por la hipertrofia de papilas puntiformes y por cambios en las filiformes
Lengua "lisa"	La atrofia puede vincularse con xerostomía, anemia perniciosa, anemia ferropénica, pelagra o sífilis; también acompañarse de una sensación de ardor y dolor; puede ser expresión de candidosis eritematosa que mejora con antimicóticos

CUADRO 45-5 Lesiones en la boca vinculadas por infección con VIH

Morfología de la lesión	Causas
Pápulas, nódulos y placas	Candidosis (hiperplásica y pseudomembranosa) ^a Condiloma acuminado (infección por virus de papiloma humano) Carcinoma epidermoide (en etapas preinvasiva e invasiva) Linfoma no-Hodgkin ^a Leucoplasia vellosa ^a
Úlceras	Úlceras aftosas recurrentes ^a Queilitis del ángulo de la boca Carcinoma epidermoide Gingivitis ulcerada necrosante aguda ^a Periodontitis ulcerada necrosante ^a Estomatitis ulcerada necrosante Linfoma no-Hodgkin ^a Infección por virus (herpes simple o zóster, citomegalovirus) Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> o <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Micosis (histoplasmosis, criptococosis, candidosis, geotricosis, aspergilosis) Infección bacteriana (por <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Reacciones a fármacos (úlceras únicas o múltiples)
Lesiones pigmentadas	Sarcoma de Kaposi ^a Angiomatosis bacilar (lesiones de piel y vísceras más frecuentes que las de la boca) Hiperpigmentación por zidovudina (piel, uñas y a veces mucosa de la boca) Enfermedad de Addison
Lesiones diversas	Eritema gingival lineal ^a

^a Importante asociación con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.**ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

La saliva es esencial para la salud bucal. El hecho de no contar con ella culminará en la aparición de caries dental, enfermedad periodontal y dificultades para el uso de prótesis dentales, masticación y habla. Sus principales componentes, agua y mucina, sirven como solvente limpiador y líquido lubricante. Además, contiene factores antimicrobianos (p. ej., lisozimas, lactoperoxidasa, IgA secretora). También posee el factor de crecimiento epidérmico, minerales y sistemas de neutralización. Las principales glándulas salivales secretan saliva de manera intermitente en respuesta a la estimulación del sistema autónomo que es más intensa durante una comida que en otras circunstancias. Se advierte secreción continua de moco por parte de cientos de glándulas menores que están en los labios y los carrillos. En consecuencia, se perturba la función bucal cuando disminuye la producción de saliva. Se percibe boca seca (*xerostomía*) cuando el flujo de saliva disminuye a la mitad. Las causas más comunes son fármacos, en particular aquellos con propiedades anticolinérgicas, aunque también influyen los bloqueadores alfa y beta, antagonistas de los conductos del calcio y diuréticos. Otras causas incluyen síndrome de Sjögren, parotiditis crónica, obstrucción del conducto salival, diabetes mellitus, VIH/sida y radioterapia que incluya a las glándulas salivales en el campo (enfermedad de Hodgkin o cáncer de cabeza y cuello). El tratamiento comprende eliminar o limitar el uso de fármacos xerógenos, cuidados odontológicos preventivos y suplementos de líquidos por vía oral o sustitutivos de saliva. Los caramelos o el chicle sin azúcar pueden estimular la secreción de saliva si la disfunción es leve. Si subsisten suficientes cantidades de tejido exocrino se puede mejorar la secreción de saliva con pilocarpina o cevimelina. Los sustitutos de saliva comercializados o los geles de ese tipo alivian la sequedad, pero hay que complementarlos con aplicaciones de fluoruro para evitar la caries.

El cuadro inicial de la *sialolitiasis* consiste en edema doloroso, pero en algunos casos es sólo el edema o el dolor. Las medidas conservadoras consisten en calor local, masaje e hidratación. Es posible expulsar los cálculos pequeños si se estimula la secreción de saliva con pastillas de menta o gotas de jugo de limón. Si se sospecha infección bacteriana se requiere antibioterapia. En los adultos, la *parotiditis bacteriana aguda* casi siempre es unilateral y afecta con mayor frecuencia a pacientes en el periodo posoperatorio, deshidratados y debilitados. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas resistentes a la meticilina), y bacterias anaerobias. La sialoadenitis bacteriana crónica es consecuencia de la disminución en la secreción de saliva y de una infección bacteriana repetitiva. Si la infección bacteriana no mejora con antibioterapia, habrá que ampliar el diagnóstico diferencial para incluir neoplasias benignas y malignas, trastornos linfoproliferativos, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis, linfadenitis, actinomycosis y granulomatosis. Hay agrandamiento de ambas parótidas sin dolor en caso de diabetes mellitus, cirrosis, bulimia, infección por VIH/sida y fármacos (como yoduros o propiltiouracilo).

De las neoplasias de glándulas salivales 66% corresponden al *adenoma pleomórfico*. La parótida es la principal glándula salival afectada y el cuadro inicial es de una masa firme de crecimiento lento. Aunque se trata de un tumor benigno, la tumoración reaparece si no se extirpa por completo. Las neoplasias como los carcinomas mucoepidermoides, el adenocarcinoma tienen un crecimiento muy rápido, según su estadio anatómopatológico. Pueden ulcerarse e invadir nervios y producir entumecimiento y parálisis de la cara. La resección quirúrgica es el tratamiento principal. La radioterapia (sobre todo con haces de neutrones) se usa cuando la intervención quirúrgica no es factible y después de la resección de ciertos tipos histológicos con alto riesgo de recurrencia. Los tumores malignos de las glándulas salivales conllevan una tasa de supervivencia cercana a 68% a cinco años.

ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DE PACIENTES CON PROBLEMAS MÉDICOS COMPLEJOS

En este tipo de sujetos, la atención odontológica habitual (extracciones, eliminación de sarro y limpieza, restauración y maniobras de endodoncia) es bastante segura. Los motivos más frecuentes de preocupación por atención odontológica en personas con un problema médico, son el temor de hemorragia excesiva en pacientes que reciben anticoagulantes; infección de válvulas cardíacas y prótesis por la siembra hematogena de flora bucal y por complicaciones cardiovasculares que son consecuencia del uso de vasopresores junto con anestésicos locales durante el tratamiento odontológico. La experiencia confirma que son pocos los riesgos de cualesquiera de las complicaciones mencionadas.

La persona a quien se extrae una pieza dental o que es sometida a intervenciones en alvéolos o encías rara vez presenta hemorragia incoercible siempre y cuando las dosis de warfarina se encuentren dentro de los límites terapéuticos recomendados para evitar trombosis venosa, fibrilación

auricular o el buen funcionamiento de una válvula mecánica en el corazón. Sin embargo, con concentraciones subterapéuticas de anticoagulantes se han señalado casos de complicaciones embólicas y muerte. La anticoagulación terapéutica debe iniciarse antes del procedimiento planificado y se debe continuar durante el mismo. También es posible continuar sin problemas la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (como 81 a 325 mg). Para pacientes que toman ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios (p. ej., clopidogrel), la decisión de continuar el segundo fármaco antiplaquetario debe basarse en la consideración individual de los riesgos de trombosis y hemorragia.

Los pacientes con riesgo de endocarditis (cap. 155) deben mantener una higiene bucal óptima que incluya uso de hilo dental, además de limpiezas profesionales regulares. En la actualidad, las directrices recomiendan que los antibióticos profilácticos deben limitarse a los pacientes con riesgo alto de endocarditis bacteriana que se someten a procedimientos dentales y bucales que implican manipulación considerable del tejido gingival o periapical, o penetración de la mucosa bucal. En caso de hemorragia inesperada, los antibióticos administrados en las 2 h siguientes al procedimiento brindan profilaxia eficaz.

Sin duda, la siembra bacteriana de tipo hematógeno proveniente de una infección en la boca originará infección tardía de prótesis articulares y obligará a extraer el tejido infectado (drenaje, extracción y preparación de conductos de raíces) y usar la antibiotioterapia apropiada. Sin embargo, no hay pruebas de que aparezca infección tardía de prótesis articulares después de los procedimientos odontológicos habituales. Por esto, no se recomienda la profilaxia con antibióticos antes de procedimientos odontológicos en sujetos con clavos, tornillos o placas ortopédicas. Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como precaución en los siguientes dos años de la colocación de una prótesis articular y en sujetos con prótesis de ese tipo que tienen artropatías inflamatorias, inmunodepresión, diabetes mellitus tipo 1, infección previa en una prótesis articular, hemofilia o desnutrición.

Suele haber duda y preocupación en cuanto al uso de vasoconstrictores en personas con hipertensión y cardiopatías. Los vasoconstrictores aumentan la profundidad y la duración de la anestesia local y así permiten disminuir la dosis del anestésico y sus efectos adversos. Si se evita la inyección intravascular, es posible administrar inocuamente lidocaína al 2%, con adrenalina al 1:100 000 (limitado a un total de 0.036 mg de adrenalina) en personas con hipertensión controlada y cardiopatía coronaria estable, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva. Hay que tener precaución en personas que reciben antidepressivos tricíclicos y bloqueadores β no selectivos, porque tales fármacos pueden potenciar el efecto de la adrenalina.

Es importante diferir cualquier tratamiento odontológico como mínimo un mes o de preferencia seis meses después de un infarto del miocardio. Después de ese lapso, el riesgo de un nuevo infarto es menor, siempre y cuando el individuo se encuentre estable médicamente (ritmo estable, angina estable y sin insuficiencia cardíaca). En personas que han sufrido un ataque apoplético los procedimientos odontológicos planificados deben diferirse hasta seis meses. En ambas situaciones, la disminución eficaz del estrés obliga a que sean adecuadas las medidas analgésicas. Para ello se requiere la dosis mínima del vasoconstrictor a fin de obtener hemostasia y anestesia local adecuadas.

La administración de bisfosfonatos puede acompañarse de *osteonecrosis* del maxilar inferior. Sin embargo, el riesgo con el uso de estos fármacos es muy bajo. Muchos de los pacientes afectados han recibido dosis altas de aminobisfosfonatos contra el mieloma múltiple o metástasis de cáncer mamario y también se han sometido a extracción de piezas dentales o cirugía odontológica. Las lesiones intrabucales tienen el aspecto de hueso duro amarillo-blanquecino al descubierto, sea el maxilar inferior o el superior. No son fiables los métodos de detección sistemática para identificar el riesgo de osteonecrosis.

Los individuos que están a punto de recibir aminobisfosfonatos también deben someterse a medidas preventivas en la boca que aminoren el peligro de infección y la necesidad de futura cirugía dentoalveolar.

HALITOSIS

La halitosis normalmente proviene de la cavidad bucal o de las vías nasales. El mal olor proviene de compuestos sulfurados volátiles que surgen de la descomposición bacteriana de alimentos y restos celulares. Entre las causas comunes están la enfermedad periodontal, la caries y las formas agudas de gingivitis, prótesis con ajuste deficiente, abscesos de la cavidad bucal y recubrimiento de la lengua. El tratamiento incluye corregir la higiene defectuosa, tratar la infección y cepillar la lengua. La xerostomía produce y exacerba la halitosis. En algunos casos el mal aliento proviene de bolsas llenas de restos hísticos en las criptas amigdalinas, divertículo esofágico, estasis de esófago (como se observa en casos de acalasia y estenosis), sinusitis y absceso pul-

monar. Algunas enfermedades sistémicas causan olores característicos: insuficiencia renal (olor a amoníaco), insuficiencia hepática (a pescado) y cetoacidosis (olor frutal). La gastritis por *Helicobacter pylori* también puede acompañarse de aliento a amoníaco. Si el paciente acude por primera vez por el problema del mal aliento (halitosis) pero no se detecta fetidez alguna, cabe considerar la posibilidad de pseudohalitosis o halitofobia.

SENECTUD Y SALUD DE LA BOCA

La caída de piezas dentales y las odontopatías no son consecuencias normales del envejecimiento, pero la salud de la boca es afectada por un grupo muy complejo de cambios estructurales y funcionales que son propios del envejecimiento. Los cambios sutiles en la estructura de dientes (como disminución del espacio y el volumen pulpare; esclerosis de túbulos de dentina y alteración de proporciones entre el contenido vascular de la pulpa y los nervios) culminan en la eliminación o disminución de la sensibilidad al dolor y una disminución de las capacidades reparadoras de los dientes. Además, la sustitución grasa de los acinos salivales propia de la senectud puede aminorar la reserva fisiológica y con ello agravar el riesgo de hiposalorrea. En ancianos sanos existe mínima disminución del flujo de salida, si la hay.

La falta de higiene de la boca suele ser consecuencia de mala salud, o de la pérdida de la destreza manual y la flexibilidad de extremidades superiores. Hay situaciones particularmente frecuentes en ancianos débiles o residentes en casas de asilo y hay que destacar que la limpieza regular de la boca y la atención dental aminoran la incidencia de neumonía y trastornos bucales, así como el riesgo de mortalidad de tal población. Otros riesgos de caries dental incluyen exposición escasa al fluoruro durante toda la vida. Sin cuidados asiduos la caries puede avanzar demasiado y aun así no generará síntomas. En consecuencia, es posible que se destruya una gran parte de la pieza (o toda ella) antes de que la persona se percate del proceso.

La enfermedad periodontal, causa principal de desprendimiento de dientes o su pérdida, se manifiesta por la disminución de la altura del hueso alveolar. Más de 90% de la población estadounidense tiene algún grado de enfermedad periodontal cuando cumple 50 años. Los adultos sanos que no han tenido pérdida alveolar significativa en el sexto decenio de la vida no experimentan típicamente empeoramiento notable con la vejez.

La pérdida de toda la dentadura en la vejez avanzada, a pesar de ser menos frecuente que en decenios pasados, aún afecta a ~50% de la población estadounidense de 85 o más años de vida. Hay modificación impresionante del habla, la masticación y los contornos de la cara. La ausencia de piezas dentales también puede empeorar la apnea obstructiva del sueño, en particular en personas sin síntomas durante el uso de prótesis. Las prótesis completas pueden mejorar la articulación del habla y restaurar los contornos faciales modificados. No es tan segura la restauración de la masticación y quienes esperan que las prótesis mejoren la función masticatoria suelen quedar desalentados. La acomodación a las prótesis necesitan de un lapso de ajuste. El dolor es resultado de la fricción y de lesiones traumáticas producidas por dentaduras flojas. La mala adaptación y el desaseo de la boca propiciarán surgimiento de candidosis. Dicha micosis puede ser asintomática o dolorosa y su presencia la sugiere el tejido liso o granuloso eritematoso que circunscribe una zona cubierta por el dispositivo. Las personas con prótesis dentales y ninguna pieza natural, necesitan en forma regular (anual) revisiones de estomatólogos profesionales.

46e Atlas de manifestaciones de enfermedades en la boca

Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La salud de la cavidad bucal está vinculada con cuadros como enfermedades cardiovasculares, diabetes y otros trastornos sistémicos. Por dicha razón, parte fundamental de la exploración física es la revisión de la cavidad de la boca en busca de signos de enfermedad. El capítulo presente incluye innumerables fotografías clínicas notables que ilustran gran parte de los cuadros expuestos en el el capítulo 45, manifestaciones de enfermedades en la boca. Están representadas todas las entidades que afectan los dientes, los tejidos periodontales y la mucosa de la cavidad bucal.

SECCIÓN 5

ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

47e

Disnea

Richard M. Schwartzstein

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

DISNEA

La *American Thoracic Society* define a la *disnea* como la “vivencia subjetiva de dificultad para respirar, que incluye sensaciones cualitativamente diferentes de intensidad variable. Tal experiencia es producto de interacciones entre factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales diversos y puede inducir respuestas secundarias de tipo fisiológico y conductual”. La disnea, que constituye un síntoma, debe diferenciarse de los signos de incremento en el trabajo para respirar.

48

Tos y hemoptisis

Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta

TOS

La tos desempeña una función protectora esencial en las vías respiratorias y los pulmones de los seres humanos. Sin el reflejo tusígeno eficaz todos estaríamos en peligro de retener secreciones de las vías mencionadas y material aspirado, lo cual predispondría a infección, atelectasia y un cuadro de disfunción respiratoria. En el otro extremo, la tos excesiva es agotadora y entre sus complicaciones a veces están emesis, síncope, dolor muscular o fracturas de costillas, y agrava en ocasiones hernias abdominales o inguinales e incontinencia urinaria. La tos a menudo es un indicio de la existencia de una enfermedad de vías respiratorias. En muchos casos es una manifestación esperada y aceptada de enfermedad, como ocurriría durante una infección aguda de dichas vías. Sin embargo, la tos persistente, sin que existan otros síntomas de tipo respiratorio, suele ser la causa por la que los pacientes soliciten atención médica.

MECANISMO DE LA TOS

La tos espontánea es desencadenada por la estimulación de las terminaciones sensitivas que, en opinión de los expertos, son predominantemente los receptores y las fibras C, de adaptación rápida. El reflejo tusígeno puede ser iniciado por estímulos químicos (como la capsaicina) y mecánicos (p. ej., partículas en el aire contaminado). En los receptores y las fibras C de adaptación rápida se identifica un canal catiónico llamado receptor vanilloide de tipo 1, y es precisamente el que corresponde a la capsaicina, y su expresión se intensifica en personas con tos crónica. Las terminaciones aferentes están distribuidas abundantemente en la faringe, la laringe y las vías respiratorias y llegan a nivel de los bronquiolos terminales e incluso al parénquima pulmonar. También se les identifica a veces en la rama auricular del nervio neumogástrico, llamada nervio de Arnold (meato auditivo externo) y en el esófago. Los estímulos sensitivos cursan por el neumogástrico y los nervios laríngeos superiores hasta la región del tallo encefálico en el núcleo y el fascículo solitario, identificado de manera imprecisa como “centro de la tos”. El reflejo de la tos comprende una serie perfectamente concertada de acciones musculares involuntarias, y también la posibilidad de recibir impulsos de vías corticales. Las cuerdas vocales se acercan en la línea media, con lo cual hay oclusión transitoria de la zona alta de las vías respiratorias. Los músculos de la espiración se contraen, y generan tensiones intratorácicas positivas incluso de 300 mmHg. Al ceder repentinamente la contracción laríngea se generan flujos espiratorios rápi-

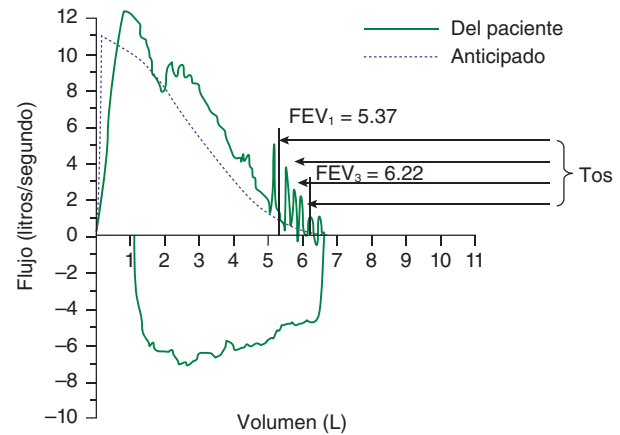


FIGURA 48-1. Curva de flujo-volumen con picos de flujo espiratorio grande que se logra con la tos. FEV₁, volumen respiratorio forzado en 1 s.

dos que rebasan la franja “periférica” normal de flujo espiratorio máximo que aparece en la curva de flujo-volumen (fig. 48-1). La contracción de músculo bronquial de fibra lisa, junto con la compresión dinámica de las vías respiratorias, angosta el diámetro de ellas y lleva al máximo la velocidad de espiración. La energía cinética disponible para desalojar el moco desde el interior de las paredes de las vías mencionadas es directamente proporcional al cuadrado de la velocidad del flujo espiratorio. La inspiración profunda que antecede a la tos lleva a nivel óptimo la función de los músculos espiratorios; una serie de toses repetitivas con volúmenes pulmonares cada vez menores desplaza el punto de velocidad espiratoria máxima poco a poco a la periferia pulmonar.

TOS DEFICIENTE

La tos débil o ineficaz aminora la capacidad de eliminar las infecciones de la zona baja de las vías respiratorias, con lo cual surge una predisposición a otras más graves y sus secuelas. En la lista de causas de tos deficiente (cuadro 48-1) algunas de las primeras son debilidad, parálisis o dolor de los músculos de la espiración (abdominales e intercostales). La potencia de la tos por lo común se valora en forma cualitativa; cabe utilizar como un índice indirecto de tal potencia, el flujo o la tensión espiratorios máximos. Se han creado dispositivos y técnicas de auxilio para mejorar la potencia de la tos que van desde los dispositivos más sencillos (apoyar los músculos del abdomen con una almohada muy ajustada para disminuir el dolor posoperatorio mientras se tose), hasta los complejos (aparato mecánico para facilitar la tos, que utiliza una mascarilla facial o una sonda traqueal, que aplica un ciclo de presión positiva, seguida rápidamente de presión negativa). Es posible que la tos no expulse secreciones a pesar de que no se pierda la capacidad de generar velocidades espiratorias normales, y ello se debe a anomalías en las secreciones de vías respiratorias (como bronquiectasia por fibrosis quística), o anomalías estructurales de las vías en cuestión (como traqueomalacia con colapso espiratorio durante la tos).

TOS SINTOMÁTICA

La tos propia de bronquitis crónica en personas que por largo tiempo han fumado cigarrillos rara vez las hace solicitar orientación del médico. Dura

CUADRO 48-1 Causas de tos deficiente

Disminución de la potencia de músculos de la espiración
Disminución de la potencia de músculos de la inspiración
Deformidades de la pared del tórax
Cierre incompleto de la glotis o existencia de traqueostomía
Traqueomalacia
Secreciones anormales de vías respiratorias
Depresión respiratoria central (anestesia, sedación o coma)

sólo segundos o minutos, produce esputo mucoso de aspecto benigno y no causa incomodidad. La tos puede surgir en el marco de otros síntomas de vías respiratorias que en conjunto orientan hacia un diagnóstico, como el caso en la que se acompaña de sibilancias, disnea o sensación de opresión retroesternal después de la exposición a un gato u otras fuentes de alérgenos que sugieren asma. Sin embargo, en ocasiones la tos es la manifestación predominante o única de la enfermedad y puede durar y ser lo suficiente intensa para que el enfermo solicite ayuda. La duración de la tos constituye un dato que orienta a su origen. La tos aguda que dura menos de tres semanas proviene más bien de una infección de vías respiratorias, broncoaspiración o la inhalación de sustancias químicas o humos nocivos. La tos subaguda (que dura tres a ocho semanas) suele ser secuela de una traqueobronquitis, como en el caso de la tos ferina o el llamado “síndrome tusígeno posviral”. La tos crónica, que dura más de ocho semanas, puede provenir de muy diversas enfermedades cardiopulmonares, incluidas las de origen inflamatorio, infeccioso, neoplásico y cardiovascular. Si los datos de la valoración inicial, con la exploración física y las radiografías de tórax, son normales, entre las causas más frecuentes de tos crónica están el asma con variante de tos, reflujo gastroesofágico, drenaje nasofaríngeo y fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin converting enzyme*]).

VALORACIÓN INICIAL DE LA TOS CRÓNICA

Detalles como sus características sonoras, el momento en que aparece en el día y su perfil, pocas veces aportan pistas útiles respecto a su origen. Independientemente de su causa, suele empeorar cuando el sujeto en primer lugar está en decúbito durante la noche, cuando habla o con la hiperpnea del ejercicio; suele mejorar con el sueño. Una excepción puede ser la tos que ocurre con ciertas exposiciones a alérgenos o con el ejercicio con aire frío, como en el asma. Entre los puntos útiles por preguntar en la anamnesis están las circunstancias que rodean al comienzo de la tos; los elementos que la mejoran o empeoran y si genera o no esputo.

En la exploración física se buscan manifestaciones que orientan hacia la presencia de enfermedad cardiopulmonar que incluyen signos como sibilancias o estertores en la exploración de tórax. También se pueden obtener pistas causales si se revisan los conductos auditivos y la membrana del tímpano (irritación de dicha membrana que culmine en la estimulación del nervio de Arnold), las vías nasales (en busca de rinitis) y las uñas (en busca de hipocratismo digital). La tos puede ser una manifestación de enfermedad de índole general como sarcoidosis o vasculitis, y por esa razón asume igual importancia la exploración general minuciosa.

Prácticamente en todos los casos la valoración de la tos crónica justifica la realización de una radiografía de tórax. Es larga la lista de enfermedades que originan tos persistente sin que causen otros síntomas y sin anomalías detectables en la exploración física. Incluye enfermedades graves como sarcoidosis o enfermedad de Hodgkin en adultos jóvenes, cáncer pulmonar en pacientes de edad avanzada y tuberculosis pulmonar (en todo el mundo). Una radiografía de tórax anormal es indicación para valoración dirigida a explicar el origen de la tos. En la persona con tos crónica productiva se justifica el estudio del esputo expectorado. El de aspecto purulento debe ser enviado para práctica del cultivo sistemático en busca de bacterias, y en algunas circunstancias el cultivo de micobacterias. La citología del esputo mucoso puede ser útil en busca de cánceres y para diferenciar entre la bronquitis neutrófila y la eosinófila. La expectoración de sangre, es decir, rasgos de ella, sangre mezclada con secreciones de vías respiratorias o sangre pura, justifica emprender una estrategia especial para la valoración y el tratamiento, como se expondrá adelante.

TOS CRÓNICA CON IMAGEN RADIOGRÁFICA NORMAL

A menudo se afirma que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el drenaje posnasal, el reflujo gastroesofágico y el asma, factores solos o en combinación, constituyen los elementos de origen en más de 90% de pacientes con tos crónica y que tienen una radiografía de tórax normal o que no aporta datos útiles. Sin embargo, la experiencia clínica no torna creíble tal afirmación y si la persona trata de seguir estrictamente este concepto, no se preocupará por buscar otras explicaciones, tanto por clínicos como por investigadores. La tos inducida por inhibidores de la ACE ocurre en 5 a 30% de los pacientes que reciben estos fármacos, en un efecto que no depende de la dosis. La ACE metaboliza a la bradicinina y a otras taquicininas, como la sustancia P. El mecanismo de la tos relacionada con inhibidores de la ACE puede incluir la sensibilización de las terminales nerviosas sensitivas, por la acumulación de bradicinina. En apoyo de esta hipótesis, los polimorfismos en el gen del receptor de neurocinina-2 se asocian con tos inducida por inhibidores de la ACE. Cualquier paciente

con tos crónica inexplicada que reciba inhibidores de la ACE debe tener un periodo de interrupción del fármaco, sin importar el momento de inicio de la tos con respecto al inicio del tratamiento con inhibidores de la ACE. En la mayor parte de los casos, se cuenta con una alternativa segura; los antagonistas de los receptores de angiotensina no causan tos. La incapacidad para observar disminución de ella después de un mes de haber interrumpido el fármaco es un apoyo fuerte contra esta causa. El drenaje posnasal de cualquier origen puede causar tos como reacción a la estimulación de receptores sensitivos de la vía de reflejo de la tos en la hipofaringe o broncoaspiración de secreciones en la tráquea. Entre los datos que orientan hacia tal causa están síntomas de goteo posnasal, despejar frecuentemente la faringe y los estornudos y la rinorrea. Al explorar las vías nasales con espéculo el médico puede advertir exceso de secreciones mucosas o purulentas; inflamación y edema de la mucosa nasal, pólipos nasales o ambas entidades juntas; además, es posible visualizar secreciones o una imagen en empedrado de la mucosa a lo largo de la pared faríngea posterior. Por desgracia, no hay forma en la cual se pueda cuantificar el drenaje posnasal. En muchos casos todo lo que queda es depender de un juicio cualitativo con base en la información subjetiva aportada por el paciente; tal valoración debe ser atemperada por el hecho de que muchas personas que tienen drenaje posnasal crónico no presentan tos.

La vinculación del reflujo gastroesofágico con la tos crónica impone problemas similares. Se piensa que el reflujo de contenido gástrico en la zona inferior del esófago pudiera desencadenar tos por vías reflejas, iniciadas en la mucosa esofágica. El reflujo a nivel de la faringe con broncoaspiración del contenido gástrico causa una bronquitis química y posible neumonitis que pueden despertar tos días después de ocurrido el episodio de aspiración. El ardor retroesternal después del consumo de alimentos o con el decúbito, eructos frecuentes, ronquera y dolor faríngeo, son manifestaciones que pueden orientar hacia la presencia de reflujo gastroesofágico. No obstante, es posible que este último trastorno genere síntomas mínimos o no los produzca. La inflamación de la glotis puede ser un signo que oriente hacia la presencia de reflujo repetitivo a nivel de la faringe, pero es un signo inespecífico. La cuantificación de la frecuencia y nivel del reflujo requiere procedimientos con penetración corporal para medir directamente el pH esofágico (ya sea mediante la colocación de un catéter nasofaríngeo con transductores para la medición del pH en el esófago por 24 h o bien la colocación endoscópica de una cápsula radiotransmisora en el esófago). No hay consenso respecto a la interpretación precisa de resultados de pruebas que permitirían vincular el reflujo con la tos como mecanismo causal. Una vez más, asignar la causa de la tos a reflujo gastroesofágico debe ser sopesado con la observación de que muchas personas con reflujo crónico (como suele ocurrir durante el embarazo) no presentan tos crónica.

La tos sola como manifestación de asma es frecuente en niños, pero no en adultos. La de tipo asmático sin que existan sibilancias, disnea y sensación opresiva del tórax ha sido conocida como “asma con variante de tos”. El antecedente que sugiere asma con variante de tos vincula el comienzo de esta última con los elementos que típicamente desencadenan el asma, y la resolución de la tos para interrumpir la exposición. Por medio de estudios objetivos se puede corroborar el diagnóstico de asma (obstrucción al flujo aéreo, detectada en la espirometría, que varía con el paso del tiempo o muestra reversión en respuesta a un broncodilatador) o descartarlo con certidumbre (respuesta negativa a la prueba de provocación bronquial como la que se hace con metacolina). En un paciente capaz de realizar mediciones fidedignas cabe recurrir a la monitorización (medición seriada) del flujo máximo espiratorio en el hogar, como un método rentable para reforzar o descartar el diagnóstico de asma.

La bronquitis eosinófila crónica causa tos por largo tiempo, con signos normales en las radiografías de tórax; se caracteriza por eosinófilos en el esputo, en un número mayor de 3%, sin obstrucción del flujo respiratorio o hiperreactividad bronquial y se trata adecuadamente con glucocorticoides inhalados.

El tratamiento de la tos crónica en un sujeto con signos normales de las radiografías simples de tórax suele ser empírico y se orienta a la causa o las causas más probables de la tos como lo sugieran los datos de anamnesis, exploración física y tal vez pruebas de función pulmonar. Las medidas para tratar el drenaje posnasal dependen del supuesto origen (infección, alergia o rinitis vasomotora) y pueden abarcar antihistamínicos sistémicos; antibióticos, lavado con solución salina en vías nasales y aplicación de corticosteroides, antihistamínicos o anticolinérgicos por nebulización por medio de bombas nasales. Los antiácidos, los antagonistas del receptor histamínico de tipo 2 (H₂) y los inhibidores de bomba de protones se utilizan para neutralizar o disminuir la producción de ácido gástrico en la enfermedad por reflujo gastroesofágico; cambios en la alimentación, elevación de la cabece-

ra y la mitad superior del lecho durante el sueño y fármacos para mejorar el vaciamiento gástrico son medidas terapéuticas adicionales. El asma con variante de tos típicamente mejora con la inhalación de glucocorticoides o el uso intermitente de broncodilatadores agonistas beta también inhalados.

En las personas que no mejoran con el tratamiento de las causas frecuentes de la tos o en otros individuos en quienes se descartaron las causas por métodos diagnósticos apropiados, será necesario realizar tomografía computarizada de tórax. Entre las enfermedades que causan tos y que tal vez no se identifiquen en las radiografías de tórax están el tumor carcinóide, la enfermedad pulmonar intersticial en sus comienzos, la bronquiectasia y la infección pulmonar por micobacterias atípicas. Por otra parte, los individuos con tos crónica en quienes se corrobora la normalidad de los datos de exploración del tórax, de función pulmonar, oxigenación e imágenes de tomografía computarizada del tórax, es posible emprender la tranquilización verbal y señalar al paciente que no tiene alteraciones pulmonares graves.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA TOS

La *tos idiopática crónica* es muy frecuente para pesar de todos. Por lo regular se le percibe como una molestia o hipersensibilidad en la zona faríngea; afecta con mayor frecuencia a mujeres y de manera típica es “seca” o, en el mejor de los casos, genera pequeñas cantidades de esputo mucoso (productiva). Puede ser agotadora, interferir en las labores diarias y causar apuros sociales. Después de descartar alteraciones cardiopulmonares primarias graves, conviene intentar suprimirla. En este sentido los más eficaces son los antitusígenos narcóticos como la codeína o la hidrocodona que, en opinión de expertos, actúan en el “centro de la tos” en el tallo encefálico. La tendencia de los antitusígenos narcóticos a originar somnolencia y estreñimiento y la capacidad que tienen de generar dependencia y adicción los vuelve poco atractivos para uso por largo tiempo. El *dextrometorfán* es un antitusígeno de acción central que se adquiere sin receta y que tiene menos efectos adversos, aunque es menos eficaz que los antitusígenos narcóticos. Dextrometorfán según se piensa, tiene un sitio diferente de acción que los antitusígenos mencionados y puede combinarse con ellos si es necesario. Se cree que el *benzonatato* inhibe la actividad de nervios sensitivos en la vía refleja de la tos. Por lo regular no tiene efectos adversos, pero es variable e impredecible su eficacia para suprimir la tos. En series de casos se han reportado beneficios del uso de *gabapentina* o *amitriptilina* para la tos crónica idiopática. Se necesitan urgentemente nuevos antitusígenos sin las limitaciones de los actuales. Están en fase de exploración las estrategias que incluyen obtención de antagonistas del receptor de neurocinina, antagonistas del receptor vanilloide de tipo 1, y nuevos agonistas de receptores opioides y similares a ellos.

HEMOPTISIS

La *hemoptisis* es la expectoración de sangre de las vías respiratorias. Puede provenir de cualquier zona de ellas, desde los alvéolos hasta la glotis. Sin embargo, es importante diferenciar la que es causada por *epistaxia* (la hemorragia que surge en la nasofaringe) y la *hematemesis* (la que nace de la zona alta de vías digestivas). La hemoptisis varía desde el esputo manchado de sangre, hasta la expulsión de enormes volúmenes de sangre roja viva, que puede amenazar la vida. En casi todos los enfermos, la hemoptisis de cualquier magnitud puede originar ansiedad y por lo regular obliga al paciente a solicitar la valoración del médico.

No se cuenta con datos epidemiológicos precisos, pero la hemoptisis proviene más frecuentemente de la infección de las vías respiratorias de calibre mediano. En Estados Unidos el cuadro en cuestión por lo regular depende de bronquitis viral o bacteriana. La hemoptisis puede surgir en el marco de la bronquitis aguda o durante la exacerbación de la bronquitis crónica. A nivel mundial la causa más común de la hemoptisis es la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que probablemente proviene de la elevada prevalencia de tuberculosis y su predilección por formar cavidades. Las causas mencionadas son las más comunes, pero hay una lista amplia de entidades en el diagnóstico diferencial de la hemoptisis y conviene una estrategia escalonada para valorar el síntoma en cuestión.

ETIOLOGÍA

Un mecanismo para identificar el origen de la hemoptisis es la valoración sistemática en busca de posibles sitios de hemorragia desde los alvéolos hasta la boca. La hemorragia difusa en el espacio alveolar, conocida a menudo como *hemorragia alveolar difusa* (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*) puede tener a la hemoptisis como signo inicial. Las causas de DAH se dividen en inflamatorias y no inflamatorias. Las primeras dependen de inflamación de vasos finos/capilaritis, presente en diversas enfermedades, que incluyen la granulomatosis con poliangitis (enfermedad de Wegener) y la

poliangitis microscópica. En forma similar, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) se manifiestan a veces en la forma de capilaritis pulmonar. Los anticuerpos contra la membrana basal alveolar tal como se identifica en la enfermedad de Goodpasture, pueden causar hemorragia alveolar. En el comienzo del lapso que sigue al trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplant*) también puede surgir una forma de DAH inflamatoria por la cual puede resultar catastrófica y letal. No se conoce en detalle el proceso fisiopatológico exacto de tal situación, pero debe sospecharse DAH en individuos que de manera repentina comenzaron a mostrar disnea e hipoxemia en los primeros 100 días después del trasplante.

Puede presentarse hemorragia alveolar por lesión directa por inhalación, lo que incluye lesión térmica por exposición al fuego, inhalación de sustancias ilegales (p. ej., cocaína) e inhalación de productos químicos tóxicos. Si por cualquier proceso se irritan los alvéolos, los individuos con trombocitopenia, coagulopatía o consumo de antiplaquetarios o anticoagulantes estarán expuestos a un mayor peligro de presentar hemoptisis.

Es muy común que la hemorragia en la hemoptisis surja en las vías respiratorias de calibre pequeño o mediano. La irritación y la lesión de la mucosa bronquial pueden causar la pérdida de cantidades muy pequeñas de sangre. La hemoptisis de mayor magnitud también se observa a causa de la proximidad de la arteria y la vena bronquiales con las vías respiratorias, y transcurren juntas en una disposición conocida a menudo como el *paquete broncovascular*. En las vías respiratorias más finas dichos vasos están cerca del espacio aéreo y, en consecuencia, grados menores de inflamación o lesión pueden romper tales vasos y ellos vaciar su contenido a las vías mencionadas. A pesar de que la hemorragia alveolar proviene de los capilares que son parte de la circulación pulmonar de baja presión, por lo común la hemorragia de origen bronquial proviene de las arterias bronquiales, sometidas a la misma tensión que la arterial y, en consecuencia, predisuestas a sangrar con mayor intensidad.

Cualquier infección de las vías respiratorias puede ocasionar hemoptisis, aunque muy a menudo la bronquitis aguda es causada por infección viral. En personas con el antecedente de bronquitis crónica, la infección bacteriana sobreañadida por microorganismos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* también puede causar hemoptisis. Los sujetos con bronquiectasia, que es la dilatación permanente y la irregularidad en las vías respiratorias, están predispuestos particularmente a presentar hemoptisis, por las anormalidades anatómicas que hacen que las arterias bronquiales estén más cerca de la superficie mucosa. Un cuadro inicial frecuente de personas con fibrosis quística avanzada, que es la prototípica enfermedad pulmonar bronquiectásica, es la hemoptisis, que en ocasiones puede ser mortal.

Las neumonías de cualquier tipo originan hemoptisis. Una causa muy frecuente de ella a nivel mundial es la infección tuberculosa, que puede originar bronquiectasia o neumonía cavitaria. Los pacientes pueden acudir con tos crónica productiva de esputo con estrías sanguinolentas o con hemorragia más profusa. El *aneurisma de Rasmussen* (dilatación de la arteria pulmonar en una cavidad formada por una infección tuberculosa previa) permanece como una fuente de hemoptisis masiva, que pone en riesgo la vida, en los países en vías de desarrollo. La neumonía de origen comunitario y los abscesos pulmonares también pueden causar hemorragia. Una vez más, si la infección origina cavidades, existe una mayor posibilidad de pérdida sanguínea por erosión al interior de los vasos. Existe mayor probabilidad de que las infecciones por *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos (como *Klebsiella pneumoniae*) causen infecciones necrosantes de los pulmones, y por tal razón más a menudo se manifiestan por hemoptisis.

La paragonimosis pulmonar (la infección por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*), a pesar de que es muy poco frecuente en Estados Unidos, suele manifestarse inicialmente por fiebre, tos y hemoptisis. Constituye un problema de salud pública en el Sudeste Asiático y en China y suele confundirse con la tuberculosis activa porque sus cuadros clínicos son similares. Debe sospecharse paragonimosis en individuos que han inmigrado recientemente de regiones endémicas, que tengan hemoptisis recurrente o de nueva aparición. Además, se ha reportado paragonimosis pulmonar en Estados Unidos como consecuencia de la ingestión de langosta o de crustáceos pequeños.

Otras causas de irritación de las vías respiratorias que culmina en hemoptisis incluyen la inhalación de sustancias tóxicas, daño por calor, traumatismo directo por aspiración de las vías mencionadas (en particular en personas intubadas). Es importante pensar en todas estas causas, con arreglo a los datos de la anamnesis y las exposiciones de cada paciente.

Quizá la causa más temida de hemoptisis es el carcinoma pulmonar broncogénico, aunque la hemoptisis es el síntoma de presentación en sólo



10% de los pacientes. Existe mayor posibilidad de que los cánceres que aparecen en la zona proximal de las vías respiratorias causen hemoptisis, aunque puede ocasionarla cualquier neoplasia del tórax. El carcinoma de células escamosas y el microcítico tienen en el comienzo una situación más central y mayor volumen, y más a menudo originan la hemoptisis. Los cánceres pueden manifestarse por expulsión de gran volumen de sangre, y la hemoptisis puede ser mortal por erosión de los vasos del hilio. La hemoptisis llega a ser la manifestación inicial en tumores carcinoides que aparecen casi exclusivamente en la forma de lesiones endobronquiales con mucosa frágil.

Además de los cánceres que nacen en los pulmones, las metástasis que llegan al parénquima pulmonar también pueden causar hemorragia. Los que más a menudo envían metástasis a los pulmones son los cánceres de células renales, de mama, colon, testículo y tiroideas, y también el melanoma. No constituyen una forma frecuente de que se manifieste inicialmente la enfermedad metastásica, pero la presencia de múltiples nódulos pulmonares y hemoptisis debe despertar la sospecha de los orígenes recién mencionados. Por último, la enfermedad de vasos pulmonares causa hemoptisis. Más comúnmente quizá, la insuficiencia congestiva cardíaca con transmisión de mayores tensiones de aurícula izquierda, si son lo suficientemente intensas, puede culminar en rotura de los finos capilares alveolares. En tales situaciones rara vez surge la expulsión inicial de sangre de color rojo vivo, pero más a menudo hay esputo rosado y espumoso o secreciones sanguinolentas. El cuadro inicial de individuos con regurgitación mitral con chorro focal se caracteriza por infiltrados en lóbulos superiores, en las radiografías de tórax, junto con hemoptisis; según se piensa, todo ello se debe a que se intensifican en forma focal las tensiones de capilares pulmonares por el chorro de reflujo. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares fácilmente sangran. La embolia pulmonar también puede hacer que surja hemoptisis, que por lo común depende de infarto pulmonar. La hipertensión de arteria pulmonar de otras causas rara vez origina hemoptisis.

VALORACIÓN INICIAL

Como ocurre con muchos de los signos y síntomas, la etapa inicial en la valoración de la hemoptisis comprende la anamnesis y la exploración física minuciosas (fig. 48-2). Como se mencionó, el interrogatorio debe comenzar con elementos para dilucidar si la hemorragia proviene realmente de las vías respiratorias y no de nasofaringe o vías digestivas, porque tales orígenes obligan a métodos de valoración y tratamiento.

Anamnesis y exploración física Las características específicas de la hemoptisis pueden ser de utilidad para determinar la causa, por ejemplo si el material expectorado consiste de secreciones purulentas teñidas con sangre; si el esputo es espumoso y de color rosado, o bien si es sólo sangre. Debe obten-

erse información sobre el factor desencadenante específico de la hemorragia (p. ej., exposición reciente por inhalación) así como cualquier episodio previo de hemoptisis durante la anamnesis. La hemoptisis mensual en mujeres sugiere hemoptisis catamenial por endometriosis pulmonar. Además, el volumen de sangre expectorado es importante no sólo para determinar la causa, sino para valorar la urgencia de maniobras diagnósticas y terapéuticas adicionales. Los pacientes rara vez sufren hemorragia intensa por hemoptisis, pero pueden “ahogarse en su propia sangre”. La hemoptisis de grandes volúmenes, conocida como *hemoptisis masiva*, se define de manera variable como la hemoptisis de >200 a 600 mL en 24 h. Debe considerarse a la hemoptisis masiva con una urgencia médica. A todos los pacientes se les debe interrogar sobre tabaquismo actual o antiguo; esta conducta predispone a la bronquitis crónica e incrementa la posibilidad de cáncer broncogénico. Los médicos deben investigar sobre síntomas y signos que sugieran infección de vías respiratorias (lo que incluye fiebre, escalofríos y disnea), exposición reciente a sustancias inhaladas, uso reciente de sustancias ilegales y factores de riesgo para tromboembolia venosa.

Los antecedentes de cáncer o tratamiento para el mismo, enfermedades dermatológicas, enfermedades vasculares o neumopatías subyacentes (p. ej., bronquiectasias) pueden ser relevantes como causa de hemoptisis. Muchas de las causas de hemorragia alveolar difusa pueden ser parte del síndrome pulmonar-renal, razón por la cual asume gran trascendencia la investigación específica del antecedente de insuficiencia renal.

La exploración física comienza con la valoración de los signos vitales y de la saturación de oxígeno, para saber si hay pruebas de hemorragia letal. Factores como taquicardia, hipotensión y menor saturación de oxígeno obligan a una valoración más expedita de hemoptisis. Es importante orientarse de manera específica a las exploraciones de vías respiratorias y corazón, y deben incluir la revisión de las fosas nasales, auscultación de pulmones y corazón, valoración de extremidades inferiores en busca de edema simétrico o asimétrico y valoración en busca de distensión de venas yugulares. El hipocratismo digital puede sugerir neumopatías primarias como carcinoma broncogénico o bronquiectasia, que predisponen a hemoptisis. De manera similar las telangiectasias mucocutáneas deben plantear la posibilidad de que se detecte todo el espectro de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

Valoración diagnóstica En casi todos los pacientes la etapa siguiente en la valoración de la hemoptisis debe ser la práctica de una radiografía corriente de tórax. Si no se identifica en ella el origen de la hemorragia, habrá que practicar tomografía computarizada del tórax, pues con ella se obtiene una definición mejor de la bronquiectasia, el llenado alveolar, infiltrados cavitarios y masas que no se detectan en la radiografía. El personal asistencial debe pensar en la realización del protocolo CT para buscar embolia pul-

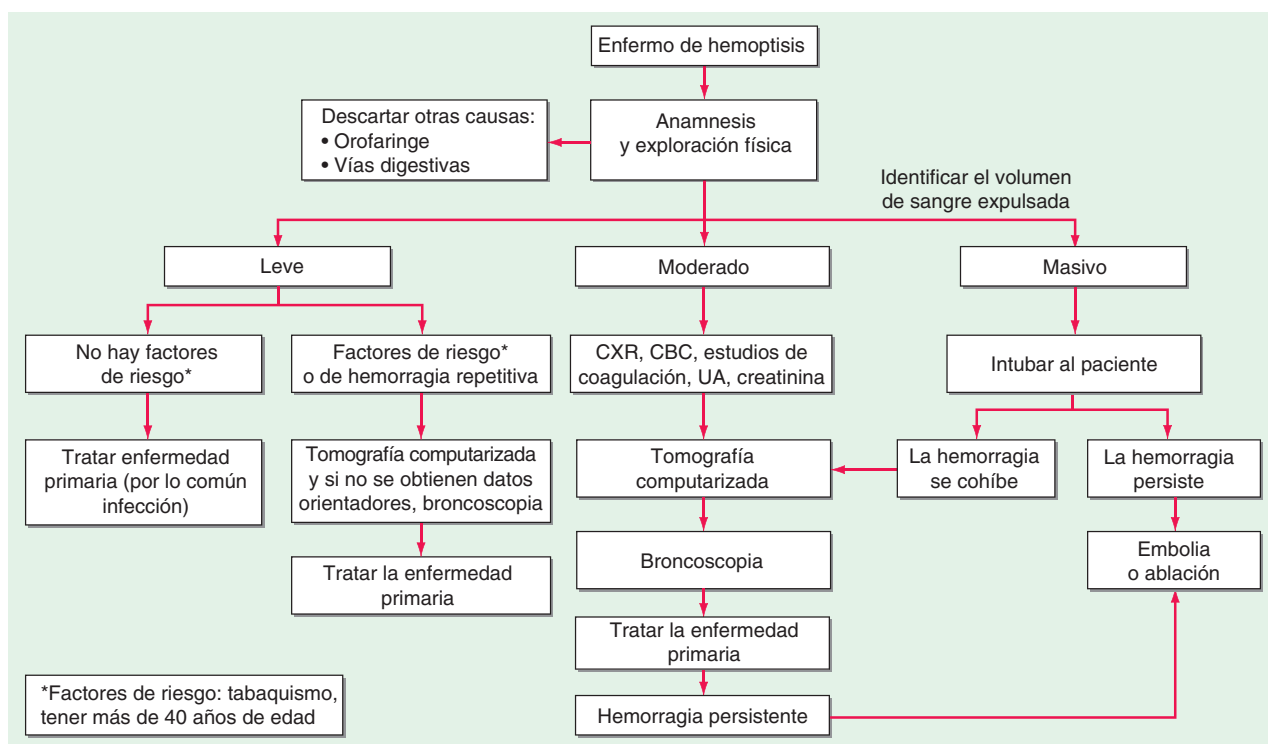


FIGURA 48-2. Algoritmo para identificar la hemoptisis. CBC, hematimetría completa; CT, tomografía computarizada; CXR, radiografías de tórax; UA, análisis de orina.

monar si los datos de anamnesis o exploración sugieren que la causa de la pérdida sanguínea es la tromboembolia venosa.

Los métodos de laboratorio deben incluir la hematimetría completa para conocer el valor hematocrito, el recuento de plaquetas y los índices de coagulación. También hay que analizar los datos de función renal y análisis de orina, ante la posibilidad de que los síndrome pulmonares-renales se manifiesten inicialmente por hemoptisis. La documentación de la insuficiencia renal aguda o la detección de eritrocitos o cilindros eritrocíticos en el análisis de orina deben incrementar la sospecha de vasculitis de pequeños vasos y en tal caso, debe considerarse la realización de estudios como anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos, anticuerpos contra la membrana basal glomerular y anticuerpos antinucleares. Si un paciente produce esputo, debe llevarse a cabo tinción de Gram y tinción para bacilos acidorresistentes, así como cultivos.

Si estos estudios no llevan el diagnóstico, debe considerarse la realización de broncoscopia. En cualquier paciente con antecedente de tabaquismo, la inspección de las vías respiratorias debe ser parte de la valoración de hemoptisis de inicio reciente, así como de lesiones endobronquiales que no puedan observarse con fiabilidad en la CT.

TRATAMIENTO HEMOPTISIS

En gran parte de los casos el tratamiento de la hemoptisis variará con su causa. Sin embargo, la expulsión de gran volumen de sangre en un cuadro que puede ser letal, obliga por lo común a intervenciones inmediatas, sea cual sea su origen. La primera medida es corroborar que existe libre tránsito en las vías ventilatorias, por medio de intubación endotraqueal y, más adelante, ventilación mecánica. Dado que la pérdida de gran volumen de sangre proviene de una lesión de vías respiratorias, es una situación óptima si se identifica el origen de la pérdida hemática por métodos de imagen de tórax o broncoscopia (con mayor frecuencia con aparato rígido y no con el flexible). Los objetivos son aislar la hemorragia a un pulmón y no permitir que los espacios aéreos del otro pulmón se llenen con sangre, lo que afectaría aún más el intercambio gaseoso. Es importante que el individuo sea colocado de manera que el pulmón sangrante quede en el plano más inferior (hacia abajo) y, de ser posible, habrá que introducir en la zona proximal de las vías respiratorias del pulmón hemorrágico sondas endotraqueales de doble calibre o un bloqueador de las vías en cuestión. Las intervenciones mencionadas por lo común exigen la colaboración de anestesiólogos, neumólogos intervencionistas o cirujanos de tórax.

Si la hemorragia no se cohibe con medidas orientadas contra la causa y con el paso del tiempo, la hemoptisis intensa que proviene de arterias bronquiales se puede tratar con la embolia angiográfica de la arteria bronquial sangrante. Tal intervención debe ser practicada sólo en los casos más graves y letales de hemoptisis, porque conlleva el riesgo de embolia involuntaria de arteria espinal y, como consecuencia, paraplejía. Las lesiones endobronquiales se tratan con diversas intervenciones dirigidas por broncoscopia que incluyen la cauterización y aplicación de láser. En situaciones extremas habrá que pensar en la extirpación quirúrgica de la región afectada del pulmón. Muchos casos de hemoptisis muestran resolución con el tratamiento de la infección o del cuadro inflamatorio o con la eliminación del estímulo patógeno.

49

Hipoxia y cianosis

Joseph Loscalzo

HIPOXIA

La función fundamental de los aparatos cardíaco y respiratorio es el suministro de oxígeno (O_2) (y sustratos) a las células y la eliminación del dióxido de carbono (CO_2) y otros productos metabólicos de ellas. La conservación adecuada de la función mencionada depende de la integridad de los aparatos cardiovascular y respiratorio, concentraciones adecuadas de eritrocitos y hemoglobina, así como del aporte de gas inspirado que contenga niveles suficientes de oxígeno.

RESPUESTAS A LA HIPOXIA

El descenso en la disponibilidad de O_2 para las células inhibe la fosforilación oxidativa y aumenta la glucólisis anaeróbica. Este cambio del metabolismo aeróbico a anaeróbico, el efecto Pasteur, mantiene la producción de 5'-trifosfato de adenosina (*adenosine 5'-triphosphate*, ATP), aunque reducida. En la hipoxia grave, cuando la producción de ATP es insuficiente para satisfacer las necesidades de energía para el equilibrio iónico y osmótico, la despolarización de la membrana celular permite la entrada descontrolada de Ca^{2+} y la activación de fosfolipasas y proteasas dependientes de Ca^{2+} . A su vez, estos fenómenos producen edema celular y, al final, la muerte.

Las adaptaciones a la hipoxia están mediadas en parte por la regulación en el aumento de los genes que codifican diversas proteínas, incluidas enzimas glucolíticas, como la cinasa de fosfoglicerato y la fosfofructocinasa, además de los transportadores de glucosa Glut-1 y Glut-2, y por los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y la eritropoyetina, que intensifica la producción de eritrocitos. El aumento inducido por la hipoxia en la expresión de estas proteínas clave está regulado por el factor de transcripción sensible a la hipoxia: factor-1 inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor-1*, HIF-1).

Durante la hipoxia, las arteriolas sistémicas se dilatan, al menos en parte, por la abertura de los conductos K_{ATP} en las células de músculo liso vascular debido al descenso en la concentración de ATP inducido por la hipoxia. En contraste, en las células del músculo liso vascular pulmonar, la inhibición de los conductos de K^+ causa despolarización, la cual a su vez activa los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje que incrementan el $[Ca^{2+}]$ citosólico e inducen la contracción de la célula muscular lisa. La constricción arterial pulmonar inducida por la hipoxia desvía la sangre de las porciones mal ventiladas hacia partes mejor oxigenadas de los pulmones; sin embargo, también aumenta la resistencia vascular pulmonar y la poscarga ventricular derecha.

Efectos en el sistema nervioso central Los cambios en el sistema nervioso central (SNC), sobre todo en los centros superiores, son consecuencias muy importantes de la hipoxia. La hipoxia aguda altera el criterio y la coordinación motora, lo cual genera un cuadro clínico parecido al de la intoxicación alcohólica aguda. La enfermedad de grandes altitudes se caracteriza por cefalea consecutiva a vasodilatación cerebral, síntomas del tubo digestivo, mareo, insomnio, fatiga o somnolencia. La constricción arterial pulmonar y a veces venosa causa fuga capilar y edema pulmonar de grandes altitudes (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) (cap. 47e), lo cual intensifica la hipoxia y favorece más la vasoconstricción. En casos inusuales se produce edema cerebral de grandes altitudes (HACE, *high-altitude cerebral edema*), que se manifiesta por cefalea intensa y papiledema y puede causar coma. Conforme la hipoxia se agrava, se afectan los centros reguladores del tallo encefálico y la muerte casi siempre ocurre por insuficiencia respiratoria.

Efectos en el aparato cardiovascular La hipoxia aguda estimula el arco reflejo de los quimiorreceptores para inducir la vasoconstricción y la vasodilatación arterial sistémica. Esos cambios agudos se acompañan de incremento transitorio de la contractilidad miocárdica, lo que se continúa con disminución de la contractilidad miocárdica con hipoxia prolongada.

CAUSAS DE HIPOXIA

Hipoxia de origen respiratorio Cuando la hipoxia surge como consecuencia de insuficiencia respiratoria, disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_{aO_2} , *partial pressure of oxygen in arterial blood*) y si la insuficiencia es persistente, la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno ($Hb-O_2$, *hemoglobina-oxygen*) (fig. 127-2) se desplaza a la derecha y a cualquier nivel de la P_{O_2} hística se liberan mayores cantidades de oxígeno. Es posible que se torne más intensa la hipoxemia arterial, es decir, la disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial (S_{aO_2} , *saturation of oxygen*) y surja también cianosis cuando la depresión de P_{aO_2} es consecuencia de una neumopatía, que aparece como efecto de la disminución en la fracción de oxígeno en el aire inspirado (F_{iO_2} , *fraction of inspired oxygen*). En esta última situación, disminuye la P_{aCO_2} como consecuencia de la hiperventilación inducida por anoxia; asimismo, la curva de disociación $Hb-O_2$ se desplaza a la izquierda y ello limita la disminución de la S_{aO_2} en cualquier nivel de la P_{aO_2} .

La causa más frecuente de hipoxia de origen respiratorio es la *desigualdad entre la ventilación y el riego*, lo cual es consecuencia del riego de alvéolos poco ventilados. La hipoxemia de tipo respiratorio puede ser causada por *hipoventilación* y se acompaña en este caso de incremento de la P_{aCO_2} (cap. 306e). Las dos modalidades de hipoxia respiratoria mencio-

nada pueden corregirse con la inspiración de oxígeno al 100% durante varios minutos. Una tercera causa es la derivación de la sangre, desde las arterias pulmonares al lecho venoso (*cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda*) al regar las zonas no ventiladas del pulmón, como ocurre en la atelectasia pulmonar o en las conexiones arteriovenosas en dicho órgano. En tal situación, la disminución de P_{aO_2} es corregible sólo de manera parcial por una F_{IO_2} de 100 por ciento.

Hipoxia de grandes altitudes Si el individuo asciende rápidamente a 3 000 m de altura, la disminución del contenido de F_{IO_2} hace que disminuya la P_{O_2} alveolar a 60 mmHg, aproximadamente, y así surge un cuadro clínico llamado *enfermedad de grandes altitudes* (véase antes en este capítulo). A altitudes superiores, la saturación arterial declina rápidamente y los síntomas se agravan; a 5 000 m, las personas no aclimatadas no muestran funciones normales.

Hipoxia por cortocircuito de derecha a izquierda extrapulmonar Esta causa de hipoxia es similar, desde el punto de vista fisiológico, al cortocircuito intrapulmonar, pero se debe a malformaciones cardíacas congénitas, como la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos y el complejo de Eisenmenger (cap. 282). Como ocurre en el cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar, la P_{aO_2} no puede normalizarse respirando O_2 al 100 por ciento.

Hipoxia anémica Cualquier disminución de la concentración de hemoglobina conlleva un descenso correspondiente de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La P_{aO_2} permanece normal, pero disminuye la cantidad absoluta de oxígeno transportado por unidad de volumen de sangre. A medida que la sangre anémica pasa a través de las capilares y se extrae de ella la cantidad habitual de oxígeno, la P_{O_2} de la sangre venosa desciende en mayor grado de lo que ocurriría de modo normal.

Intoxicación por monóxido de carbono (CO, carbon monoxide) (Véase también cap. 472e) La hemoglobina que se une al monóxido de carbono (carboxihemoglobina [COHb, *carboxyhemoglobin*]) no está disponible para el transporte de oxígeno. Además, la presencia de COHb desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda (fig. 127-2), de manera que sólo se puede liberar oxígeno a presiones inferiores, lo cual contribuye a un nivel de hipoxia hística mucho mayor.

Hipoxia circulatoria Al igual que en la hipoxia, en la anemia la P_{aO_2} es normal, pero las P_{O_2} venosa e hística aminoran a causa del menor riego a los tejidos y la mayor extracción de O_2 por ellos. Esta fisiopatología genera un aumento en la diferencia del oxígeno arterial-venoso mixto (diferencia O_2 -a-v). La hipoxia circulatoria generalizada se produce en la insuficiencia cardíaca (cap. 279) y en casi todas las modalidades del estado de choque (cap. 324).

Hipoxia de órganos específicos La hipoxia circulatoria localizada puede surgir al disminuir el riego como consecuencia de obstrucción de alguna arteria, como en el caso de la aterosclerosis localizada en cualquier lecho vascular o como consecuencia de constricción, igual que se observa en el fenómeno de Raynaud (cap. 302). Dicha modalidad de hipoxia también puede ser consecuencia de obstrucción venosa y la expansión resultante del líquido intersticial causa compresión arterial que, por tanto, disminuye la circulación en su interior. El edema que agranda la distancia que debe recorrer el oxígeno antes de llegar a las células también origina hipoxia localizada. En un intento por conservar el riego adecuado para órganos vitales en individuos con menor gasto cardíaco como consecuencia de insuficiencia cardíaca o choque hipovolémico, la vasoconstricción puede disminuir la corriente que llega a las extremidades y la piel y con ello hacer que aparezca hipoxia en tales regiones.

Aumento de las necesidades de oxígeno Si el consumo de oxígeno de los tejidos está elevado sin el correspondiente incremento del riego, se produce hipoxia hística y disminuye la P_{O_2} de la sangre venosa. Por lo general, el cuadro clínico de los pacientes con hipoxia debida a un aumento en el metabolismo basal es bastante diferente del de los otros tipos de hipoxia: la piel está caliente y enrojecida, debido a un mayor flujo sanguíneo a ella, que disipa la excesiva cantidad de calor producida y casi nunca hay cianosis.

El ejercicio es un ejemplo clásico de aumento en las necesidades hísticas de oxígeno. Dicho aumento normalmente se satisface mediante varios mecanismos: 1) incremento del gasto cardíaco y de la ventilación y, por tanto, del oxígeno liberado en los tejidos; 2) cambio preferente en la dirección de la sangre hacia los músculos que se están ejercitando, mediante variaciones en las resistencias vasculares de varios lechos circulatorios, de manera

directa o refleja; 3) aumento de la extracción de oxígeno de la sangre suministrada e incremento de la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno, y 4) disminución del pH de los tejidos y de la sangre capilar, lo cual desplaza la curva de la Hb- O_2 a la derecha (fig. 127-2) y libera de esta forma más oxígeno de la hemoglobina. Si se rebasa la capacidad de estos mecanismos, se genera hipoxia, en especial de los músculos que están realizando el ejercicio.

Utilización deficiente de oxígeno El cianuro (cap. 473e) y otros tóxicos de acción similar generan hipoxia celular. Los tejidos son incapaces de utilizar el oxígeno y, como consecuencia, la sangre venosa tiende a presentar una alta presión de este gas. Tal proceso se ha denominado *hipoxia histotóxica*.

ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA

Un componente importante de la reacción del aparato respiratorio a la hipoxia proviene de células quimiosensibles especiales en el corpúsculo carotídeo y el aórtico y en el centro respiratorio del tallo encefálico. La estimulación de dichas células por parte de la hipoxia intensifica la ventilación, con pérdida de CO_2 y puede culminar en alcalosis respiratoria. En combinación con la acidosis metabólica que es consecuencia de la generación de ácido láctico, disminuye la concentración de bicarbonato sérico (cap. 66).

Al reducirse la P_{aO_2} , también se aminora la resistencia cerebrovascular y aumenta la corriente al encéfalo, en un intento de conservar el aporte de oxígeno a tal órgano. Sin embargo, si la disminución de la P_{aO_2} se acompaña de hiperventilación y de decremento de la P_{aCO_2} , aumenta la resistencia vascular, se reduce el riego al encéfalo y se intensifica la hipoxia en el tejido.

La vasodilatación sistémica difusa que se observa en la hipoxia generalizada hace que aumente el gasto cardíaco. En personas con cardiopatía primaria, la necesidad mayor de los tejidos periféricos, en cuanto a un incremento del gasto cardíaco por hipoxia, puede desencadenar insuficiencia congestiva. En individuos con cardiopatía isquémica, el decremento de la P_{aO_2} puede agravar la isquemia del miocardio y deteriorar todavía más la función del ventrículo izquierdo.

Uno de los mecanismos importantes compensadores de la hipoxia crónica es el incremento en la concentración de hemoglobina y de eritrocitos en la sangre circulante, es decir, el surgimiento de policitemia que es consecuencia de la producción de eritropoyetina (cap. 131). En individuos con hipoxemia crónica que surge de vivir largo tiempo en grandes alturas (por arriba de 4 200 m), aparece un cuadro llamado *mal crónico de montaña* que se caracteriza por disminución del impulso respiratorio, menor ventilación, eritrocitosis, cianosis, debilidad, ventriculomegalia derecha, que es consecuencia de hipertensión de vasos pulmonares, e incluso estu-

CIANOSIS

La *cianosis* se refiere a un color azulado en piel y mucosas causado por el aumento en la cantidad de hemoglobina reducida (o sea, hemoglobina desoxigenada) o de los derivados de hemoglobina (p. ej., metahemoglobina o sulfahemoglobina) en los vasos sanguíneos pequeños de esos tejidos. Por lo general, es más intensa en labios, lechos ungueales, orejas y eminencias malares. La cianosis, en especial si ha aparecido recientemente, es detectada con más facilidad por un miembro de la familia que por el propio paciente. La “cianosis roja” de la policitemia verdadera (cap. 131) se debe diferenciar de la cianosis auténtica, que se describe en el presente capítulo. La carboxihemoglobina genera congestión de color rojo cereza, más que cianosis (cap. 473e).

El grado de cianosis es modificado por el color de los pigmentos cutáneos y el grosor de la piel, así como por el estado de los capilares cutáneos. La detección clínica precisa de la presencia y el grado de la cianosis resulta difícil, tal como lo demuestran los estudios oximétricos. En algunos casos, se puede detectar con fiabilidad cianosis central cuando la saturación de la sangre arterial ha descendido hasta 85%; en otros individuos, en particular en quienes tienen la piel oscura, quizá no se detecte hasta que la saturación ha disminuido hasta 75%. En este último caso, resulta más útil explorar las mucosas de la cavidad bucal y las conjuntivas que la piel.

El incremento en la cantidad de hemoglobina reducida en los vasos musculocutáneos que produce cianosis puede ocurrir ya sea por un aumento de la cantidad de sangre venosa como consecuencia de la dilatación de las vénulas (lo que incluye las vénulas precapilares) o por una reducción de la saturación de oxígeno en el lecho capilar. En general, la cianosis resulta evidente cuando la concentración capilar media de hemoglobina reducida supera los 40 g/L (4 g/100 mL).

En cuanto a la génesis de la cianosis, tiene mayor importancia la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida que la cantidad *relativa*. Con tal base, en un paciente con anemia intensa, la concentración *relativa* de hemoglobina reducida de la sangre venosa puede ser muy grande en relación con la cantidad total de hemoglobina. Sin embargo, dado que la concentración de esta última está muy disminuida, la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida puede ser aún baja y, por tanto, los pacientes con anemia intensa y desaturación arterial incluso *importante* no presentan cianosis. Al contrario, cuanto más alto es el contenido total de hemoglobina, mayor es la tendencia hacia la cianosis; por consiguiente, los pacientes con policitemia intensa tienden a estar cianóticos con niveles de saturación arterial de oxígeno mayores que aquellos con valores de hematocrito normales. De igual forma, la congestión pasiva local, que genera una elevación en la cantidad total de hemoglobina reducida que existe en los vasos de una zona determinada, puede causar cianosis. También se observa cianosis cuando aparece en sangre una hemoglobina no funcional, como la metahemoglobina o la sulfahemoglobina ([cap. 127](#)).

La cianosis se puede subdividir en central y periférica. En la cianosis *central*, existe desaturación de la sangre arterial o un derivado anómalo de la hemoglobina y están afectadas tanto las mucosas como la piel. La cianosis *periférica* se debe a disminución de la velocidad del flujo de la sangre en una zona determinada y a la extracción anormalmente alta del oxígeno de la sangre arterial que tiene una saturación normal; se trata del resultado de vasoconstricción y disminución del flujo arterial periférico, como ocurre en la exposición al frío, el estado de choque, la insuficiencia cardíaca congestiva y las enfermedades vasculares periféricas. A menudo, en tales padecimientos las mucosas de la cavidad bucal o las sublinguales parecen no tener cianosis. La distinción clínica entre las cianosis centrales y periféricas no siempre es sencilla y en cuadros clínicos, como el choque cardiogénico con edema pulmonar, puede existir una mezcla de ambas clases.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cianosis central ([cuadro 49-1](#)). El descenso en la saturación de oxígeno arterial (Sao_2) se debe a la reducción importante de la presión de oxígeno de la sangre arterial. Esto puede ocasionar decremento de la Fro_2 sin hiperventilación alveolar compensadora suficiente para mantener la presión alveolar de oxígeno. La cianosis suele hacerse evidente si se asciende a una altitud de 4 000 m.

La *disminución grave de la función pulmonar*, por riego de zonas pulmonares poco o nada ventiladas o de hipoventilación, es causa frecuente de cianosis central ([cap. 306e](#)). Ésta puede producirse en la modalidad

aguda, como en la neumonía extensa o en el edema pulmonar, o en las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., enfisema). En esta última situación suele haber policitemia y quizá se genere la deformidad de los dedos en palillo de tambor o hipocratismo (véase más adelante). Otra causa de la disminución de la Sao_2 es el *cortocircuito y el paso de la sangre venosa sistémica al circuito arterial*. Este mecanismo se observa en algunas formas de cardiopatía congénita que se acompañan de cianosis (véanse antes y [cap. 282](#)).

Las *fístulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser congénitas o adquiridas, solitarias o múltiples, microscópicas o masivas. El grado de cianosis que originan estas fístulas depende de su tamaño y número. Aparecen con alguna frecuencia en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La desaturación arterial de oxígeno se produce también en algunos pacientes con cirrosis, probablemente a causa de la existencia de fístulas pulmonares arteriovenosas o de anastomosis entre la vena porta y las venas pulmonares.

En los pacientes con cortocircuitos cardíacos o pulmonares de derecha a izquierda, la presencia y la intensidad de la cianosis dependen del tamaño de la derivación, con respecto al flujo sistémico, así como de la saturación de la oxihemoglobina de la sangre venosa. Con la mayor extracción de oxígeno de la sangre que llevan a cabo los músculos en ejercicio, la sangre venosa que vuelve a las cavidades derechas del corazón está más insaturada que en el sujeto en reposo y el cortocircuito de esta sangre intensifica la cianosis. En los pacientes con insaturación arterial existe a menudo policitemia secundaria que contribuye a la cianosis.

La cianosis puede producirse con cantidades pequeñas de metahemoglobina (Hb Fe^{3+}) circulante y por cantidades aun menores de sulfahemoglobina ([cap. 127](#)); estos dos derivados de la hemoglobina son incapaces de unirse con el oxígeno. Aunque son causas infrecuentes de cianosis, estas formas anormales de hemoglobina deben buscarse mediante espectroscopia cuando la cianosis no es fácil de explicar por la disfunción del aparato circulatorio o respiratorio. Por lo general, en estos casos no hay dedos hipocráticos.

Cianosis periférica Al parecer, la causa más común de cianosis periférica es la vasoconstricción generalizada que resulta de la exposición al agua o al aire frío. Cuando el gasto cardíaco disminuye, se produce vasoconstricción cutánea como mecanismo de compensación para el desvío de sangre de la piel hacia zonas más vitales (p. ej., SNC y corazón), situación que puede causar cianosis de las extremidades a pesar de que la sangre arterial presente saturación normal.

La obstrucción arterial de una extremidad, ocasionada por un émbolo o constricción arteriolar, como en el vasoespasma inducido por el frío (fenómeno de Raynaud) ([cap. 302](#)), suele generar palidez y piel fría, aunque puede haber también cianosis. La obstrucción venosa, como en el caso de la tromboflebitis o la trombosis venosa profunda, dilata los plexos venosos subpapilares y de esta manera intensifica la cianosis.

CUADRO 49-1 Causas de cianosis

Cianosis central

Disminución de la saturación de oxígeno arterial
Menor presión atmosférica: grandes altitudes
Deficiencia de la función pulmonar
Hipoventilación alveolar
Desigualdad entre la ventilación y el riego pulmonares (riego de alvéolos hipoventilados)
Menor difusión de oxígeno
Cortocircuitos anatómicos
Algunos tipos de cardiopatías congénitas
Fístulas arteriovenosas pulmonares
Múltiples cortocircuitos intrapulmonares pequeños
Hemoglobina con poca afinidad por oxígeno
Anomalías de la hemoglobina
Metahemoglobinemia: hereditaria o adquirida
Sulfohemoglobinemia: adquirida
Carboxihemoglobinemia (no la cianosis real)

Cianosis periférica

Menor gasto cardíaco
Exposición al frío
Redistribución del flujo sanguíneo desde las extremidades
Obstrucción arterial
Obstrucción venosa

ESTUDIO DEL PACIENTE

Cianosis

Para llegar a detectar con exactitud la causa de la cianosis son importantes algunos datos:

1. Es importante indagar la fecha en que comenzó la cianosis. La que ha estado presente desde el nacimiento o la lactancia, por lo regular es causada por alguna cardiopatía congénita.
2. Debe diferenciarse entre la cianosis central y la periférica. En la investigación, los datos de trastornos del aparato respiratorio o cardiovascular son leves. El masaje o el calentamiento suave de la extremidad cianótica mejora el flujo sanguíneo periférico y anula la cianosis periférica, pero no la central.
3. Es importante verificar si existe o no el signo de dedos hipocráticos (véase más adelante). La combinación de cianosis y dedos hipocráticos es frecuente en individuos con cardiopatía congénita y a veces se observa cortocircuito de derecha a izquierda en sujetos con alguna neumopatía, como abscesos o fístulas arteriovenosas pulmonares. En cambio, *ni* la cianosis periférica *ni* la central de aparición aguda se manifiestan por dedos hipocráticos.
4. Es importante cuantificar Pao_2 y Sao_2 y, cuando resulta difícil identificar los mecanismos de la cianosis, debe estudiarse la sangre por espectroscopia y otros métodos en busca de especies anormales de hemoglobina (elemento crítico en el diagnóstico diferencial de la cianosis).

El agrandamiento redondeado selectivo del segmento distal de los dedos de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conjuntivo, en especial de su parte dorsal, se denomina *hipocratismo digital* o *acropaquia*; con esto se produce mayor esponjosidad de las partes blandas de la base de la uña. Los dedos hipocráticos pueden ser hereditarios, idiopáticos o adquiridos y relacionados con diversos trastornos, como cardiopatía congénita con cianosis (véase antes), endocarditis infecciosa y diversos trastornos pulmonares (entre ellos, cáncer pulmonar primario o metastásico, bronquiectasias, asbestosis, sarcoidosis, absceso pulmonar, fibrosis quística, tuberculosis y mesotelioma), además de algunas enfermedades del tubo digestivo (incluidas enfermedad intestinal inflamatoria y cirrosis hepática). En algunos casos, la causa es laboral, como en los operadores de martillos neumáticos.

Los dedos hipocráticos en pacientes con cáncer pulmonar primario o metastásico, mesotelioma, bronquiectasias o cirrosis hepática pueden acompañarse de *osteoartrropatía hipertrófica*. En este trastorno, la formación subperióstica de hueso nuevo en la parte distal de las diáfisis de huesos largos de las extremidades causa dolor y cambios simétricos parecidos a la artritis en hombros, rodillas, tobillos, muñecas y codos. El diagnóstico de osteoartrropatía hipertrófica puede confirmarse con radiografías óseas o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Aunque el mecanismo para la formación de los hipocráticos es poco claro, parece ser consecuencia de sustancias humorales que causan dilatación de los vasos de la porción distal de los dedos, así como factores de crecimiento liberados de los precursores plaquetarios en la circulación de los dedos. En ciertas circunstancias, el hipocratismo digital es reversible, por ejemplo después de trasplante pulmonar por fibrosis quística.

50

Edema

Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

FUERZAS DE STARLING E INTERCAMBIO DE LÍQUIDOS

Casi una tercera parte del agua corporal se encuentra confinada al espacio extracelular. Cerca de 75% de esta última corresponde al líquido intersticial y el resto se encuentra en el plasma. Las fuerzas que regulan esta distribución de líquidos entre los dos componentes del compartimiento extracelular a menudo se conocen como *fuerzas de Starling*. La presión hidrostática en los capilares y la presión oncótica de los coloides en el líquido intersticial favorecen el movimiento de líquido del espacio vascular al espacio extravascular. En cambio, la presión oncótica coloide a la que contribuyen las proteínas plasmáticas y la presión hidrostática en el líquido intersticial favorecen el desplazamiento de líquido al compartimiento vascular. En consecuencia, hay un desplazamiento de agua y de solutos difusibles del espacio vascular al extremo arteriolar de los capilares. El líquido regresa del espacio intersticial hacia el sistema vascular en el extremo venoso de los capilares y a través de los linfáticos. Estos desplazamientos de líquidos suelen equilibrarse de forma que existe un estado de equilibrio en los tamaños de los compartimientos intravascular e intersticial, pese al gran intercambio que ocurre entre ellos. Sin embargo, si se incrementa la presión hidrostática capilar o si disminuye la presión oncótica o bien, si suceden ambas cosas, ocurre un movimiento neto de líquido del espacio intravascular al intersticial.

El *edema* se define como el incremento clínicamente aparente en el volumen del líquido intersticial, el cual se desarrolla cuando se alteran las fuerzas de Starling de forma que se incrementa el flujo de líquido del sistema vascular hacia el intersticio. El edema por incremento de la presión capilar puede ocasionar elevación de la presión venosa causada por obstrucción del drenaje venoso o del drenaje linfático. Puede ocurrir incremento generalizado de la presión capilar, como ocurre en casos de insuficiencia cardíaca, o bien puede localizarse a una extremidad cuando hay elevación de la presión venosa por tromboflebitis unilateral (véase más adelante). Las fuerzas de Starling también pueden desequilibrarse cuando la presión oncótica coloide del plasma se reduce a causa de cualquier factor que pueda inducir hipoalbuminemia, como cuando grandes cantidades de proteínas se pierden en la orina, como ocurre en el síndrome nefrótico (véase más adelante) o cuando se reduce la síntesis en estados categóricos graves.

DAÑO CAPILAR

El edema también puede ocurrir como consecuencia de la lesión al endotelio capilar, que incrementa su permeabilidad y permite la transferencia de proteínas al compartimiento intersticial. La lesión a la pared capilar puede ser ocasionada por fármacos (véase más adelante), virus o bacterias y traumatismos térmicos o mecánicos. El incremento de la permeabilidad capilar también puede ser consecuencia de reacciones de hipersensibilidad y de lesiones inmunitarias. El daño al endotelio capilar probablemente sea la causa del edema inflamatorio, el cual por lo general no forma fovea, es localizado y se acompaña de otros signos de inflamación (p. ej., eritema, calor y dolor a la palpación).

REDUCCIÓN DEL VOLUMEN ARTERIAL EFICAZ

En muchas formas de edema, pese al incremento en el volumen del líquido extracelular, se reduce el volumen arterial eficaz, un parámetro que representa el llenado del árbol arterial y la perfusión eficaz de los tejidos. El llenado inadecuado del árbol arterial puede ser causado por reducción del gasto cardíaco, de la resistencia vascular sistémica o ambos, por acumulación de sangre en las venas esplénicas (como ocurre en casos de cirrosis) e hipoalbuminemia (fig. 50-1A). Como consecuencia del llenado suficiente, se ponen en marcha una serie de respuestas fisiológicas para restablecer el volumen eficaz en las arterias a cifras normales. Un elemento fundamental de estas respuestas es la retención renal de sodio y, por tanto, de agua, con lo que se restablece el volumen arterial efectivo, pero en ocasiones lleva a intensificación del edema.

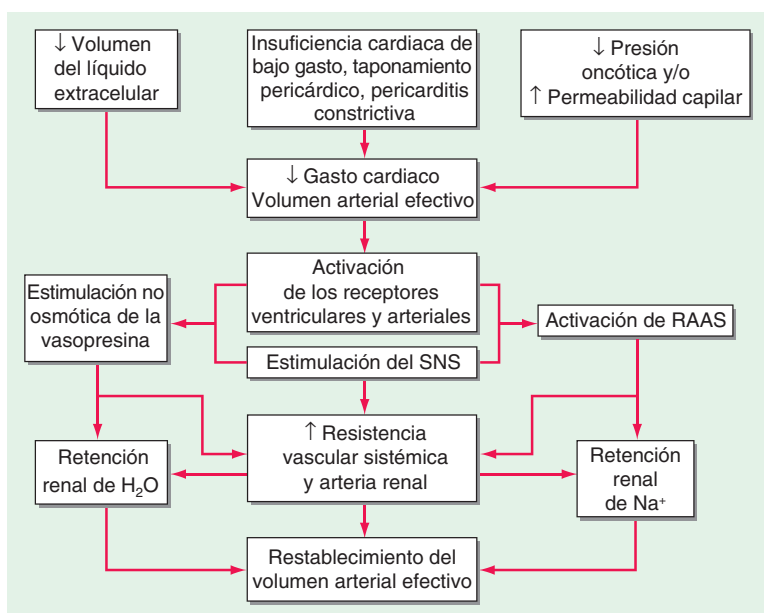
FACTORES RENALES Y SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La disminución del flujo renal que caracteriza a los estados en los cuales hay reducción del volumen arterial efectivo se traduce en las células yuxtglomerulares renales (células mioepiteliales especializadas que rodean la arteriola aferente) en señales que incrementan la liberación de renina. La renina es una enzima con peso molecular cercano a 40 000 Da que actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, una globulina α_2 sintetizada en el hígado, para liberar angiotensina I, un decapeptido que a su vez se convierte en angiotensina II (AII), un octapéptido. La angiotensina II tiene propiedades de causar vasoconstricción generalizada, en particular en las arteriolas renales eferentes. Esta acción reduce la presión hidrostática en los capilares peritubulares, mientras que el incremento de la fracción de filtración incrementa la presión coloidosmótica en estos vasos, con lo que se incrementa la reabsorción de sal y agua en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle.

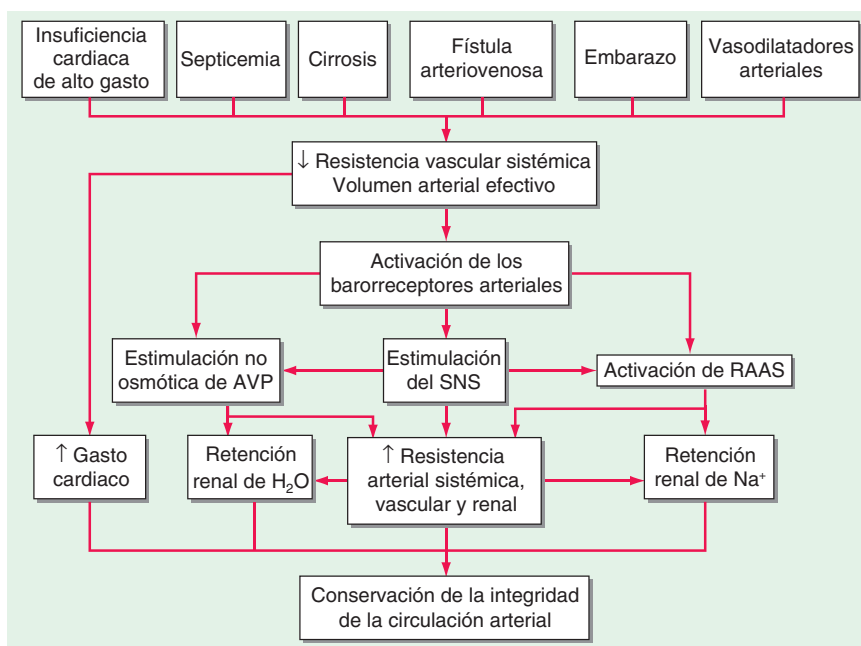
El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) actúa en los sistemas hormonal y paracrino. Su activación causa retención de sodio y agua y por tanto, contribuye a la formación de edema. El antagonismo de la conversión de angiotensina I a angiotensina II y el antagonismo de los receptores de angiotensina II incrementa la excreción de sodio y agua y reduce muchas formas de edema. La angiotensina II que alcanza la circulación sistémica estimula la producción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. A su vez, la aldosterona incrementa la reabsorción de sodio (y la excreción de potasio) en el túbulo colector, lo que favorece aún más la formación de edema. En pacientes con insuficiencia cardíaca, no sólo se eleva la secreción de aldosterona, sino que se prolonga la semivida biológica de la hormona por disminución del flujo hepático, lo que reduce el catabolismo hepático e incrementa aún más las concentraciones plasmáticas de la hormona. El antagonismo de la acción de la aldosterona por acción de la espirolactona o eplerenona (antagonistas de aldosterona) o amilorida (antagonista de los conductos epiteliales de sodio) a menudo induce diuresis moderada y estados de edema.

ARGININA VASOPRESINA

(Véase también el cap. 404) La secreción de arginina vasopresina (AVP) ocurre en respuesta al incremento de las concentraciones osmolares intracelulares y, por estimulación de los receptores V_2 , la AVP incrementa la reabsorción de agua libre en los túbulos distales y en los conductos colectores de los riñones, con lo que se incrementa el agua corporal total. Las AVP circulantes se eleva en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca como consecuencia de estímulo no osmótico relacionado con disminución del volumen arterial efectivo y disminución de la distensibilidad de la aurícula izquierda. Tales pacientes no muestran una reducción normal de ATP con la reducción de la osmolaridad, lo que contribuye a la formación de edema y a la hiponatremia.



A



B

FIGURA 50-1. Alteraciones clínicas en las que disminuye el gasto cardíaco (A) y la resistencia vascular sistémica (B) que causan llenado insuficiente del árbol arterial con activación neurohumoral resultante y retención renal de sodio y agua. Además de activar el eje neurohumoral, la estimulación adrenérgica causa vasoconstricción renal e incrementa el transporte de sodio y agua en el epitelio tubular proximal. RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático. (Modificado de RW Schrier: *Ann Intern Med* 113:155, 1990.)

ENDOTELINA-1

Este potente péptido vasoconstrictor se libera en las células endoteliales. Su concentración en el plasma se incrementa en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y contribuye a la vasoconstricción renal, retención de sodio y edema.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

La distensión auricular causa liberación hacia la circulación de péptido natriurético auricular (ANP), un polipéptido; en los gránulos secretores en los miocitos auriculares se almacena un precursor de alto peso molecular de ANP. Tiene relación estrecha con el péptido natriurético encefálico (pre-prohormona BNP), que se almacena principalmente en los miocitos ventriculares y se libera cuando se incrementa la presión ventricular dias-

tólica. El ANP y BNP liberados (que se derivan de su precursor) se unen al receptor-A natriurético, que causa: 1) excreción de sodio y agua al incrementar la tasa de filtración glomerular, inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal e inhibir la liberación de renina y aldosterona, y 2) mediante la dilatación de las arteriolas y vénulas al antagonizar las acciones vasoconstrictoras de la angiotensina II, AVP y la estimulación simpática. Así, las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos tienen la capacidad de oponerse a la retención de sodio en estados de hipervolemia y edema.

Aunque las concentraciones circulantes de ANP y BNP se elevan en la insuficiencia cardíaca, cirrosis y ascitis, los péptidos natriuréticos no son lo suficientemente potentes para evitar la formación de edema. Además, en estados de edema, puede incrementarse la resistencia a las acciones de los péptidos natriuréticos, lo que reduce aún más su eficacia.

En el capítulo 64e se presenta una revisión adicional sobre el control del equilibrio de sodio y agua.

ETIOLOGÍA CLÍNICA DEL EDEMA

El incremento de peso de varios kilogramos por lo general precede a las manifestaciones evidentes de edema generalizado y puede inducir una pérdida similar de peso por diuresis en pacientes con edema ligero antes de alcanzar su "peso seco". El término *anasarca* se refiere, en términos generales, al edema generalizado. La *ascitis* (cap. 59) y el *hidrotórax* se refieren a la acumulación de exceso de líquido en las cavidades peritoneal y pleural, respectivamente, y se consideran formas especiales de edema.

El edema se reconoce por la persistencia de indentación de la piel después de la aplicación de presión; esto se conoce como "edema con fovea". En su forma más sutil, el edema puede detectarse al observar que al retirar el estetoscopio de la pared torácica, el borde de la campana deja una depresión en la piel del tórax por unos cuantos minutos. El edema puede estar presente cuando los anillos en los dedos quedan más ajustados que en el pasado o cuando el paciente refiere dificultad para ponerse los zapatos, en particular por las tardes. El edema también puede identificarse por hinchazón de la cara, que es más fácilmente aparente en las regiones periorbitarias.

EDEMA GENERALIZADO

Las diferencias entre las principales causas de edema generalizado se muestran en el cuadro 50-1. En la mayor parte de los pacientes, los trastornos cardíacos, renales, hepáticos o nutricionales causan edema generalizado. En consecuencia, el diagnóstico diferencial de edema generalizado debe dirigirse a identificar o descartar varias de estas enfermedades.

Insuficiencia cardíaca (Véase también el cap. 279)

Aquí, la alteración del vaciamiento sistólico del ventrículo o la alteración de la relajación ventricular favorece la acumulación de sangre en la circulación venosa a expensas del volumen arterial efectivo. Además, el incremento del tono del sistema nervioso simpático causa vasoconstricción renal y reducción de la filtración glomerular. En la insuficiencia cardíaca leve, un pequeño incremento del volumen sanguíneo total puede corregir el déficit del volumen arterial efectivo mediante el funcionamiento de la ley de Starling del corazón, en la cual el incremento del volumen diastólico del ventrículo favorece una contracción más potente y, por tanto, se conserva el gasto cardíaco. Sin embargo, si el trastorno cardíaco es más grave, continúa la retención de sodio y agua y el incremento del volumen sanguíneo se acumula en la circulación venosa, lo que incrementa la presión venosa y causa edema (fig. 50-1).

La presencia de cardiopatía, que se manifiesta por cardiomegalia, hipertrofia ventricular o ambas, junto con manifestaciones de insuficiencia

CUADRO 50-1 Principales causas de edema generalizado: datos en la anamnesis, exploración física y los estudios de laboratorio

Aparato o sistema	Anamnesis	Exploración física	Exámenes de laboratorio
Cardiaco	Disnea que se hace más evidente con el esfuerzo, a menudo acompañada de ortopnea o de disnea paroxística nocturna	Incremento de la presión venosa yugular, galope ventricular (S_3); en ocasiones con desplazamiento o con choque de punta apical discinético; cianosis periférica, extremidades frías, estrechamiento de la presión del pulso cuando la enfermedad es grave	Es común el incremento de la razón de nitrógeno ureico/creatinina; a menudo hay disminución del sodio sérico; elevación de los péptidos natriuréticos
Hepático	Es poco común la disnea, excepto si se asocia con ascitis grave; más a menudo existe el antecedente de abuso de etanol	Con frecuencia se asocia con ascitis; la presión venosa yugular es normal o baja; la presión arterial es más baja que las enfermedades renales o cardíacas; puede haber uno o más datos adicionales de hepatopatía crónica (ictericia, eritema palmar, contractura de Dupuytren, telangiectasias, ginecomastia en varones; asterixis y otros signos de encefalopatía)	Si es grave, reducción en la concentración sérica de albúmina, colesterol o de otras proteínas hepáticas (transferrina, fibrinógeno); elevación de las enzimas hepáticas, dependiendo de la causa y gravedad de la lesión hepática; tendencia a la hipopotasemia
Renal (CRF)	Por lo general crónica; puede relacionarse con signos y síntomas de uremia, lo que incluye disminución del apetito, alteración del gusto (sabor metálico o a pescado), alteración de los patrones del sueño, dificultad para concentrarse, piernas inquietas o mioclono; puede haber disnea pero por lo general es menos prominente que en casos de insuficiencia cardíaca	Elevación de la presión arterial; retinopatía hipertensiva; hedor hepático; derrame pericárdico en casos de uremia grave	Elevación de las concentraciones séricas de creatinina y de cistatina C; albuminuria, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia, anemia (por lo general normocítica)
Renal (NS)	Diabetes mellitus infantil; discrasias de células plasmáticas	Edema periorbitario; hipertensión	Proteinuria (≥ 3.5 g/día); hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, hematuria microscópica

Abreviaturas: CRF, insuficiencia renal crónica; NS, síndrome nefrótico.

Fuente: Modificado de GM Chertow: Approach to the patient with edema, en *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 117-128.

cardiaca como disnea, estertores basales, distensión venosa y hepatomegalia por lo general indican que el edema es consecuencia de insuficiencia cardíaca. Las pruebas sin penetración corporal como la ecocardiografía pueden ser útiles para establecer el diagnóstico de cardiopatía. El edema de la insuficiencia cardíaca por lo general ocurre en las regiones corporales en declive.

Edema de la enfermedad renal (Véase también el cap. 338) Ocurre durante la fase aguda de glomerulonefritis, característicamente se asocia con hematuria, proteinuria e hipertensión. Aunque cierta evidencia apoya que la retención de líquidos se debe al incremento de la permeabilidad capilar, en la mayor parte de los casos es al edema ocasionado por la retención primaria de sodio y agua por los riñones a causa de la insuficiencia renal. Dicho estado difiere de la mayor parte de las formas de insuficiencia cardíaca en que se caracteriza por gasto cardíaco normal (o en ocasiones incluso incrementada). Los pacientes con edema por insuficiencia renal aguda con frecuencia tienen hipertensión arterial y congestión pulmonar en las radiografías de tórax, a menudo sin cardiomegalia considerable, pero podrían no desarrollar ortopnea. Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden desarrollar edema por retención renal primaria de sodio y agua.

Síndrome nefrótico y otros estados de hipoalbuminemia La alteración primaria en el síndrome nefrótico es la disminución de la presión coloidosmótica por pérdida de grandes cantidades de proteínas (≥ 3.5 g/día) en la orina. Con la hipoalbuminemia grave (< 35 g/L) con la consecuente reducción de la presión coloidosmótica, no pueden restringirse la retención de sodio y agua en el compartimiento vascular y disminuye el volumen sanguíneo arterial efectivo y total. Este proceso inicia una secuencia de eventos de formación de edema que se describen a continuación, lo que incluye la activación de RAAS. Puede ocurrir síndrome nefrótico durante la evolución de diversas nefropatías, lo que incluye glomerulonefritis, glomeruloesclerosis diabética y reacciones de hipersensibilidad. El edema es difuso, simétrico y más notable en las regiones corporales en declive; como consecuencia, el edema periorbitario es más notable por las mañanas.

Cirrosis hepática (Véase también el cap. 365) Se caracteriza en parte por obstrucción del flujo venoso hepático, que a su vez amplía el volumen sanguíneo esplácnico e incrementa la formación de linfáticos hepáticos. La

hipertensión intrahepática actúa como un estímulo para la retención renal de sodio y causa reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo. Tales alteraciones con frecuencia se complican por la hipoalbuminemia secundaria a disminución de la síntesis hepática de albúmina, así como a la vasodilatación arterial periférica. Estos efectos disminuyen el volumen arterial efectivo, reducen aún más el volumen y ocasionan activación de RAAS y de los nervios simpáticos renales con liberación de ATP, endotelina y otros mecanismos de retención de sodio y agua (fig. 50-1B). La concentración de aldosterona circulante a menudo se incrementa en casos de insuficiencia hepática para metabolizar esta hormona. Al inicio, el exceso de líquido intersticial se ubica de manera preferencial en la porción proximal del sistema venoso portal congestivo y los linfáticos hepáticos obstruidos, es decir, en la cavidad peritoneal (lo que ocasiona ascitis, cap. 59). En etapas avanzadas, en particular cuando hay hipoalbuminemia grave, puede desarrollarse edema periférico. Una acumulación cuantificable de líquido de ascitis puede incrementar la presión intraabdominal e impedir el retorno venoso de las extremidades inferiores y contribuir a la acumulación de edema en las mismas.

La producción excesiva de prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) en la cirrosis atenúa la retención renal de sodio. Cuando la síntesis de estas sustancias es inhibida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), puede deteriorarse la función renal, lo que puede incrementar aún más la retención de sodio.

Edema inducido por fármacos Un gran número de fármacos de uso amplio pueden causar edema (cuadro 50-2). Los mecanismos incluyen vasoconstricción renal (NSAID y ciclosporina), dilatación arteriolar (vasodilatadores), incremento de la reabsorción renal de sodio (hormonas esteroideas) y daño capilar.

Edema de origen nutricional Una dieta con deficiencias notables en la cantidad de proteínas por periodos prolongados puede producir hipoproteinemia y edema. Este último puede haberse intensificado por el desarrollo de cardiopatía por beriberi, que también tiene origen nutricional, en la cual aparecen múltiples fístulas arteriovenosas periféricas que causan disminución de la perfusión sistémica eficaz y del volumen sanguíneo arterial efectivo, con lo que se incrementa la formación de edema (cap. 96e) (fig. 50-1B). El edema puede intensificarse cuando los sujetos con inanición

CUADRO 50-2 Fármacos relacionados con el desarrollo de edema

Antiinflamatorios no esteroideos
Antihipertensivos
Vasodilatadores arteriales/arteriolares directos
Hidralazina
Clonidina
Metildopa
Guanetidina
Minoxidilo
Antagonistas del conducto de calcio
Antagonistas adrenérgicos α
Tiazolidinedionas
Hormonas esteroideas
Glucocorticoides
Esteroides anabólicos
Estrógenos
Progestinas
Ciclosporina
Hormona del crecimiento
Inmunoterapia
Interleucina-2
Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Modificado a partir de Chertow GM: Approach to the patient with edema, en *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 117-128.

reciben una dieta adecuada. La ingestión de más elementos puede incrementar la cantidad de sodio ingerido, el cual se retiene junto con el agua. El edema por realimentación puede estar relacionado con incremento en la liberación de insulina, lo que aumenta directamente la reabsorción tubular de sodio. Además de la hipoalbuminemia, en el edema de la inanición pueden participar la hipopotasemia y déficit calóricos.

EDEMA LOCALIZADO

En esta alteración se incrementa la presión hidrostática en el lecho capilar proximal a la obstrucción, de forma que se transfieren cantidades anormales de líquido del espacio vascular al intersticial. Como la ruta alternativa (los conductos linfáticos) pueden estar obstruidos o llenos al máximo, se desarrolla incremento del volumen del líquido intersticial en las extremidades (hay retención de líquido en el intersticio de las extremidades). El desplazamiento de grandes cantidades de líquido hacia las extremidades puede ocurrir a expensas del volumen sanguíneo en el resto del cuerpo, lo que reduce el volumen arterial efectivo y ocasiona retención de NaCl y agua hasta que se corrige el déficit en el volumen plasmático.

El edema localizado por obstrucción venosa o linfática puede ser causado por tromboflebitis, linfangitis crónica, resección de ganglios linfáticos regionales y filariasis, entre otras causas. El linfedema puede ser en particular intratable porque la restricción del flujo linfático ocasiona incremento de las concentraciones de proteínas en el líquido intersticial, una circunstancia que agrava la retención de líquidos.

Otras causas de edema Incluyen hipotiroidismo (mixedema) e hipertirodismo (mixedema pretibial secundario a enfermedad de Graves), el edema por lo general no produce fovea y es ocasionado por depósito de ácido hialurónico y, en enfermedad de Graves, por infiltración linfocítica e inflamación; consumo excesivo de hormonas corticosteroides exógenas, embarazo y la administración de estrógenos y vasodilatadores, en particular dihidropiridinas como la nifedipina.

DISTRIBUCIÓN DEL EDEMA

La distribución del edema es una guía importante para ubicar su causa. El edema relacionado con insuficiencia cardíaca tiende a ser más intenso en las extremidades inferiores y se acentúa por la tarde, una característica que depende en gran medida de la postura. Cuando los pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran confinados a la cama, el edema podría ser más prominente en la región presacra. La insuficiencia cardíaca grave puede causar ascitis que se diferencia de la ascitis causada por cirrosis hepática por la presión venosa yugular, que suele elevarse en la insuficiencia cardíaca y es normal en la cirrosis.

El edema ocasionado por hipoproteinemia, como ocurre en casos de síndrome nefrótico, característicamente es generalizado, pero es en especial evidente en los tejidos blandos de los párpados y la cara y tiende a ser más pronunciado por la mañana a causa de la posición en decúbito que se asume durante la noche. Causas menos comunes de edema facial incluyen triquinosis, reacciones alérgicas y mixedema. El edema limitado a una extremidad inferior o a uno de los vasos suele ser consecuencia de obstrucción venosa, linfática o ambas. La parálisis unilateral reduce el drenaje linfático y venoso en el lado afectado y puede ser la causa del edema unilateral. En pacientes con obstrucción de la vena cava superior, el edema se limita a la cara, cuello y extremidades superiores en las cuales hay elevación de la presión venosa en comparación con las extremidades inferiores.

ESTUDIO DEL PACIENTE**Edema**

Un primer aspecto de gran importancia es establecer si el edema es localizado o generalizado. Si está localizado, debe considerarse que la causa es un fenómeno local. Si el edema es generalizado, primero debe establecerse si existe hipoalbuminemia grave, por ejemplo, concentraciones séricas de albúmina <25 g/L. De ser así, la anamnesis, exploración física, análisis de orina y otros exámenes de laboratorio ayudan a valorar una posible cirrosis, desnutrición grave o síndrome nefrótico como causa del trastorno subyacente. Si no hay hipoalbuminemia, debe determinarse si hay evidencia de insuficiencia cardíaca lo suficientemente grave para favorecer el edema generalizado. Por último, se verifica si el paciente tiene diuresis adecuada o si existe oliguria significativa o anuria. **Tales anomalías se revisan en los capítulos 61, 334 y 335.**

51e Valoración del paciente con un soplo cardíaco

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El diagnóstico diferencial de un soplo cardíaco comienza con una valoración minuciosa de sus principales atributos y la respuesta a maniobras directas en el cuerpo del paciente. Los datos de anamnesis, el contexto clínico y la exploración física aportan información adicional, gracias a la cual se precisa la importancia del soplo. La identificación precisa y directa de un soplo puede fundamentar decisiones en cuanto a las indicaciones para realizar estudios sin penetración corporal y también la necesidad de referir al paciente a un especialista cardiovascular. Con el enfermo pueden hacerse comentarios preliminares sobre la profilaxia con antibióticos o contra la fiebre reumática; la necesidad de restringir algunas modalidades de actividad física y la posible utilidad de aplicar métodos de detección sistemática a la familia.

52 Palpitaciones

Joseph Loscalzo

Las palpitaciones son manifestaciones muy comunes en pacientes que acuden al médico y que se definen mejor como “latidos fuertes” o la sensación de “retumbo” o “vibración” en el tórax. Esta sensación puede ser intermitente o prolongada, y ser regular o irregular. La mayoría de las personas interpretan las palpitaciones como una percepción inusual del latido cardíaco y se ponen muy nerviosas cuando notan que se les ha “saltado” o que les “faltó” un latido cardíaco. Las palpitaciones suelen apreciarse cuando el paciente está descansando tranquilamente y los demás estímulos son mínimos. Las palpitaciones de índole postural reflejan un proceso estructural en el interior del corazón (p. ej., mixoma auricular) o en un sitio adyacente al mismo (p. ej., masa mediastínica).

Las palpitaciones son desencadenadas por causas cardíacas (43%), psiquiátricas (31%), diversas (10%) y desconocidas (16%), según una serie extensa de casos. Entre las causas cardiovasculares están las extrasístoles auriculares y ventriculares; arritmias supraventriculares y ventriculares; prolapso de la válvula mitral (con o sin arritmias relacionadas); insuficiencia aórtica; mixoma auricular, y embolia pulmonar. Las palpitaciones intermitentes suelen deberse a extrasístoles auriculares o ventriculares: el latido posextrasistólico es percibido por el paciente en virtud del aumento en la dimensión telediastólica de los ventrículos tras la pausa en el ciclo cardíaco y el incremento en la fuerza de la contracción (potenciación posextrasistólica) de ese latido. Las palpitaciones regulares y prolongadas son causadas por taquicardias supraventriculares y ventriculares regulares. Las palpitaciones irregulares y prolongadas pueden deberse a fibrilación auricular. Es importante advertir que casi ninguna de las arritmias se acompaña de palpitaciones. Cuando sí se relacionan ambas, por lo general conviene pedir al paciente que “dé golpecitos imitando el ritmo de las palpitaciones o que se tome el pulso mientras ocurren las mismas”. En general, los estados cardiovasculares hiperdinámicos ocasionados por la estimulación catecolaminérgica a causa de ejercicio, estrés o feocromocitoma pueden originar palpitaciones. Las palpitaciones son frecuentes entre los deportistas, sobre todo los de mayor edad que practican deportes de resistencia. Además, el crecimiento del ventrículo que ocurre en la insuficiencia aórtica y el precordio hiperdinámico que la acompaña a menudo originan la sensación de palpitaciones. Otros factores que intensifican la fuerza de la contracción miocárdica, como el tabaquismo, la cafeína, la aminofilina, la atropina, la tiroxina, la cocaína y las anfetaminas, pueden ocasionar palpitaciones.

Las causas psiquiátricas de las palpitaciones incluyen ataque o trastornos de pánico, estados de ansiedad y somatización, solos o combinados. Los pacientes cuyas palpitaciones se deben a causas psiquiátricas refieren más a menudo una mayor duración de la sensación (>15 min) y otros síntomas acompañantes, a diferencia de los enfermos con palpitaciones por otras causas. Entre éstas se incluyen tirotoxicosis, fármacos y drogas (véanse párrafos anteriores) y etanol, contracciones espontáneas del músculo esquelético de la pared torácica, feocromocitoma y mastocitosis sistémica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Palpitaciones

La principal meta en la valoración de los pacientes con palpitaciones consiste en determinar si el síntoma se debe a una arritmia potencialmente letal. Los enfermos con arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) previa o factores de riesgo de esta enfermedad corren un riesgo máximo de presentar arritmias ventriculares (cap. 276) como causa de las palpitaciones. Además, la relación de éstas con otros síntomas que sugieren inestabilidad hemodinámica, entre los que se incluyen síncope o mareo, apoyan este diagnóstico. Las palpitaciones causadas por taquiarritmias prolongadas en pacientes con CAD algunas veces se acompañan de angina de pecho o disnea. En caso de disfunción ventricular (sistólica o diastólica), estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o estenosis mitral, con o sin CAD, las palpitaciones se acompañan de disnea por un incremento de la presión de la aurícula izquierda y la presión venosa pulmonar.

Las maniobras fundamentales de la exploración física que ayudan a confirmar o refutar la presentación de una arritmia como causa de las palpitaciones y sus consecuencias hemodinámicas adversas son la determinación de los signos vitales, la valoración de la presión venosa yugular y el pulso y la auscultación del tórax y el precordio. Se puede utilizar un electrocardiograma en reposo para documentar la arritmia. Si se sabe que el esfuerzo desencadena este signo y las palpitaciones que la acompañan, se utilizará la electrocardiografía para establecer el diagnóstico. Si la arritmia es lo bastante infrecuente, tienen que usarse otros métodos, como la vigilancia electrocardiográfica continua (Holter); vigilancia telefónica, en la que el paciente puede transmitir un trazo electrocardiográfico durante un episodio percibido; registros de ciclo (externo o implantable), que captura el episodio electrocardiográfico para su revisión ulterior, y la telemetría cardíaca ambulatoria móvil. Los datos sugieren que la vigilancia Holter tiene escasa utilidad clínica, mientras que los dispositivos de registro electrocardiográfico implantables y la telemetría cardíaca ambulatoria móvil son seguras y tal vez más rentables en la valoración de sujetos con palpitaciones recurrentes sin explicación.

La mayoría de los individuos con palpitaciones no presenta arritmias graves ni cardiopatía estructural subyacente. Si ocasionan mucha molestia al paciente, las extrasístoles auriculares o ventriculares benignas ocasionales a menudo pueden tratarse con bloqueadores β . Las palpitaciones desencadenadas por alcohol, tabaco o drogas ilícitas deben tratarse con abstinencia, en tanto que las ocasionadas por fármacos se controlarán considerando las diferentes modalidades de tratamiento cuando sea posible e idóneo. Las causas psiquiátricas de las palpitaciones pueden mejorar con psicoterapia cognitiva o con farmacoterapia. El médico debe advertir que las palpitaciones son en el menor de los casos molestas y, en ocasiones, asustan al paciente. Una vez que se han descartado causas graves de este síntoma, se debe tranquilizar al enfermo y confirmarle que las palpitaciones no afectarán de manera adversa su pronóstico.

SECCIÓN 6 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

53 Disfagia

Ikuro Hirano, Peter J. Kahrilas

La disfagia (dificultad para deglutir) se refiere a los problemas con el tránsito de alimentos o líquidos de la boca a la hipofaringe o por el esófago. La disfagia grave puede comprometer la nutrición, ocasionar broncoaspiración y reducir la calidad de vida. Otros términos relacionados con la disfunción son los siguientes. La *afagia* (incapacidad para deglutir) indica obstrucción esofágica completa, más a menudo la que se encuentra en si-

tuaciones agudas con retención del bolo alimenticio o de cuerpos extraños. La *odinofagia* se refiere a la deglución dolorosa, que típicamente es consecuencia de ulceración de la mucosa en el interior de la orofaringe o el esófago. Más a menudo se acompaña de disfagia, pero lo contrario no es cierto. El *globo faríngeo* es una sensación de cuerpo extraño ubicada en el cuello que no interfiere en la deglución y que en ocasiones se alivia con la misma. La *disfagia de transferencia* con frecuencia ocasiona regurgitación nasal y broncoaspiración pulmonar durante la deglución y es característica de la disfagia orofaríngea. La *fagofobia* (temor de deglutir) y la *negativa de deglutir* pueden ser trastornos psicógenos o relacionados con ansiedad anticipatoria sobre obstrucción con el bolo alimentario, con odinofagia o broncoaspiración.

FISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución inicia con una fase voluntaria (oral) que incluye la preparación durante la cual los alimentos se mastican y se mezclan con saliva. Esto se continúa por una fase de transferencia durante la cual el bolo es desplazado a la faringe por la lengua. El bolo entra en la hipofaringe e inicia una respuesta de deglución faríngea, que es mediada por el sistema nervioso central que involucra una serie de acciones complejas, cuyo resultado neto es la impulsión del alimento por la faringe hacia el esófago, al tiempo que se impide la entrada a las vías respiratorias. Para lograr esto, la laringe se eleva y se desplaza hacia adelante, acciones que facilita la abertura del esfínter esofágico superior (UES, *upper esophageal sphincter*). La pulsión de la lengua impulsa el bolo alimenticio para que pase por el UES, seguido por contracción peristáltica que elimina los residuos de la faringe y los desplaza hacia el esófago. El esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) se relaja a medida que el alimento entra en el esófago y permanece relajado hasta que la contracción peristáltica ha llevado el bolo alimenticio al interior del estómago. Se desencadenan contracciones peristálticas en respuesta a la deglución, las cuales se conocen como *peristalsis primaria*, que incluyen la inhibición secuencial seguida de contracción de la musculatura a todo lo largo del esófago. La inhibición que precede a las contracciones peristálticas se conoce como *inhibición de la deglución*. La distensión local del esófago en cualquier parte de su trayecto, que puede ocurrir con el reflujo gastroesofágico, activa la *peristalsis secundaria* que inicia en el punto de distensión y que avanza en sentido distal. Las contracciones esofágicas terciarias no son peristálticas; corresponden a contracciones esofágicas desordenadas que pueden ocurrir en forma espontánea durante la observación por fluoroscopia.

La musculatura de la cavidad bucal, faringe, UES y esófago cervical corresponde a músculo estriado y recibe innervación directa de las neuronas motoras inferiores transportadas por los pares craneales (fig. 53-1). Los músculos de la cavidad bucal reciben innervación del V y VII pares craneales (trigémino y facial, respectivamente; la lengua recibe innervación del XII par craneal (hipogloso). Los músculos faríngeos reciben innervación de los pares craneales IX (glossofaríngeo) y X (vago).

En términos fisiológicos, el UES consiste en músculo cricofaríngeo, el constrictor faríngeo inferior adyacente y la porción proximal del esófago cervical. La innervación del UES se deriva del nervio vago, en tanto que la innervación de la musculatura que actúa sobre el UES para facilitar su abertura durante la deglución proviene del V, VII y XII pares craneales. El UES permanece cerrado en reposo gracias a sus propiedades elásticas inherentes y a la contracción del músculo cricofaríngeo, bajo mediación neurógena.

La abertura del UES durante la deglución comprende tanto la interrupción de la excitación vagal al músculo cricofaríngeo y la contracción simultánea de los músculos suprahioides y geniohioides que abren el UES en combinación con el desplazamiento hacia arriba y hacia delante de la laringe.

El aparato neuromuscular para la peristalsis es diferente en las regiones proximal y distal del esófago. El esófago cervical, al igual que la musculatura faríngea, consiste en músculo estriado y recibe innervación directa de neuronas motoras inferiores del nervio vago. La peristalsis en el esófago proximal es controlada por activación secuencial de las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo. Por el contrario, la porción distal del esófago y el LES están compuestos por músculo liso y están controlados por neuronas excitadoras e inhibitoras en el plexo mientérico esofágico. Las neuronas preganglionares del bulbo raquídeo provenientes del núcleo motor dorsal del nervio vago desencadenan la peristalsis a través de estas neuronas ganglionares durante la peristalsis primaria. Los neurotransmisores de las neuronas ganglionares excitadoras son la acetilcolina y la sustancia P; los neurotransmisores de las neuronas inhibitoras son el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico. La peristalsis se origina de la activación de las neuronas inhibitoras seguida de la actividad de las neuronas ganglionares excitadoras con predominio progresivo de las neuronas inhibitoras en sentido distal. De la misma forma, la relajación del LES ocurre con el inicio de la inhibición de la deglución y persiste hasta que la secuencia peristáltica ha concluido. En reposo, el LES se contrae por estimulación ganglionar excitadora y por el tono miógeno intrínseco, una propiedad que lo diferencia del esófago adyacente. La función del LES se complementa con los músculos circundantes del pilar derecho del diafragma, el cual actúa como esfínter externo durante la inspiración, tos o esfuerzo abdominal.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFAGIA

La disfagia puede subclasificarse por su ubicación y por las circunstancias en que ocurre. Con respecto a su ubicación, se aplican diferentes consideraciones a la disfagia bucal, faríngea o esofágica. El transporte normal del bolo ingerido depende de la consistencia y del tamaño del bolo, el calibre de la luz, la integridad de las contracciones peristálticas y la inhibición de la deglución del UES y del LES. La disfagia que es causada por un bolo de gran tamaño o una luz estrecha se conoce como *disfagia estructural*, en tanto que la disfagia por anomalías de la peristalsis o por alteración de la relajación del esfínter después de la deglución se conoce como *disfagia de propulsión o motora*. En el paciente con disfagia se puede observar más de un

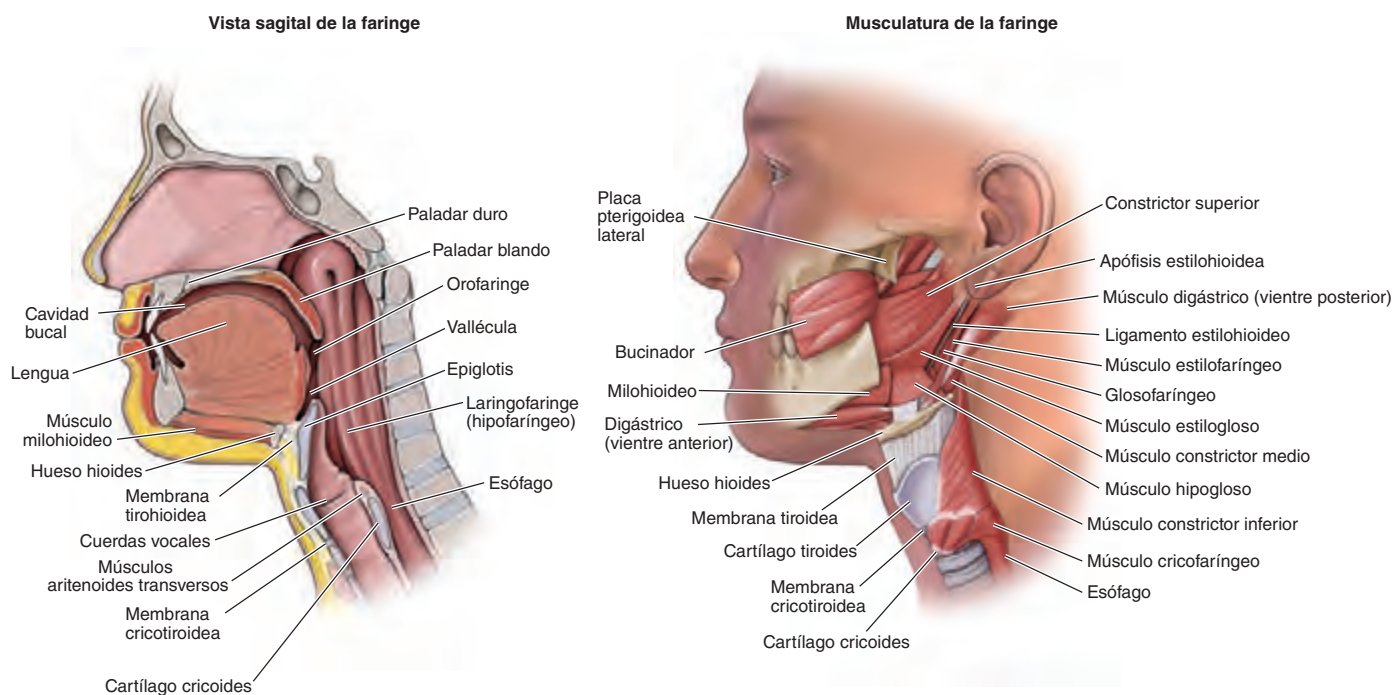


FIGURA 53-1. Vista sagital y diagramática de la musculatura que participa en la deglución orofaríngea. Obsérvese el predominio de la lengua en la proyección sagital y la relación cercana entre la entrada a la laringe (vía respiratoria) y al esófago. En la configuración en reposo, que se ilustra, está cerrado el infundíbulo esofágico. Esto se modifica de manera transitoria porque el infundíbulo esofágico se encuentra abierto y el infundíbulo laríngeo cerrado durante la deglución. (Adaptado de PJ Kahrilas, en DW Gelfand y JE Richter [eds]: *Dysphagia: Diagnosis and Treatment*. New York: IgakuShoin Medical Publishers, 1989, pp. 11-28.)

mecanismo. La esclerodermia a menudo se manifiesta con ausencia de peristalsis y con debilitamiento del LES, lo que predispone a los pacientes a formación de estenosis pépticas. De la misma forma, la radioterapia para cáncer de cabeza y cuello puede ocasionar déficits funcionales durante la deglución orofaríngea que son atribuibles al tumor y que causan estenosis de la porción cervical del esófago.

Disfagia bucal y faríngea (orofaríngea) La disfagia durante la fase oral se asocia a mala formación y control del bolo, de forma que los alimentos se retienen de manera prolongada en el interior de la cavidad bucal y pueden escurrir de la boca. La sialorrea y la dificultad para iniciar la deglución son otros signos característicos. El control inadecuado del bolo alimenticio también puede ocasionar escurrimiento prematuro de alimentos hacia la hipofaringe con broncoaspiración resultante hacia la tráquea o regurgitación al interior de la cavidad nasal. La disfagia de fase faríngea se asocia a retención de alimentos en la faringe por mala propulsión de la lengua o de la faringe, o bien, por obstrucción al nivel del UES. Con la disfagia orofaríngea pueden asociarse signos y síntomas de disfonía concomitante o de disfunción de los pares craneales.

La disfagia orofaríngea puede tener causas neurológicas, musculares, estructurales, yatrógenas, infecciosas y metabólicas. Las más comunes son las causas yatrógenas, neurológicas y estructurales. Las causas yatrógenas incluyen cirugía y radiación, a menudo en casos de cáncer de cabeza y cuello. La disfagia neurológica que es consecuencia de accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica es la principal causa de morbilidad relacionada con broncoaspiración y desnutrición. Los núcleos del bulbo raquídeo inervan directamente la orofaringe. La lateralización de la disfagia faríngea implica lesión de una estructura faríngea o una enfermedad neurológica que afecta de manera selectiva el núcleo ipsolateral del tronco del encéfalo o un par craneal. Los adelantos en los estudios de imagen funcional del encéfalo han dilucidado la importante función de la corteza cerebral en la función de la deglución y la disfagia. La asimetría en la representación cortical de la faringe proporciona una explicación de la disfagia que ocurre como consecuencia de accidentes cerebrovasculares corticales unilaterales.

Las lesiones estructurales orofaríngeas que causan disfagia incluyen divertículo de Zenker, barra cricofaríngea y neoplasias. El divertículo de Zenker por lo general se encuentra en ancianos, con una prevalencia estimada entre 1:1 000 y 1:10 000. Además de la disfagia, los pacientes pueden presentarse con regurgitación de restos de alimentos, broncoaspiración y halitosis. La patogenia está relacionada con la estenosis del músculo cricofaríngeo, que causa disminución de la abertura del UES y que ocasiona incremento de la presión hipofaríngea durante la deglución, con el desarrollo de un divertículo por pulsión inmediatamente por arriba del músculo cricofaríngeo, en una región de debilidad potencial conocida como dehiscencia de Killian. La barra cricofaríngea aparece como una indentación prominente por detrás del tercio inferior del cartilago cricoides y se relaciona con el divertículo de Zenker, lo que consiste en una distensibilidad limitada del músculo cricofaríngeo, lo que puede ocasionar la formación de un divertículo de Zenker. Sin embargo, la barra cricofaríngea es un dato radiográfico común y la mayor parte de los pacientes con barras cricofaríngeas transitorias cursan asintomáticos, por lo que es importante descartar otras causas de disfagia antes del tratamiento. Además, las barras cricofaríngeas pueden ser secundarias a otras enfermedades neuromusculares.

Como la fase faríngea de la deglución ocurre en <1 s, es necesaria una fluoroscopia en secuencia rápida para valorar posibles anomalías funcionales. Para realizar una exploración fluoroscópica adecuada es indispensable que el paciente esté consciente y coopere. El estudio incorpora registros de las secuencias de deglución durante la ingestión de alimentos y líquidos de consistencias variables. Se explora la faringe para detectar retención del bolo alimenticio, regurgitación hacia la nariz o broncoaspiración hacia la tráquea. La sincronización y la integridad de la contracción faríngea y la abertura del UES con la deglución se analizan con el fin de valorar tanto el riesgo de broncoaspiración como el posible tratamiento para la deglución. Las anomalías estructurales de la orofaringe, en especial aquellas en las que se necesita biopsia, también deben valorarse por laringoscopia directa.

Disfagia esofágica El esófago del adulto mide 18 a 26 cm de longitud y se divide en términos anatómicos en esófago cervical, que se extiende de la unión faringoesofágica a la escotadura supraesternal, y esófago torácico, que es la continuación hasta el hiato diafragmático. Cuando se distiende, la luz esofágica tiene dimensiones internas de casi 2 cm en el plano anteroposterior y de 3 cm en el plano lateral. La disfagia a alimentos sólidos se vuelve frecuente cuando la luz se estrecha a <13 mm, pero también puede

ocurrir con diámetros más grandes en el caso de alimentos mal masticados o de disfunción motora. Es más probable que las lesiones circunferenciales causen disfagia que las lesiones que afectan sólo de manera parcial la circunferencia de la pared esofágica. Las causas estructurales más frecuentes de disfagia son anillos de Schatzki, esofagitis eosinofílica y estenosis pépticas. La disfagia también ocurre en casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin estenosis, quizá porque se altera la sensibilidad esofágica, su distensibilidad o su función motora.

Los trastornos de la propulsión que ocasionan disfagia esofágica por anomalías de la peristalsis o por inhibición de la deglución podrían afectar el esófago cervical o torácico. Como las enfermedades del músculo estriado por lo general afectan la orofaringe y el esófago cervical, las manifestaciones clínicas suelen predominar para la disfagia orofaríngea. Las enfermedades que dañan el músculo liso afectan el esófago torácico y el LES. Una manifestación predominante de esto, la ausencia de peristalsis, hace referencia a la ausencia completa de contracción inducida por la deglución o a la ausencia de peristalsis y contracciones desordenadas. La ausencia de peristalsis y la falta de relajación del LES durante la deglución son características que definen la acalasia. En el espasmo difuso del esófago (DES, *diffuse esophageal spasm*), la función del LES es normal y la alteración de la motilidad se restringe al cuerpo del esófago. La ausencia de peristalsis en combinación con debilidad grave del LES es un patrón en específico que se encuentra a menudo en pacientes con esclerodermia.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfagia

En la [figura 53-2](#) se muestra un algoritmo para el estudio del paciente con disfagia.

ANAMNESIS

Los antecedentes del paciente son de extrema utilidad para establecer un diagnóstico presuncional o al menos para restringir de manera sustancial el diagnóstico diferencial en la mayor parte de los pacientes. Los elementos fundamentales de la anamnesis son la ubicación de la disfagia, las circunstancias en las cuales experimenta la disfagia, otros síntomas relacionados con disfagia y su progresión. La disfagia que se ubica en la escotadura supraesternal puede indicar causas orofaríngeas o esofágicas, ya que la disfagia distal se refiere en casi 30% de los casos. La disfagia que se ubica en el tórax tiene origen esofágico. La regurgitación nasal y la broncoaspiración traqueobronquial que se manifiestan con todos durante la deglución son características distintivas de la disfagia orofaríngea. La tos intensa con la deglución puede ser un signo de fistula traqueoesofágica. La presencia de disfonía puede ser otro indicio diagnóstico importante. Cuando la disfonía precede a la disfagia, la lesión primaria suele ser laríngea; la disfonía que ocurre después de la aparición de la disfagia puede ser consecuencia de la afectación del nervio laríngeo recurrente por una neoplasia maligna. El tipo de alimento que causa disfagia es un detalle crucial. La disfagia intermitente que ocurre sólo con alimentos sólidos implica disfagia estructural, en tanto que la disfagia constante a líquidos y sólidos sugieren fuertemente una anomalía motora. Hay dos inconvenientes a este patrón pese a existir anomalías motoras, ya que los pacientes con esclerodermia por lo general padecen disfagia leve sólo para sólidos y, de manera un tanto paradójica, los pacientes con disfagia orofaríngea a menudo tienen mayor dificultad para deglutir líquidos que sólidos. La disfagia progresiva a lo largo de semanas a meses hace surgir la preocupación de neoplasia. La disfagia episódica a sólidos que no cambie con el paso de los años indica una enfermedad benigna como anillo de Schatzki o esofagitis eosinofílica. La retención de alimentos con incapacidad prolongada para deglutir un bolo ingerido, incluso con el consumo de líquidos, es una manifestación típica de la disfagia estructural. El dolor torácico a menudo acompaña a la disfagia ya sea que la causa sean trastornos motores, trastornos estructurales o enfermedad por reflujo. Los antecedentes de pirosis por periodos prolongados que preceden a la aparición de la disfagia sugieren estenosis péptica, y con poca frecuencia, adenocarcinoma esofágico. El antecedente de intubación nasogástrica prolongada, cirugía esofágica o de cabeza y cuello, la ingestión de cáusticos, fármacos o píldoras, la radiación o quimioterapia previa o la asociación con enfermedades mucocutáneas pueden ayudar a aislar la causa de la disfagia. Cuando se acompaña de odinofagia, que suele indicar ulceración, debe sospecharse esofagitis in-

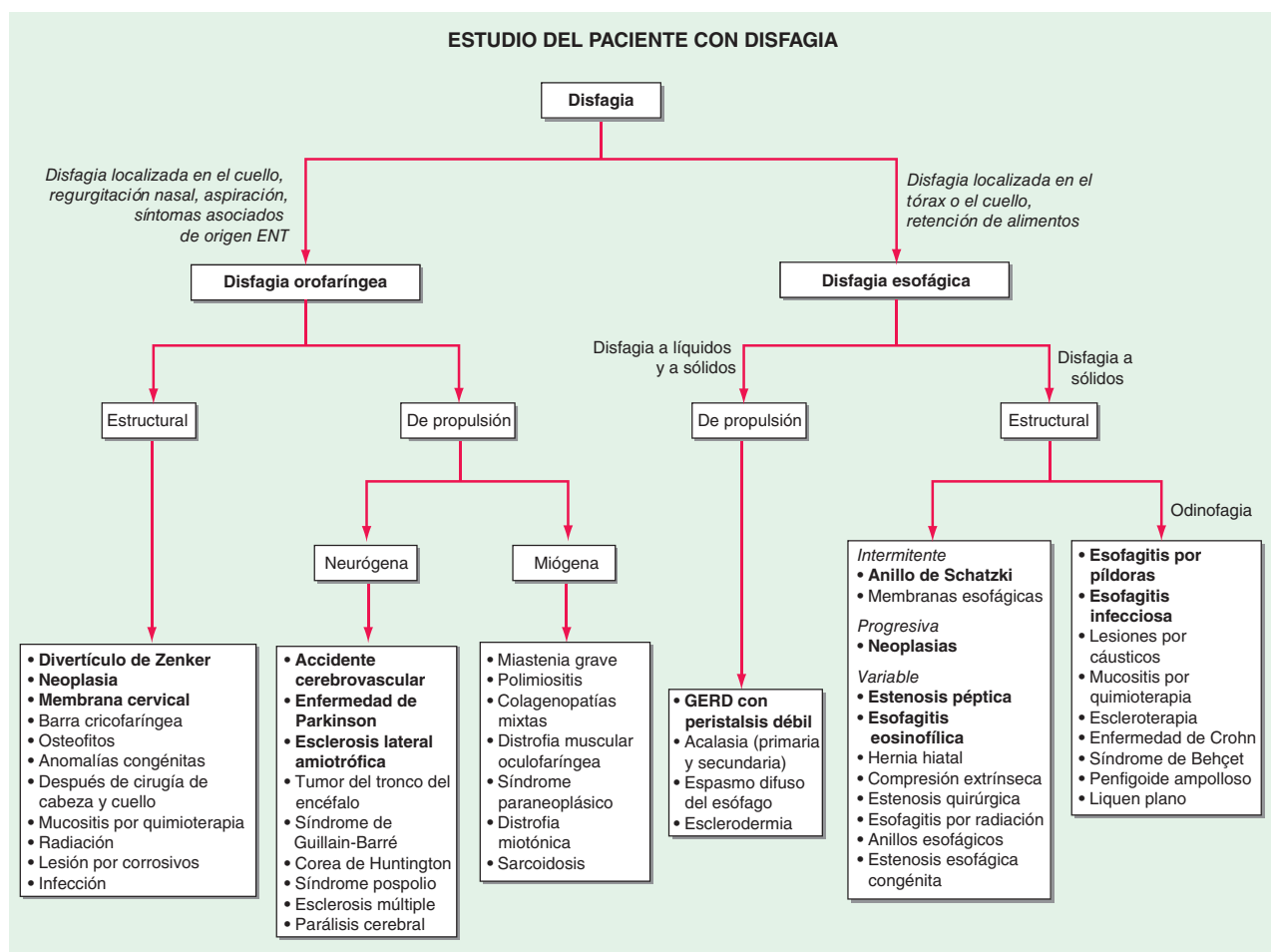


FIGURA 53-2. Estudio del paciente con disfagia. Las causas resaltadas en negritas son las más frecuentes. ENT, otorrinolaringología; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

fecciosa o inducida por píldoras. En pacientes con sida u otros estados de inmunodepresión, debe considerarse esofagitis por infecciones oportunistas como *Candida*, virus del herpes simple o citomegalovirus o bien, tumores como el sarcoma de Kaposi y el linfoma. Un fuerte antecedente de atopia incrementa la posibilidad de esofagitis eosinofílica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física es importante en la valoración de la disfagia oral y faríngea, porque la disfagia suele ser la única manifestación de un proceso patológico más global. Deben buscarse signos de parálisis vular o pseudobulbar, lo que incluye disartria, disfonía, ptosis, atrofia de la lengua e hiperactividad de la mandíbula, además de evidencia de enfermedad neuromuscular generalizada. El cuello debe explorarse en busca de tiro-megalia. La exploración cuidadosa de la boca y la faríngea puede descubrir lesiones que interfieren en el paso de los alimentos. La pérdida de piezas dentales puede interferir en la masticación y exacerbar una causa existente de disfagia. La exploración física es de menos utilidad en la valoración de la disfagia esofágica, ya que las enfermedades más relevantes se restringen al esófago. Una excepción notable son las enfermedades cutáneas. Los cambios en la piel pueden sugerir el diagnóstico de esclerodermia o de enfermedades mucocutáneas como penfigoide, liquen plano y epidermolísis ampollosa, las cuales pueden afectar el esófago.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Aunque la mayor parte de los casos de disfagia se atribuyen a enfermedades benignas, la disfagia también puede ser un signo cardinal de diversas neoplasias malignas, por lo que se convierte en un síntoma importante que debe valorarse. El cáncer puede producir disfagia por obstrucción intraluminal (cáncer esofágico o de la porción proximal del estómago, metástasis), compresión extrínseca (linfoma, cáncer pulmonar) o síndromes paraneoplásicos. Incluso cuando no exista una neoplasia a la cual atribuir la disfagia, ésta suele ser manifestación de

enfermedades susceptibles de identificación y tratamiento, lo que hace que la valoración sea beneficiosa para el paciente y gratificante para el médico. El algoritmo diagnóstico específico depende de los detalles de la anamnesis (fig. 53-2). Si se sospecha disfagia bucal o faríngea, el estudio de fluoroscopia, por lo general realizado por un terapeuta de la deglución, es el procedimiento preferido. También es importante la valoración otorrinolaringológica y neurológica, lo que depende de las circunstancias. Para casos en que se sospeche disfagia esofágica, la endoscopia de tubo digestivo alto es la prueba de mayor utilidad. La endoscopia permite una mejor visualización de las lesiones de la mucosa que la radiografía con trago de bario y también permite obtener biopsias de la mucosa. Las anomalías endoscópicas o histológicas son evidentes en las causas principales de disfagia esofágica: anillo de Schatzki, enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica. Además, las intervenciones terapéuticas con dilatación esofágica pueden realizarse como parte del procedimiento si esto se considera necesario. El surgimiento de la esofagitis eosinofílica como principal causa de la disfagia en niños y adultos ha llevado a la recomendación de que se obtengan biopsias de mucosa esofágica de manera sistemática en la valoración de disfagia inexplicada, incluso si no se identifican lesiones esofágicas durante la endoscopia. Para casos de sospecha de alteraciones de la motilidad esofágica, la endoscopia todavía es el método de valoración inicial apropiado, ya que muchas enfermedades neoplásicas inflamatorias pueden producir de manera secundaria patrones de acalasia o de espasmo esofágico. La manometría esofágica se realiza si la disfagia no se explica de manera adecuada mediante la endoscopia o para confirmar el diagnóstico de un trastorno motor esofágico sospechado. Las radiografías con trago de bario pueden proporcionar información auxiliar útil en casos de estenosis esofágicas sutiles o complejas, antecedentes de cirugía esofágica, divertículos esofágicos o hernia paraesofágica. En casos específicos, la tomografía computarizada (CT) y la ecografía endoscópica pueden ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfagia depende de la ubicación y de la causa específica. La disfagia orofaríngea más a menudo es ocasionada por déficits funcionales causados por trastornos neurológicos. En tales circunstancias, el tratamiento se dirige a utilizar posturas o maniobras diseñadas para reducir los residuos faríngeos e incrementar la protección de las vías respiratorias, que se aprenden bajo la dirección de un terapeuta capacitado en la deglución. El riesgo de broncoaspiración puede reducirse si se modifica la consistencia de los alimentos y líquidos ingeridos. La disfagia ocasionada por accidente cerebrovascular por lo general, aunque no siempre, mejora de manera espontánea en las primeras semanas después del episodio. En los casos más graves y persistentes puede necesitarse gastrostomía y alimentación entérica. Algunos pacientes con miastenia grave (cap. 461) y polimiositis (cap. 388) responden al tratamiento médico de la enfermedad neuromuscular primaria. La intervención quirúrgica con miotomía cricofaríngea no suele ser de utilidad, con la excepción de trastornos específicos como la barra cricofaríngea idiopática, el divertículo de Zenker y la distrofia muscular orofaríngea. Los trastornos urológicos crónicos, como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, pueden manifestarse con disfagia orofaríngea grave. Puede considerarse la alimentación con sonda nasogástrica o con sonda de gastrostomía colocada por acceso endoscópico, para el apoyo nutricional; sin embargo, estas maniobras no protegen contra la aspiración de secreciones salivales o del contenido gástrico que presentó reflujo.

El tratamiento de la disfagia se revisa con detalle en el capítulo 347. La mayor parte de los casos de disfagia esofágica pueden tratarse de manera eficaz por medio de dilatación esofágica con dilatadores o globos para dilatación. El cáncer y la acalasia a menudo se tratan por medios quirúrgicos, aunque se encuentran disponibles técnicas endoscópicas con fines paliativos y como tratamiento primario, respectivamente. Las causas infecciosas responden a los tratamientos antimicrobianos o al tratamiento del estado de inmunodepresión subyacente. Por último, la esofagitis eosinofílica ha surgido como una causa importante de disfagia que es susceptible de tratamiento si se eliminan los alérgenos alimentarios o mediante la administración de glucocorticoides de acción tópica, administrados por deglución.

falo que muestran activación de una amplia gama de regiones de la corteza cerebral durante la náusea.

Coordinación del vómito Los núcleos de tronco del encéfalo, lo que incluye el núcleo del haz solitario, núcleo frénico y vagal dorsal, núcleos del bulbo raquídeo que regulan la respiración y los núcleos que controlan los movimientos faríngeos, faciales y linguales son las estructuras que coordinan el inicio del vómito. En esta coordinación participan las vías de la neurocinina NK, la serotonina 5-HT₃ y vasopresina.

Los músculos somáticos y viscerales responden de manera estereotipada durante el vómito. Se contraen los músculos respiratorios de la pared torácica y abdominal, con incremento de las presiones intratorácicas e intraabdominales lo que evacua el estómago. El cardias gástrico se hernia por arriba del diafragma y la laringe se desplaza en sentido craneal para impulsar el vómito. Las contracciones intestinales migratorias distales suelen regularse por un fenómeno eléctrico, las ondas lentas, con ciclos de 3 ciclos/min en el estómago y 11 ciclos/min en el duodeno. Durante el vómito, las ondas lentas se ven suprimidas y son sustituidas por incrementos súbitos que se propagan y que desencadenan contracciones retrógradas que favorecen la expulsión del contenido intestinal.

Activadores del vómito El acto de estimular el vómito actúa en varios sitios. El vómito desencadena sensaciones molestas a través de pensamientos u olores que se originan en el encéfalo, mientras que los pares craneales median el vómito después de la activación del reflejo nauseoso. La cinetosis y los trastornos del oído interno actúan en el sistema laberíntico. Los irritantes gástricos y fármacos citotóxicos como el cisplatino estimulan los nervios aferentes gastroduodenales. Los nervios aferentes no gástricos se activan por obstrucción intestinal y colónica y por isquemia mesentérica. En el área postrema el bulbo raquídeo responde a estímulos transmitidos a través de la sangre (fármacos emetógenos, toxinas bacterianas, uremia, hipoxia, cetoacidosis) y se denomina *zona desencadenante quimiorreceptora*.

Los neurotransmisores que median el vómito son selectivos para diferentes sitios. Los trastornos laberínticos estimulan los receptores vestibulares muscarínicos M₁ y los receptores histaminérgicos H₁. Los estímulos aferentes vagales activan los receptores de serotonina 5-HT₃. El área postrema utiliza los nervios al actuar en los subtipos 5-HT₃, M₁, H₁ y dopaminérgicos D₂. La vía CB₁ de los cannabinoides puede participar en la corteza cerebral. El tratamiento farmacológico óptimo del vómito requiere la comprensión de estas vías.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La náusea y vómito son causados por enfermedades en el interior y en el exterior del intestino y también por fármacos y toxinas circulantes (cuadro 54-1).

Trastornos intraperitoneales La obstrucción visceral y la inflamación de las vísceras sólidas y huecas puede desencadenar vómito. La obstrucción gástrica es consecuencia de úlceras y cáncer, mientras que la obstrucción del intestino delgado y colon ocurre por adherencias, tumores benignos o malignos, vólvulo, intususcepción por enfermedades inflamatorias como enfermedad de Crohn. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que ocurre después de la pérdida de peso con el reposo prolongado en cama, aparece cuando el duodeno sufre compresión por la arteria mesentérica superior suprayacente. La irradiación abdominal afecta la función motora intestinal que induce estenosis. El cólico biliar causa náusea al actuar sobre nervios aferentes locales. El vómito con pancreatitis, colecistitis y apendicitis se debe a irritación visceral e inducción de íleo. Las infecciones entéricas, virus como el Norovirus o rotavirus por bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus* a menudo causan vómito en especial en niños. Las infecciones oportunistas como el citomegalovirus o el virus del herpes simple induce vómito en individuos con inmunodepresión.

La disfunción intestinal sensitivomotora a menudo causa náusea y vómito. La *gastroparesia* se manifiesta con síntomas de retención gástrica con evidencia de vaciamiento gástrico tardío y ocurre después de vagotomía o en casos de carcinoma pancreático, insuficiencia vascular mesentérica o enfermedades orgánicas como la diabetes, esclerodermia y amiloidosis. La gastroparesia idiopática es la causa más común. Ocurre en ausencia de enfermedad sistémica y puede aparecer después de enfermedades virales, lo que sugiere un desencadenante infeccioso. La *pseudoobstrucción intestinal* se caracteriza por alteración de la actividad motora intestinal colónica con retención de los residuos alimentarios y de secreciones; proliferación bacteriana, mala absorción de nutrientes y con síntomas de náusea, vómito, distensión abdominal, dolor y alteración de la defecación. La pseudoobs-

54 Náusea, vómito e indigestión

William L. Hasler

La *náusea* es la sensación subjetiva de la necesidad de vomitar. El *vómito* es la expulsión del contenido gastrointestinal por vía bucal por contracciones del intestino y de la musculatura de la pared toracoabdominal; es diferente a la *regurgitación*, el paso sin esfuerzo del contenido gástrico hacia la boca. La *rumiación* es la regurgitación repetida de residuos alimentarios, que pueden ser masticados nuevamente y embutidos. A diferencia del vómito, estos fenómenos muestran un control voluntario. El término *indigestión* abarca una amplia variedad de síntomas entre los que se incluyen náusea, vómito, pirosis, regurgitación y dispepsia (presencia de síntomas que parecen originarse en la región gastroduodenal). Algunos individuos con dispepsia reportan sensación urente de predominio epigástrico, sensación de vacío con dolor. Otros experimentan sensación de plenitud posprandial, saciedad temprana (incapacidad para consumir una comida por completo por la sensación prematura de plenitud), distensión, eructos y anorexia.

NÁUSEA Y VÓMITO**MECANISMOS**

El vómito se encuentra coordinado por el tronco del encéfalo y se lleva a cabo por respuestas en el intestino, faringe y musculatura somática. Se comprenden mal los mecanismos subyacentes de la náusea, pero tal vez involucran a la corteza cerebral, ya que la náusea requiere percepción consciente. Esto se apoya por estudios de imágenes funcionales del encé-

CUADRO 54-1 Causas de náusea y vómito

Intraperitoneal	Extraperitoneal	Fármacos/trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades	Antineoplásicos
Obstrucción pilórica	cardiopulmonares	Antibióticos
Obstrucción de intestino delgado	Miocardopatía	Antiarrítmicos cardiacos
Obstrucción colónica	Infarto miocárdico	Digoxina
Síndrome de arteria mesentérica superior	Enfermedades	Hipoglucemiantes orales
Infecciones entéricas	laberínticas	Anticonceptivos orales
Virales	Cinetosis	Enfermedades endocrinas/metabólicas
Bacterias	Laberintitis	Embarazo
Enfermedades inflamatorias	Cáncer	Uremia
Colecistitis	Trastornos intracerebrales	Cetoacidosis
Pancreatitis	Cáncer	Enfermedad tiroidea y paratiroidea
Apendicitis	Hemorragia	Insuficiencia suprarrenal
Hepatitis	Abscesos	Toxinas
Alteración de la función sensitivomotora	Hidrocefalia	Insuficiencia hepática
Gastroparesis	Enfermedades psiquiátricas	Etanol
Pseudoobstrucción intestinal	Anorexia y bulimia	
Reflujo gastroesofágico	Depresión	
Náusea crónica idiopática	Vómito posoperatorio	
Vómito funcional		
Síndrome de vómito cíclico		
Síndrome de hiperemesis por cannabinoides		
Síndrome de rumiación		
Cólico biliar		
Radiación abdominal		

trucción intestinal puede ser idiopática, heredada como miopatía visceral familiar o neuropatía y es consecuencia de enfermedades sistémicas o bien, ocurre como consecuencia de enfermedades paraneoplásicas secundarias a cáncer (p. ej., carcinoma pulmonar microcítico). Los pacientes con reflujo gastroesofágico pueden reportar náusea y vómito al igual que los individuos con síndrome de colon irritable (IBS) por estreñimiento crónico.

En adultos se han identificado otros trastornos de la función gastroduodenal sin anomalías orgánicas. La *náusea idiopática crónica* se define como la náusea sin vómito que ocurre varias veces por semana. El *vómito funcional* se define como uno o más episodios de vómito semanales en ausencia de trastornos de la alimentación o enfermedades psiquiátricas. El *síndrome de vómito cíclico* se presenta con episodios periódicos aislados de náusea continua y vómito en niños y adultos y muestra asociación con migraña, lo que sugiere que algunos casos pueden ser variantes de la migraña. Se han descrito algunos casos en adultos en asociación con síndrome de vaciamiento gástrico rápido. Una enfermedad relacionada, el *síndrome de hiperemesis por cannabinoides* se presenta con vómito cíclico con periodos de bienestar en individuos (más a menudo varones) que usan grandes cantidades de cannabinoides a lo largo de varios años y se resuelve con la interrupción de su consumo. Conductas patológicas como tomar baños calientes por periodos prolongados se asocian con el síndrome. El *síndrome de rumiación* se caracteriza por regurgitación repetitiva de alimentos ingeridos en fechas recientes y a menudo se diagnostica en forma inapropiada como vómito resistente al tratamiento.

Trastornos extraperitoneales El infarto miocárdico y la insuficiencia cardíaca congestiva pueden causar náusea y vómito. El vómito posoperatorio ocurre en 25% de los pacientes, más a menudo luego de laparotomías y cirugía ortopédica. El incremento de la presión intracraneal por tumores, hemorragias, abscesos por obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo produce vómito con o sin náusea. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, lo que incluye anorexia nerviosa, bulimia, ansiedad y depresión, a menudo reportan náusea significativa que puede estar relacionada con retraso del vaciamiento gástrico.

Fármacos y trastornos metabólicos Los fármacos desencadenan el vómito por acción en el estómago (analgésicos, eritromicina) o en el área postrema (opioides, fármacos antiparkinsonianos). Otros fármacos emetógenos incluyen antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes

orales, antidepresivos (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y serotonina-noradrenalina), fármacos para la interrupción del tabaquismo (vareniclina, nicotina) y anticonceptivos. Los antineoplásicos causan vómito agudo (pocas horas después de administrarlos), tardío (después de uno o más días) o anticipatorio. El vómito agudo por fármacos emetógenos (p. ej., cisplatino) es mediado por vías de 5-HT₃, mientras que el tardío depende menos de mecanismos de 5-HT₃. La náusea anticipatoria puede responder al tratamiento con ansiolíticos más que a la administración de antieméticos.

Los trastornos metabólicos desencadenan náusea y vómito. El embarazo es la causa endocrinológica más prevalente y que produce pérdida de líquidos significativa y trastornos electrolíticos. La uremia, cetoacidosis, insuficiencia suprarrenal y enfermedades tiroideas y paratiroideas son otras causas metabólicas.

Las toxinas circulantes desencadenan el vómito a través de efectos en el área postrema. Las toxinas endógenas son producidas en casos de insuficiencia hepática fulminante, mientras que pueden producirse enterotoxinas exógenas por infecciones por bacterias entéricas. La intoxicación por etanol es una causa común de náusea y vómito.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Náusea y vómito

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis ayuda definir las causas de la náusea y el vómito. Los fármacos, toxinas e infecciones a menudo causan síntomas agudos, mientras que la enfermedad establecida produce síntomas crónicos. La gastroparesia y la obstrucción pilórica desencadenan vómito una hora después del consumo de alimentos. El vómito por obstrucción intestinal ocurre de forma tardía; el que ocurre minutos después del consumo de alimentos sugiere síndrome de rumiación. Con cuadros graves de síndrome de vaciamiento gástrico tardío, el vómito puede contener residuos de los alimentos ingeridos horas o días antes. La presencia de hematemesis hace surgir la sospecha de úlcera, cáncer o desgarro de Mallory-Weiss. El vómito fecaloide se presenta en casos de obstrucción colónica o intestinal distal; el bilioso descarta obstrucción gástrica, mientras que el vómito de alimentos no digeridos es compatible con divertículo de Zenker o acalasia. El dolor abdominal que se alivia con el vómito puede ser ocasionado por obstrucción intestinal, pero no tiene efecto en la pancreatitis o colecistitis. La pérdida de peso intensa hace surgir la posibilidad de cáncer u obstrucción. La fiebre sugiere inflamación. En casos de cefalea o modificaciones del campo visual puede considerarse una causa intracraneal. El vértigo o tinnitus indican enfermedad laberíntica.

La exploración física complementa la anamnesis. La hipotensión ortostática y la disminución de la turgencia de la piel indican pérdida de líquidos intravasculares. Las anomalías pulmonares hacen surgir la posibilidad de broncoaspiración del vómito. La auscultación abdominal puede revelar ausencia de ruidos intestinales con íleo. Los ruidos intestinales de tono alto sugieren obstrucción intestinal, mientras que el signo de succusión con los movimientos súbitos en sentido lateral suele encontrarse en pacientes con gastroparesia u obstrucción pilórica. El dolor a la palpación con la resistencia muscular involuntaria hace surgir la sospecha de inflamación, mientras que la presencia de sangre en heces sugiere lesión de la mucosa por úlceras, isquemia o tumores. Las enfermedades neurológicas se manifiestan con papiledema, pérdida del campo visual o anomalías neurológicas focales. La palpación de tumores o adenopatías sugiere neoplasias.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Para síntomas intratables o diagnósticos difíciles, la atención clínica puede ser dirigida por el uso de pruebas de detección selectiva. La reposición de electrolitos está indicada en casos de hipopotasemia o alcalosis metabólica. Se sugiere la presencia de enfermedades pancreático-biliares por resultados anormales en las pruebas de función hepática o pancreática, mientras que se sugieren causas endocrinas, dermatológicas o paraneoplásicas por anomalías en las mediciones séricas o en las mediciones de hormonas. Si se sospecha obstrucción intestinal, las radiografías abdominales de pie y en decúbito muestran niveles hidroaéreos con disminución del gas en el colon. El íleo se caracteriza por asas intestinales con dilatación difusa, llenas de aire.

Puede estar indicada la realización de estudios anatómicos si los estudios iniciales no sugieren el diagnóstico. La endoscopia de tubo digestivo alto detecta úlceras, cáncer y retención de residuos alimentarios gástricos en casos de gastroparesia. Es posible establecer el diagnóstico de obstrucción intestinal parcial con radiografías de intestino delgado con bario o tomografía computarizada (CT). La colonoscopia o el colon por enema con medio de contraste detectan obstrucción colónica. La ecografía o la CT definen inflamación intraperitoneal; la enterografía con CT y resonancia magnética nuclear proporcionan una definición superior de la inflamación en casos de enfermedad de Crohn. La CT o MRI de cráneo pueden delinear enfermedades intracraneales. La angiografía, CT o MRI mesentéricas pueden ser útiles si se sospecha isquemia.

Las pruebas de motilidad gastrointestinal pueden detectar un trastorno motor subyacente cuando no hay anomalías anatómicas. A menudo se diagnostica gastroparesia por gammagrafía gástrica por medición del vaciamiento de una comida radiomarcada. La prueba de isótopos en aliento y los métodos de cápsulas inalámbricas para valorar la motilidad son pruebas alternativas para definir la gastroparesia en diferentes regiones del mundo. Se sugiere a menudo pseudoobstrucción intestinal por un tránsito anormal de bario y dilatación luminal en radiografías del intestino con medio de contraste. El tránsito tardío del intestino delgado puede detectarse por tecnología de cápsulas inalámbricas. La manometría de intestino delgado puede confirmar el diagnóstico e identificar anomalías motoras como neuropatía o miopatía con base en los patrones de contracción. Tales investigaciones pueden evitar la necesidad de biopsia intestinal quirúrgica para valorar el músculo liso por la presencia de degeneración neuronal. Las pruebas combinadas de pH esofágico/impedancia ambulatorias y la manometría de alta resolución pueden facilitar el diagnóstico de síndrome de rumiación.

vaciamiento gástrico. Los alimentos ricos en residuos no digeribles deben evitarse porque prolongan la retención gástrica. El control de la glucemia en diabéticos mal controlados puede reducir las hospitalizaciones por gastroparesia.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Casi todos los antieméticos actúan en el sistema nervioso central (cuadro 54-2). Los antihistamínicos como el dimenhidrinato y la meclizina y los anticolinérgicos como la escopolamina actúan sobre las vías laberínticas para el tratamiento de la cinetosis y de trastornos del oído interno. Los agonistas D_2 dopaminérgicos tratan el vómito desencadenado por estímulos en el área postrema y se utilizan para causas farmacológicas, tóxicas y metabólicas. Los antagonistas de la dopamina atraviesan la barrera hematoencefálica y causan ansiedad, trastornos del movimiento y efectos de hiperprolactinemia (galactorrea, disfunción sexual).

Otras clases farmacológicas muestran propiedades antieméticas. Los antagonistas de $5-HT_3$, como el ondansetrón y granisetron pueden evitar el vómito posoperatorio, los síntomas inducidos por la radioterapia y el vómito inducido por antineoplásicos, pero también se utilizan para otras causas de vómito con evidencia limitada de su eficacia. Los antidepresivos tricíclicos producen beneficios sintomáticos en pacientes con náusea idiopática crónica y vómito funcional así como en pacientes diabéticos de larga evolución con náusea y vómito. Otros antidepresivos como la mirtazapina y olanzapina también pueden mostrar efectos antieméticos.

ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Los fármacos que estimulan el vaciamiento gástrico se utilizan para la gastroparesia (cuadro 54-2). La metoclopramida, un agonista combinado de $5-HT_4$ y antagonista D_2 , es eficaz para tratar la gastroparesia, pero los efectos secundarios de los antagonistas dopaminérgicos, como las distonias y trastornos del estado de ánimo y del sueño, limitan su uso en casi 25% de los casos. La claritromicina incrementa la motilidad gastrointestinal por acción sobre los receptores de la motilidad, un estimulante endógeno de la actividad motora en ayuno; por vía intravenosa es útil en pacientes hospitalizados con gastroparesia resistente al tratamiento, pero las formas de administración oral son de utilidad limitada. La domperidona, un antagonista D_2 que no se encuentra disponible en Estados Unidos, muestra efectos antieméticos y procinéticos pero no atraviesa la mayor parte de las regiones encefálicas; así, son poco comunes las reacciones de ansiedad y de distonía. Los principales efectos secundarios de la domperidona se relacionan con la inducción de hiper-

TRATAMIENTO NÁUSEA Y VÓMITO

PRINCIPIOS GENERALES

El tratamiento del vómito se ajusta para corregir las anomalías susceptibles de corrección, si esto es posible. Para la deshidratación grave se considera la hospitalización, en especial si no puede realizarse la reposición de líquidos por vía oral. Una vez que se tolera el consumo de líquidos por vía bucal, se restablece el consumo de nutrientes con líquidos con bajo contenido de grasas, porque los lípidos retrasan el

CUADRO 54-2 Tratamiento de la náusea y vómito

Tratamiento	Mecanismo	Ejemplos	Indicaciones clínicas
Fármacos antieméticos	Antihistamínicos	Dimenhidrinato, meclizina	Cinetosis, enfermedades del oído interno
	Anticolinérgicos	Escopolamina	Cinetosis, enfermedades del oído interno
	Antidopaminérgicos	Proclorperazina, tietilperazina	Vómito inducido por fármacos, toxinas o factores metabólicos
	Antagonistas de $5-HT_3$	Ondansetrón, granisetron	Vómito inducido por quimioterapia y radioterapia, vómito posoperatorio
	Antagonistas de NK_1	Aprepitant	Náusea y vómito inducidos por quimioterapia
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, nortriptilina	Vómito funcional, náusea idiopática crónica, síndrome de vómito cíclico, gastroparesia
	Otros antidepresivos	Mirtazapina, olanzapina	Vómito funcional, náusea idiopática crónica, gastroparesia
Fármacos procinéticos	Agonista $5-HT_4$ y antidopaminérgicos	Metoclopramida	Gastroparesia
	Agonistas de la motilina	Eritromicina	Gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal
	Antidopaminérgicos periféricos	Domperidona	Gastroparesia
	Análogos de somatostatina	Octreótido	Pseudoobstrucción intestinal
	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Piridostigmina	Pseudoobstrucción intestinal y trastornos de la motilidad del intestino delgado
Fármacos especiales	Benzodiazepinas	Lorazepam	Náusea y vómito anticipatorios
	Glucocorticoides	Metilprednisolona, dexametasona	Vómito inducido por quimioterapia
	Canabinoides	Tetrahydrocannabinoles	Vómito inducido por quimioterapia

prolactinemia a través de efectos en las regiones hipofisarias que reciben irrigación por una barrera hematoencefálica porosa.

Los trastornos de la motilidad resistentes al tratamiento imponen un riesgo significativo. La pseudoobstrucción intestinal puede responder al octreótido, un análogo de la somatostatina, que induce complejos motores que se propagan a través del intestino delgado. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la piridostigmina también producen beneficios en algunos pacientes con trastornos de la motilidad del intestino delgado. En estudios sin grupo testigo, se ha reportado que las inyecciones pilóricas de toxina botulínica reducen los síntomas de gastroparesia, pero estudios clínicos pequeños con grupo testigo no observaron beneficios mayores que los tratamientos dirigidos. La piloroplastia quirúrgica ha mejorado los síntomas en algunas series de casos. Colocar sondas de alimentación por yeyunostomía reduce las hospitalizaciones y mejora la salud general en algunos pacientes con gastroparesia resistente al tratamiento farmacológico. La gastroparesia después de vagotomía puede mejorar con resección gástrica subtotal; se han intentado operaciones similares para otras causas de gastroparesia. Los estimuladores eléctricos gástricos implantados pueden reducir los síntomas, mejorar la nutrición, mejorar la calidad de vida y disminuir los costos en salud por gastroparesia resistente a los fármacos, pero estudios clínicos pequeños con grupo testigo no han reportado beneficios convincentes.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

Se ha hecho énfasis sobre preocupaciones en la seguridad de antieméticos selectos. Los antagonistas dopaminérgicos de acción central, en especial la metoclopramida, pueden causar trastornos irreversibles del movimiento, como discinesia tardía, en particular en pacientes de edad avanzada. Esta complicación debe explicarse con gran cuidado y documentarse en el expediente médico. Algunos fármacos con propiedades antieméticas, como domperidona, eritromicina, antidepressivos tricíclicos y antagonistas de 5-HT₃ pueden inducir trastornos peligrosos del ritmo cardíaco, en especial en aquellos con prolongación del intervalo QTc en el trazo electrocardiográfico (ECG). Se han recomendado las pruebas de vigilancia ECG cuando se administra alguno de estos fármacos.

SITUACIONES CLÍNICAS SELECTAS

Algunas quimioterapias para el cáncer son muy emetógenas (**cap. 103e**). La combinación de antagonistas 5-HT₃, un antagonista NK₁ y un glucocorticoide proporciona un control significativo en el vómito agudo y tardío después de quimioterapia muy emetógena. A diferencia de otros fármacos de la misma clase, el palonosetrón, un antagonista de 5-HT₃, muestra eficacia en la prevención del vómito tardío inducido por quimioterapia. Las benzodiazepinas como el lorazepam pueden reducir la náusea y vómito anticipatorios. Los tratamientos diversos con beneficios en el vómito inducido por quimioterapia incluyen cannabinoides, olanzapina y tratamientos alternativos como el jengibre. La mayor parte de los regímenes antieméticos producen reducciones más notables en el vómito que en la náusea.

Los médicos deben tener gran cuidado en el tratamiento de pacientes embarazadas con náusea. Los estudios de efectos teratógenos de los fármacos antieméticos han proporcionado resultados contradictorios. Se han realizado pocos estudios clínicos de náuseas durante el embarazo con grupo testigo. Los antihistamínicos como la meclizina y la doxilamina, los antagonistas dopaminérgicos como la proclorperazina y los antagonistas serotoninérgicos como el ondansetrón han mostrado eficacia limitada. Algunos obstetras ofrecen tratamientos alternativos como la piridoxina, acupresión o jengibre.

El tratamiento del síndrome de vómito cíclico es difícil. La profilaxia con antidepressivos tricíclicos, ciproheptadina o antagonistas de los adrenorreceptores β pueden reducir la gravedad y frecuencia de los ataques. Los antagonistas de 5-HT₃ administrados por vía intravenosa en combinación con los efectos sedantes de una benzodiazepina, como el lorazepam, son la base del tratamiento de los episodios agudos. Pequeños estudios reportan beneficios con fármacos antimigrañosos, lo que incluye el sumatriptano, un agonista 5-HT₁, así como anticonvulsivos selectos como la zonisamida y levetiracetam.

INDIGESTIÓN

MECANISMOS

La mayor parte de las causas de indigestión son reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional. Otras causas son consecuencia de enfermedades orgánicas.

Reflujo gastroesofágico Es consecuencia de varios efectos fisiológicos. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior (LES, *esophageal sphincter relaxation*) contribuye al reflujo en la esclerodermia y en el embarazo y puede participar en los casos de algunos pacientes sin enfermedad sistémica. Otros muestran relajación transitoria del LES (TLESR, *transient lower esophageal sphincter relaxation*) que causan la exposición del esófago al líquido ácido o no ácido. El consumo excesivo de alimentos y la aerofagia afectan la función de barrera del LES, mientras que las reducciones en la motilidad del cuerpo esofágico o en la secreción salival prolongan la exposición a los líquidos. El incremento de la presión intragástrica favorece el reflujo gastroesofágico en individuos con obesidad. La participación de las hernias hiatales es motivo de controversia, la mayor parte de los pacientes tiene hernia hiatal; es poco común la pirosis excesiva en individuos con dicho trastorno.

Disfunción motora gástrica La alteración de la motilidad gástrica puede contribuir al reflujo gastroesofágico hasta en 33% de los casos. En casi 30% de los individuos con dispepsia funcional se encuentra retraso del vaciamiento gástrico. Se desconoce la relación de estos defectos con la inducción de los síntomas; los estudios muestran mala correlación entre la gravedad de los síntomas y el grado de disfunción motora. La alteración de la relajación del fondo gástrico después del consumo de alimentos (acomodación) puede ser la causa de síntomas de dispepsia como distensión abdominal, náusea y saciedad temprana en casi 40% de los pacientes.

Hipersensibilidad visceral aferente La alteración de la sensación gástrica es otro factor patógeno en la dispepsia funcional. La hipersensibilidad visceral se reportó por primera vez en casos de colon irritable con demostración de incremento de la percepción de la distensión de globos rectales sin cambios en la distensibilidad. En la misma forma, casi 35% de los pacientes notan molestias con la distensión del fondo gástrico con presiones más bajas que en testigos sanos. Otros individuos con dispepsia muestran hipersensibilidad a la estimulación química con capsaicina o con la exposición a ácidos o lípidos en el duodeno. Algunos individuos con pirosis funcional sin incremento en el reflujo ácido o no ácido parecen tener incremento en la percepción de volumen y pH esofágico normales.

Otros factores *Helicobacter pylori* tiene una participación clara en la enfermedad ulcerosa péptica, pero las úlceras causan una proporción pequeña de los casos de dispepsia. *H. pylori* es una causa menor en la génesis de la dispepsia funcional. Esta última se asocia con fatiga crónica, produce disminución del bienestar físico y mental y se exacerba por el estrés. La ansiedad, depresión y somatización pueden participar en algunos casos. Los estudios de MRI funcional muestran incremento de la activación de varias regiones encefálicas, lo que resalta las contribuciones de factores del SNC. Los analgésicos causan dispepsia, mientras que los nitratos, antagonistas de los conductos de calcio, teofilina y progesterona favorecen el reflujo gastroesofágico. Otros estímulos que inducen reflujo incluyen etanol, tabaco y cafeína a través de relajación del LES. Los factores genéticos pueden favorecer el desarrollo de reflujo y dispepsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*). Ésta es prevalente; casi 40% de los estadounidenses reportan pirosis una vez al mes y 7 a 10% reportan pirosis diaria. La mayor parte de los casos de pirosis ocurre por exceso de reflujo ácido, pero el reflujo de líquidos no ácido produce síntomas similares. La esofagitis por reflujo alcalino produce síntomas similares a GERD, más a menudo en pacientes con antecedente de cirugía por enfermedad ulcerosa péptica. Diez por ciento de los pacientes con pirosis muestra exposición normal al ácido esofágico sin incremento en el reflujo de líquido no ácido (pirosis funcional).

Dispepsia funcional Ocurre en casi 25% de la población al menos seis veces por año, pero sólo 10 a 20% de los individuos acude a consulta. La dispepsia funcional, la causa de los síntomas en más de 60% de los pacientes con dispepsia, se define como síntomas molestos de más de tres meses de duración con sensación de plenitud posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico o sensación urente con síntomas que inician al menos seis meses antes del diagnóstico en ausencia de causa orgánica. La dispepsia funcional se subdivide en síndrome de dolor posprandial, caracterizado por la sensación de plenitud inducida por los alimentos, saciedad temprana y molestias, así como síndrome de dolor epigástrico que se manifiesta con dolor epigástrico no relacionado con el consumo de alimentos. La mayor parte de los casos tiene una evolución benigna, pero algunos individuos con infección por *H. pylori* o que reciben fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) desarrollan úlceras. Como en casos de

gastroparesia idiopática, algunos casos de dispepsia funcional son consecuencia de infecciones previas.

Enfermedad ulcerosa En la mayor parte de pacientes con GERD no hay destrucción del esófago. Sin embargo, en casi 5% de los casos se desarrollan úlceras esofágicas y algunas forman estenosis. Los síntomas no permiten la diferenciación de la esofagitis erosiva, no erosiva o ulcerosa. Un pequeño grupo de casos de dispepsia se originan de úlceras gástricas o duodenales. Las causas más comunes de enfermedad ulcerosa son infección por *H. pylori* y el uso de NSAID. Otras causas de úlceras gastroduodenales incluyen enfermedad de Crohn (cap. 351) y síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 348) por producción excesiva de gastrina por un tumor endocrino.

Cánceres Los pacientes con dispepsia a menudo buscan atención por temor a cáncer, pero pocos casos son a causa de neoplasias. El carcinoma esofágico epidermoide ocurre más a menudo con el tabaquismo de larga evolución o con el consumo de etanol. Otros factores de riesgo incluyen ingestión previa de cáusticos, acalasia y la tilosis, que es un trastorno hereditario. El adenocarcinoma esofágico por lo general se complica con el reflujo de ácido prolongado. Casi 80% de los pacientes con GERD muestran metaplasia intestinal esofágica, lo que se conoce como *metaplasia de Barrett*, una enfermedad que predispone al adenocarcinoma esofágico (cap. 109). Los cánceres gástricos incluyen adenocarcinoma, que es prevalente en ciertas sociedades asiáticas, así como el linfoma.

Otras causas Las infecciones esofágicas oportunistas, micóticas o virales, pueden producir pirois con mayor frecuencia que odinofagia. Otras causas de inflamación esofágica incluyen esofagitis eosinofílica y esofagitis por píldoras. El cólico biliar se encuentra en el diagnóstico diferencial de dolor inexplicado de la porción superior del abdomen, pero la mayor parte de los pacientes con cólico biliar reporta episodios agudos aislados de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio más que sensación de pirois crónica, molestias o plenitud por dispepsia. Casi 20% de los pacientes con gastroparesia reportan predominio del dolor o de la molestia más que náusea y vómito. En 15 a 25% de los caucásicos descendientes del norte de Europa, ocurre deficiencia de lactasa intestinal como causa de distensión abdominal y producción de gases, pero es más común en individuos de raza negra y en asiáticos. La intolerancia a otros carbohidratos (p. ej., fructosa, sorbitol) produce síntomas similares. La proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado puede causar dispepsia, a menudo relacionada con disfunción intestinal, distensión abdominal y malabsorción. La infiltración eosinofílica de la mucosa duodenal se ha descrito en algunos individuos con dispepsia, en particular en síndrome de molestia posprandial. Las enfermedades celiaca y pancreática (pancreatitis crónica, cánceres), de Ménétrier, infiltrativas (sarcoidosis, gastroenteritis eosinofílica), el carcinoma hepatocelular, la isquemia mesentérica, enfermedad tiroidea y paratiroidea y la tensión sobre la pared abdominal pueden causar dispepsia. La sensibilidad al gluten en ausencia de enfermedad celiaca se reporta como causa de síntomas inexplicados de la porción superior del abdomen. Las causas extraperitoneales de indigestión incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y tuberculosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Indigestión

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Se requiere una anamnesis meticulosa. La GERD clásica produce pirois, una sensación de calor subesternal que se desplaza hacia el cuello. La pirois a menudo se incrementa por el consumo de alimentos y puede despertar al paciente. Los síntomas asociados incluyen regurgitación de líquido ácido o no ácido y la liberación refleja de secreciones salivales de sabor salado en la boca. Los síntomas atípicos incluyen faringitis, asma, tos, bronquitis, disfonía y dolor torácico que puede simular angina. Algunos pacientes con reflujo ácido en las pruebas de pH esofágico no reportan pirois, pero notan dolor abdominal u otros síntomas.

Los pacientes con dispepsia por lo general reportan síntomas atribuibles a la porción superior del abdomen que pueden estar relacionados con el consumo de alimentos, así como síndrome de molestias posprandiales o independientes del consumo de alimentos, como en el síndrome de dolor epigástrico. La dispepsia funcional se superpone con otros trastornos lo que incluye GERD, colon irritable y gastroparesia idiopática.

La exploración física en casos de GERD y dispepsia funcional por lo general es normal. En casos atípicos de GERD puede observarse

CUADRO 54-3 Síntomas de alarma en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Odinofagia
Pérdida de peso inexplicable
Vómito recurrente
Hemorragia gastrointestinal oculta o manifiesta
Ictericia
Masa palpable o adenopatía
Antecedente familiar de tumor maligno gastrointestinal

eritema faríngeo y sibilancias. La regurgitación recurrente de ácido puede causar trastornos de la dentición. La dispepsia puede causar dolor epigástrico o distensión abdominal.

La diferenciación de causas funcionales y orgánicas de indigestión obliga a descartar ciertas características de la anamnesis y la exploración física. La odinofagia sugiere infección esofágica. La disfagia hace surgir la posibilidad de obstrucción esofágica benigna o maligna. Otras características de alarma incluyen pérdida de peso inexplicable, vómito recurrente, hemorragia oculta o macroscópica, ictericia, tumoración palpable o adenopatías y antecedente familiar de neoplasias gastrointestinales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Como la indigestión es prevalente y la mayor parte de los casos son ocasionados por GERD con dispepsia funcional, un principio general es realizar sólo las pruebas diagnósticas limitadas y dirigidas en individuos selectos.

Una vez que se han descartado factores de alarma (cuadro 54-3), los pacientes con GERD típica no requieren valoración adicional y se tratan de manera empírica. Está indicada la endoscopia de tubo digestivo alto para descartar lesiones de la mucosa en casos de síntomas atípicos, síntomas que no responden al tratamiento antiácido o si hay factores de alarma. En casos de pirois >5 años, en especial en pacientes >50 años de edad, se recomienda la endoscopia para detectar metaplasia de Barrett. Los beneficios y la rentabilidad de este método no se han validado en estudios con grupo testigo. Se considera la medición ambulatoria del pH esofágico utilizando el método del catéter o una cápsula endoscópica inalámbrica unida a la pared esofágica para síntomas resistentes al tratamiento farmacológico y para síntomas atípicos como dolor torácico inexplicado. Se solicita manometría esofágica de alta resolución cuando se considera el tratamiento quirúrgico de GERD. Una presión baja en el esfínter esofágico inferior predice falla del tratamiento farmacológico y proporciona las bases para realizar la cirugía. Una mala peristalsis en el cuerpo esofágico hace surgir la probabilidad de disfagia posoperatoria y sugiere la necesidad de aplicar una técnica quirúrgica. El reflujo no ácido puede detectarse con pruebas de pH de impedancia esofágica en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico.

Se recomienda la endoscopia de tubo digestivo alto como prueba inicial en pacientes con dispepsia inexplicada, >55 años de edad o que tienen factores de alarma por incremento en el riesgo de cáncer y úlcera en estos grupos de edad. Sin embargo, los datos endoscópicos en la dispepsia inexplicada incluyen esofagitis erosiva en 13% de los casos, úlcera péptica en 8% y cáncer gástrico o esofágico en sólo 0.3%. El tratamiento de pacientes <55 años de edad sin factores de alarma depende de la prevalencia local de la infección por *H. pylori*. En regiones con baja prevalencia de *H. pylori* (<10%) se recomienda un ciclo terapéutico de cuatro semanas con antiácidos como inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*). Si esto fracasa, a menudo se recomienda un método de "ensayo y error". Se establece el estado de infección por *H. pylori* con la prueba de urea en aliento, medición de antígenos en heces o pruebas serológicas. Los pacientes positivos para *H. pylori* reciben tratamiento de erradicación de la infección. Si los síntomas se relacionan con cualquiera de estos tratamientos, no se necesita intervención adicional. Para pacientes en regiones con prevalencia alta de infección por *H. pylori* (>10%) se recomienda una prueba de un ciclo terapéutico inicial, con un régimen terapéutico subsiguiente con antiácidos para aquellos en quienes falle el tratamiento de erradicación de *H. pylori* o para los individuos negativos para la infección. En cada uno de estos subgrupos de pacientes se reserva la endoscopia de tubo digestivo alto para aquellos cuyos síntomas no responden al tratamiento.

En algunos casos está indicado realizar pruebas adicionales. Si se observa hemorragia, la biometría hemática puede descartar anemia. Las pruebas de función tiroidea o las mediciones de calcio pueden realizarse en búsqueda de enfermedades metabólicas, mientras que estudios serológicos específicos pueden sugerir enfermedad celiaca. Se solicitan

pruebas de función hepática y marcadores pancreáticos en busca de posibles enfermedades pancreaticobiliares. La ecografía, CT o MRI se realizan si se encuentran anomalías. Se consideran pruebas de vaciamiento gástrico para descartar gastroparesia por síntomas de dispepsia que simulen dolor posprandial cuando fracasa la farmacoterapia y en algunos pacientes con GERD, en especial si se ha considerado el tratamiento quirúrgico. Las pruebas en aliento después de la ingestión de carbohidratos detectan deficiencia de lactasa, intolerancia a otros carbohidratos o proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado.

TRATAMIENTO INDIGESTIÓN

PRINCIPIOS GENERALES

Para la indigestión leve, la única intervención necesaria podría ser tranquilizar al paciente informándole que la valoración cuidadosa no reveló una enfermedad orgánica grave. Si es posible, se interrumpen los fármacos que causan reflujo gastroesofágico o dispepsia. Los pacientes con GERD deben limitar el consumo de etanol, cafeína, chocolate y de tabaco, por sus efectos en el LES. Otras medidas en caso de GERD incluyen una dieta con bajo contenido de grasa, evitar los bocadillos antes de ir a la cama por la noche y elevar la cabecera de la cama. A los pacientes con dispepsia funcional también se les recomienda reducir el consumo de alimentos grasos, irritantes, y de cafeína y alcohol.

Deben ofrecerse tratamientos específicos para enfermedades orgánicas cuando esto sea posible. La cirugía es apropiada en casos de cólico biliar; están indicados los cambios en la alimentación para la deficiencia de lactasa o enfermedad celiaca. Las úlceras pépticas pueden curarse con regímenes específicos. Sin embargo, como la mayor parte de los casos de indigestión son causados por GERD o por dispepsia funcional, se utilizan fármacos que reducen el ácido gástrico, que modulan la motilidad intestinal o que disminuyen la sensibilidad gástrica.

FÁRMACOS PARA NEUTRALIZAR EL ÁCIDO O PARA SUPRIMIR SU PRODUCCIÓN

Los fármacos que disminuyen o neutralizan el ácido gástrico a menudo se prescriben para casos de GERD. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, como cimetidina, ranitidina y nizatidina son útiles en la GERD leve a moderada. Para síntomas intensos o para muchos casos de esofagitis erosiva o ulcerosa, se requieren los PPI como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol; éstos inhiben la H^+ , K^+ -ATPasa y son más potentes que los antagonistas H_2 . Hasta 33% de los pacientes con GERD no responde a dosis estándar de PPI; casi 33% de estos pacientes no tienen reflujo ácido mientras que 10% tienen enfermedad relacionada con persistencia de ácido. Además, la pirosis por lo general responde mejor al tratamiento con PPI que la regurgitación con los síntomas atípicos de GERD. Algunos individuos responden a la duplicación de la dosis de PPI o al añadir un antagonista H_2 al momento de ir a la cama por la noche. Las complicaciones poco frecuentes del tratamiento a largo plazo con PPI incluyen infección, diarrea (infección por *Clostridium difficile* o colitis microscópica), proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, deficiencia de nutrientes (vitamina B_{12} , hierro, calcio), hipomagnesemia, desmineralización ósea, nefritis intersticial y alteración de la absorción de fármacos (p. ej., clopidogrel). Muchos pacientes que iniciaron el tratamiento con PPI pueden disminuirlo en forma gradual a antagonistas H_2 o cambiar a un esquema de tratamiento por razón necesaria.

Los fármacos que suprimen la producción de ácido también son eficaces en pacientes selectos con dispepsia funcional. Un metaanálisis de ocho estudios clínicos con grupo testigo calculó la razón de riesgo de 0.86 con un intervalo de confianza de 95% de 0.78 a 0.95, lo que favorece al tratamiento con PPI sobre el placebo. Los antagonistas H_2 también mejoraron los síntomas en casos de dispepsia funcional; sin embargo, los estudios clínicos encontrados sobre estos fármacos tal vez se vean influidos por la inclusión de un gran número de pacientes con GERD.

Los antiácidos son útiles para el control de GERD leve a corto plazo, pero son menos beneficiosos en casos graves a menos que se administran en dosis elevadas que ocasionen efectos secundarios (diarrea y estreñimiento con los fármacos que contienen magnesio y aluminio, respectivamente). El ácido algínico en combinación con antiácidos forma una barrera flotante para el reflujo en pacientes con síntomas en posición erecta. El sucralfato, una sal de hidróxido de aluminio y octasulfato de sacarosa que amortigua el ácido y se une a la pepsina y las sales biliares, muestran eficacia en casos de GERD muy similar a la obtenida con antagonistas H_2 .

ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Definitivamente está indicada la erradicación de *H. pylori* sólo para la úlcera péptica y el linfoma gástrico de tejido linfoide relacionado con la mucosa. La utilidad del tratamiento de erradicación en la dispepsia funcional es limitada, aunque algunos casos (en particular con el síndrome de dolor epigástrico) se relacionan con esta infección. Un metaanálisis de 18 estudios clínicos con grupo testigo calculó una reducción del riesgo relativo de 10% con un intervalo de confianza de 95% de 6 al 14%, favoreciendo la erradicación de *H. pylori* en comparación con el placebo. La mayor parte de combinaciones farmacológicas (caps. 188 y 348) incluye 10 a 14 días de PPI o subsalicilato de bismuto en combinación con los antibióticos. La infección por *H. pylori* se asocia con disminución de la prevalencia de GERD, en especial en individuos de edad avanzada. Sin embargo, la erradicación de la infección no empeora los síntomas de GERD. No existe consenso sobre ofrecer recomendaciones con respecto a la erradicación de *H. pylori* en individuos con GERD.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA ACTIVIDAD MOTORA DEL TUBO DIGESTIVO

Los procinéticos como la metoclopramida, eritromicina y domperidona tienen utilidad limitada en casos de GERD. El ácido γ -aminobutírico B (GABA-B) es un agonista de baclofeno que reduce la exposición esofágica al líquido ácido y no ácido, al reducir la TLESR en 40%; este fármaco se ha propuesto para el reflujo ácido y no ácido resistente al tratamiento. Varios estudios han favorecido la eficacia de los fármacos que estimulan la función motora en la dispepsia funcional, pero las publicaciones han tenido sesgos y los tamaños pequeños de las muestras han hecho surgir dudas con respecto a los beneficios reportados de estos fármacos. Algunos médicos sugieren que los pacientes con dolor posprandial pueden responder de manera preferencial a los fármacos procinéticos. La buspirona, un agonista 5-HT₁, puede mejorar algunos síntomas de dispepsia funcional al incrementar la acomodación gástrica inducida por los alimentos. La acotiamida favorece el vaciamiento gástrico y aumenta la acomodación al incrementar la liberación de acetilcolina gástrica a través de antagonismo de los receptores muscarínicos e inhibición de la acetilcolinesterasa; se ha aprobado para la dispepsia funcional en Japón y se está estudiando en otras partes del mundo.

OTRAS OPCIONES

La cirugía antirreflujo (funduplicatura) para incrementar la presión del esfínter esofágico inferior puede ofrecerse a pacientes jóvenes con GERD que requieren tratamiento de por vida, que tienen pirosis típica y regurgitación, que responden a los PPI y que muestran evidencia de reflujo ácido en la vigilancia del pH. La cirugía también es eficaz para algunos casos de reflujo no ácido. Los pacientes que responden mal a la funduplicatura incluyen aquellos con síntomas atípicos porque tienen trastornos de la motilidad del cuerpo esofágico. La disfagia, la distensión abdominal y la gastroparesia son complicaciones de estos procedimientos a largo plazo; casi 60% de los pacientes desarrolla síntomas recurrentes de GERD con el paso del tiempo. La utilidad y seguridad de los procedimientos endoscópicos (ablación por radiofrecuencia, funduplicatura transoral sin incisión) que incrementan la función de la barrera gastroesofágica no han mostrado beneficios duraderos para la GERD resistente al tratamiento.

Algunos pacientes con fibrosis y dispepsia funcionales resistentes a los tratamientos estándar pueden responder a la administración de anti-depresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque los estudios son limitados. Su mecanismo de acción involucra la reducción del procesamiento del dolor visceral en el encéfalo. La producción de gases y la distensión abdominal se encuentran entre los síntomas más problemáticos en algunos pacientes con digestión y pueden ser difíciles de tratar. La exclusión dietética de los alimentos productores de gas como leguminosas y el uso de dimeticona o carbón activado puede proporcionar beneficios. Las dietas con bajo contenido de polisacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y oligosacáridos (FODMAP) y los tratamientos para modificar la flora intestinal (antibióticos no absorbibles, probióticos) reducen los síntomas de formación de gases en algunos pacientes con colon irritable. No se ha demostrado la utilidad de estas dietas, antibióticos y probióticos en la dispepsia funcional. Los remedios herbolarios como STW 5 (Iberogast, una mezcla de nueve hierbas) son útiles en algunos pacientes con dispepsia. Los tratamientos psicológicos (p. ej., tratamiento conductual, psicoterapia, hipnoterapia) pueden ofrecerse para la dispepsia funcional resistente al tratamiento, pero no hay datos convincentes de su eficacia.

55 Diarrea y estreñimiento

Michael Camilleri, Joseph A. Murray

La diarrea y el estreñimiento son trastornos sumamente frecuentes y, en conjunto, causan pérdidas enormes por morbilidad, productividad laboral y consumo de recursos médicos. En todo el mundo hay más de 1 000 millones de individuos que cada año sufren uno o más accesos de diarrea aguda. De los 100 millones de estadounidenses que año tras año padecen diarrea aguda, casi la mitad se ven obligados a restringir sus actividades, 10% deben consultar al médico, alrededor de 250 000 tienen que ser hospitalizados y casi 5 000 (principalmente ancianos) fallecen. Se calcula que la carga económica anual que esto supone para la sociedad supera los veinte mil millones de dólares. La diarrea infecciosa aguda sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en países en desarrollo, en particular en niños y es motivo de 1.8 millones de fallecimientos cada año. La diarrea aguda recurrente en niños de países tropicales causa enteropatía ambiental, con impacto prolongado en el desarrollo físico e intelectual.

Por el contrario, el estreñimiento rara vez causa la muerte y es muy común en países desarrollados, lo que propicia la automedicación y en 33% de los casos consulta al médico. Las estadísticas poblacionales sobre diarrea y estreñimiento crónicos son más inciertas, tal vez por las definiciones y notificación variables, pero la frecuencia de ambos problemas también es grande. Las encuestas poblacionales en Estados Unidos señalan índices de prevalencia de diarrea crónica de 2 a 7% y de estreñimiento crónico de 12 a 19%; la frecuencia de este último es dos veces mayor en mujeres que en varones. La diarrea y el estreñimiento son dos de las dolencias que con mayor frecuencia llevan a consultar al internista y a los médicos generales o familiares y ambas comprenden casi 50% de los casos que se refieren al gastroenterólogo.

Aunque en un extremo del espectro, la diarrea y el estreñimiento pueden significar simplemente síntomas molestos, en el otro constituyen trastornos graves que ponen en peligro la vida. Incluso un síntoma leve de este tipo puede ser el indicio de una lesión subyacente grave del tubo digestivo, como el cáncer colorrectal, o de todo el organismo, como una enfermedad tiroidea. Ante la heterogeneidad de sus causas y la posible gravedad de estos dos cuadros tan frecuentes, es indispensable que el médico conozca la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y las bases terapéuticas de la diarrea y el estreñimiento, a fin de prestar asistencia racional y rentable.

FISIOLOGÍA NORMAL

Aunque la función principal del intestino delgado es la digestión y asimilación de nutrientes de los alimentos, éste y el colon tienen funciones importantes para regular la secreción y absorción de agua y electrolitos, el almacenamiento y transporte subsiguiente del contenido intraluminal en sentido distal y la recuperación de algunos nutrientes que no se absorben en el intestino delgado después que el metabolismo bacteriano de los carbohidratos permite salvar los ácidos grasos de cadena corta. En el **cuadro 55-1** se resumen las principales funciones motoras. Las alteraciones del control de los líquidos y electrolitos contribuyen de manera importante al desarrollo de la diarrea, y los trastornos de las funciones motora y sensorial del colon producen cuadros muy prevalentes, como el síndrome de

CUADRO 55-1 Motilidad gastrointestinal normal: funciones en diferentes niveles anatómicos

Estómago e intestino delgado

MMC sincronizados en ayuno

Acomodación, trituración, mezcla y tránsito

Estómago, 3 h en promedio

Intestino delgado, 3 h en promedio

El reservorio ileal vacía el bolo

Colon: mezcla, fermentación, absorción y tránsito irregulares

Ascendente y transversal: reservorios

Descendente: conducto

Sigmoide/recto: reservorio a voluntad

Abreviatura: MMC, complejo motor migratorio.

colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) y la diarrea y el estreñimiento crónicos.

REGULACIÓN NERVIOSA

La inervación del intestino delgado y el colon es intrínseca y extrínseca; la primera, conocida también como sistema nervioso intestinal, comprende las capas neuronales mientéricas, de la submucosa y la mucosa. La función de estas tres capas está modulada por las interneuronas, cuya actividad depende de algunas aminas o péptidos neurotransmisores, como acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), opioides, noradrenalina, serotonina, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y óxido nítrico (NO, *nitric oxide*). El plexo mientérico regula la función del músculo liso mediante células intermediarias con actividad de marcapasos llamadas células intersticiales de Cajal; el plexo submucoso modifica la secreción, absorción y flujo sanguíneo mucoso. El sistema nervioso entérico recibe información de los nervios extrínsecos, pero es capaz de controlar estas funciones de manera independiente.

La *inervación extrínseca* del intestino delgado y del colon forma parte del sistema nervioso autónomo y también modula las funciones motora y secretora. Los nervios parasimpáticos transmiten impulsos sensitivos de vísceras excitadoras al intestino delgado y el colon. Las fibras parasimpáticas que viajan por el nervio vago llegan al intestino delgado y la zona proximal del colon, a través de ramas de la arteria mesentérica superior. La porción distal del colon recibe las fibras de los nervios parasimpáticos sacros (S_{2-4}), a través del plexo pélvico; dichas fibras transcurren a través de la pared del colon en la forma de fibras intracolónicas ascendentes y llegan (y en algunos casos incluyen) a la porción proximal del colon. Los principales neurotransmisores que estimulan la función motora son la acetilcolina y las taquicinas, como la sustancia P. Los nervios simpáticos modulan las funciones motoras y llegan al intestino delgado y al colon junto a sus vasos arteriales. Los impulsos aferentes simpáticos que llegan al intestino actúan principalmente al estimular los esfínteres e inhibir las fibras musculares no esfíntéricas. Las vías aferentes viscerales conducen los estímulos sensoriales procedentes del intestino hasta el sistema nervioso central (SNC); al principio, esos impulsos discurren por las fibras simpáticas, pero al aproximarse a la médula espinal se separan, el soma de dichas fibras está en los ganglios de las raíces dorsales y entra en las astas posteriores de la médula espinal. Los impulsos aferentes discurren entonces por el haz espinal lateral y por la vía nociceptiva de los cordones posteriores para ir más allá del tálamo y tronco del encéfalo, hasta la ínsula y la corteza cerebral, donde finalmente son percibidos. Hay otras fibras aferentes que hacen sinapsis en los ganglios prevertebrales y que modulan de forma refleja la motilidad intestinal, flujo sanguíneo y secreción.

ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL INTESTINO

Cada día entran en el tubo digestivo 9 L de líquidos en promedio; aproximadamente 1 L de los líquidos residuales llega hasta el colon y con las heces se excretan unos 200 mL/día. El colon tiene gran espacio en su interior y gran capacidad funcional; puede recuperar hasta cuatro veces su volumen normal de 800 mL/día, siempre que la velocidad de avance del contenido permita la resorción normal. Por tanto, el colon es capaz de compensar en parte las alteraciones de la absorción o de la secreción de otros segmentos del intestino.

En el intestino delgado y el colon, la absorción predominante de sodio es electrógena (o sea, puede medirse como una corriente iónica a través de la membrana porque no hay una pérdida equivalente de un catión celular) y la captación ocurre en la membrana apical; esto se compensa con las funciones exportadoras de la bomba de sodio basolateral. Existen varias proteínas de transporte activo en la membrana apical, sobre todo en el intestino delgado, donde la entrada del ion de sodio está acoplada con los monosacáridos (p. ej., glucosa a través del transportador SGLT1, o fructosa mediante el GLUT-5). Así, la glucosa sale por la membrana basal a través de una proteína transportadora específica, GLUT-5, lo que genera un gradiente de concentración de glucosa entre la luz y el espacio intercelular, que atrae agua y electrolitos de manera pasiva desde la luz. Existen varios mediadores de origen nervioso o extraneuroso que regulan el equilibrio de los líquidos y electrolitos en el colon, como son los mediadores colinérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos. La angiotensina y la aldosterona también influyen en la absorción por el colon, lo que indica que el desarrollo embrionario del epitelio del colon distal y de los túbulos renales tiene un mismo origen.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Durante el ayuno, la motilidad del intestino delgado se caracteriza por un fenómeno cíclico denominado complejo motor migratorio (MMC, *migra-*

ting motor complex), cuya función es eliminar del intestino delgado los residuos no digeribles de los alimentos (“ama de llaves” intestinal). Esta serie de contracciones estructuradas y propulsivas duran 4 min en promedio, se repiten cada 60 a 90 min y suelen abarcar a todo el intestino delgado. Después de cada comida, el intestino delgado produce contracciones de mezcla irregulares y de amplitud relativamente escasa, salvo en el íleon distal, donde aparecen contracciones potentes que, a intervalos, vacían el íleon desplazando su contenido en la forma de bolos.

FUNCIONES DE RESERVORIO Y RECUPERACIÓN ILEOCÓLICA

El íleon en su porción distal funciona como un reservorio que se vacía de forma intermitente por el desplazamiento de bolos. De ese modo, hay tiempo para que los líquidos, los electrólitos y los nutrientes puedan reutilizarse. Las haustras, al segmentar el colon y crear compartimientos, facilitan la mezcla, la retención de residuos y el espesamiento de las heces. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la interacción íntima entre la función del colon y la ecología luminal. Las bacterias residentes en dicho órgano son necesarias para la digestión de carbohidratos no absorbidos que llegan al colon, incluso en personas sanas y de este modo constituyen una fuente vital de nutrientes para la mucosa. En circunstancias normales la flora del colon también “mantiene a raya” a los patógenos, por diversos mecanismos. En estado normal, las porciones ascendente y transversa del colon hacen las veces de reservorios (tránsito de 15 h, en promedio), mientras que el colon descendente actúa como un conducto de paso (tránsito de 3 h, en promedio). El colon actúa eficazmente en la conservación del sodio y el agua, función que es muy importante en los pacientes con pérdida de sodio, en quienes el intestino delgado por sí solo es incapaz de conservar el equilibrio de dicho mineral. Los trastornos de la función de reservorio del colon proximal, o de la función propulsora del colon descendente, pueden producir diarrea o estreñimiento. Del mismo modo puede presentarse estreñimiento a causa de trastornos del reservorio rectal o sigmoideo, que por lo común se deben a alguna alteración funcional del piso de la pelvis, esfínter anal, la coordinación de la defecación o deshidratación.

MOTILIDAD Y TONO DEL COLON

El MMC del intestino delgado no pasa al colon, salvo en raras ocasiones. Sin embargo, las contracciones fásicas o de corta duración mezclan el contenido del colon y, a veces, las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC, *high-amplitude propagated contractions*) (>75 mmHg) implican movimientos masivos, los cuales recorren todo el colon y se producen unas cinco veces al día, por lo general al despertarse el individuo por la mañana y después de las comidas. El aumento en la frecuencia de HAPC puede ocasionar diarrea o urgencia rectal. Las contracciones predominantemente fásicas son irregulares, no propulsivas y su función es la de “mezclar”.

El tono del colon consiste en un estado de semicontracción basal o de fondo a la que se sobreañaden las contracciones fásicas (que por lo común duran menos de 15 s). El tono es un cofactor importante de la capacitancia (acomodación al volumen) y de la sensibilidad del colon.

MOTILIDAD POSPRANDIAL DEL COLON

Las contracciones fásicas y tónicas del colon aumentan durante 2 h, aproximadamente, después de las comidas. La primera fase (unos 10 min) está mediada por el nervio vago y se estimula por la distensión mecánica del estómago. La respuesta ulterior del colon requiere un estímulo calórico (p. ej., consumo de al menos 500 kcal) y por lo menos en parte está mediada por hormonas, como la gastrina y la serotonina.

DEFECACIÓN

La contracción tónica del músculo puborrectal, que forma un cabestrillo suspensorio alrededor de la unión anorrectal, es importante para mantener la continencia; durante la defecación, los nervios parasimpáticos sacros relajan este músculo y ayudan a enderezar el ángulo anorrectal (fig. 55-1). La distensión del recto relaja transitoriamente el esfínter

anal interno gracias a la innervación simpática intrínseca y refleja. A medida que las contracciones del sigmoide y el recto, junto con el pujo (manobra de Valsalva) que eleva la presión intraabdominal, aumentan la presión dentro del recto, el ángulo rectosigmoideo se abre más de 15°. La relajación voluntaria del esfínter anal externo (músculo estriado innervado por el nervio pudendo) como respuesta a la sensación causada por la distensión permite la evacuación de las heces. La defecación también puede retrasarse de forma voluntaria, por la contracción del esfínter externo del ano.

DIARREA

DEFINICIÓN

La diarrea se define, en sentido amplio, como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Para un adulto que consuma una dieta de características principalmente occidentales, una cantidad de heces superior a 200 g/día puede considerarse, en general, como diarreica. Se puede definir como diarrea *aguda* la que dura menos de dos semanas, diarrea *persistente* si dura de dos a cuatro semanas y diarrea *crónica* la que dura más de cuatro semanas.

Existen dos cuadros frecuentes en los cuales se evacua una cantidad total de heces menor de 200 g/día y que es necesario distinguir de la diarrea, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de ambos son diferentes. La *pseudodiarrea*, o evacuación frecuente de pequeños volúmenes de heces, a menudo se acompaña de urgencia rectal, tenesmo o una sensación de evacuación incompleta; este síntoma acompaña al IBS o a la proctitis. El otro es la *incontinencia fecal*, o evacuación involuntaria del contenido del recto, causada predominantemente por trastornos neuromusculares o algún problema estructural de la región anorrectal. La diarrea y el tenesmo, en particular si son intensos, pueden producir o agravar la incontinencia. La pseudodiarrea y la incontinencia fecal se observan con la misma frecuencia o mayor aún que la diarrea crónica y siempre debe tenerse en cuenta su posible presencia en los pacientes que se quejan de “diarrea”. La diarrea por rebosamiento a veces surge en personas en asilos y se origina por retención fecal; se puede identificar de modo fácil por el tacto rectal. En general, la anamnesis y la exploración física minuciosas permiten distinguir dichos cuadros de la verdadera diarrea.

DIARREA AGUDA

Más de 90% de los casos de diarrea aguda se deben a agentes infecciosos; estos casos se manifiestan a menudo por vómito, fiebre y dolores abdominales. El restante 10% se debe a fármacos, ingestión de sustancias tóxicas, deslices aliféuticos, isquemia y otros trastornos.

Agentes infecciosos La mayor parte de las diarreas infecciosas se transmite por vía fecal-oral o, con mayor frecuencia, al consumir alimentos o agua contaminados con microorganismos patógenos que están en las heces de humanos o de animales. En las personas con buena respuesta inmunitaria, la flora fecal saprófita, que abarca a más de 500 especies taxonómicamente distintas, rara vez produce diarrea y en realidad puede desempeñar una función protectora, impidiendo la proliferación de agentes patógenos con-

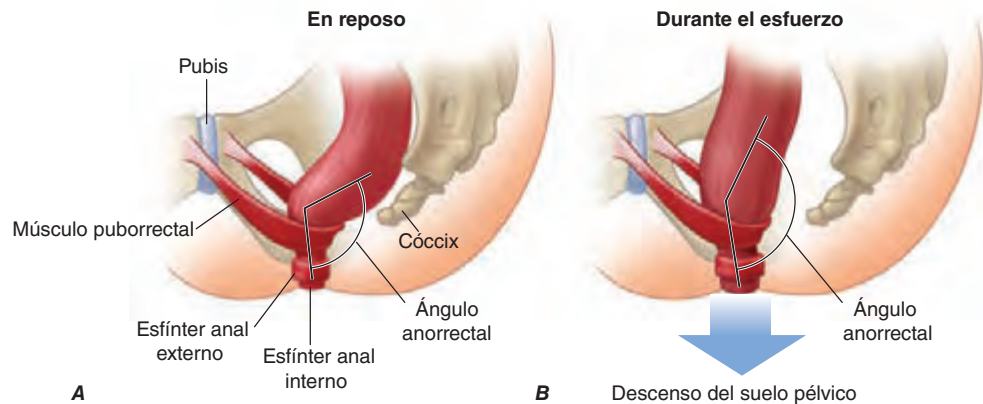


FIGURA 55-1. Corte sagital del ano y recto (A) en reposo y (B) durante el esfuerzo para defecar. La continencia fecal se conserva por la sensibilidad normal del recto y la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo puborrectal, que rodea el recto y conserva el ángulo anorrectal entre 80 y 110°. En la defecación se relajan los músculos del suelo de la pelvis (incluido el puborrectal) y el ángulo mencionado se endereza 15° como mínimo y el perineo desciende 1.0 a 3.5 cm. El esfínter anal externo también se relaja y aminora la presión que ejerce en el conducto anal. (Con autorización de A Lembo, M Camilleri: *N Engl J Med* 349:1360, 2003.)

sumidos. Las perturbaciones de la flora por acción de antibióticos pueden ocasionar diarrea al disminuir la función digestiva o al permitir la proliferación de patógenos como *Clostridium difficile* (cap. 161). La lesión o infección aguda se presenta cuando el agente patógeno consumido supera a las defensas inmunitarias y no inmunitarias (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreción de moco, peristaltismo y flora saprófita supresora) de las mucosas digestivas del hospedador. Gracias a los vínculos conocidos que muestran los datos clínicos con agentes enteropatógenos específicos, se cuenta a veces con algunas pistas diagnósticas.

En Estados Unidos se conocen los siguientes grupos de alto riesgo:

1. **Viajeros.** Casi 40% de los turistas que llegan a las regiones endémicas de América Latina, África y Asia sufren la llamada diarrea del viajero, que principalmente se debe a *Escherichia coli* enterotoxigénica o enteroagregada y también a *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovirus, *Coronavirus* y *Salmonella*. Quienes viajan a Rusia (en particular a San Petersburgo) están más expuestos a padecer diarreas originadas por *Giardia*; quienes visitan Nepal pueden contagiarse por *Cyclospora*. Las personas que hacen excursiones, acampan o nadan en parques naturales pueden adquirir una infección por *Giardia*. Las personas que viajan en cruceros de barcos también pueden padecer brotes de gastroenteritis causadas por agentes como el norovirus.
2. **Personas que han consumido determinados alimentos.** La diarrea que resulta poco después de haber comido en un día de campo, banquete o restaurante sugiere infección por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella* proveniente del pollo; *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) de la carne molida cruda; *Bacillus cereus* del arroz frito u otros alimentos recalentados; *Staphylococcus aureus* o *Salmonella* de la mayonesa o crema; *Salmonella* de los huevos; *Listeria* de alimentos crudos o quesos blandos, y especies de *Vibrio*, *Salmonella* o hepatitis A aguda de mariscos, especialmente cuando son crudos. En Estados Unidos, los departamentos estatales de salud han publicado comunicados referentes a las enfermedades relacionadas con alimentos, de origen nacional o extranjero, pero que al final causan epidemias en dicho país (p. ej., la epidemia con *Cyclospora* de 2013 en los estados del medio oeste causada por ensaladas empacadas).
3. **Personas con inmunodeficiencias.** Las personas que padecen inmunodeficiencias primarias (p. ej., déficit de IgA, hipogammaglobulinemia variable común, enfermedad granulomatosa crónica) o lo que es mucho más frecuente, un estado de inmunodeficiencia secundaria, como en los ancianos, el sida o el tratamiento con inmunodepresores, están expuestos a padecer diarrea. Los patógenos intestinales habituales suelen producir

un estado diarreico más intenso y prolongado y, en particular en los pacientes con sida, se desarrollan infecciones por oportunistas, como las originadas por especies de *Mycobacterium*, a ciertos virus (citomegalovirus, adenovirus y del herpes simple), y a algunos protozoarios (*Cryptosporidium*, *Iso sporidium belli*, *Microsporidia* y *Blastocystis hominis*) (cap. 226). En los sujetos con sida, los agentes que se transmiten por contagio venéreo a través del recto (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*) pueden facilitar el desarrollo de proctocolitis. Los individuos con hemocromatosis están predispuestos especialmente a padecer infecciones invasoras e incluso letales por especies entéricas como *Vibrio* y *Yersinia*, y es importante que no consuman pescado crudo.

4. **Personal de las guarderías y sus familiares.** En estos casos, conviene recordar que son muy frecuentes las infecciones por *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavirus y otros agentes.
5. **Personas que residen en centros de asilo.** La diarrea infecciosa es una de las clases más frecuentes de infecciones nosocomiales en muchos hospitales y en los centros de cuidado a largo plazo; los agentes causales son muy variados, pero el más frecuente es *Clostridium difficile*. Algunas veces este agente infecta a personas sin antecedente de haber usado antibióticos y puede adquirirse fuera de un hospital.

La fisiopatología que explica la diarrea aguda por agentes infecciosos origina manifestaciones clínicas específicas que pueden tener utilidad diagnóstica (cuadro 55-2). Se observa diarrea acuosa abundante secundaria a hipersecreción del intestino delgado cuando se han ingerido toxinas bacterianas preformadas, bacterias productoras de enterotoxinas y patógenos capaces de adherirse al intestino. En los dos primeros casos, la diarrea puede presentarse súbitamente en cuestión de horas y se acompaña de vómito intenso con fiebre mínima o nula; en el tercero suele haber menos vómito, mayor distensión o más dolores cólicos abdominales y fiebre más alta. Todos los microorganismos invasores y que elaboran citotoxinas producen fiebre alta y dolores abdominales. Con frecuencia las bacterias invasoras y *Entamoeba histolytica* producen diarrea sanguinolenta (llamada *disentería*). Las bacterias del género *Yersinia* invaden la mucosa del ileon terminal y del colon proximal y puede causar dolores abdominales especialmente intensos, con dolor a la palpación del abdomen, al grado de simular apendicitis aguda.

Finalmente, la diarrea infecciosa puede acompañarse de síntomas generales. Las infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Yersinia* muchas veces se acompañan de artritis reactiva (antiguamente conocida como síndrome de Reiter), artritis, uretritis y conjuntivitis. La yersiniosis también puede causar pericarditis, glomerulonefritis y tiroiditis autoin-

CUADRO 55-2 Relación entre los aspectos biopatológicos de los agentes causales y el cuadro clínico de la diarrea infecciosa aguda

Aspecto biopatológico/agentes	Periodo de incubación	Vómito	Dolor abdominal	Fiebre	Diarrea
Sustancias toxígenas					
Toxina preformada <i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i>	1-8 h 8-24 h	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
Enterotoxina <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , especies de <i>Aeromonas</i>	8-72 h	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
Enteroadherentes <i>E. coli</i> enteropatógena y enteroadherente, miembros de <i>Giardia</i> , criptosporidiosis, helmintos	1-8 días	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, acuosa, babosa
Productores de citotoxina					
<i>Clostridium difficile</i>	1-3 días	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, por lo común acuosa y a veces sanguinolenta
<i>E. coli</i> hemorrágica	12-72 h	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, al principio acuosa y pronto sanguinolenta
Microorganismos invasores					
Inflamación mínima Rotavirus y agente de norovirus	1-3 días	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, acuosa
Inflamación variable					
<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> y especies de <i>Aeromonas</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Yersinia</i>	12 h-11 días	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, acuosa o sanguinolenta
Inflamación intensa					
Especies de <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> enteroinvasora y <i>Entamoeba histolytica</i>	12 h-8 días	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, sanguinolenta

Fuente: Con autorización de DW Powell, en T Yamada (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.

munitaria. Asimismo, *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) y *Shigella* pueden causar *síndrome hemolítico-urémico* que produce gran mortalidad. En la actualidad se ha identificado al síndrome de colon irritable posinfeccioso como complicación de la diarrea infecciosa. De igual manera, la gastroenteritis aguda puede preceder al diagnóstico de celiaquía o enfermedad de Crohn. La diarrea aguda también puede ser un signo importante de varias infecciones generalizadas, como *hepatitis vírica*, *listeriosis*, *legionelosis* y *síndrome de choque tóxico*.

Otras causas Es probable que los efectos secundarios de los fármacos sean la causa no infecciosa más frecuente de diarrea aguda y esta relación se puede sospechar si el consumo del fármaco coincide en el tiempo, con el inicio de los síntomas. Aunque hay muchos fármacos capaces de producir diarrea, algunos de los señalados con mayor frecuencia son los antibióticos, antiarrítmicos cardíacos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*), algunos antidepresivos, los antineoplásicos, broncodilatadores, antiácidos y laxantes. La colitis isquémica, con oclusión o sin ella, suele presentarse en personas de más de 50 años y muchas veces se manifiesta por dolor agudo en la parte inferior del abdomen, seguido de diarrea, originalmente líquida y abundante, y después sanguinolenta y suele ocasionar lesiones inflamatorias agudas del colon descendente y del sigmoide, pero no afecta al recto. También puede originarse diarrea aguda acompañada de *diverticulitis* del colon y *enfermedad del injerto contra el hospedador*. A veces se observa diarrea aguda, a menudo acompañada de alteración importante del estado general, después de consumir productos tóxicos, como insecticidas organofosforados, amanita y otras setas y arsénico, así como toxinas ambientales preformadas presentes en ciertos pescados, como la intoxicación denominada ciguatera y la debida a la ingestión de peces escómbridos. El cuadro clínico de la anafilaxia inmediata a los alimentos es similar. Los trastornos que originan diarrea crónica también pueden confundirse al principio con diarrea aguda. Así ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, *inflammatory bowel disease*) y en algunas otras diarreas inflamatorias crónicas que pueden tener un comienzo repentino en vez de insidioso y presentan las mismas manifestaciones que una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Diarrea aguda

Las medidas que deben tomarse para valorar la diarrea aguda dependen de su gravedad, su duración y de diversos factores del hospedador (fig. 55-2). La mayor parte de los episodios de diarrea aguda son leves y ceden de manera espontánea, por lo que no justifican los gastos ni la posible morbilidad que acompaña a las intervenciones diagnósticas y farmacológicas. Sin embargo, la valoración de la diarrea está indicada en los siguientes casos: diarrea profusa con deshidratación, si las heces contienen sangre macroscópica, cuando la fiebre es $>38.5^{\circ}\text{C}$, o persiste >48 h sin mejorar, uso reciente de antibióticos, si hay nuevos brotes en la comunidad, cuando existe dolor abdominal intenso en pacientes mayores de 50 años y si la diarrea afecta a los ancianos (de 70 años o mayores) o a sujetos con inmunodepresión. En algunos casos de diarrea febril de intensidad moderada con leucocitos fecales (o con incremento de las concentraciones de proteínas leucocíticas en heces) o con la presencia de sangre macroscópica, podría omitirse la valoración diagnóstica y probar en su lugar el tratamiento empírico con antibióticos (véase más adelante).

La prueba diagnóstica esencial cuando se sospecha diarrea infecciosa aguda e intensa es el análisis microbiológico de las heces. Las técnicas incluyen cultivo de bacterias y virus patógenos, examen directo en busca de parásitos o sus huevos e inmunoanálisis para detectar las toxinas bacterianas (*C. difficile*) o los antígenos víricos (rotavirus) y protozoarios (*Giardia*, *E. histolytica*). Los vínculos clínico-epidemiológicos antes citados ayudan a orientar el estudio. Si se considera que participa un determinado patógeno o un grupo de posibles patógenos no será preciso practicar todo el conjunto de pruebas, pero en algunos casos convendrá hacer cultivos especiales, por ejemplo, para identificar *E. coli* enterohemorrágica o de otros tipos, o las especies de *Vibrio* y de *Yersinia*. El diagnóstico molecular de los agentes patógenos se puede lograr por identificación de las secuencias características del DNA, y con las técnicas de micromatriz génica, se podría disponer de un método de diagnóstico más rápido, sensible, específico y rentable.

La diarrea persistente suele originarse por *Giardia* (cap. 247), pero hay que pensar también en otros agentes, como *C. difficile* (sobre todo

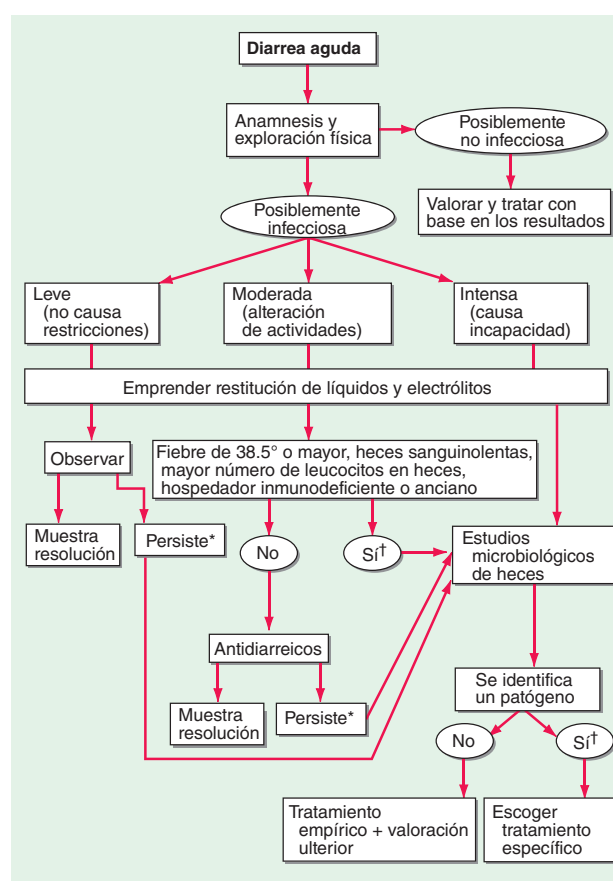


FIGURA 55-2. Algoritmo para tratar la diarrea aguda. Pensar en la farmacoterapia empírica antes de la valoración, que incluirá (*)metronidazol y (†)quinolona.

si se han administrado antibióticos), *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Campylobacter* y otros. Si no se identifica algún factor patógeno en el estudio de las heces puede estar indicada una sigmoidoscopia con instrumento flexible para tomar muestras de biopsia y la endoscopia de la zona superior del tubo digestivo, con aspiración del contenido duodenal y con toma de material para biopsia. La diarrea variedad Brainerd es una entidad que se ha identificado con frecuencia cada vez mayor y que consiste en un episodio de comienzo repentino que persiste como mínimo cuatro semanas, pero a veces dura uno a tres años y según expertos es de origen infeccioso. Pudiera provenir de la inflamación sutil de la porción distal del intestino delgado o proximal del colon.

En los pacientes con diarrea persistente y sin causa conocida puede estar indicado el examen anatómico por sigmoidoscopia, colonoscopia o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal (u otras técnicas de imágenes), con el fin de descartar IBD, o también como medida inicial en los pacientes con una presunta diarrea aguda no infecciosa, como la que podría causar la colitis isquémica, la diverticulitis o la obstrucción intestinal incompleta.

TRATAMIENTO DIARREA AGUDA

En todas las diarreas agudas, la restitución de líquidos y electrolitos tiene importancia esencial. En los casos leves puede ser suficiente el aporte exclusivo de líquidos. Si la diarrea es intensa y para evitar la deshidratación, que es la principal causa de muerte, habrá que administrar inmediatamente soluciones con azúcar y electrolitos (bebidas para deportistas o un preparado similar) por vía oral. En los pacientes con deshidratación intensa, en particular en lactantes y ancianos, se necesita la rehidratación por vía intravenosa.

En la diarrea de grado moderado, sin fiebre ni sangre en las heces, la loperamida, que inhibe la secreción y la motilidad intestinal, puede aliviar los síntomas. No obstante, es mejor no usar este tipo de fármacos en los pacientes con disentería febril, porque pueden agravar o

prolongar la duración de la diarrea. El subsalicilato de bismuto puede aliviar el vómito y la diarrea, pero no debe administrarse a los pacientes con inmunodepresión, ante el riesgo de encefalopatía por bismuto.

El uso prudente de los antibióticos está indicado en casos selectos de diarrea aguda y pueden disminuir su intensidad y duración (fig. 55-2). Muchos médicos tratan de manera empírica (sin valoración diagnóstica) a los pacientes con disentería febril moderada o grave con una quinolona, como ciprofloxacino (500 mg cada 12 h durante tres a cinco días). También se puede pensar en el tratamiento empírico con metronidazol (250 mg cada 6 h durante siete días) cuando se sospecha giardiasis. La elección de los antibióticos y la dosificación dependen de cada microorganismo específico, patrones geográficos de resistencia y los cuadros patológicos que se diagnostican (caps. 160, 186 y 190-196). Se descubra o no el microorganismo causal, los antibióticos están indicados en los pacientes con inmunodepresión, en quienes tienen válvulas cardíacas mecánicas o injertos vasculares recientes, y en los ancianos. El subsalicilato de bismuto reduce la frecuencia de la diarrea del viajero. La profilaxia con antibióticos está indicada en algunos pacientes que viajan a países de alto riesgo en los que es fácil presentar diarreas que pueden ser graves, como ocurre en los casos de inmunodepresión, de IBD, hemocromatosis o de aclorhidria gástrica. El ciprofloxacino, azitromicina o rifaximina pueden reducir la diarrea bacteriana del viajero hasta en 90% de los casos, si bien la rifaximina no se debe utilizar en la infección invasiva sino como tratamiento de la diarrea del viajero no complicada. Por último, los médicos deben tener enorme cuidado para identificar si está en marcha un brote de cuadros diarreicos y alertar a las autoridades de sanidad inmediatamente para así aminorar la magnitud del ataque en la población.

DIARREA CRÓNICA

Cuando la diarrea dura más de cuatro semanas es preciso valorarla para descartar algún trastorno subyacente grave. A diferencia de la diarrea aguda, la mayor parte de las múltiples causas de la diarrea crónica no son infecciosas. La clasificación de las diarreas crónicas según su mecanismo fisiopatológico facilita la estrategia racional para tratarlas, aunque muchas enfermedades causan dicho problema por varios mecanismos (cuadro 55-3).

Diarrea secretora Las diarreas secretoras se deben a alteraciones del transporte de los líquidos y electrolitos a través de la mucosa intestinal. Clínicamente se caracterizan por ser muy voluminosas, acuosas, por lo general indoloras y persistentes a pesar del ayuno. Como no hay malabsorción de solutos, la osmolaridad fecal depende de la normalidad de los electrolitos endógenos sin que exista diferencia osmótica fecal.

FÁRMACOS Los efectos secundarios de los fármacos y los productos tóxicos que se consumen en forma continuada son la causa más frecuente de las diarreas secretoras crónicas. Hay cientos de fármacos, como los que se adquieren con receta o sin ella (véase el apartado anterior "Otras causas" en "Diarrea aguda"), capaces de producir diarrea. También hay que tener en cuenta el consumo habitual o subrepticio de laxantes estimulantes del peristaltismo, como el sen, la cáscara sagrada, el bisacodilo y el aceite de ricino. El consumo de etanol por tiempo prolongado puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de apresurar el tránsito y de provocar otras alteraciones. La ingestión involuntaria de ciertos tóxicos ambientales, como el arsénico, puede causar formas crónicas de diarrea. En ocasiones, algunas infecciones bacterianas pueden persistir y producir, además, una diarrea de tipo secretor.

ABLACIÓN INTESTINAL, ENFERMEDADES DE LA MUCOSA O FÍSTULAS ENTEROCÓLICAS Las situaciones mencionadas pueden causar diarrea de tipo secretor al disminuir la superficie necesaria para que se reabsorban los líquidos y electrolitos secretados. A diferencia de otras diarreas secretoras, la ocasionada por estos trastornos tiende a empeorar con los alimentos. En algunas enfermedades, como en la ileítis de Crohn o tras la ablación intestinal en la que quedan menos de 100 cm de íleon terminal, los dihidroxiácidos biliares pueden dejar de absorberse y estimular la secreción en el colon (diarrea colorreica). Este mecanismo puede facilitar el desarrollo de la llamada *diarrea secretora idiopática o diarrea por ácidos biliares* (BAD, *bile acid diarrhea*), que produce malabsorción funcional de los ácidos biliares, con íleon terminal de aspecto normal. Esta *malabsorción idiopática de ácidos biliares* (BAM, *bile acid malabsorption*) es la causa de 40% de las diarreas crónicas inexplicables. La retroalimentación negativa deficiente de la síntesis de ácidos biliares a causa del factor 19 del crecimiento de fibroblastos (FGF-19) producido por los enterocitos provoca mayor síntesis de ácidos biliares que excede la capacidad de reabsorción ileal normal, que produce BAD.

CUADRO 55-3 Causas principales de diarrea crónica, con base en el mecanismo fisiopatológico predominante

Causas secretoras

- Laxantes estimulantes exógenos
- Ingestión de etanol por tiempo prolongado
- Otros fármacos y toxinas
- Laxantes endógenos (ácidos biliares dihidroxilados)
- Diarrea secretora idiopática
- Algunas infecciones bacterianas
- Ablación, enfermedad o fístula intestinal (↓ absorción)
- Obstrucción parcial del intestino o retención fecal
- Tumores hormonógenos (carcinoma, vipoma, cáncer de la médula tiroidea, mastocitosis, gastrinoma, adenoma vellosos colorrectal)
- Enfermedad de Addison
- Defectos congénitos de la absorción de electrolitos

Causas osmóticas

- Laxantes osmóticos (Mg^{2+} , PO_4^{-3} , SO_4^{-2})
- Deficiencias de lactasa y otros disacáridos
- Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa, polietilenglicol)
- Intolerancia al gluten y FODMAP

Causas por esteatorrea

- Mala digestión intraluminal (insuficiencia exocrina pancreática, proliferación bacteriana, cirugía bariátrica y hepatopatía)
- Malabsorción por mucosa (esprue celiaco, enfermedad de Whipple, infecciones, abetalipoproteinemia, isquemia, enteropatía por fármacos)
- Obstrucción posmucosa (obstrucción linfática primaria o secundaria)

Causas inflamatorias

- Enteropatía inflamatoria idiopática (colitis ulcerosa de Crohn crónica)
- Colitis linfocítica y colagenosa
- Trastornos inmunitarios de la mucosa (inmunodeficiencias primarias o secundarias, alergia a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de injerto contra hospedador)
- Infecciones (bacterias, virus y parásitos invasores, diarrea de Brainerd)
- Lesión por radiación
- Cánceres de vías gastrointestinales

Trastornos de la motilidad como causa

- Síndrome del colon irritable (incluye IBS posinfeccioso)
- Neuromiopatías viscerales
- Hipertiroidismo
- Fármacos (procinéticos)
- Estado ulterior a vagotomía

Causas simuladas

- Síndrome de Münchhausen
- Trastornos de la alimentación

Causas yatrógenas

- Colecistectomía
- Ablación de íleon
- Cirugía bariátrica
- Vagotomía, funduplicación

Abreviatura: FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Una causa alternativa de BAD es una variación genética en estas proteínas receptoras (β -cloto y factor de crecimiento de fibroblastos 4) en el hepatocito, que en condiciones normales median el efecto de FGF-19. La disfunción de estas proteínas impide la inhibición de FGF-19 sobre la síntesis de ácidos biliares en el hepatocito.

La obstrucción parcial del intestino, la estenosis de un estoma intestinal o la retención fecal, paradójicamente pueden producir evacuación voluminosa, por hipersecreción.

HORMONAS Aunque no son frecuentes, el ejemplo clásico de una diarrea secretora es la diarrea mediada por hormonas. Los *tumores carcinoides metastásicos del tubo digestivo* o, en ocasiones, los *carcinoides bronquiales pri-*

marios pueden producir diarrea acuosa aislada o acompañada de otras manifestaciones del síndrome carcinoide, como episodios de hiperemia cutánea, sibilancias, disnea y lesiones valvulares de las cavidades derechas del corazón. La diarrea se debe a la entrada en la circulación de potentes secretagogos intestinales como serotonina, histamina, prostaglandinas y varias cininas. En raras ocasiones se observan lesiones cutáneas con aspecto de pelagra consecutivas a una sobreproducción de serotonina, con la pérdida de niacina. El *gastrinoma*, uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes, se manifiesta casi siempre por úlceras pépticas resistentes, pero en un tercio de los casos produce diarrea y en un 10% este síntoma puede ser la única manifestación clínica. La mayor parte de las veces la diarrea surge por digestión deficiente de las grasas porque el pH intraduodenal bajo inactiva las enzimas pancreáticas, pero también hay varios secretagogos que se liberan con la gastrina y que pueden influir. El síndrome de la diarrea acuosa con hipopotasemia y aclorhidria, llamado también *cólera pancreático*, se debe a un adenoma pancreático de células no β denominado *vipoma*, que secreta el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) y otras hormonas peptídicas como el polipéptido pancreático, secretina, gastrina, polipéptido inhibidor de la gastrina (también llamado péptido insulínotropo dependiente de glucosa), la neurotensina, calcitonina y prostaglandinas. Con frecuencia la diarrea secretora es masiva y el volumen de las heces excede de 3 L/día y se han descrito volúmenes incluso de 20 L/día. Los vipomas pueden producir deshidratación que ponen en peligro la vida, trastornos neuromusculares por la hipopotasemia concurrente, hipomagnesemia o hipopotasemia, rubefacción e hiperglucemia. El *carcinoma medular de tiroides* puede manifestarse por diarrea acuosa por calcitonina, a otros péptidos secretores o a las prostaglandinas. En la enfermedad metastásica a menudo hay diarrea notable y el pronóstico es insatisfactorio. La *mastocitosis generalizada*, que puede acompañar a una lesión cutánea, que es la urticaria pigmentosa, algunas veces produce diarrea secretora mediada por la histamina o, en otras ocasiones, diarrea inflamatoria por infiltración del intestino por los mastocitos. Los *adenomas vellosos colorrectales* de gran tamaño rara vez conllevan diarrea secretora que puede causar hipopotasemia, se puede inhibir con los NSAID y parece estar mediada por las prostaglandinas.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA ABSORCIÓN DE IONES Algunos casos raros de diarrea líquida desde el nacimiento son secundarios a defectos de determinados transportadores específicos durante la absorción de iones. Estos trastornos comprenden al intercambio deficiente de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (*clorhidrorrea congénita*) con alcalosis (resultado de un gen *DRA* mutado [que presenta regulación descendente en casos de adenoma]) y un intercambio deficiente de Na^+/H^+ (*diarrea sódica congénita*), resultado de una mutación del gen *NHE3* (intercambiador de sodio/hidrógeno) que provocan acidosis.

Algunos déficits hormonales pueden surgir junto con la diarrea acuosa, como ocurre en la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), que puede mostrar también hiperpigmentación.

Diarrea osmótica La diarrea osmótica se presenta al ingerir solutos osmóticamente activos y poco absorbibles que atraen líquidos hacia la luz intestinal en cantidad suficiente para superar la capacidad de resorción del colon. El agua que contienen las heces aumenta en proporción a la carga de solutos. Un hecho característico de esta diarrea es que desaparece con el ayuno o al interrumpir la ingestión del producto nocivo.

LAXANTES OSMÓTICOS La ingestión de antiácidos con magnesio, complementos naturales o laxantes puede inducir diarrea osmótica, que se caracteriza por diferencia osmótica en los excrementos (>50 mosmol/L): osmolaridad sérica (de forma típica 290 mosmol/kg) $- (2 \times [\text{sodio fecal} + \text{concentración de potasio}])$. No se recomienda medir la osmolaridad de heces pues, incluso si se cuantifica inmediatamente después de evacuadas, puede generar errores, porque las bacterias del colon metabolizan los carbohidratos y originan una mayor osmolaridad.

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS La malabsorción de carbohidratos por defectos congénitos o adquiridos de las disacaridasas y otras enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, produce diarrea osmótica con un pH bajo. Una de las causas más comunes de diarrea crónica en adultos es la *deficiencia de lactasa*, que afecta a 75% de personas no caucásicas a nivel mundial y a 5 a 30% de sujetos en Estados Unidos; la carga total de lactosa en cualquier momento influye en los síntomas que surgen. Muchos pacientes aprenden a no consumir productos lácteos, sin requerir tratamiento con complementos de enzimas. Hay malabsorción frecuente en el caso de algunos azúcares, sorbitol, lactulosa o fructuosa y surge diarrea si se ingieren los fármacos que los tienen, se masca chicle o se comen caramelos endulzados con dichos azúcares que tienen absorción deficiente o incompleta.

INTOLERANCIA AL TRIGO Y FODMAP La diarrea crónica, distensión y dolor abdominal son síntomas de la intolerancia al gluten no celiaca (que se asocia con la disfunción de la barrera intestinal o colónica) e intolerancia a los oligosacáridos, los disacáridos, los monosacáridos y los polioles fermentables (FODMAP, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*). Estos últimos efectos representan la interacción entre el microbioma del tubo digestivo y los nutrientes.

Causas esteatorreicas La malabsorción de grasas puede ocasionar expulsión de heces diarreicas grasosas, de difícil eliminación y fétidas que suele acompañarse de pérdida de peso y carencias nutricionales originadas por la malabsorción simultánea de aminoácidos y vitaminas. El aumento de volumen de las heces depende de los efectos osmóticos de los ácidos grasos, particularmente después de hidroxilación bacteriana y, en menor grado, por la masa excesiva de grasa neutra. Desde el punto de vista cuantitativo la esteatorrea se define como la cantidad de grasa en heces que rebasa los 7 g/día, que es la cifra normal. La diarrea de tránsito rápido puede hacer que la grasa mencionada llegue a 14 g/día; la grasa promedio en heces diariamente es de 15 a 25 g en enfermedades de intestino delgado e incluso excede los 32 g en caso de insuficiencia exocrina del páncreas. La esteatorrea también puede surgir por digestión deficiente intraluminal, malabsorción de mucosa u obstrucción linfática.

MALA DIGESTIÓN INTRALUMINAL El trastorno mencionado casi siempre se debe a insuficiencia exocrina del páncreas, alteración que aparece cuando se pierde más de 90% de la función secretora de esta glándula. La *pancreatitis crónica*, que suele ser secuela del consumo excesivo de alcohol, causa por lo común insuficiencia pancreática. Otras causas incluyen *fibrosis quística*, *obstrucción de los conductos pancreáticos* y, rara vez, un *somatostatínoma*. La proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado puede desconjugar los ácidos biliares y alterar la formación de las micelas, con lo que disminuye la digestión de las grasas; esto ocurre cuando hay estasis en un asa ciega, un divertículo del intestino delgado, o un trastorno motor y es especialmente probable en los ancianos. Por último, la cirrosis o la obstrucción biliar pueden causar esteatorrea leve al disminuir la concentración intraluminal de los ácidos biliares.

MALABSORCIÓN A TRAVÉS DE LA MUCOSA La absorción deficiente por parte de la mucosa se observa en diversas enteropatías, pero es más frecuente en el caso de celiaquía. Este padecimiento sensible al gluten afecta a personas de cualquier edad y se caracteriza por atrofia de vellosidades e hiperplasia críptica en la porción proximal del intestino delgado; el cuadro inicial puede ser diarrea con alto contenido de grasa, que acompaña a múltiples deficiencias nutricionales de gravedad diversa. La celiaquía es mucho más frecuente de lo que se pensaba y afecta a casi 1% de la población; su cuadro inicial no incluye esteatorrea, puede remedar síndrome de colon irritable y muestra otras manifestaciones gastrointestinales (GI) y extraintestinales. El *esprue tropical* puede producir un cuadro histológico y clínico parecido, pero afecta a los habitantes de los climas tropicales o a quienes viajan a esas zonas; a menudo comienza de forma repentina y mejora con los antibióticos, lo que sugiere un origen infeccioso. La *enfermedad de Whipple*, por el bacilo *Tropheryma whipplei* y a una infiltración histiocítica de la mucosa del intestino delgado, es otra causa menos frecuente de esteatorrea que suele afectar a varones jóvenes o de mediana edad; se acompaña frecuentemente de artralgias, fiebre, adenopatías y fatiga extrema; puede afectar al sistema nervioso central y al endocardio. Un cuadro clínico e histológico parecido es el que se observa en las infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en los pacientes con sida. La *abetalipoproteinemia* es un defecto raro de la formación de los quilomicrones con malabsorción de grasas; afecta a los niños y conlleva acantocitosis eritrocítica, ataxia y retinitis pigmentaria. Otros trastornos que pueden causar malabsorción por alteraciones de la mucosa son las infecciones, en particular las causadas por protozoarios como *Giardia*, diversos medicamentos (p. ej., el olmesartán, mofetilo de micofenolato, la colquicina, colestiramina y neomicina) y también la isquemia crónica.

OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA POSMUCOSA La fisiopatología de este proceso, que se observa en la rara *linfangiectasia intestinal congénita* o en la *obstrucción linfática adquirida* secundaria a traumatismos, tumores o a infecciones, origina un conjunto característico de manifestaciones, como malabsorción de grasas acompañada de pérdida intestinal de proteínas (a menudo seguida de edema) y de linfocitopenia. La absorción de los carbohidratos y los aminoácidos se mantiene normal.

Causas inflamatorias Las diarreas de causa inflamatoria suelen acompañarse de dolor, fiebre, hemorragias u otras manifestaciones de inflamación. Probablemente el mecanismo de la diarrea no es sólo la exudación, sino que, según el sitio de la lesión, puede haber malabsorción de grasas, defec-

tos de absorción de líquidos o electrolitos, e hipersecreción o hipermotilidad por la liberación de citocinas y otros mediadores de la inflamación. En el análisis de las heces el dato más común en estos cuadros es la presencia de leucocitos o de proteínas leucocíticas, como la calprotectina. En las inflamaciones graves, la pérdida de proteínas por la exudación puede producir anasarca (edema generalizado). Todo anciano o persona de mediana edad afectada por diarrea crónica de tipo inflamatorio, especialmente si es sanguinolenta, debe ser valorada a fondo para descartar un tumor colorrectal.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL IDIOPÁTICA Los trastornos de este grupo, como la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa crónica*, constituyen las causas más frecuentes de diarrea crónica en los adultos y su intensidad varía desde las formas leves hasta las de comienzo fulminante y con peligro para la vida. Estas entidades pueden acompañarse de vómitos, poliartalgias, hepatopatías colestásicas (colangitis esclerosante primaria) y lesiones cutáneas (eritema nudoso, piodermia gangrenosa). La *colitis microscópica*, que comprende a las *colitis* linfocítica y *colagenosa*, es una causa de diarrea líquida crónica que se reconoce cada vez con más frecuencia, especialmente en mujeres de edad madura y pacientes que reciben NSAID, estatinas, inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) e inhibidores selectivos de la captación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*); para establecer el diagnóstico histológico es necesario obtener una biopsia del colon de aspecto normal. Puede coexistir con síntomas que sugieran colon irritable o esprue celiaco o enteropatía por fármacos. De forma típica, mejora de modo adecuado con los antiinflamatorios (como el bismuto), loperamida, agonista de opioides, o budesonida.

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA O SECUNDARIA La inmunodeficiencia provoca en ocasiones diarrea infecciosa prolongada. En la deficiencia selectiva de IgA o *hipogammaglobulinemia* variable común, la diarrea predomina y a menudo es resultado de giardiosis, proliferación bacteriana excesiva o celiaquía.

GASTROENTERITIS EOSINÓFILA La infiltración de eosinófilos en la mucosa, la muscular o la serosa de cualquier segmento del tubo digestivo puede producir diarrea, dolores, vómito o ascitis. Los pacientes suelen tener antecedentes de atopia, cristales de Charcot-Leyden por la expulsión del contenido de eosinófilos y que son visibles en el examen microscópico de las heces en 50 a 75% de los casos, y eosinofilia periférica. En los adultos hay hipersensibilidad a ciertos alimentos, pero es rara la auténtica alergia alimentaria causante de diarrea crónica.

OTRAS CAUSAS La diarrea inflamatoria crónica también puede ser secundaria a *enterocolitis por radiación*, a la *enfermedad del injerto contra hospedador*, al *síndrome de Behçet* y al *síndrome de Cronkhite-Canada*, entre otros.

Diarrea por trastornos de la motilidad intestinal Muchos cuadros de diarrea incluyen tránsito intestinal acelerado, como fenómeno secundario o facilitador, pero la diarrea por un trastorno primario de la motilidad intestinal es rara. Las heces suelen tener las características de la diarrea secretora, pero el tránsito intestinal rápido puede generar esteatorrea leve con expulsión incluso de 14 g/día de grasa fecal por mala digestión secundaria. El *hipertiroidismo*, el *síndrome carcinoide* y algunos fármacos (p. ej., procinéticos, prostaglandinas) pueden producir hiperperistaltismo, seguido de diarrea. Las neuromiopatías viscerales primarias o la pseudoobstrucción intestinal adquirida idiopática pueden dar lugar a un estancamiento del contenido intestinal acompañado de proliferación excesiva bacteriana seguida de diarrea. La *diarrea de origen diabético*, a menudo acompañada de neuropatías periféricas y de neuropatía autonómica generalizada, puede deberse en parte a trastornos de la motilidad intestinal.

El síndrome de colon irritable, que es sumamente frecuente (prevalencia puntual de 10%, incidencia anual de 1 a 2%), se caracteriza por respuestas sensorimotoras anómalas del intestino delgado y el colon a diversos estímulos. De modo típico, los síntomas y las evacuaciones frecuentes cesan durante la noche y se alternan con periodos de estreñimiento; hay también dolor abdominal que se alivia al defecar y en ciertos casos resulta en pérdida de peso.

Diarrea simulada La diarrea simulada representa hasta 15% de los casos de diarrea sin explicación que se reciben en los centros de alta especialidad. Asume la forma del *síndrome de Münchhausen* (simulación o autolesión con alguna finalidad) o de *trastornos de la alimentación* y en esos casos algunos pacientes se autoadministran de manera secreta laxantes, solos o junto con otros medicamentos (p. ej., diuréticos), o añaden subrepticamente agua u orina a las heces que envían a analizar. Tales pacientes, mujeres por lo regular, a menudo tienen antecedentes psiquiátricos y con gran frecuencia tienen profesiones relacionadas con la asistencia sanitaria. También suelen presentar hipotensión e hipopotasemia. Es difícil valorar a los pacientes mencionados: la contaminación de las heces con agua u

orina se sugiere porque muestran osmolaridad muy baja o muy alta, de manera respectiva. A menudo estos enfermos niegan el problema, pero mejoran con la ayuda del psiquiatra cuando reconocen su conducta.

ESTUDIO DEL PACIENTE

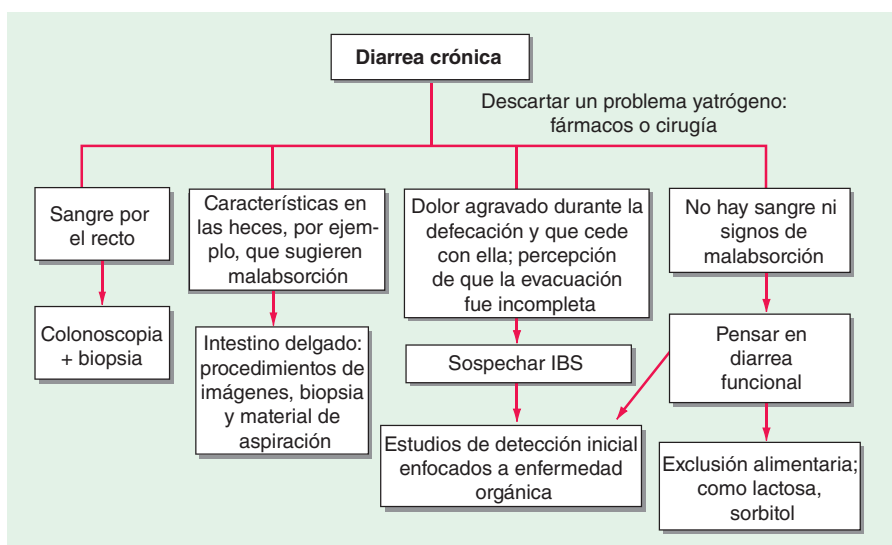
Diarrea crónica

Son muchas las técnicas de laboratorio para estudiar un problema tan frecuente como la diarrea crónica, pero gran parte de esos recursos son costosos o exigen técnicas con penetración corporal. Por tales razones, la valoración diagnóstica debe orientarse de manera racional por los datos de la anamnesis, incluidos fármacos, y la exploración física cuidadosa (fig. 55-3A). Si no se obtiene información relevante de ambas fuentes, pudieran justificarse estudios simples de selección para orientar la práctica de estudios más complejos (fig. 55-3B). Por medio de los datos de anamnesis, de la exploración física (cuadro 55-4) y de los análisis sistemáticos de sangre, se buscará identificar el mecanismo de la diarrea, descubrir los vínculos útiles para el diagnóstico y valorar el estado nutricional y de los líquidos y electrolitos. Hay que interrogar al paciente sobre el comienzo, duración, evolución y factores que empeoran (alimentarios principalmente) o que alivian la diarrea, así como sobre las características de las heces diarreicas. Debe tomarse nota de la presencia o ausencia de incontinencia fecal, fiebre, pérdida de peso, dolor, ciertos factores de riesgo (viajes, consumo de fármacos, contactos con otras personas con diarrea) y de las demás manifestaciones extraintestinales habituales (lesiones cutáneas, artralgias, aftas bucales). Un antecedente familiar de colon irritable o esprue puede indicar esas posibilidades. Los datos de la exploración física pueden proporcionar pistas, como tumoraciones tiroideas, sibilancias, soplos cardiacos, edemas, hepatomegalia, masas abdominales, linfadenopatías, lesiones mucocutáneas, fistulas perianales y la posible relajación del esfínter anal. En sangre periférica, la presencia de leucocitosis, tasa de eritrosedimentación elevada o incremento de proteína C reactiva, son signos de inflamación, y la anemia indica pérdidas de sangre o carencias nutricionales; puede observarse eosinofilia en las parasitosis, neoplasias, colagenopatías, cuadros alérgicos y en la gastroenteritis eosinofílica. El análisis bioquímico sanguíneo puede descubrir trastornos hepáticos y alteraciones de los electrolitos u otras alteraciones metabólicas. La medición IgA de los anticuerpos contra la transglutaminasa del tejido a veces resulta útil para identificar celiaquía. La diarrea por ácido biliar se confirma mediante un gammagrama de retención de ácido biliar con marca radiactiva, pero esta prueba no está disponible en muchos países. Las estrategias alternativas incluyen una prueba sanguínea de detección (C4 o FGF-19 en suero), medición de los ácidos biliares fecales o una prueba terapéutica con un fármaco captador de ácido biliar (p. ej., colestiramina o colesvelam).

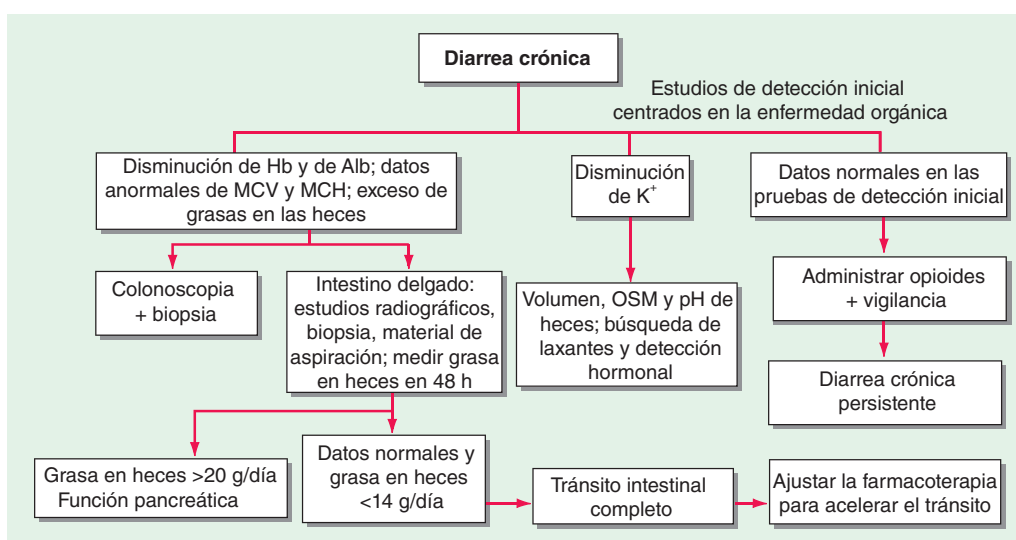
A menudo, durante el primer encuentro entre el paciente y el médico, está indicado realizar un ciclo terapéutico de prueba, que puede ser resolutorio y muy rentable cuando se sospecha un trastorno preciso. Por ejemplo, en una persona joven y por lo demás sana, la diarrea acuosa crónica que cesa con el ayuno puede justificar la prueba de una dieta con bajo contenido de lactosa; una inflamación con diarrea persistente que comenzó después de una excursión a una montaña justifica emprender un lapso de prueba con metronidazol ante la posibilidad de una giardiosis; una diarrea posprandial que persiste tras la ablación ileal por malabsorción de ácidos biliares puede tratarse con colestiramina o colesvelam antes de llevar a cabo más estudios clínicos. Cuando los síntomas perduran se necesitan estudios adicionales.

Hay cuadros que pueden sospecharse en el primer encuentro, como la IBD idiopática, pero a veces se necesitan otras pruebas encaminadas a confirmar un diagnóstico y a precisar la gravedad o la extensión de una enfermedad para encauzar bien el tratamiento. Al principio, los pacientes con sospecha de IBS deben valorarse mediante sigmoidoscopia flexible con biopsias colorrectales para descartar IBD, en particular colitis microscópica, cuyo cuadro clínico es indistinguible del IBS con diarrea. A los sujetos con resultados normales se les informa para tranquilizarlos y si está indicado, se inicia tratamiento empírico con antiespasmódicos, antidiarreicos o antidepresivos (p. ej., fármacos tricíclicos). Todo paciente con diarrea crónica y hematoculia debe valorarse con colonoscopia y análisis microbiológico de las heces.

Se calcula que en dos tercios de diarreas crónicas, después de un primer estudio, la causa sigue sin descubrirse y es necesario realizar otras pruebas. La reunión y el análisis de las heces de varios días per-



A



B

FIGURA 55-3. Diarrea crónica. A. Tratamiento inicial basado en los síntomas o signos acompañantes. **B.** Valoración basada en datos de alguna técnica de detección inicial adecuada, con limitaciones de edad respecto a enfermedad orgánica. IBS, síndrome de colon irritable; Hb, hemoglobina; Alb, albúmina; MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); MCH, hemoglobina corpuscular media (*mean corpuscular hemoglobin*); OSM, osmolaridad. (Con autorización de M Camilleri: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2:198, 2004.)

miten obtener datos objetivos que faciliten confirmar el diagnóstico o identificar el tipo de diarrea, así como realizar la selección prioritaria de otras pruebas más idóneas según el caso (fig. 55-3B). Si las heces pesan más de 200 g/día hay que realizar otros análisis, como la concentración de electrolitos, pH, búsqueda de hemorragias ocultas, examen de los leucocitos (o el estudio de las proteínas leucocíticas), valoración

cuantitativa de la grasa y un análisis para detectar la presencia de laxantes en las heces.

En las diarreas secretoras (acuosas, con diferencia osmótica normal) hay que reconsiderar los posibles efectos secundarios de algún fármaco o de ciertos laxantes usados subrepticamente. También hay que realizar estudios microbiológicos con coprocultivos para identificar bacterias (usando además medios apropiados para *Aeromonas* y *Pleisiomonas*), examen de las heces en busca de parásitos o sus huevos y análisis para identificar los antígenos de *Giardia* (la prueba más sensible de la giardiasis). Se puede descartar la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado al cultivar muestras del contenido intestinal obtenido por aspiración y realizar recuentos de cultivos, o por medio de pruebas con glucosa o del aliento con uso de lactosa para medir el hidrógeno, metano u otro metabolito en el aire espirado. Sin embargo, la interpretación de las pruebas del aliento puede ser ambigua o confusa en los trastornos del tránsito intestinal. La endoscopia superior, la colonoscopia con toma de muestras de biopsia y el estudio radiológico del intestino delgado (antes con material radiopaco, pero se usa CT con mayor frecuencia con enterografía o MRI con enteroclis) son útiles para descartar una enfermedad estructural o un trastorno inflamatorio oculto. Cuando los datos de la anamnesis u otros datos lo sugieran, deben hacerse pruebas de detección de las hormonas

CUADRO 55-4 Exploración física de sujetos con diarrea crónica

1. ¿Existen manifestaciones generales que sugieren malabsorción o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o hipocratismo digital?
2. ¿Se advierten manifestaciones que sugieren alguna neuropatía autonómica o enfermedad del tejido conjuntivo vascular en pupilas, o trastornos con la postura ortostática, en piel, manos o articulaciones?
3. ¿Se identifica alguna tumoración o dolor a la palpación en el abdomen?
4. ¿Se observan anomalías de la mucosa del recto o defectos en él o alteración en las funciones del esfínter anal?
5. ¿Se advierten manifestaciones mucocutáneas de enfermedad sistémica como dermatitis herpetiforme (celiaquía); eritema nudoso (colitis ulcerosa); hipermia (carcinoma) o úlceras de la boca correspondientes a IBD o celiacía?

peptídicas, como las concentraciones séricas de gastrina, VIP, calcitonina y de la hormona tiroidea u hormona estimulante de la tiroides, o la cuantificación del ácido 5-hidroxiindolacético y de la histamina en orina.

Estudios adicionales que deben realizarse en la diarrea osmótica deben orientarse a demostrar intolerancia a la lactosa y la ingestión de magnesio, las dos causas más importantes de esta clase de diarrea. Un pH fecal bajo indica malabsorción de carbohidratos; la malabsorción de lactosa se puede confirmar con pruebas del aliento con uso de lactosa, al observar los efectos de la dieta sin lactosa y de la administración de este disacárido (p. ej., con 1 L de leche). Pocas veces puede identificarse la lactasa en las muestras de biopsia del intestino delgado. Si las heces contienen niveles altos de magnesio o de laxantes hay que pensar en la ingestión inadvertida o subrepticia de estos productos y conviene pedir ayuda al psiquiatra.

En los casos de esteatorrea confirmada debe realizarse una endoscopia con toma de material para biopsia del intestino delgado (y aspiración del contenido intestinal en busca de *Giardia* y para realizar cultivos con recuento de cultivos); si estas técnicas no aclaran el diagnóstico, el siguiente paso suele ser un estudio radiológico del intestino delgado. Si no se obtienen datos positivos en las pruebas de intestino delgado o si se sospecha de una pancreatopatía, habrá que descartar por medio de estudios directos la insuficiencia exocrina del páncreas y para ello se puede utilizar la prueba de estimulación de secretina-colecistocinina o una variación que se practique con endoscopia. En términos generales, no se practican más los métodos indirectos como la cuantificación de la actividad de quimotripsina en heces o la prueba de bentiromida, por su baja sensibilidad y especificidad.

Debe sospecharse la presencia de diarreas inflamatorias crónicas cuando las heces contienen sangre o leucocitos. Esos datos deben inducir a realizar coprocultivos, examen de las heces en busca de parásitos y sus huevos, análisis para detectar la toxina de *C. difficile*, una colonoscopia con toma de biopsia y, si está indicado, un examen del intestino delgado con medio de contraste.

TRATAMIENTO DIARREA CRÓNICA

El tratamiento de la diarrea crónica varía según la causa en cada caso concreto y puede ser curativo, supresor o empírico. Si se puede erradicar la causa, el tratamiento tiene efectos curativos, como ocurre al extirpar un cáncer colorrectal, al administrar antibióticos en la enfermedad de Whipple o el esprue tropical, o al interrumpir el consumo de un fármaco nocivo. En muchos procesos crónicos, la diarrea se puede controlar al suprimir los mecanismos subyacentes. Los ejemplos incluyen eliminación de la lactosa de la dieta para la deficiencia de lactasa o del gluten para el esprue celiaco; el uso de glucocorticoides u otros antiinflamatorios para la IBD idiopática; captadores de ácido biliar para la malabsorción de ácidos biliares; PPI para la hipersecreción gástrica en los gastrinomas; análogos de la somatostatina como octreótido para el síndrome carcinoide maligno; inhibidores de la prostaglandina como indometacina para el carcinoma tiroideo medular, y remplazo enzimático pancreático para la insuficiencia pancreática. Cuando no es posible identificar la causa o mecanismo de la diarrea crónica, el tratamiento empírico puede ser provechoso. Los opiáceos leves, como el difenoxilato o la loperamida, a menudo son útiles en la diarrea acuosa leve o moderada. Para pacientes con diarrea más grave, pueden ser útiles la codeína o la tintura de opio. Estos compuestos contra la motilidad deben evitarse en la IBD grave porque pueden desencadenar megacolon tóxico. La clonidina, un agonista adrenérgico α_2 , permite el control de la diarrea de origen diabético, aunque este fármaco es poco tolerable porque causa hipotensión postural. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (p. ej., alosetrón) pueden aliviar la diarrea y la urgencia en pacientes con diarrea por IBS. La restitución de líquidos y electrolitos es una medida terapéutica importante en todos los pacientes con diarrea crónica (véase el apartado “Diarrea aguda” en este capítulo). Asimismo, en ocasiones es necesario reponer las vitaminas liposolubles en los pacientes con esteatorrea crónica.

ESTREÑIMIENTO

DEFINICIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente en la práctica clínica y por lo común consiste en la defecación persistentemente difícil, poco frecuente o

aparentemente incompleta. Dado el amplio margen que tienen los hábitos normales de la evacuación intestinal, es difícil definir con exactitud el estreñimiento. La mayoría de las personas realiza tres evacuaciones a la semana como mínimo, pero la frecuencia de las deposiciones no es por sí sola un criterio suficiente para imponer la etiqueta diagnóstica de estreñimiento. Muchos pacientes estreñidos describen una frecuencia normal de la defecación, pero se quejan de molestias subjetivas, como esfuerzos excesivos, distensión en la parte baja del abdomen o sensación de evacuaciones incompletas. Hay que analizar con detalle los síntomas de cada paciente para averiguar lo que quieren decir con “estreñimiento” o con “dificultades” para la defecación.

La forma y la consistencia de las heces suelen guardar una estrecha relación con el tiempo transcurrido desde la defecación anterior. Cuando el tránsito es lento hay heces duras o en forma de bolas, mientras que el tránsito rápido produce heces laxas y acuosas. Tanto las heces en bolas pequeñas como las muy grandes son más difíciles de expulsar que las normales.

La sensación que producen las heces duras o la necesidad de realizar esfuerzos excesivos es más difícil de valorar objetivamente, pero la mejor manera de saber si un paciente tiene dificultades para defecar es averiguar si tiene necesidad de emplear enemas o de utilizar los dedos para desimpactar las heces.

Los factores psicosociales o culturales también pueden ser importantes. La persona cuyos padres concedieron enorme importancia a la defecación diaria sentirá enorme preocupación si deja de defecar un día; algunos niños retienen excrementos para que se les preste atención o por temor a que sientan dolor por la irritación anal, y algunos adultos por lo común no conceden importancia o retrasan los estímulos que indican la proximidad de la defecación.

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estreñimiento crónico se debe por lo regular al consumo insuficiente de fibra o líquidos o por trastornos del tránsito por el colon o de la función anorrectal consecutivos a algún problema neurogastrointestinal, la acción de ciertos fármacos, edad avanzada, o cualquiera de las múltiples enfermedades sistémicas que afectan al tubo digestivo (cuadro 55-5). El estreñimiento de reciente inicio puede ser un síntoma de algún trastorno orgánico importante, como un tumor o una estenosis. En el *estreñimiento idiopático*, algunos pacientes tienen vaciamiento retardado del colon ascendente y transversal, con tránsito más prolongado (a menudo en el colon proximal) y escasa frecuencia de las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC) propulsivas. La *obstrucción de la salida para la defecación* (también llamados *trastornos de la evacuación*) explica casi 25% de los casos que acuden por estreñimiento a centros de tercer nivel y pueden causar retraso del tránsito colónico, lo que suele corregirse con entrenamiento por retroalimentación de la defecación alterada. El estreñimiento de cualquier origen puede agravarse cuando una enfermedad crónica produce deterioro físico o mental que tiene como consecuencia inactividad o inmovilidad física.

CUADRO 55-5 Causas de estreñimiento en adultos

Tipos de estreñimiento y causas	Ejemplos
Comienzo reciente	
Obstrucción del colon	Neoplasia; estenosis: isquémica, diverticular, inflamatoria
Espasmo del esfínter anal	Fisura anal, hemorroides dolorosas
Fármacos	
Crónico	
Síndrome de colon irritable	Estreñimiento predominante y que causa alteraciones
Fármacos	Bloqueadores del calcio, antidepresivos
Pseudoobstrucción colónica	Estreñimiento por tránsito lento, megacolon (en ocasiones, enfermedad de Hirschsprung o de Chagas)
Trastornos de la evacuación por recto	Disfunción del piso pélvico, anismo, síndrome de descenso perineal, prolapso de mucosa rectal, rectocele
Endocrinopatías	Hipotiroidismo, hipercalcemia, embarazo
Trastornos psiquiátricos	Depresión, trastornos de la alimentación, fármacos
Enfermedades del sistema nervioso	Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal
Miopatías generalizadas	Esclerosis generalizada o sistémica progresiva

ESTUDIO DEL PACIENTE

Estreñimiento

La anamnesis detallada debe profundizar en los síntomas del paciente y confirmar si existe realmente estreñimiento, con base en la frecuencia (p. ej., menos de tres evacuaciones por semana), consistencia de las heces (pastosas o duras), esfuerzos excesivos para defecar, larga duración del acto de la defecación, o necesidad de apoyar el perineo o de manipular con los dedos la región anorrectal. En la inmensa mayoría de los casos (probablemente >90%) no hay causa subyacente (cáncer, depresión o hipotiroidismo) y el estreñimiento mejora con hidratación generosa, con la práctica de ejercicio y con la adición de fibra a la dieta (15 a 25 g/día). Son elementos clave la alimentación equilibrada, el control de los fármacos utilizados y la atención de los problemas psicosociales. La exploración física, en particular el examen rectal, deben descartar la impacción fecal y la mayoría de las causas del estreñimiento con rasgos sugestivos de un trastorno de la evacuación (p. ej., tono alto del esfínter anal, falla de descenso perineal o contracción puborrectal paradójica durante el esfuerzo para estimular la evacuación de las heces).

Si existe pérdida de peso, hemorragia rectal o anemia, además del estreñimiento, es indispensable realizar una sigmoidoscopia y además un enema con material radiopaco, o una colonoscopia, sobre todo en los pacientes >40 años, con el fin de descartar una enfermedad estructural como cáncer o estenosis. En estos casos, la colonoscopia sola es más rentable, ya que permite tomar muestras de las lesiones de la mucosa, para biopsia, realizar polipectomía o dilatar las estenosis. Practicar enema con material radiopaco tiene ventajas sobre la colonoscopia cuando el estreñimiento no conlleva otros síntomas, ya que es menos costosa y permite diagnosticar la dilatación del colon y todas las estenosis o lesiones importantes de la mucosa que probablemente existirán en ese caso. La melanosis del colon, o pigmentación de la mucosa del colon, es un signo del consumo de laxantes a base de antraquinonas, como la cáscara sagrada o el sen, aunque esto se puede descubrir igualmente con los datos de la anamnesis detallada. Las radiografías del colon también sirven para descubrir algún trastorno inesperado, como el megacolon o el colon "por laxantes". La cuantificación del calcio, potasio y de la hormona estimulante de la tiroides en el suero permitirá descubrir a los pocos pacientes que presentan trastornos metabólicos.

Es posible que los pacientes con estreñimiento más resistente no mejoren con el solo aumento del consumo de fibra y hay que ayudarles para que adquieran un hábito o esquema de evacuación, que incluya tomar un laxante osmótico (sales de magnesio, lactulosa, sorbitol, polietilenglicol) y evacuar con enema o un supositorio (p. ej., glicerina o bisacodil), según sea necesario. Después de desayunar, se aconseja permanecer unos 15 o 20 min en el retrete, sin distraerse ni realizar esfuerzos, ya que los esfuerzos excesivos pueden contribuir a la formación de hemorroides y si el piso de la pelvis es débil o hay una lesión del nervio pudendo, varios años después puede producirse obstrucción de la defecación por un síndrome de perineo descendido. Aquellos pacientes que no mejoran con estas medidas sencillas o que necesitan un tratamiento prolongado o no mejoran con laxantes potentes deben someterse a nuevos estudios (fig. 55-4). También se cuenta con fármacos nuevos que inducen la secreción (como lubiproston, un activador de conductos de cloruro o la linaclotida, un agonista de la guanilato ciclasa C que activa la secreción del cloruro).

INVESTIGACIÓN DEL ESTREÑIMIENTO GRAVE

Una minoría de pacientes (probablemente <5%) se considera como casos graves o "resistentes al tratamiento"; cerca del 25% tiene trastornos de la evacuación. Es muy probable que se valoren por un gastroenterólogo o se envíen a centros especializados. Valoraciones posteriores pueden revelar una causa desconocida con anterioridad, como alteraciones de la evacuación, abuso de laxantes, simulación o trastornos psiquiátricos. En dichos pacientes son útiles los estudios fisiológicos del colon y del suelo pélvico, así como del estado psíquico, si se pretende una selección racional de la terapéutica. Incluso en tales pacientes con estreñimiento grave, seleccionados exhaustivamente, sólo se identifica alguna causa en 33% de quienes se refieren a instituciones de tercer nivel; en los demás el diagnóstico es estreñimiento con tránsito normal.

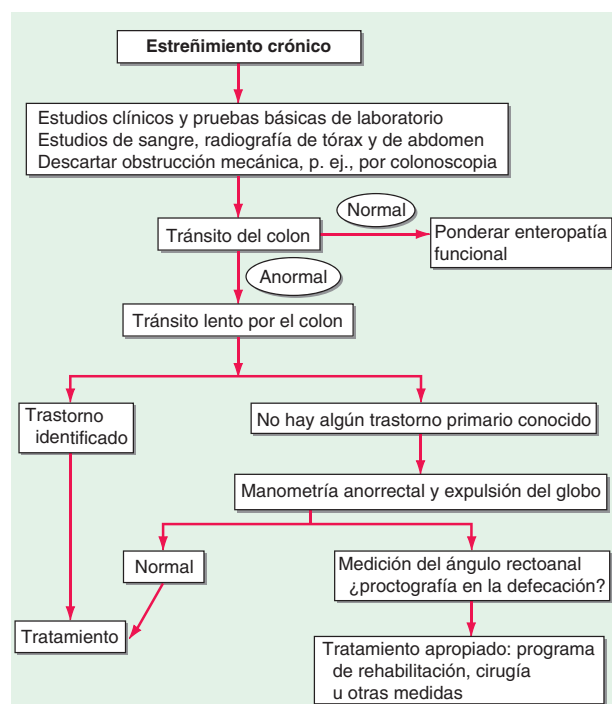


FIGURA 55-4. Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento.

Medición del tránsito del colon Las pruebas de tránsito con un marcador radiopaco son sencillas, reproducibles, por lo general inocuas, fiables y muy adecuadas en la práctica clínica para valorar a los pacientes estreñidos. Hay varios métodos de valor constatado que son muy sencillos. Por ejemplo, cinco días después de ingerir el material radiopaco se obtiene una radiografía, la cual debe indicar que 80% del marcador ha sido eliminado del colon sin el uso de laxantes o enemas. Este método no permite valorar el tránsito por el estómago ni el intestino delgado.

El estudio radioisotópico con una cápsula de liberación retardada que contiene partículas marcadas radiactivamente es un método no invasor y de baja exposición a la radiación que se ha utilizado para averiguar si la función del colon durante 24 a 48 h es normal, rápida o lenta. Esta estrategia permite valorar simultáneamente el tránsito por estómago, intestino delgado (que puede ser importante en más o menos 20% de pacientes en que hay retraso del tránsito del colon, porque puede reflejar un trastorno más generalizado de la motilidad del tubo digestivo) y del colon. Sus inconvenientes son el mayor costo y la necesidad de usar materiales que tienen que prepararse en un laboratorio de medicina nuclear.

Pruebas anorrectales y del piso de la pelvis. Se sospecha la existencia de trastornos funcionales del piso de la pelvis cuando hay dificultades para evacuar el recto, sensación persistente de ocupación rectal, dolor rectal y necesidad de acudir a la extracción digital de las heces, de comprimir la pared posterior de la vagina, de apoyar el perineo durante el esfuerzo de la defecación y de realizar un esfuerzo excesivo. Estos síntomas importantes deben compararse con la sensación de evacuación rectal incompleta que es habitual en el IBS.

La valoración psicológica formal permite detectar trastornos de la alimentación, "aspectos de control", depresión o cuadros de estrés postraumático, que pueden mejorar con intervención cognitiva de otra índole y ser importantes para recuperar la calidad de vida en individuos cuyo cuadro inicial es de estreñimiento crónico.

Una prueba clínica sencilla que puede realizarse en el consultorio para comprobar la falta de relajación del músculo puborrectal consiste en pedir al paciente, durante el tacto rectal, que haga fuerza para expulsar el dedo índice. El movimiento del músculo puborrectal hacia atrás durante el esfuerzo indicará si hay buena coordinación de los músculos del piso de la pelvis. El movimiento anterior con contracción paradójica durante la evacuación simulada indica disfunción del piso pélvico.

También es bastante fácil medir clínicamente el descenso perineal al colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo y observar si el descenso del perineo es escaso o nulo (<1.5 cm indica un trastorno funcional del piso de la pelvis) o si los esfuerzos provocan demasiado abombamiento perineal con respecto a los puntos óseos de referencia (>4 cm indican descenso perineal excesivo).

Un estudio útil de la evacuación es la prueba de expulsión de un globo. Se coloca una sonda vesical con un globo en la punta, que se infla con 50 mL de agua. En circunstancias normales el individuo sentado en un reentre en decúbito lateral izquierdo puede expulsarlo; en la posición lateral se cuantifica el peso necesario para facilitar la expulsión del globo y normalmente ésta se da al agregar menos de 200 g, o sin ayuda antes de 2 min.

La manometría anorrectal, si se utiliza para valorar a sujetos con estreñimiento extenso, permite a veces identificar un tono excesivamente alto en el reposo (>80 mmHg), o de contracción del esfínter anal, lo cual sugiere anismo (espasmo del esfínter mencionado). Dicho estudio también identifica síndromes raros, como la enfermedad de Hirschsprung del adulto, porque falta el reflejo inhibitorio rectoanal.

La defecografía (enema dinámico de bario que incluye proyecciones laterales practicadas durante la expulsión del material de contraste) permite identificar "anormalidades leves" en muchos pacientes; los signos más notables son los cambios medidos en el ángulo rectoanal, los defectos anatómicos del recto, como prolapso de su mucosa interna y enteroceles o rectoceles. Sólo unos cuantos pacientes identifican cuadros que pueden corregirse quirúrgicamente; comprenden invaginación grave de todas las capas del intestino con obstrucción completa del orificio de salida por obturación infundibuliforme del conducto anal, o un rectocele extraordinariamente grande que de manera preferente se llena durante los intentos de defecación, en vez de expulsar el bario por el ano. En resumen, la defecografía obliga a contar con un radiólogo interesado y experto, y las anomalías no son patognomónicas de la disfunción del suelo pélvico. La causa más frecuente de obstrucción de la salida es la falta de relajación del músculo puborrectal; esto no se identifica en la defecografía con bario, pero puede demostrarse en la defecografía por resonancia magnética, que aporta más información sobre la estructura y función del piso pélvico, parte distal del colon y recto, y esfínteres anales.

Las valoraciones neurológicas (como la electromiografía), son más útiles para valorar a los pacientes con incontinencia que para los que tienen síntomas compatibles con obstrucción de la defecación. La ausencia de signos neurológicos en los miembros inferiores indica que cualquier dato objetivo de deservación del músculo puborrectal se debe a una lesión de la pelvis (p. ej., obstétrica) o a la distensión del nervio pudiendo consecutiva a esfuerzos crónicos de larga duración. El estreñimiento es frecuente en sujetos con lesiones medulares, enfermedades neurológicas como la de Parkinson, esclerosis múltiple y neuropatías de origen diabético.

Las respuestas provocadas por la médula espinal obtenidas al aplicar estímulos eléctricos al recto o estímulos magnéticos a la médula lumbosacra para generar la contracción del esfínter externo del ano sirven para diagnosticar a los pacientes que padecen neuropatías limitadas a la región sacra y que tienen una velocidad de conducción residual suficiente como para tratarse con métodos de biorretroalimentación.

En resumen, la prueba de expulsión de un globo es importante para la detección selectiva de los trastornos funcionales anorrectales. En casos raros, el examen anatómico del recto y los esfínteres anales, y la valoración de la relajación del piso pélvico son las herramientas para valorar a los pacientes con sospecha de defecación obstruida, acompañada de síntomas de prolapso de la mucosa rectal, presión sobre la pared vaginal posterior para facilitar la defecación (sugestiva de rectocele anterior) o cirugía pélvica previa complicada por enteroceles.

TRATAMIENTO ESTREÑIMIENTO

Una vez conocida la causa del estreñimiento pueden tomarse decisiones terapéuticas. El estreñimiento por tránsito lento requiere tratamiento médico o quirúrgico energético; el anismo o los trastornos funcionales del piso de la pelvis suelen responder a los métodos de biorretroalimentación (fig. 40-4). El ~60% restante de los pacientes con estreñimiento tiene tránsito colónico normal y puede recibir tratamiento sintomático. Los pacientes con lesiones de la médula espinal u otros trastornos neurológicos requieren un régimen intestinal dedicado que a menudo incluye estimulación rectal, terapia por enema y tratamiento laxante programado de manera cuidadosa.

Los pacientes con estreñimiento se tratan con laxantes formadores de volumen, osmóticos, procinéticos, secretores y estimulantes que incluyen fibra, *psyllium*, leche de magnesia, lactulosa, polietilenglicol (solución para lavado colónico), lubiprostona, linaclotida y bisacodilo, o en algunos países, con prucaloprica, un agonista 5-HT₄. Si una prueba terapéutica de tres a seis meses falla, y no existe defecación obstruida, debe considerarse la colectomía laparoscópica con ileorrectostomía. Sin embargo, esto no debe hacerse si hay evidencia de un trastorno en

la evacuación o alteración generalizada de la motilidad gastrointestinal. Está justificado el envío del enfermo a un centro especializado para la práctica de más pruebas de la función motora del colon. La decisión de recurrir a la cirugía se facilita en casos de megacolon y megarrecto. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la obstrucción de intestino delgado (11%) y expulsión involuntaria de excremento, particularmente durante la noche en el primer año después de la operación. La frecuencia de defecación incluye tres a ocho sesiones al día durante el primer año, para disminuir a una a tres al día en el segundo año después de la cirugía.

Los pacientes que padecen trastornos mixtos (evacuación y tránsito o motilidad) deben aprender a reutilizar el piso de la pelvis (biorretroalimentación y relajación muscular), buscar asesoría psicológica y seguir el asesoramiento en cuanto a la alimentación. Si los síntomas son intratables a pesar de la biorretroalimentación y el tratamiento médico óptimo, pueden considerarse la colectomía e ileorrectostomía, siempre que se resuelva el trastorno de la evacuación y el tratamiento médico optimizado falle. En personas con la sola disfunción del suelo pélvico, la rehabilitación por biorretroalimentación conlleva un índice de buenos resultados de 70 a 80%, medido por la obtención de hábitos defecatorios cómodos. Los intentos para tratar la disfunción del piso pélvico por cirugía (corte del esfínter anal interno-músculo puborrectal) o inyecciones con toxina botulínica han producido resultados mediocres y se han abandonado en gran medida.

56

Pérdida involuntaria de peso

Russell G. Robertson, J. Larry Jameson

La pérdida involuntaria de peso (IWL, *involuntary weight loss*) con frecuencia es insidiosa y puede tener implicaciones importantes, que a menudo anticipan una enfermedad subyacente grave. La pérdida de peso de importancia clínica se define como la pérdida de 4.5 kg o >5% del peso corporal de un individuo en un periodo de seis a 12 meses. Se encuentra IWL hasta en 8% de los pacientes adultos ambulatorios y en 27% de las personas frágiles de 65 años de edad y mayores. No existe una causa identificable hasta en 25% de los pacientes pese a las investigaciones amplias. En cambio, hasta 50% de las personas que refieren haber perdido peso no tienen evidencia documentada de la misma. Las personas que no conocen la causa de pérdida de peso por lo general tienen mejor pronóstico que aquellos con causas conocidas, en particular cuando el origen es neoplásico. La pérdida de peso en personas de edad avanzada se asocia con diversos efectos nocivos, lo que incluye fractura de cadera, úlceras por presión, alteración de la función inmunitaria y disminución del estado funcional. No es de sorprender que la pérdida de peso significativa se asocie con incremento de la mortalidad, la cual puede variar de 9 hasta 38% en 1 a 2.5 años en ausencia de atención clínica.

FISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DEL PESO CON EL ENVEJECIMIENTO

(Véanse también los caps. 94e y 415e) Entre las personas sanas de edad avanzada, el peso corporal total alcanza su máximo en la sexta década de la vida y por lo general permanece estable hasta la novena década, después de lo cual disminuye en forma gradual. Por el contrario, la masa corporal magra (masa sin tomar en consideración la grasa) empieza a reducir a una tasa de 0.3 kg por año en la tercera década de la vida y la tasa de disminución se incrementa conforme el individuo se acerca a los 60 años de edad en varones y a los 65 años en mujeres. Estos cambios en la masa corporal magra reflejan en gran medida la reducción en la secreción de hormona de crecimiento dependiente de la edad y, en consecuencia, de las concentraciones circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I) que ocurren con el envejecimiento normal. La pérdida de esteroides sexuales durante la menopausia en mujeres y de manera más gradual con el envejecimiento en varones, también contribuye a estos cambios en la composición corporal. En un individuo de edad avanzada sano, el incremento del tejido graso causa equilibrio en la pérdida de masa corporal magra hasta etapas muy avanzadas de la edad, cuando ocurre pérdida de músculo estriado y grasa. Los cambios dependientes de la edad también ocurren al nivel celular. Los telómeros se acortan y la masa corporal magra

(porción de las células exentas de grasa) disminuye de manera estable con el envejecimiento.

Entre los 20 y 80 años de edad, la mediana de consumo de energía se reduce hasta 1 200 kcal/día en varones y 800 kcal/día en mujeres. La disminución del apetito es un reflejo de la disminución de la actividad física y de la pérdida de masa corporal magra, lo que produce menor demanda para el consumo de calorías y alimentos. Varios cambios fisiológicos importantes relacionados con la edad también predisponen a las personas de edad avanzada a la pérdida de peso, como la disminución de la función quimiosensitiva (olfato y gusto), menor eficiencia de la deglución, disminución del vaciamiento gástrico y alteración del eje neuroendocrino, lo que incluye cambios al nivel de la leptina, colecistocinina, neuropéptido Y y otras hormonas y péptidos. Tales cambios se asocian con saciedad temprana y disminución del apetito y en la apreciación hedonista de los alimentos. En conjunto, éstos contribuyen a la “anorexia del envejecimiento”.

CAUSAS DE PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA

La mayor parte de las causas de IWL pertenecen a una de cuatro categorías: 1) neoplasias malignas, 2) enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas, 3) trastornos metabólicos (p. ej., hipertiroidismo y diabetes) o 4) trastornos psiquiátricos (cuadro 56-1). Con cierta frecuencia, más de una de estas causas pueden explicar la IWL. En la mayor parte de las series, la IWL es causada por enfermedades malignas en 25% de los pacientes y por enfermedades orgánicas en cerca de 33% de los casos, mientras que el resto son ocasionadas por enfermedades psiquiátricas, fármacos y causas inciertas.

Las causas malignas más comunes de IWL son gastrointestinales, hepato biliares, hematológicas, pulmonares, mamarias, genitourinarias, ováricas y prostáticas. Casi 50% de los pacientes con cáncer pierden peso cor-

poral; casi 33% de los pacientes pierden más de 5% de su peso corporal original y hasta 20% de todas las muertes por cáncer son causadas directamente por caquexia (a través de inmovilidad y falla cardíaca o respiratoria). La mayor incidencia de pérdida de peso se observa en pacientes con tumores sólidos. Los cánceres que se manifiestan a través de pérdida de peso significativa por lo general tienen muy mal pronóstico.

Además de los cánceres, las causas gastrointestinales se encuentran entre las causas más prominentes de IWL. La enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad intestinal inflamatoria, síndromes de dismotilidad, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, estreñimiento y gastritis atrófica son algunas de las enfermedades más comunes. Los problemas bucales y dentales se pasan por alto con facilidad y muchos podrían manifestarse con halitosis, mala higiene bucal, xerostomía, incapacidad para masticar, disminución de la fuerza de masticación, mala oclusión, síndrome de articulación temporomandibular, adoncia y dolor por caries o abscesos.

La tuberculosis, micosis, parasitosis, la endocarditis bacteriana subaguda y la infección por VIH son causas bien documentadas de IWL. Las enfermedades cardiovasculares y pulmonares causan pérdida de peso no intencional a través de incremento de las demandas metabólicas y disminución del apetito y del consumo calórico. La uremia produce náusea, anorexia y vómito. Las colagenopatías pueden incrementar las demandas metabólicas y alterar el equilibrio nutricional. Conforme se incrementa la incidencia de diabetes mellitus con el envejecimiento, la glucosuria asociada puede contribuir a la pérdida de peso. El hipertiroidismo en personas de edad avanzada puede tener características simpaticomiméticas menos prominentes, que se manifiestan como “hipertiroidismo apático” o como toxicosis T₃ (cap. 405).

Las lesiones neurológicas como apoplejía, cuadriplejía y esclerosis múltiple pueden ocasionar disfunción visceral y autonómica que afectan el consumo calórico. La disfagia por lesiones neurológicas es un mecanismo común. La incapacidad funcional que compromete a las actividades cotidianas es una causa común de desnutrición en el anciano. Las alteraciones visuales por trastornos del sistema nervioso central o trastornos oftalmológicos como el temblor puede limitar la capacidad de las personas para preparar y consumir alimentos. La IWL puede ser una de las primeras manifestaciones de demencia de Alzheimer.

El aislamiento y la depresión son causas significativas de IWL que pueden manifestarse como incapacidad para cuidarse a sí mismo, lo que incluye satisfacer las necesidades nutricionales. La cascada metabólica inflamatoria mediada por citocinas puede ser la causa y una manifestación de depresión. El estado de duelo puede ser una causa de IWL y cuando está presente, es más notable en varones. Las formas de enfermedad mental más graves como trastornos paranoides pueden ocasionar delirios sobre los alimentos y causar pérdida de peso. El alcoholismo puede ser una causa significativa de pérdida de peso y desnutrición.

Las personas de edad avanzada que viven en la pobreza tal vez tengan que elegir entre comprar alimentos o utilizar el dinero para otros gastos, lo que incluye fármacos. El internamiento en asilos es un factor de riesgo independiente; hasta 30 a 50% de los adultos mayores internados en asilos tienen un consumo inadecuado de alimentos.

Los fármacos pueden causar anorexia, náusea, vómito, molestias gastrointestinales, diarrea, resequead de boca y cambios en el gusto. Éste es un problema en particular en individuos de edad avanzada, muchos de los cuales toman cuatro o más fármacos.

VALORACIÓN

Las cuatro manifestaciones principales de IWL son: 1) anorexia (pérdida del apetito), 2) sarcopenia (pérdida de masa muscular), 3) caquexia (un síndrome que combina pérdida de peso, pérdida de músculo y de tejido adiposo, anorexia y debilidad) y 4) deshidratación. La epidemia actual de obesidad añade complejidad, ya que el exceso de tejido adiposo puede ocultar el desarrollo de sarcopenia y retrasar que se detecten el desarrollo de caquexia. Si no es posible la medición directa del peso, el cambio en la talla de la ropa, la corroboración de la pérdida de peso por familiares o amigos de la estimación numérica de esta pérdida proporcionada por el paciente sugiere la verdadera pérdida de peso.

La valoración inicial incluye anamnesis y exploración física amplias, biometría hemática completa, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, tasa de eritrosedimentación, pruebas de función renal, pruebas de función tiroidea, radiografía de tórax y ecografía de abdomen (cuadro 56-2). Deben tomarse en cuenta factores como edad, género y deben realizarse pruebas específicas de detección de cáncer que tome en consideración los factores de riesgo, como la mamografía y colonoscopia (cap. 100). A los pacientes con riesgo se les solicita pruebas para VIH. Todo paciente de

CUADRO 56-1 Causas de pérdida involuntaria de peso

Cáncer	Fármacos
Colon	Sedantes
Hepatobiliar	Antibióticos
Hematológico	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Pulmonar	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Mamario	Metformina
Genitourinario	Levodopa
Ovárico	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Prostático	Otros fármacos
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la boca y dientes
Malabsorción	Caries
Úlcera péptica	Disgeusia
Enfermedad intestinal inflamatoria	Factores relacionados con la edad
Pancreatitis	Cambios fisiológicos
Obstrucción/estreñimiento	Alteración visual
Anemia perniciosa	Disminución del sentido del gusto y del olfato
Trastornos endocrinos y metabólicos	Incapacidades funcionales
Hipertiroidismo	Trastornos neurológicos
Diabetes mellitus	Apoplejía
Feocromocitoma	Enfermedad de Parkinson
Insuficiencia suprarrenal	Trastornos neuromusculares
Cardiopatías	Demencia
Isquemia crónica	Sociales
Insuficiencia cardíaca congestiva	Aislamiento
Trastornos respiratorios	Problemas económicos
Enfisema	Trastornos psiquiátricos y conductuales
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Depresión
Insuficiencia renal	Ansiedad
Enfermedades dermatológicas	Paranoia
Infecciones	Duelo
VIH	Alcoholismo
Tuberculosis	Trastornos de la alimentación
Infecciones parasitarias	Incremento de la actividad o ejercicio
Endocarditis bacteriana subaguda	Idiopáticas

CUADRO 56-2 Valoración y estudios por la pérdida involuntaria de peso

Indicaciones	Laboratorio
Pérdida de peso de 5% en 30 días	Biometría hemática completa
Pérdida de peso de 10% en 180 días	Estudio metabólico amplio de electrolitos y metabólico, incluye pruebas de función hepática y renal
Índice de masa corporal <21	Pruebas de función tiroidea
Falta de consumo de 25% de los alimentos después de siete días	Tasa de eritrosedimentación
Cambios en el ajuste de la ropa	Proteína C reactiva
Cambios en el apetito, gusto, olfato	Ferritina
Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, disfagia	Pruebas para VIH, si están indicadas
Valoración	Estudios radiográficos
Exploración física completa, lo que incluye valoración dental	Radiografía de tórax
Revisión de los fármacos	Ecografía abdominal
Realización de las detecciones recomendadas para cáncer	
Mini-Mental State Examination ^a	
Examen nutricional ^a	
Cuestionario simplificado para la valoración nutricional ^a	
Conservación del consumo de alimentos ^a	
Actividades cotidianas ^a	
Actividades instrumentadas de la vida cotidiana ^a	

^a Pueden ser más específicas para la valoración de pérdida de peso en personas de edad avanzada.

edad avanzada con pérdida de peso debe someterse a detección en busca de demencia y depresión utilizando instrumentos como el *Mini-Mental State Examination* y *Geriatric Depression Scale*, respectivamente (cap. 11). El *Mini Nutritional Assessment* (www.mna-elderly.com) y el *Nutrition Screening Initiative* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1694757/>) también se encuentran disponibles para la valoración nutricional de pacientes de edad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer y >90% de aquellos con enfermedades orgánicas tienen al menos una anomalía en los exámenes de laboratorio. En pacientes que se presentan con IWL sustancial, es poco probable que se presenten las principales enfermedades orgánicas y malignas cuando la valoración inicial es normal por completo. La vigilancia cuidadosa más que las pruebas indirectas se recomiendan porque el pronóstico de la pérdida de peso de causa indeterminada por lo general es favorable.

TRATAMIENTO PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

La prioridad en el tratamiento de la pérdida de peso es identificar y tratar las causas subyacentes de manera sistemática. El tratamiento de los trastornos metabólicos, psiquiátricos, infecciosos o sistémicos subyacentes puede ser suficiente para restablecer el peso y el estado funcional de manera gradual. Los fármacos que causan náusea o anorexia deben suspenderse o sustituirse, si es posible. Para individuos con IWL de causa inexplicada, los complementos nutricionales como las bebidas ricas en energía en ocasiones corrigen la pérdida de peso. Debe recomendarse a los pacientes que consuman complementos entre los alimentos más que con ellos, con el fin de reducir la supresión del apetito y facilitar el consumo general de alimentos. Se encuentran bajo investigación fármacos que favorecen el apetito, anabólicos y antagonistas de citocinas. En pacientes selectos, la mirtazapina, un antidepresivo, ocasiona incremento significativo en el peso corporal, masa de grasa corporal y concentraciones de leptina. Los pacientes con enfermedades emaciadas que pueden apegarse a un programa apropiado de ejercicios es posible que incrementen la masa proteínica muscular, la fuerza muscular y la resistencia física con lo que mejorarán la capacidad de realizar las actividades cotidianas.

57

Hemorragia de tubo digestivo

Loren Laine

La hemorragia de tubo digestivo (GIB, *gastrointestinal bleeding*) causa ~150 hospitalizaciones por cada 100 000 habitantes cada año en Estados Unidos; la hemorragia de tubo digestivo alto (UGIB, *upper GIB*) es ~1.5 a 2 veces más frecuente que la hemorragia de tubo digestivo bajo (LGIB, *lower GIB*). La incidencia de GIB ha disminuido en las últimas décadas, sobre todo por el descenso en la UGIB; la mortalidad también ha disminuido a <5%. Hoy en día, es raro que los pacientes mueran exangües, aunque suelen fallecer por la descompensación de enfermedades subyacentes.

La GIB se manifiesta como hemorragia sintomática u oculta. La *GIB sintomática* se manifiesta por *hematemesis*, vómito de sangre roja o material en "posos de café"; *melenas*, evacuación de heces negras, alquitranadas y féctidas, y *hematoquecia*, evacuación de sangre roja o marrón por el recto. La *GIB oculta* puede identificarse en ausencia de hemorragia evidente cuando los pacientes tienen *síntomas de hemorragia o anemia*, como mareo, síncope, angina o disnea, o cuando un examen diagnóstico sistemático revela anemia ferropénica o se obtiene un resultado positivo de sangre oculta en heces. La GIB también se clasifica según el sitio de hemorragia como UGIB, LGIB o GIB de origen desconocido, si no se identifica la causa.

CAUSAS DE HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO

Hemorragia de tubo digestivo alto (Cuadro 57-1) Las úlceras pépticas son la causa más frecuente de UGIB y explican ~50% de los casos. Los desgarrados de Mallory-Weiss causan ~5 a 10% de los casos. El porcentaje de pacientes que sangran a causa de las varices oscila ~5 y 40%, aproximadamente, según la población estudiada. Es frecuente que la gastropatía erosiva o hemorrágica (p. ej., por fármacos antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*] o por alcohol) y la esofagitis erosiva produzcan UGIB leves, pero rara vez son importantes.

ÚLCERA PÉPTICA Las características de la úlcera en la endoscopia también son datos importantes para el pronóstico. Hasta 33% de los pacientes con hemorragias activas o con un vaso visible que no sangra volverá a sangrar y necesitará una intervención urgente si sigue un tratamiento conservador. Estos pacientes mejoran si se tratan por vía endoscópica con electrocoagulación bipolar, sondas térmicas, tratamiento con inyecciones (p. ej., de alcohol absoluto, noradrenalina a 1:10 000) y grapas o ambos tratamientos, con lo que disminuyen las hemorragias, la permanencia hospitalaria, la mortalidad y los costos. En cambio, en los pacientes con una úlcera de base limpia, la posibilidad de que repitan las hemorragias es casi nula. Si no hay otra razón para la hospitalización, estos pacientes deben darse de alta después de la endoscopia. Los pacientes en los que el fondo de la úlcera contiene sangre deben permanecer hospitalizados durante tres días, ya que la mayor parte de las hemorragias recidivantes se produce durante ese periodo.

Los estudios clínicos con asignación al azar de grupos testigo demuestran que la administración intravenosa (IV) constante de una solución que contenga una dosis elevada de inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*) (bolo de 80 mg de omeprazol y 8 mg/h en la solución) diseñada para mantener el pH intragástrico >6 y mejorar la estabilidad del coágulo, reduce la hemorragia ulterior y la mortalidad en los

CUADRO 57-1 Origen de hemorragia en pacientes hospitalizados por hemorragia de tubo digestivo alto

Origen de la hemorragia	Proporción de pacientes, %
Úlceras	31-67
Varices	6-39
Desgarros de Mallory-Weiss	2-8
Erosiones gastroduodenales	2-18
Esofagitis erosiva	1-13
Neoplasias	2-8
Ectasias vasculares	0-6
Causa no identificada	5-14

Fuente: Información sobre hospitalizaciones desde el año 2000 en adelante tomado de la Am J Gastroenterol 98:1494, 2003; Gastrointest Endosc 57:AB147, 2003; 60:875, 2004; Eur J Gastroenterol Hepatol 16:177, 2004; 17:641, 2005; J Clin Gastroenterol 42:128, 2008; World J Gastroenterol 14:5046, 2008; Dig Dis Sci 54:333, 2009. Gut 60:1327,2011; Endoscopy 44:998, 2012; J Clin Gastroenterol 48:113, 2014.

pacientes con úlceras de alto riesgo (hemorragia activa, vasos visibles no hemorrágicos, coágulo adherente) cuando se administra después del tratamiento endoscópico. Los pacientes con datos de bajo riesgo (sitio pigmentado plano o base limpia) no requieren tratamiento además de dosis estándar de PPI oral. En ausencia de medidas preventivas, cerca de 33% de los pacientes con úlceras hemorrágicas sangra de nuevo en los siguientes uno a dos años. Para evitar las úlceras recurrentes se toman en consideración los tres factores principales de la patogenia ulcerosa, *Helicobacter pylori*, NSAID y ácido. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes con úlceras hemorrágicas reduce la frecuencia de una nueva hemorragia <5%. Si se forma una úlcera hemorrágica en un paciente que recibe NSAID, éstos deben suspenderse; cuando se deben prolongar o reiniciar, se agrega un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) (coxib) y un PPI. El tratamiento aislado con PPI o coxib tiene una frecuencia anual de hemorragia ~10% en los pacientes con una úlcera hemorrágica reciente; la combinación de coxib y un PPI reduce mucho más las hemorragias ulcerosas recurrentes. Cuando un paciente recibe dosis reducidas de ácido acetilsalicílico por cardiopatía, su tratamiento se debe reinstaurar tan pronto como sea posible una vez que ha cedido el episodio hemorrágico (uno a siete días). En un estudio con asignación al azar se demostró que si el ácido acetilsalicílico no se reinicia, la diferencia de una nueva hemorragia es mínima (5 frente a 10% a 30 días) pero la mortalidad a 30 días aumenta considerablemente (9 en comparación con 1%) al igual que a ocho semanas (13 en comparación con 1%) con el reinicio inmediato de ácido acetilsalicílico. Los pacientes con úlceras hemorrágicas no relacionadas con *H. pylori* o NSAID deben recibir la dosis completa del tratamiento antisecretor por tiempo indefinido. **Las úlceras pépticas se describen en el capítulo 348.**

DESGARROS DE MALLORY-WEISS Los datos clásicos de la anamnesis consisten en vómito, arcadas o tos, seguidos de hematemesis, sobre todo en sujetos alcohólicos. La hemorragia por estos desgarros, que suelen presentarse en el lado gástrico de la unión gastroesofágica, en 80 a 90% de los casos cesa de forma espontánea y reaparece sólo en 0 a 10%. El tratamiento endoscópico resulta eficaz durante la fase de hemorragia activa. En ciertos casos se requiere angiografía terapéutica con embolización y tratamiento quirúrgico con sutura del desgarro. **Los desgarros de Mallory-Weiss se explican en el capítulo 347.**

VARICES ESOFÁGICAS Los pacientes con hemorragia de varices tienen peor pronóstico que los que sangran por otras causas de UGIB. Se recomienda la endoscopia urgente en menos de 12 h en pacientes cirróticos con UGIB y si se encuentran varices esofágicas se realiza la ligadura endoscópica y se administra un fármaco vasoactivo IV (p. ej., octreótido en bolo de 50 µg e infusión de 50 µg/h) durante dos a cinco días. La combinación de tratamiento endoscópico y médico parece mejor a cualquiera de estas medidas solas para disminuir la hemorragia recurrente. En pacientes con hepatopatía avanzada (p. ej., clase Child-Pugh C con puntuación 10 a 13) debe considerarse una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) en los primeros dos días de la estancia en el hospital, ya que los estudios con distribución al azar muestran descensos significativos en las tasas de hemorragia recidivante y mortalidad en comparación con el tratamiento endoscópico y médico estándar. A largo plazo se recomienda un régimen con bloqueadores β no selectivos más ligadura endoscópica porque la combinación de la terapéutica endoscópica y médica es más efectiva que cualquiera de ellas por separado para reducir la hemorragia recurrente por varices esofágicas.

En los pacientes con hemorragia persistente o recurrente pese al tratamiento endoscópico y médico se recomienda la TIPS. La cirugía de descompresión es una opción (p. ej., derivación esplenorenal distal) en lugar de la TIPS en los pacientes con cirrosis compensada.

La hipertensión portal también origina las hemorragias por varices gástricas, varices ectópicas situadas en el intestino delgado y grueso y las de la gastropatía y enterocolopatía hipertensivas. Las varices gástricas sangrantes por cirrosis se tratan con inyección endoscópica de adhesivo para tejidos (p. ej., *n*-butil-cianoacrilato), si se cuenta con él; de lo contrario, se practica TIPS.

GASTROPATÍA ("GASTRITIS") HEMORRÁGICA Y EROSIVA La gastropatía hemorrágica y erosiva es el término utilizado para designar a las hemorragias y erosiones subepiteliales que se identifican en la endoscopia. Se trata de lesiones de la mucosa y no producen hemorragias importantes por la ausencia de arterias y venas en la mucosa. Las erosiones se desarrollan en varias situaciones clínicas, las más importantes son la ingestión de NSAID o de alcohol y el estrés. Cerca de 50% de los pacientes que ingieren NSAID por periodos prolongados tienen erosiones y hasta 20% de los alcohólicos bebedores activos que tienen síntomas de UGIB presentan signos de hemorragia o de erosiones subepiteliales.

Las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con la tensión fisiológica sólo se presentan en pacientes muy graves, como los que han sufrido traumas intensos, intervenciones de cirugía mayor, quemaduras de extensión superior a un tercio de la superficie corporal, enfermedades intracraneales graves o alguna otra enfermedad importante (p. ej., dependencia de un respirador mecánico, coagulopatías). Es probable que las hemorragias no sean importantes, salvo que existan úlceras. La mortalidad de estos pacientes es bastante alta, dada la gravedad de la enfermedad subyacente.

La incidencia de hemorragias en las úlceras o en las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con el estrés ha disminuido mucho en los últimos años, tal vez por los mejores cuidados prestados a los pacientes gravemente enfermos. La profilaxia farmacológica de las hemorragias puede estar indicada en esos pacientes de alto riesgo. Los metaanálisis de estudios con asignación al azar indican que los PPI son más efectivos que los antagonistas del receptor H₂ para reducir a UGIB sintomática y de relevancia clínica, sin diferencias en la mortalidad ni en la neumonía intrahospitalaria.

OTRAS CAUSAS Otras causas menos frecuentes de UGIB son la duodenitis erosiva, neoplasias, fistulas aortointestinales, lesiones vasculares (como la telangiectasia hemorrágica hereditaria [de Osler-Weber-Rendu] y las ectasias vasculares del antro gástrico ["estómago en sandía"]), la lesión de Dieulafoy (en la que un vaso anómalo de la mucosa sangra por un punto defectuoso de ésta), la gastropatía por prolapso (prolapso del estómago proximal en el esófago provocado por los esfuerzos del vómito, sobre todo en los alcohólicos), y la hemobilia o *hemosuccus pancreaticus* (la hemorragia del colédoco o del conducto pancreático).

Causas de hemorragia del intestino delgado Los cuadros causantes de hemorragia del intestino delgado (hemorragias fuera del alcance del endoscopio estándar de tubo digestivo alto) son difíciles de diagnosticar y explican la mayor parte de los casos de GIB de causa desconocida. Por fortuna, las hemorragias del intestino delgado no son frecuentes. Las causas más frecuentes en los adultos son ectasias vasculares, tumores (p. ej., tumor del estroma del tubo digestivo, carcinóide, adenocarcinoma, linfoma, metástasis), erosiones y úlceras por NSAID. Otras causas menos frecuentes en adultos son enfermedad de Crohn, infección, isquemia, vasculitis, varices de intestino delgado, divertículos, divertículo de Meckel, quistes por duplicación e intususcepción.

El divertículo de Meckel es la causa más frecuente de hemorragia de tubo digestivo bajo en niños, pero su frecuencia disminuye con la edad. En los adultos <40 a 50 años, los tumores de intestino delgado suelen ser la causa de la GIB de origen desconocido; en los pacientes >50 a 60 años la causa más frecuente son las ectasias vasculares y las lesiones inducidas por NSAID.

En lo posible, las ectasias vasculares deben tratarse por vía endoscópica. Se han utilizado compuestos de estrógenos-progesterona para tratar ectasias vasculares, pero en un estudio clínico doble ciego no se consiguió evitar la hemorragia recidivante. También se usa octreótido, con base en una serie de casos, pero no en estudios aleatorizados. Un estudio con distribución al azar informó un beneficio significativo con talidomida y se espera una confirmación. Otras lesiones aisladas, como tumores, suelen tratarse con ablación quirúrgica.

Causas de hemorragias del colon La causa más frecuente de LGIB son probablemente las hemorroides; las fisuras anales también producen pequeñas hemorragias y dolor. Si se excluyen a estos cuadros locales del ano, que rara vez requieren hospitalización, las causas más frecuentes de LGIB en los adultos son los divertículos, ectasias vasculares (en particular en el colon proximal de los pacientes >70 años), neoplasias (principalmente adenocarcinoma), colitis (isquémica, infecciosa, enteropatía inflamatoria idiopática) y la hemorragia después de una polipectomía. Las causas menos frecuentes son las úlceras inducidas por los NSAID o colitis, proctopatía por radiación, síndrome de la úlcera rectal solitaria, traumatismo, varices (casi siempre rectales), hiperplasia nodular linfoide, vasculitis y fistulas aortocólicas. En los niños y los adolescentes, las causas más frecuentes de GIB importantes son la enteropatía inflamatoria y los pólipos juveniles.

La hemorragia por divertículos es de comienzo repentino, suele ser indolora, a veces masiva y con frecuencia procede del hemicolon derecho; no surge de manera característica hemorragia oculta o crónica en heces. Los informes clínicos indican que en los divertículos hemorrágicos del colon la hemorragia cede espontáneamente en ~80% de los casos y a largo plazo reaparece en ~15 a 25% de los pacientes. La serie de casos sugiere que el tratamiento endoscópico reduce la hemorragia recidivante en el infrecuente caso de que la colonoscopia muestre el divertículo sangrante específico. Cuando la hemorragia diverticular se identifica en la angiografía, la embolización arterial a través de un catéter con una técnica superse-

lectiva detiene la hemorragia en la mayoría de los enfermos. Si persiste o reaparece tal problema, conviene la ablación quirúrgica segmentaria.

La hemorragia de las ectasias vasculares del hemicolon derecho en los ancianos puede ser sintomática u oculta; a veces es crónica y sólo de manera ocasional es de importancia hemodinámica. La hemostasia por vía endoscópica puede ser eficaz para tratar las ectasias vasculares, al igual que las hemorragias aisladas de una úlcera o las que siguen a una polipectomía. En general, el tratamiento quirúrgico es necesario cuando hay hemorragias profundas, continuas o recidivantes procedentes de diversas lesiones del colon, que no pueden resolverse con tratamiento médico, angiográfico o endoscópico.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hemorragia de tubo digestivo

VALORACIÓN INICIAL

La medición de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial es la mejor manera de iniciar el estudio de un paciente con GIB. Las hemorragias de alcance clínico modifican esas constantes al cambiar de postura al paciente; después se presenta taquicardia y, por último, hipotensión, incluso con el sujeto en decúbito. En cambio, la hemoglobina no desciende inmediatamente después de una GIB, porque el volumen del plasma y el de los eritrocitos disminuyen proporcionalmente (es decir, "las personas pierden sangre entera"). Por ello, en los primeros momentos de una hemorragia profusa la hemoglobina es normal o la disminución es mínima. A medida que los líquidos extravasculares se desplazan hacia el espacio vascular para restablecer la volemia, la hemoglobina desciende, pero este proceso puede tardar 72 h. Se recomienda la transfusión cuando la hemoglobina cae a menos de 7 g/100 mL, según un extenso estudio con distribución al azar en el que se observó que esta estrategia restrictiva de transfusión reduce la hemorragia recurrente y la muerte en la UGIB aguda, en comparación con un umbral para transfusión de 9 g/100 mL. Los pacientes con hemorragia lenta y prolongada de tubo digestivo llegan a tener cifras muy bajas de hemoglobina, aunque tengan presión arterial y frecuencia cardíaca normales. Con el desarrollo de anemia ferropénica, el volumen corpuscular medio disminuye y la distribución de eritrocitos aumenta.

DIFERENCIACIÓN ENTRE UGIB Y LGIB

La hematemesis indica hemorragia de tubo digestivo alto (por encima del ligamento de Treitz). La melena significa que la sangre ha permanecido en el aparato digestivo cuando menos durante 14 h (y hasta tres a cinco días). Por tanto, cuanto más proximal esté situado el punto de hemorragia, más probable es que haya melena. La hematoquecia por lo común se origina de un sitio más bajo en el tubo digestivo, aunque también una lesión alta puede sangrar tan rápidamente que la sangre no permanezca el tiempo suficiente en el intestino para asumir la forma de melena. Cuando la hematoquecia es la primera manifestación de una UGIB, conlleva deterioro hemodinámico y descenso de las concentraciones de hemoglobina. Las lesiones hemorrágicas del intes-

tino delgado pueden causar melena o hematoquecia. Otras pistas que orientan a la UGIB son los ruidos intestinales intensos y la elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, producido al disminuir la volemia y absorberse las proteínas sanguíneas derramadas en el intestino.

La aspiración nasogástrica extrae material sin sangre incluso en ~18% de los casos de las UGIB, casi siempre de origen duodenal. Cuando ese material está teñido de bilis no es posible excluir una lesión pospilorica hemorrágica, ya que se sabe que en ~50% de los casos, detectar bilis en el material aspirado no es fidedigno. Las pruebas de hemorragia oculta que se realizan con el material de aspiración en el que no existe sangre macroscópica carecen de utilidad clínica.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE UGIB (FIG. 57-1)

En la atención inicial, por lo general los pacientes se estratifican según el riesgo alto o bajo de hemorragia adicional y muerte. Las características iniciales predictivas de hemorragia recidivante y muerte incluyen compromiso hemodinámico (taquicardia o hipotensión), edad avanzada y morbilidad concomitante. La infusión de PPI puede considerarse desde el principio: disminuye los estigmas ulcerosos de alto riesgo (p. ej., hemorragia activa) y la necesidad de terapia endoscópica, pero no mejora los resultados clínicos, como la hemorragia adicional, cirugía o muerte. Para aumentar la motilidad y mejorar la visualización endoscópica, también puede considerarse la administración de eritromicina IV de 250 mg ~30 min antes de la endoscopia; produce un aumento pequeño, aunque significativo, en el rendimiento diagnóstico y reduce la tasa de endoscopias secundarias, pero no está documentado que disminuya la hemorragia adicional o las muertes. Los pacientes cirróticos con UGIB deben recibir antibióticos (p. ej., quinolona, ceftriaxona), además de iniciar un fármaco vasoactivo (octreótido, terlipresina, somatostatina, vapreótido) desde el inicio de la atención, incluso antes de la endoscopia. Los antibióticos reducen las infecciones bacterianas, la hemorragia recidivante y la mortalidad en esta población, y los fármacos vasoactivos parecen mejorar el control de la hemorragia en las 12 h siguientes a la llegada del paciente.

En la mayoría de los pacientes con UGIB debe practicarse una endoscopia superior en las primeras 24 h. Los sujetos con mayor riesgo (p. ej., con inestabilidad hemodinámica, cirrosis) a veces se benefician con una endoscopia de urgencia en las primeras 12 h. La endoscopia oportuna también es útil en los enfermos de bajo riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Los pacientes con hemorragias importantes y con datos endoscópicos de alto riesgo (varices, úlceras con hemorragia activa, o un vaso visible) mejoran con la hemostasia endoscópica, en cambio se puede dar de alta a los que tienen lesiones de bajo riesgo (p. ej., úlceras de base limpia, desgarros de Mallory-Weiss que no sangran, gastropatía erosiva o hemorrágica), si sus cifras de hemoglobina y sus signos vitales se mantienen estables y no tienen otras enfermedades.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LGIB (FIG. 57-2)

En sujetos con hematoquecia e inestabilidad hemodinámica se efectuará endoscopia de tubo digestivo alto para descartar hemorragia en ella antes de investigar la porción baja.

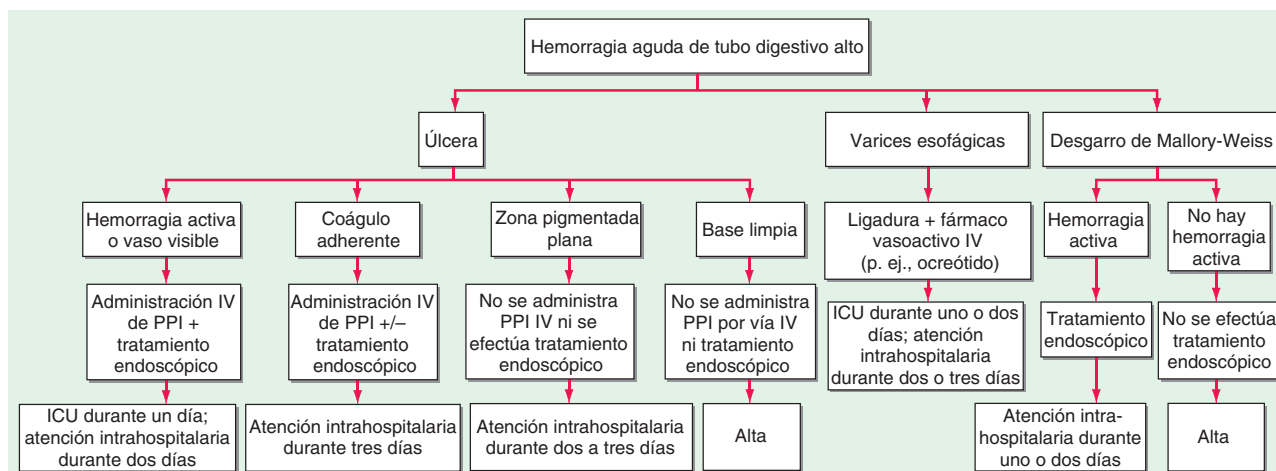


FIGURA 57-1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo alto. Las recomendaciones de nivel de asistencia y la fecha del alta suponen que se estabilizó al enfermo y que no surgieron nuevas crisis hemorrágicas ni otras enfermedades concomitantes. IV, vía intravenosa; PPI, inhibidor de bomba de protones; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*).

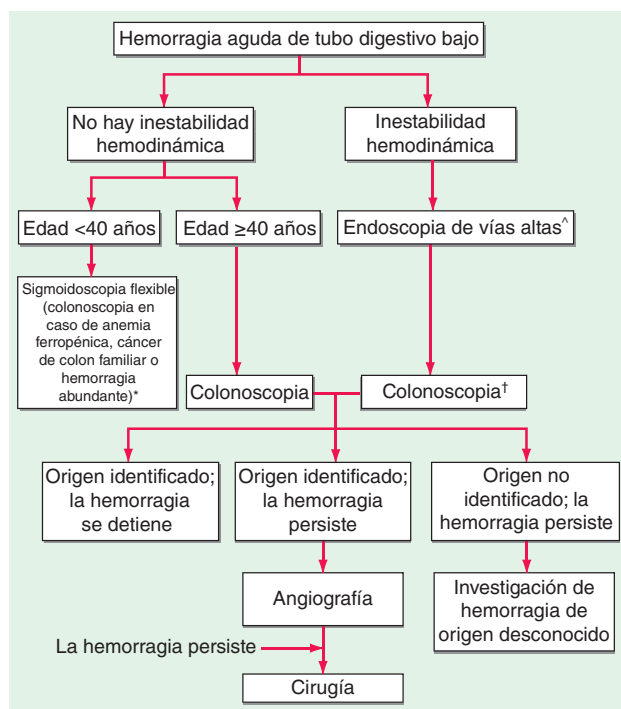


FIGURA 57-2. Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo. * Algunos autores sugieren realizar colonoscopia también en casos de rectorragia de cualquier intensidad en personas <40 años. ^ Si una endoscopia de la parte alta del tubo digestivo no muestra la causa definitiva, se necesitará una valoración adicional. † Si una hemorragia masiva no deja tiempo para hacer lavado del colon, debe efectuarse angiografía.

En pacientes con LGIB, la técnica de elección es la colonoscopia tras la administración de una solución catártica por vía oral, salvo cuando la hemorragia es demasiado abundante, en cuyo caso se recomienda la angiografía. La sigmoidoscopia se usa sobre todo en personas <40 años con hemorragia menor. En sujetos sin una causa identificada en la colonoscopia, se recurre a estudios de imágenes. La gammagrafía con eritrocitos marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) genera imágenes repetidas durante un periodo de hasta 24 h y es capaz de identificar la ubicación aproximada de la hemorragia. Sin embargo, las gammagrafías con radionúclidos deben ser interpretadas con cautela, porque sus resultados son muy variables. La “angiografía” por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) con detector múltiple es una técnica que se usa cada vez más y es probable que sea superior a la gammagrafía. En la LGIB activa, la angiografía permite identificar el origen de la hemorragia (extravasación de medio de contraste hacia el intestino) e iniciar el tratamiento con embolización. Incluso una vez que se detiene la hemorragia, la angiografía permite identificar lesiones en vasos anormales, como ectasias vasculares o tumores.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO DE ORIGEN DESCONOCIDO

La GIB de origen desconocido se define como la hemorragia persistente o recurrente sin causa aparente en los estudios endoscópicos y radiográficos sistemáticos; puede ser sintomática (melena, hematoquecia) u oculta (anemia ferropénica). Las guías actuales recomiendan realizar una angiografía como prueba inicial en caso de hemorragia masiva de origen desconocido, y dejar a la endoscopia con cápsula de video, que permite examinar todo el intestino delgado, para los restantes tipos de hemorragias. La enteroscopia por pulsión casi siempre utiliza un enteroscopio de diseño especial o un colonoscopio pediátrico para inspeccionar el duodeno y la parte distal del yeyuno y también se puede utilizar en la valoración inicial. En una revisión sistemática de 14 estudios clínicos que comparó la enteroscopia por pulsión con la cápsula, se observaron “datos importantes desde el punto de vista médico” en 26 y 56% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, a diferencia de la enteroscopia, la ausencia de control sobre la cápsula imposibilita su manipulación, la observación de la totalidad del intestino; además, la toma de muestras de tejido no puede analizarse y el tratamiento no se puede administrar.

Cuando la endoscopia con cápsula es positiva, el tratamiento depende de los datos. Cuando la endoscopia con cápsula es negativa, se recomienda mantener al paciente en observación o, si su evolución clínica así lo dicta (p. ej., hemorragia recurrente, necesidad de transfundirlo u hospitalizarlo), llevar a cabo otros estudios. A menudo, la endoscopia “profunda” (p. ej., con globo doble, globo sencillo y enteroscopia en espiral) es la siguiente prueba que se realiza en pacientes con GIB significativa de origen desconocido porque permite al endoscopista examinar, obtener muestras y aplicar tratamiento a gran parte o la totalidad del intestino delgado. La enterografía por CT y por resonancia magnética también se usa para examinar el intestino delgado. Otras técnicas de imágenes que se usan en ocasiones para valorar la GIB de origen desconocido incluyen gammagrafía con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc , “angiografía” por CT con detector múltiple, angiografía y la gammagrafía con pertecnato ^{99m}Tc para el diagnóstico de divertículo de Meckel (principalmente en pacientes jóvenes). Cuando estas pruebas son negativas en un paciente con hemorragia recurrente o persistente que necesita transfusiones repetidas, está indicado realizar una endoscopia transoperatoria.

SANGRE OCULTA EN HECES POSITIVA

La prueba de sangre oculta en heces se recomienda únicamente para detectar cáncer colorrectal y se lleva a cabo en adultos con riesgo promedio, a partir de los 50 años, y empezando a los 40 años en adultos con familiares en primer grado con una neoplasia colorrectal a los ≥60 años o dos familiares de segundo grado con cáncer colorrectal. El resultado positivo obliga a realizar una colonoscopia. Si el estudio del colon es negativo no se recomienda continuar la investigación clínica, a menos que exista anemia ferropénica o síntomas digestivos.

58

Ictericia

Savio John, Daniel S. Pratt

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas causada por el depósito de bilirrubina. Esto último sólo se produce cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o, con menor frecuencia, de trastorno hemolítico. La exploración física permite calcular el grado de elevación de la bilirrubina sérica. Para detectar aumentos ligeros de ésta lo mejor es examinar las escleróticas, que tienen afinidad especial por la bilirrubina, por su riqueza en elastina. La detección de ictericia en las escleróticas indica una bilirrubina sérica de por lo menos 51 $\mu\text{mol/L}$ (3.0 mg/100 mL). La ictericia en las escleróticas es más difícil de identificar cuando la exploración se realiza en una habitación con luz fluorescente, por lo que se recomienda hacerlo con luz natural. Si en la exploración se sospecha ictericia en las escleróticas, el siguiente paso es examinar la región sublingual. En personas de piel clara, ésta se tiñe de amarillo a medida que los niveles de bilirrubina sérica se elevan, e incluso toma una coloración verdosa si la ictericia es de larga evolución; el color verde se debe a la transformación de la bilirrubina en biliverdina por un proceso de oxidación.

El diagnóstico diferencial de la coloración amarilla de la piel abarca pocas entidades patológicas. Además de la ictericia, la piel se tiñe de amarillo en la carotenodermia, con el consumo del fármaco llamado quinacrina o al exponerse excesivamente a los fenoles. Se denomina carotenodermia al color amarillo que producen los carotenos en la piel de individuos sanos que consumen cantidades excesivas de verduras y frutas que contienen carotenos, como zanahorias, verduras foliáceas, calabazas, melocotones y naranjas. Mientras que en la ictericia el color amarillo se reparte de forma homogénea por todo el cuerpo, en la carotenodermia el pigmento se concentra en las palmas, las plantas, la frente y los pliegues nasolabiales. Además, la carotenodermia se distingue de la ictericia porque no tiñe las escleróticas. La quinacrina colorea la piel de amarillo en 4 a 37% de los pacientes que la consumen.

Otro signo sensible del aumento de bilirrubina en el suero es el color oscuro de la orina, observada cuando se excreta bilirrubina conjugada por el riñón. Con frecuencia, los pacientes afirman que la orina tiene el color del té o de bebidas de cola. La bilirrubinuria indica que la fracción directa de la bilirrubina sérica está elevada y, por ello, que existe una hepatopatía.

Las concentraciones séricas de bilirrubina se elevan cuando existe desequilibrio entre la formación y la eliminación de la misma. Para estudiar de forma racional a un paciente con ictericia es necesario conocer la síntesis y el metabolismo de este pigmento.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

(Véase también el cap. 359) La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico que se produce durante la degradación del grupo hem (ferroprotoporfirina IX). Entre 70 y 80% de los 250 a 300 mg de bilirrubina que se forman cada día proceden de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. El resto proviene de la destrucción prematura de las células eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas (mioglobina y citocromos) presentes en los tejidos de todo el cuerpo.

La bilirrubina se forma en las células reticuloendoteliales, principalmente el bazo y el hígado. La primera reacción, catalizada por la enzima hemooxigenasa, se separa por oxidación del puente α del grupo porfirina y abre el anillo hem. Los productos finales de esta reacción son biliverdina, hierro y monóxido de carbono. La segunda reacción, catalizada por la enzima del citosol reductasa de biliverdina, reduce el puente metileno central de la biliverdina y la convierte en bilirrubina. La bilirrubina formada en las células reticuloendoteliales es prácticamente insoluble en agua, por el fuerte enlace de hidrógeno interno de las fracciones hidrosolubles de la bilirrubina (es decir, los grupos carboxilo del ácido propiónico de una mitad dipirrólica de la molécula, con los grupos imino y lactámico de la mitad contraria). Esta configuración impide el acceso del solvente a los residuos polares de la bilirrubina y desplaza al exterior los residuos hidrófobos. Para transportarse por la sangre, la bilirrubina debe ser soluble. La solubilidad se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina. La bilirrubina no conjugada ligada a albúmina se transporta hasta el hígado, donde los hepatocitos la captan (pero no a la albúmina) por un fenómeno en que participa por lo menos en parte el transporte por membrana mediado por portador. No se ha identificado un transportador específico de la bilirrubina (cap. 359, fig. 359-1).

Después de penetrar en el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une en el citosol a una serie de proteínas como la superfamilia del glutatión-S-transferasa. Estas proteínas disminuyen la salida de bilirrubina hacia el suero y presentan dicho pigmento para su conjugación. En el retículo endoplásmico, la bilirrubina es solubilizada por conjugación con ácido glucurónico, proceso que rompe los puentes internos de hidrógeno y genera monoglucuronido y diglucuronido de bilirrubina. La conjugación del ácido glucurónico en la bilirrubina se cataliza por la transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo (UDPGT, *uridine diphosphate-glucuronosyl transferase*) de bilirrubina. Los conjugados de bilirrubina, ya entonces hidrófilos, se difunden desde el retículo endoplásmico hasta la membrana canalicular, sitio en el cual el monoglucuronido y el diglucuronido se transportan de manera activa en la bilis canalicular por un mecanismo que depende de energía y que incluye la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*).

La bilirrubina conjugada excretada en la bilis pasa después al duodeno y a la parte proximal del intestino delgado sin ninguna otra transformación. Esta bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal, y al llegar al íleon distal y al colon se convierte, por hidrólisis, en bilirrubina no conjugada por acción de las glucuronidasas β bacterianas. Las bacterias normales del intestino reducen la bilirrubina no conjugada y forman un grupo de tetrapirroles incoloros llamados *urobilinógenos*. Entre 80 y 90% de estos productos se eliminan con las heces, sin transformarse o convertidos por oxidación en derivados de color naranja llamados *urobilinas*. Diez a 20% restante de los urobilinógenos se absorbe pasivamente, pasa a la vena porta y vuelve a eliminarse por el hígado. Sólo una pequeña parte (por lo común <3 mg/100 mL) eluden la captación hepática, se filtran en el glomérulo renal y se eliminan por la orina.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Los términos bilirrubina *directa* e *indirecta* (es decir, bilirrubina conjugada y no conjugada, de manera respectiva) se basan en la reacción original de Van den Bergh. Este análisis, o una variedad del mismo, aún se usa en la mayor parte de los laboratorios de bioquímica clínica para medir la bilirrubina sérica. En este análisis, la bilirrubina se pone en contacto con el ácido diazosulfanílico, y se separa en dos azopigmentos de dipirrimeteno bastante estables que tienen una absorción máxima a 540 nm, lo que permite su análisis por fotometría. La fracción directa es la que reacciona con el ácido diazosulfanílico sin necesidad de ninguna sustancia aceleradora, como el alcohol. La fracción directa es una aproximación de la bilirrubina

conjugada del suero. La bilirrubina sérica *total* es la cantidad de este pigmento que reacciona después de añadir alcohol. La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la fracción directa, y permite calcular la cantidad de bilirrubina no conjugada que contiene el suero.

La concentración normal de bilirrubina sérica, medida por el método de Van den Bergh, es de 17 $\mu\text{mol/L}$ (<1 mg/100 mL). Hasta 30% del total o 5.1 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/100 mL) puede ser bilirrubina de reacción directa (conjugada). En 95% de la población sana, las concentraciones séricas totales están entre 3.4 y 15.4 $\mu\text{mol/L}$ (0.2 y 0.9 mg/100 mL).

Hay varias técnicas nuevas, aunque de ejecución más incómoda, que han aumentado de forma considerable el conocimiento sobre el metabolismo de la bilirrubina. En primer lugar, los estudios que han usado estos métodos han demostrado que los individuos sanos o los afectados por el síndrome de Gilbert tienen casi 100% de la bilirrubina sérica de forma no conjugada, y que <3% es bilirrubina monoconjugada. En segundo lugar, se ha observado que en pacientes ictericos por alguna enfermedad hepatobiliar la cantidad de bilirrubina sérica total medida con estos métodos nuevos, más exactos, es menor que los valores con la técnica de los diazoderivados. Estos datos sugieren que en el suero de los pacientes con enfermedades hepatobiliares existen compuestos diazopositivos que no son bilirrubina. En tercer lugar, tales estudios indican que en los pacientes ictericos con trastornos hepatobiliares los monoglucuronidos de bilirrubina predominan sobre los diglucuronidos. En cuarto lugar, hay una parte de la bilirrubina de reacción directa que es bilirrubina conjugada y que está unida de manera covalente a la albúmina. Esta fracción de la bilirrubina unida a la albúmina (*fracción delta* o *biliproteína*) es una parte importante de la bilirrubina total que está en el suero de los pacientes con colestasis y con alteraciones hepatobiliares. La fracción delta (bilirrubina delta) se forma en el suero cuando los glucuronidos de bilirrubina aumentan de manera progresiva en suero a medida que disminuye su eliminación por el hígado. Dada su estrecha unión con la albúmina, la tasa de eliminación sérica de la bilirrubina delta se acerca a la semivida de la albúmina (12 a 14 días), en vez de a la semivida breve de la bilirrubina (~4 h).

La semivida prolongada de la bilirrubina conjugada unida a la albúmina explica dos hechos que presentan los individuos con ictericia y hepatopatías, hasta ahora sin resolver: 1) algunos pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada no presentan bilirrubinuria durante la fase de recuperación de su enfermedad, porque la bilirrubina está unida a la albúmina, de modo que no se filtra en los glomérulos renales, y 2) las concentraciones altas de bilirrubina sérica de algunos pacientes que, por lo demás, parecen recuperarse de manera satisfactoria, descienden con más lentitud de lo esperado. En las últimas fases de la recuperación de las enfermedades hepatobiliares toda la bilirrubina conjugada puede ser bilirrubina unida a la albúmina.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA EN ORINA

La bilirrubina no conjugada en el suero está siempre unida a la albúmina, no se filtra en el riñón y no aparece en la orina. La bilirrubina conjugada se filtra en el glomérulo y la mayor parte de ella se reabsorbe en el túbulo proximal; una pequeña parte se elimina por la orina. Toda la bilirrubina que se detecta en la orina es conjugada. La presencia de bilirrubinuria indica que existe una hepatopatía. La prueba de la tira reactiva en la orina proporciona la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina en suero; es una prueba muy exacta. En pacientes con colestasis prolongada, la prueba puede ser negativa falsa por el predominio de la bilirrubina delta, que se une de manera covalente a la albúmina y, por tanto, no se filtra por los glomérulos renales.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Ictericia

El objetivo de este capítulo no es presentar una revisión enciclopédica de todos los trastornos que pueden causar ictericia. Por el contrario, este capítulo pretende ofrecer un marco que ayude al médico a valorar de manera lógica al paciente con ictericia (fig. 58-1).

En términos sencillos, el primer paso es solicitar las pruebas sanguíneas apropiadas para establecer si el paciente tiene un aumento aislado de la bilirrubina sérica. De ser así, ¿la elevación de la bilirrubina se debe al aumento de la fracción no conjugada o de la conjugada? Si la hiperbilirrubinemia se acompaña de otras alteraciones hepáticas, ¿el trastorno es hepatocelular o colestásico? Todas estas preguntas pueden responderse con una anamnesis minuciosa, exploración física y la in-

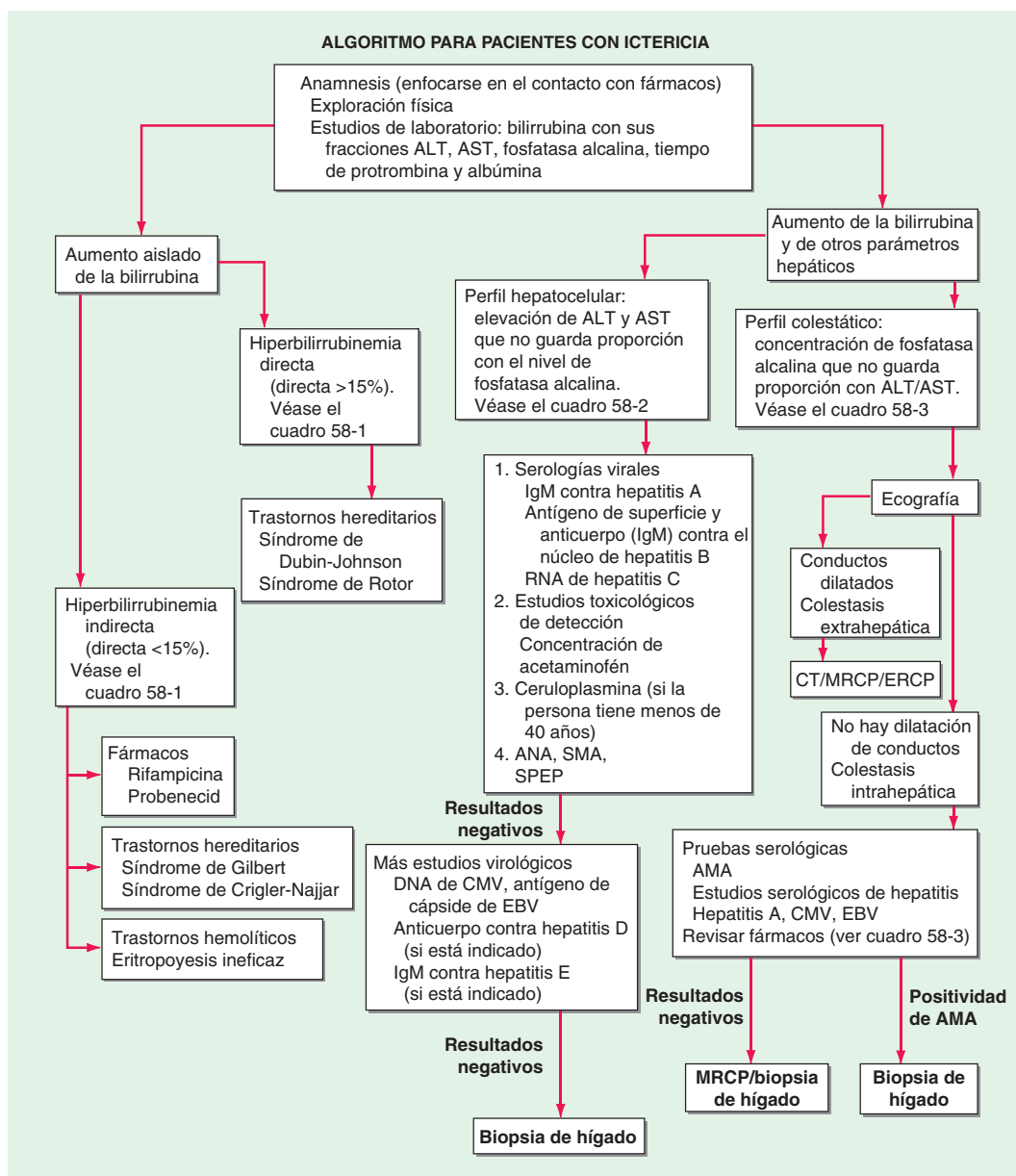


FIGURA 58-1. Valoración del paciente con ictericia. ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein Barr; LKM, microsoma hepatorenal; MRCP, colangiopancreatografía con resonancia magnética; SMA, anticuerpos contra músculo de fibra lisa; SPEP, electroforesis de proteínas séricas.

interpretación de las pruebas de laboratorio y procedimientos radiográficos.

La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso (a la sangre) de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) formación excesiva de bilirrubina; 2) disminución de la captación, conjugación o eliminación de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina conjugada o no conjugada, por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados. El aumento de la bilirrubina sérica no conjugada se puede deber a producción excesiva, a un déficit de la captación o a la falta de conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina conjugada se eleva cuando disminuye su eliminación a los conductillos biliares o si hay fugas retrógradas del pigmento. Los pasos iniciales en la valoración de un paciente con ictericia son determinar: 1) si predomina la hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales. Aunque existan pocos datos, con una interpretación analítica se puede valorar de forma racional al paciente (fig. 58-1). A continuación, se describe sólo la valoración de pacientes adultos con ictericia.

ELEVACIÓN AISLADA DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Hiperbilirrubinemia no conjugada El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada aislada incluye pocas entidades patológicas (**cuadro 58-1**). Lo esencial es averiguar si el paciente padece un trastorno hemolítico con la producción excesiva de bilirrubina (trastornos hemolíticos y eritropoyesis ineficaz) o si existe menor captación/conjugación hepática de la bilirrubina (por fármacos o por trastornos genéticos).

Los trastornos hemolíticos causantes de producción excesiva de grupos hem pueden ser hereditarios o adquiridos. Los hereditarios incluyen a la esferocitosis, drepanocitosis y deficiencias de enzimas eritrocitarias, como la de piruvato cinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En tales trastornos, la bilirrubina sérica rara vez excede 86 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/100 mL). Pueden observarse concentraciones más altas cuando coexiste algún trastorno funcional hepatocelular o renal, o en las hemólisis agudas, como ocurre en las crisis drepanocíticas. Cuando se valora la ictericia de los pacientes con hemólisis crónica es importante recordar que ellos tienen una alta incidencia de litiasis biliar por cálculos pigmentarios (como de bilirrubinato cálcico), lo cual aumenta la probabilidad de una coledocolitiasis como explicación alternativa de la hiperbilirrubinemia.

CUADRO 58-1 Causas de hiperbilirrubinemia aislada

- I. Hiperbilirrubinemia indirecta
 - A. Trastornos hemolíticos
 1. Hereditarios
 - a. Esferocitosis, eliptocitosis, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa
 - b. Drepanocitosis
 2. Adquiridos
 - a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
 - b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - c. Anemia acantocítica
 - d. Hemólisis de origen inmunitario
 - e. Parasitosis
 - (1) Paludismo
 - (2) Babesiosis
 - B. Eritropoyesis ineficaz
 1. Deficiencias de cobalamina, ácido fólico y ferropenia grave
 2. Talasemia
 - C. Aumento en la síntesis de bilirrubina
 1. Transfusión sanguínea masiva
 2. Resorción de hematoma
 - D. Fármacos
 1. Rifampicina
 2. Probenecid
 3. Ribavirina
 - E. Cuadros hereditarios
 1. Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
 2. Síndrome de Gilbert
- II. Hiperbilirrubinemia directa (trastornos hereditarios)
 - A. Cuadros hereditarios
 - B. Síndrome de Dubin-Johnson
 - C. Síndrome de Rotor

Algunas enfermedades hemolíticas adquiridas son la anemia hemolítica microangiopática (es decir, síndrome hemolítico-urémico), hemoglobinuria paroxística nocturna, acantocitosis, hemólisis inmunitaria y parasitosis (p. ej., paludismo y babesiosis). La eritropoyesis ineficaz se observa en las deficiencias de cobalamina, folato y hierro. La resorción de hematomas y las transfusiones sanguíneas masivas pueden aumentar la liberación de hemoglobina y la síntesis excesiva de bilirrubina.

Si no hay hemólisis, el médico debe pensar en un problema relacionado con la captación o conjugación de la bilirrubina en el hígado. Fármacos, como la rifampicina y el probenecid, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al disminuir la captación hepática de la bilirrubina. Se observa una menor conjugación de la bilirrubina en tres trastornos hereditarios: en los tipos I y II del síndrome de Crigler-Najjar y en el síndrome de Gilbert. El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo I* es bastante raro, propio de recién nacidos, caracterizado por ictericia intensa (bilirrubina $>342 \mu\text{mol/L}$ [$>20 \text{ mg/100 mL}$]) y lesiones neurológicas originadas por la ictericia nuclear (encefalopatía bilirrubínica), y que con frecuencia ocasiona la muerte en la lactancia o la infancia. Tales pacientes carecen por completo de la actividad de la enzima UDPGT, que casi siempre se debe a mutaciones del dominio 3' esencial del gen de la UDPGT; son por ello totalmente incapaces de conjugar la bilirrubina y, por tanto, no la eliminan.

El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo II* es un poco más frecuente que el tipo I. Los pacientes llegan a la edad adulta con cifras de bilirrubina que oscilan entre 103 y $428 \mu\text{mol/L}$ (6 y 25 mg/100 mL). En este caso, las mutaciones del gen UDPGT de bilirrubina disminuyen, pero no anulan del todo la actividad de la enzima. La actividad de esta enzima puede potenciarse al administrar fenobarbital, que puede disminuir las concentraciones de bilirrubina sérica en estos pacientes. Pese a la ictericia notable, los pacientes suelen alcanzar la vida adulta, aun-

que pueden ser más sensibles a la ictericia nuclear si sufren el estrés de una enfermedad intercurrente o una intervención quirúrgica.

El *síndrome de Gilbert* se caracteriza también por la conjugación deficiente de la bilirrubina (hasta una tercera parte de lo normal) por una menor actividad de la UDPGT reducida. Las personas con dicho síndrome muestran hiperbilirrubinemia no conjugada leve, con concentración sérica casi siempre $<103 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/100 mL). La cifra sérica puede fluctuar y a menudo la ictericia se identifica sólo en lapsos de ayuno. El defecto molecular en el síndrome de Gilbert se asocia con una disminución de la transcripción del gen UDPGT de bilirrubina por mutaciones en la región promotora y raras veces, en la codificante. A diferencia de los síndromes de Crigler-Najjar, el de Gilbert es muy frecuente. La incidencia informada varía entre 3 y 7% de la población, y predomina en varones a razón de 2 a $7:1$.

Hiperbilirrubinemia conjugada La hiperbilirrubinemia conjugada elevada se encuentra en dos trastornos hereditarios poco frecuentes: el *síndrome de Dubin-Johnson* y el *síndrome de Rotor* (cuadro 58-1). Los pacientes afectados con ambos trastornos presentan ictericia asintomática. El defecto del síndrome de Dubin-Johnson consiste en mutaciones del gen que codifica la MRP2. Estos pacientes tienen una excreción defectuosa de la bilirrubina a los conductos biliares. El síndrome de Rotor puede representar una deficiencia de los principales transportadores OATP1B1 y OATP1B3 de captación de fármacos hepáticos. Estos dos síndromes se pueden diferenciar, pero clínicamente no es necesario hacerlo, dada su naturaleza benigna.

ELEVACIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA ACOMPAÑADA DE OTRAS ANOMALÍAS DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

El resto del presente capítulo se dedica al estudio de los pacientes que, además de la hiperbilirrubinemia conjugada, tienen alteraciones de otras pruebas hepáticas; pueden dividirse en los afectados por un proceso hepatocelular primario y los que presentan colestasis intrahepática o extrahepática. Esta distinción, basada en la anamnesis y la exploración física, así como en el patrón de alteraciones de las pruebas hepáticas, guía la valoración del médico (fig. 58-1).

Anamnesis Quizá la parte aislada más importante de la valoración del paciente con ictericia inexplicable es la historia clínica completa. Son aspectos importantes de la misma la exposición anterior a cualquier agente químico o fármaco, sea prescrito por el médico o productos que se obtienen sin prescripción médica, como los preparados herbarios y vitamínicos, o fármacos como los esteroides anabolizantes. Con una anamnesis minuciosa, se investiga si el paciente ha recibido productos por vía parenteral, como transfusión, fármacos por vía intranasal o intravenosa, tatuajes y prácticas sexuales. También es importante conocer sobre viajes recientes, el contacto con otras personas con ictericia, el consumo de alcohol o de alimentos posiblemente contaminados, la exposición laboral a hepatotoxinas, la duración de la ictericia y la existencia de otros síntomas como artralgias, mialgias, exantemas, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito y alteraciones de la orina y las heces. Ninguna de estas manifestaciones es específica de un trastorno determinado, pero ayudan a sospechar su presencia. En este sentido, el antecedente de mialgias y artralgias antes de la ictericia sugiere hepatitis, ya sea viral o relacionada con algún fármaco, y la ictericia acompañada de dolor intenso y de inicio súbito en el cuadrante superior derecho junto con escalofríos indica coledocolitiasis y colangitis ascendente.

Exploración física La valoración general debe incluir el estado nutricional del paciente. La atrofia de los músculos temporales y de la musculatura proximal es un signo de enfermedades consuntivas prolongadas, como cáncer de páncreas o cirrosis. Se observan estigmas de hepatopatía crónica, como arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa abdominal en cabeza de medusa, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea y atrofia testicular en la cirrosis alcohólica avanzada (de Laennec) y, a veces, en otras clases de cirrosis. La tumefacción del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) o el desarrollo de un nódulo paraumbilical metastásico (nódulo de la hermana Mary Joseph) indican una neoplasia abdominal. La distensión venosa yugular, que es un signo de insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho, sugiere la existencia de congestión hepática. En las cirrosis avanzadas puede observarse derrame pleural derecho sin ascitis clínicamente evidente.

La exploración abdominal debe dirigirse al tamaño y consistencia del hígado, la existencia de bazo palpable, por lo cual está agrandado, y buscar una posible ascitis. En pacientes con cirrosis se encuentra agrandado el lóbulo hepático izquierdo, que se palpa por debajo del apéndice xifoides, y esplenomegalia. El hígado agrandado y nodular al tacto o una tumoración abdominal notable sugieren neoplasia maligna del abdomen. El hígado doloroso y agrandado puede corresponder a hepatitis viral o alcohólica o, con menos frecuencia, a congestión hepática aguda secundaria a insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho. El dolor intenso a la palpación y la interrupción de la inspiración ante la presión digital en el hipocondrio derecho (signo de Murphy) sugiere colecistitis. Cuando la ictericia concurre con ascitis se debe sospechar cirrosis o neoplasia con diseminación peritoneal.

Pruebas de laboratorio Cuando el médico atiende a un paciente con ictericia de causa desconocida, existe una batería de pruebas que puede ser útil al iniciar el estudio. Éstas incluyen la medición de bilirrubina total y directa, aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina, y concentraciones de albúmina y tiempo de protrombina. La cuantificación de enzimas (alanina aminotransferasa [ALT, *alanine aminotransferase*], aspartato aminotransferasa [AST, *aspartate aminotransferase*] y fosfatasa alcalina [ALP, *alkaline phosphatase*]) es útil para distinguir las lesiones hepatocelulares, de los cuadros colestáticos (cuadro 358-1; fig. 58-1), un paso esencial para seleccionar las siguientes pruebas a realizar. En general, los pacientes afectados por un trastorno hepatocelular tienen una elevación desproporcionada de aminotransferasas con respecto a la ALP. Los pacientes con un cuadro colestático tienen una elevación desproporcionada de la concentración de ALP en relación con el de las aminotransferasas. La bilirrubina sérica puede estar considerablemente elevada, tanto en entidades patológicas hepatocelulares como en las colestasis y, por tanto, no suele resultar útil para distinguir una de otra.

Además de los análisis de enzimas, en todos los pacientes con ictericia deben realizarse otras pruebas sanguíneas para valorar la función hepática (de manera específica, la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina). La hipoalbuminemia sugiere una enfermedad crónica como cirrosis o cáncer. La albúmina normal sugiere un trastorno más agudo como hepatitis viral o coledocolitiasis. El tiempo de protrombina prolongado indica deficiencia de vitamina K a causa de ictericia prolongada o por malabsorción de vitamina K, o deterioro importante de la función hepática. Si el tiempo de protrombina alterado no se corrige con la administración parenteral de vitamina K se debe sospechar lesión hepatocelular grave.

Las concentraciones de bilirrubina, las enzimas, la albúmina y el tiempo de protrombina permiten establecer si un paciente icterico tiene lesión hepatocelular o colestasis. Las causas y el estudio de cada una de estas posibilidades son bastante diferentes.

Trastornos hepatocelulares Las enfermedades hepatocelulares que pueden producir ictericia son hepatitis viral, intoxicación por fármacos o agentes ambientales, alcoholismo y las cirrosis de cualquier causa en fase terminal (cuadro 58-2). La enfermedad de Wilson afecta más bien a adultos jóvenes. La hepatitis autoinmunitaria por lo general se observa en mujeres jóvenes o de edad mediana, pero puede afectar a varones y a mujeres de cualquier edad. La hepatitis alcohólica se distingue de la hepatitis viral y agentes tóxicos por el tipo de alteración que experimentan las aminotransferasas: los pacientes de hepatitis alcohólica por lo común tienen un cociente AST:ALT de 2:1 como mínimo y la AST rara vez es >300 U/L. En cambio, los sujetos con hepatitis viral aguda o con lesiones causadas por tóxicos lo bastante graves como para producir ictericia suelen tener concentraciones de aminotransferasas >500 U/L, y concentraciones de ALT mayores o iguales que las de AST. Aunque en ambos casos pueden detectarse aumentos de ALT y AST menores de ocho veces por encima de lo normal, las concentraciones superiores a 25 o más se observan principalmente en las enfermedades hepatocelulares agudas. Los individuos con ictericia causada por cirrosis pueden tener concentraciones de aminotransferasas normales o sólo ligeramente elevadas.

Una vez que el médico confirma que el paciente padece un trastorno hepatocelular, las pruebas que debe solicitar en busca de hepatitis viral son anticuerpos IgM de la hepatitis A, antígeno de superficie y anticuerpo IgM del núcleo del virus de la hepatitis B, una prueba del RNA del virus de la hepatitis C y, según las circunstancias, una prueba de anticuerpos IgM contra hepatitis E. Como pueden transcurrir mu-

CUADRO 58-2 Trastornos hepatocelulares que pueden originar ictericia

Hepatitis viral
Hepatitis A, B, C, D y E
Por virus de Epstein-Barr
Por citomegalovirus
Por virus del herpes simple
Hepatitis alcohólica
Toxicomanías
Predecible, que depende de dosis, como la causada por acetaminofén
No predecible, idiosincrásica, como la causada por isoniazida
Toxinas del ambiente
Cloruro de vinilo
Té de Jamaica: alcaloides de pirrolizidina
Kava Kava
Setas silvestres: <i>Amanita phalloides</i> y <i>A. verna</i>
Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria

chas semanas antes de que el anticuerpo del virus C pueda detectarse y, por tanto, si se sospecha hepatitis aguda, esta prueba es poco fidedigna. En algunos casos pueden estar indicados estudios en busca de los virus de las hepatitis D y E, del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) y del citomegalovirus (CMV). La cuantificación de la ceruloplasmina es el primer dato de la detección que se debe practicar si se sospecha enfermedad de Wilson. La existencia de hepatitis autoinmunitaria se conoce por medio de medición de anticuerpos antinucleares y de inmunoglobulinas específicas.

Las lesiones hepatocelulares por fármacos se pueden dividir en previsibles y no previsibles. Las reacciones farmacológicas previsibles dependen de la dosis y afectan a todos los pacientes a quienes se administra una dosis tóxica del fármaco en cuestión. El ejemplo clásico es la hepatotoxicosis por acetaminofén. Las reacciones farmacológicas no previsibles, también llamadas idiosincrásicas, no dependen de la dosis y se observan en una minoría de pacientes. Hay muchos fármacos capaces de producir lesiones hepáticas idiosincrásicas. Las toxinas ambientales también son una causa importante de lesión hepatocelular. Entre ellas hay productos químicos industriales, como el cloruro de vinilo, los preparados herbarios que contienen alcaloides de la pirrolizidina (té de Jamaica), Kava Kava y setas como *Amanita phalloides* y *A. verna*, que contienen amatoxinas muy lesivas para el hígado.

Trastornos colestáticos Cuando los resultados de las pruebas hepáticas sugieren un problema colestático, el siguiente paso es averiguar si la colestasis es intrahepática o extrahepática (fig. 58-1). Esta distinción puede resultar difícil. A menudo los datos de las pruebas de laboratorio, la anamnesis y la exploración física carecen de utilidad. La exploración que está indicada es una ecografía; esta técnica es poco costosa, no expone a radiación al paciente y puede descubrir la dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos con mucha sensibilidad y especificidad. La ausencia de dilatación del árbol biliar sugiere colestasis intrahepática, mientras que la dilatación biliar indica colestasis extrahepática. Hay resultados negativos falsos en los pacientes con obstrucción parcial del colédoco o en los casos de cirrosis o de colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), en los cuales las cicatrices impiden que se dilaten los conductos intrahepáticos.

La ecografía puede detectar la colestasis extrahepática, pero rara vez descubre el lugar o la causa de la obstrucción. La porción distal del colédoco es un área, en especial, difícil de apreciar en la ecografía, por el gas intestinal interpuesto. Las pruebas que están indicadas son la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) y la ecografía endoscópica (EUS). La CT y la MRCP son mejores que la ecografía para explorar la cabeza del páncreas y diagnosticar coledocolitiasis de la

porción distal del colédoco, en particular cuando los conductos biliares no están dilatados. La ERCP es el método de referencia para diagnosticar la coledocolitiasis. Además de sus posibilidades diagnósticas, la ERCP permite realizar varias intervenciones terapéuticas, como la extracción de los cálculos del colédoco y la colocación de endoprótesis. La MRCP ha sustituido a la ERCP como estudio inicial para el diagnóstico en casos en que la necesidad de intervención quirúrgica puede ser menor. La EUS muestra sensibilidad y especificidad comparables a la de la MRCP para la detección de obstrucción en el colédoco. La EUS también permite practicar la biopsia de lesiones con sospecha de malignidad, pero es invasiva y requiere sedación.

En los pacientes con *colestasis intrahepática* evidente, el diagnóstico suele basarse en pruebas serológicas y biopsia hepática percutánea. Hay diversos trastornos que producen colestasis intrahepática (**cuadro 58-3**). Existen enfermedades que suelen producir una lesión de tipo hepatocelular y que a veces se manifiestan con un patrón lesivo colestático. Las hepatitis B y C pueden causar inflamación colestática (hepatitis colestática fibrosante). Esta variedad se ha descrito en los receptores de órganos sólidos. Las hepatitis A y E, la hepatitis alcohólica, las infecciones por EBV y CMV también pueden manifestarse en la forma de hepatopatía colestática.

Los fármacos pueden producir colestasis intrahepática, que suele ser reversible una vez eliminado el fármaco nocivo, pero pueden transcurrir muchos meses para que desaparezca la colestasis. Los fármacos que la causan con mayor frecuencia son los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos, pero también se han descrito hepatitis colestáticas con clorpromazina, imipramina, tolbutamida, sulindac, cimetidina y el estolato de eritromicina. También se desarrolla en pacientes a quienes se administra trimetoprim-sulfametoxazol y antibióticos a base de penicilina como la ampicilina, la dicloxacilina y ácido clavulánico. En ciertos casos, la colestasis se vuelve crónica y se acompaña de fibrosis progresiva a pesar de interrumpir de forma oportuna la administración del fármaco lesivo. Se ha observado colestasis crónica con la clorpromazina y la proclorperazina.

La *cirrosis biliar primaria* es una enfermedad que predomina en las mujeres de mediana edad y causa destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulillares. Se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimitocondriales, que se detectan en 95% de los pacientes. La *colangitis esclerosante primaria* (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) se caracteriza por destrucción y fibrosis de los grandes conductos biliares. El diagnóstico de PSC se realiza por colangiografía (ya sea MRCP o ERCP), que demuestra los estrechamientos segmentarios patognomónicos. Cerca de 75% de los pacientes con PSC padecen una enfermedad intestinal inflamatoria.

El *síndrome del conducto biliar evanescente* y la *ductopenia del adulto* son trastornos raros en los que la biopsia hepática muestra un escaso número de conductos biliares. El cuadro histológico es similar al de la cirrosis biliar primaria, y se observa en los pacientes con rechazo crónico después de someterse a un trasplante hepático, y también en los que sufren enfermedad del injerto contra el hospedador tras un trasplante de médula ósea. El síndrome del conducto biliar evanescente también se presenta en casos raros de sarcoidosis, en pacientes que consumen ciertos fármacos (como la clorpromazina) y de forma idiopática.

Existen también formas familiares de la colestasis intrahepática. Los síndromes de esta categoría incluyen la *colestasis intrahepática familiar progresiva* (PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*) de tipos 1-3 y la *colestasis recurrente benigna* (BRC, *benign recurrent cholestasis*). Los dos tipos de colestasis son cuadros recesivos autosómicos que surgen por mutaciones en el gen *ATP8B1* que codifica a una proteína de la subfamilia de adenosina trifosfatasa (ATPasas, *adenosine triphosphatases*) de tipo P; no se conoce en detalle la función exacta de tal proteína. La PFIC1 es un cuadro progresivo que se manifiesta en la niñez, en tanto que la BRC lo hace en una etapa más tardía y se caracteriza por episodios repetitivos de ictericia y prurito; ellos ceden por sí solos pero pueden ser debilitantes. La PFIC2 se origina por mutaciones en el gen *ABCB11* que codifica la bomba de expulsión de sales biliares, y la PFIC3 se origina por mutaciones en la glucoproteína 3 P resistente a múltiples fármacos. La *colestasis del embarazo* se desarrolla en el segundo y tercer trimestres de la gestación y desaparece después del parto. Se desconoce su causa, pero quizá sea hereditaria; la colestasis puede inducirse con la administración de estrógenos.

CUADRO 58-3 Trastornos colestáticos que pueden producir ictericia

- I. Intrahepáticos
 - A. Hepatitis viral
 1. Hepatitis colestática fibrótica: hepatitis B y C
 2. Hepatitis A, infección por virus de Epstein-Barr, infección por citomegalovirus
 - B. Hepatitis por alcohol
 - C. Toxicidad por fármacos
 1. Colestasis pura: esteroides anabólicos y anticonceptivos
 2. Hepatitis colestática: clorpromazina o estolato de eritromicina
 3. Colestasis crónica: clorpromazina y proclorperazina
 - D. Cirrosis biliar primaria
 - E. Colangitis esclerosante primaria
 - F. Síndrome de conducto biliar "evanescente"
 1. Rechazo de hígado en trasplante (a largo plazo)
 2. Sarcoidosis
 3. Fármacos
 - G. Hepatopatía congestiva y hepatitis isquémica
 - H. Cuadros clínicos hereditarios
 1. Colestasis intrahepática familiar progresiva
 2. Colestasis recurrente benigna
 - I. Colestasis del embarazo
 - J. Nutrición parenteral total
 - K. Septicemia no hepatobiliar
 - L. Colestasis benigna del posoperatorio
 - M. Síndrome paraneoplásico
 - N. Enfermedad venooclusiva
 - O. Enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador)
 - P. Enfermedad infiltrativa
 1. Tuberculosis
 2. Linfoma
 3. Amiloidosis
 - Q. Infecciones
 1. Paludismo
 2. Leptospirosis
- II. Extrahepáticas
 - A. Cancerosas
 1. Colangiocarcinoma
 2. Cáncer de páncreas
 3. Cáncer de vesícula
 4. Cáncer de ampolla de Vater
 5. Ataque canceroso de ganglios linfáticos del hilio hepático
 - B. Benigno
 1. Coledocolitiasis
 2. Posoperatorio de estructuras biliares
 3. Colangitis esclerosante primaria
 4. Pancreatitis crónica
 5. Colangiopatía del sida
 6. Síndrome de Mirizzi
 7. Parasitosis (ascarosis)

Otras causas de colestasis intrahepática son las formas secundarias a la nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*), la infección no hepatobiliar, la colestasis posoperatoria benigna y un síndrome paraneoplásico observable en algunos cánceres, como la enfermedad de Hodgkin, el cáncer medular de la tiroides, el hipernefoma, el sarcoma renal, los linfomas de linfocitos T, el cáncer de próstata y diversas neoplasias gastrointestinales. Se ha utilizado el término *síndrome de Stauffer* para la colestasis intrahepática específicamente asociada con cáncer de células renales. En pacientes que

presentan colestasis en las unidades de cuidados intensivos debe sospecharse ante todo ictericia producida por un proceso infeccioso, hepatitis isquémica ("estado de choque hepático") y TPN. Cuando se desarrolla ictericia después de un trasplante hepático, lo más probable es que se deba a la enfermedad venooclusiva o a la enfermedad de injerto contra hospedador. Además de la hemólisis, la drepanocitosis puede causar colestasis intrahepática y extrahepática. La ictericia es un signo tardío de la insuficiencia cardíaca causada por congestión hepática e hipoxia hepatocelular. La hepatitis isquémica es una entidad distintiva de hipoperfusión aguda caracterizada por un aumento agudo y notable de las aminotransferasas séricas, seguido de un pico gradual en la bilirrubina sérica.

En los casos graves de *Plasmodium falciparum* se observa ictericia con disfunción hepática. Aquí la ictericia es una combinación de hiperbilirrubinemia indirecta por hemólisis e ictericia tanto colestática como hepatocelular. La enfermedad de Weil es una variedad grave de leptospirosis que se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal, fiebre, cefalea y dolor muscular.

Las causas de la *colestasis extrahepática* pueden ser malignas y benignas (cuadro 58-3). Entre las primeras están las neoplasias malignas del páncreas, de la vesícula biliar, la ampolla de Vater y el colangiocarcinoma. Este último tumor maligno casi siempre conlleva PSC y es muy difícil de diagnosticar porque su aspecto suele ser idéntico al de la PSC. Los tumores pancreáticos y de la vesícula, igual que el colangiocarcinoma, son tumores casi siempre inextirpables y de mal pronóstico. De todos los tumores que se manifiestan por una ictericia indolora, el carcinoma de la ampolla es el que con mayor frecuencia se cura con cirugía. Las adenopatías del hilio hepático originadas por metástasis de otros cánceres pueden causar obstrucción del árbol biliar extrahepático.

La *coledocolitiasis* es la causa más frecuente de colestasis extrahepática. El cuadro clínico puede variar desde una ligera molestia en el hipocondrio derecho aunada a incremento mínimo de las enzimas hepáticas, hasta las de colangitis ascendente con ictericia, septicemia y colapso circulatorio. La PSC puede desarrollarse cuando hay estenosis de alcance clínico circunscritas al árbol biliar extrahepático. La colangitis asociada con IgG4 se caracteriza por estrechamiento de las vías biliares. Es crucial que el médico distinga este trastorno de la PSC, ya que responde a los glucocorticoides. En casos raros, la pancreatitis crónica rara vez produce estenosis del colédoco distal a su paso por la cabeza del páncreas. Por lo general, la colangiopatía del sida es un trastorno causado por la infección del epitelio de los conductos biliares por el CMV o por criptosporidios, y la colangiografía genera imágenes similares a las de la PSC. El cuadro inicial incluye concentraciones muy altas de fosfatasa alcalina en suero, de 800 UI/L por término medio, pero la bilirrubina suele ser casi normal, y en general son pacientes que no tienen ictericia.

CONSIDERACIONES GENERALES



Aunque la obstrucción biliar extrahepática y los fármacos son causas frecuentes de ictericia reciente en países desarrollados, las infecciones se mantienen como las causas principales en países en vías de desarrollo. En muchas infecciones se observa compromiso hepático e ictericia, sobre todo en el paludismo, babesiosis, leptospirosis grave, infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y el complejo *Mycobacterium avium*, fiebre tifoidea; hepatitis viral secundaria a virus de hepatitis A-E, EBV y CMV; fases tardías de la fiebre amarilla; fiebre hemorrágica del dengue; esquistosomosis, fasciolosis, clonorchiasis, opistorquiasis, ascariosis, equinococosis, candidosis hepática, histoplasmosis diseminada, criptococosis, coccidioidomicosis, ehrliquiosis, fiebre Q crónica, yersiniosis, brucelosis, sífilis y lepra. Las infecciones bacterianas que no siempre afectan al hígado y las vías biliares también pueden causar ictericia, como en la colestasis de la septicemia.

RECONOCIMIENTO

Este capítulo es una versión revisada de los capítulos que aparecieron en ediciones previas del Harrison, en las que Marshall M. Kaplan fue autor junto con Daniel Pratt.

DISTENSIÓN ABDOMINAL

La distensión abdominal es manifestación de innumerables enfermedades. El paciente puede señalar que tiene distensión abdominal y advertir un aumento en la circunferencia del abdomen, que se manifiesta por ropas demasiado ajustadas o porque no cierra su cinturón; a menudo indica molestias del abdomen, aunque con menor frecuencia señala dolor. Si la distensión del abdomen se acompaña de dolor suele ser consecuencia de una infección intraabdominal, peritonitis o pancreatitis. Las personas con distensión abdominal por líquido de *ascitis* (líquido en la cavidad abdominal) pueden señalar que en fecha reciente identificaron una hernia inguinal o umbilical. La disnea puede ser resultado de la presión que se ejerce contra el diafragma y la imposibilidad de expandir plenamente los pulmones.

ETIOLOGÍA

Las causas de la distensión abdominal pueden recordarse de manera conveniente de acuerdo a las *seis F* (en inglés): flatos, grasa (*fat*), líquidos (*fluid*), embarazos (*fetus*), heces (*feces*) o neoplasias (*fatal growth*).

Flatos La distensión del abdomen puede ser consecuencia del incremento en el volumen de gases intestinales. En circunstancias normales, el intestino delgado contiene unos 200 mL de gases, en los cuales predominan nitrógeno, oxígeno, bióxido de carbono, hidrógeno y metano. El nitrógeno y el oxígeno provienen del aire exterior consumido (deglutido), en tanto que el dióxido de carbono, el hidrógeno y el metano se generan en el interior de las asas intestinales por fermentación bacteriana. El incremento del volumen de gases intestinales se observa en diversas situaciones. La *aerofagia*, que es la deglución de aire, puede hacer que aumenten los volúmenes de oxígeno y nitrógeno en el intestino delgado y con ello la distensión del abdomen. El cuadro mencionado típicamente es consecuencia de engullir de forma desmesurada alimentos, de masticar chicle, de fumar o como reacción a la ansiedad, que origina eructos repetitivos. En algunos casos el mayor volumen de dichos gases es consecuencia del metabolismo bacteriano de sustancias muy fermentables como la lactosa y otros oligosacáridos, que puede culminar en la generación de hidrógeno, dióxido de carbono o metano. En muchos casos no se puede detectar la causa exacta de la distensión del abdomen. En algunas personas, en particular las que tienen síndrome de colon irritable y timpanismo, la sensación subjetiva de tensión intraabdominal se atribuye al difícil tránsito de gases por los intestinos y no a un aumento de su volumen. La distensión abdominal, que constituye el incremento objetivo de la circunferencia del vientre, es resultado de la falta de coordinación entre la contracción del diafragma y la relajación de la pared anterior del abdomen en reacción a un incremento en las cargas volumétricas intraabdominales. En ocasiones, la intensificación de la lordosis lumbar explica la distensión abdominal manifiesta.

Grasa El aumento de peso, con incremento en la cantidad de grasa abdominal puede hacer que aumente la circunferencia abdominal y el sujeto la perciba como distensión del vientre. El depósito de grasa en el abdomen puede ser consecuencia de desequilibrio entre la ingestión calórica y el gasto de energía, lo cual es consecuencia de una dieta inadecuada y de un modo de vida sedentario; esto también es manifestación de algunas enfermedades como el síndrome de Cushing. El exceso de grasa abdominal se ha vinculado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares.

Líquidos La acumulación de líquido en el interior de la cavidad abdominal (*ascitis*) suele distender la pared del vientre y se expone en detalle en párrafos siguientes.

Embarazo El embarazo hace que la circunferencia abdominal aumente. De manera típica, entre las 12 y 14 semanas de gestación se detecta por primera vez el mayor tamaño del vientre, fecha en que el útero se desplaza de la pelvis para ascender al abdomen. La distensión del abdomen puede observarse antes de tales fechas como consecuencia de retención de líquidos y relajación de los músculos abdominales.

Heces El mayor volumen de heces en el colon en casos de estreñimiento u obstrucción intestinal intensa, también puede hacer que la circunferencia abdominal aumente. Los cuadros anteriores suelen acompañarse de dolor abdominal, náusea y vómito, y se les diagnostica por medio de estudios de imágenes.

Neoplasias Una tumoración en el interior del vientre puede distender el abdomen. El aumento de volumen de los órganos intraabdominales, en específico del hígado (hepatomegalia) o el bazo (esplenomegalia) o un aneurisma de la aorta abdominal pueden ocasionar distensión abdominal. La distensión de la vejiga también ocasiona distensión del vientre. Además, cánceres, abscesos o quistes pueden alcanzar volúmenes que aumentan la circunferencia abdominal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Distensión abdominal

ANAMNESIS

Dilucidar el origen de la distensión abdominal comienza con la anamnesis y la exploración física. Es importante interrogar al paciente sobre el desarrollo de síntomas que sugieran cáncer, en particular pérdida de peso, diaforesis nocturna y anorexia. La imposibilidad de expulsar heces o flatos (gases) junto con náusea o vómito sugiere obstrucción intestinal, estreñimiento intenso o íleo adinámico (ausencia de peristaltismo). El incremento en el número o el volumen de los eructos y de los gases expulsados puede orientar hacia la posibilidad de aerofagia o una mayor producción de gases en los intestinos. Es preciso interrogar al paciente sobre factores de riesgo de hepatopatías crónicas o sus manifestaciones, que incluyen consumo excesivo de bebidas alcohólicas y desarrollo de ictericia, lo cual sugiere la presencia de ascitis. También hay que investigar otros síntomas de trastornos clínicos que incluyen insuficiencia cardíaca y tuberculosis, que pueden ocasionar la presencia de ascitis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física el médico buscará signos de enfermedad de índole general. La presencia de linfadenopatía, en particular la supraclavicular (*ganglio de Virchow*), sugiere metástasis de alguna neoplasia abdominal. En la exploración del corazón hay que tener enorme cautela para valorar la elevación de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); *signo de Kussmaul* (incremento de la JVP durante la inspiración); un chasquido pericárdico, que puede detectarse en casos de insuficiencia cardíaca o pericarditis constrictiva, así como el soplo de insuficiencia tricuspídea. Signos como telangiectasias, eritema palmar, dilatación de venas superficiales alrededor de la cicatriz umbilical (*signo de cabeza de medusa*) y ginecomastia sugieren hepatopatía crónica.

La exploración abdominal debe comenzar con la inspección del mismo en busca de distensión desigual o tumoraciones manifiestas. Se emprenderá la auscultación enseguida. El hecho de no detectar ruidos intestinales o la presentación de ruidos localizados, de tono alto, orientan hacia la posibilidad de íleo adinámico u obstrucción intestinal. El soplo venoso al nivel de la cicatriz umbilical puede sugerir la presencia de hipertensión portal y en contadas ocasiones se percibe un soplo áspero en personas con carcinoma hepatocelular o hepatitis de origen alcohólico. La distensión del abdomen causada por gases intestinales se diferencia de la causada por líquidos o una tumoración sólida, por medio de la percusión; el abdomen lleno de gas tiene carácter timpánico, en tanto que el que tiene una tumoración o líquido tiene carácter mate a la percusión (matidez). Sin embargo, el hecho de no detectar dicha matidez no descarta la presencia de líquido de ascitis, porque se necesita como mínimo el depósito de 1 500 mL de él para su detección en la exploración física. Por último, el médico debe palpar el abdomen en busca de hipersensibilidad, una tumoración, esplenomegalia o hepatomegalia, o la presencia de nódulos en hígado que sugieran cirrosis o una neoplasia. La palpación superficial del hígado puede detectar pulsaciones que sugieren flujo retrógrado que viene del corazón en individuos en insuficiencia ventricular derecha, particularmente la insuficiencia tricuspídea.

ESTUDIOS DE IMÁGENES Y DE LABORATORIO

Las radiografías de abdomen se utilizan para detectar la dilatación de asas intestinales, que sugiera obstrucción de las mismas o íleo adinámico. Con la ecografía de abdomen se detectan incluso 100 mL de líquido de ascitis, hepatoesplenomegalia, nódulos en el hígado o una tumoración. La ecografía suele ser inadecuada para detectar linfadenopatía retroperitoneal o una lesión en páncreas, por el gas intestinal que se interpone en las imágenes. Si se sospecha un cáncer o enfermedad de páncreas se podrá realizar tomografía computarizada (CT, *computerized tomography*); con esta técnica también se detectan los cambios que surgen en la fase avanzada de la cirrosis y de la hipertensión portal (fig. 59-1).



FIGURA 59-1. CT de una persona con hígado cirrótico nodular (flecha blanca); esplenomegalia (flecha amarilla) y ascitis (puntas de flecha).

Los estudios de laboratorio deben incluir métodos bioquímicos para valorar la función del hígado, concentración de albúmina en suero, tiempo de protrombina (razón internacional normalizada), para la valoración de la función del hígado y una biometría hemática completa para detectar citopenias que puedan ser consecuencia de la hipertensión portal o de leucocitosis, anemia y trombocitosis, resultado de la infección sistémica. Es importante medir las concentraciones de amilasa y lipasa séricas para detectar pancreatitis aguda. Conviene también cuantificar las proteínas en orina si se sospecha síndrome nefrótico que puede ocasionar ascitis.

En casos selectos, la medición del gradiente de presión venosa hepática (la diferencia de presiones a través del hígado, entre las venas porta y hepática) se logra al colocar un catéter en la vena hepática para confirmar que la ascitis se origina por la cirrosis (cap. 365). En algunos casos, se necesita una biopsia de hígado para confirmar la existencia de este último trastorno.

ASCITIS

PATOGENIA EN PRESENCIA DE CIRROSIS

La ascitis en los cirróticos es consecuencia de la hipertensión portal y de la retención de sodio y agua por los riñones. Mecanismos similares contribuyen a la formación de ascitis en la insuficiencia cardíaca. La hipertensión mencionada incrementa en grado significativo la presión en el interior de la vena porta. Según la ley de Ohm, la presión es el producto de la resistencia multiplicada por el flujo. El aumento de la resistencia dentro del hígado se produce gracias a varios mecanismos. En primer lugar, el desarrollo de fibrosis hepática, que es el elemento definitorio de la cirrosis, afecta la estructura normal de los sinusoides hepáticos e impide el flujo normal de sangre por el hígado. En segundo lugar, la activación de las células estrelladas del hígado, que median la fibrogenia, hace que se desarrolle contracción de músculo liso y fibrosis. Por último, con la cirrosis disminuye la producción de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthetase*), con lo cual disminuye la producción de dicho producto intermediario y aumenta la vasoconstricción intrahepática.

La génesis de la cirrosis también se ha vinculado con el aumento en las concentraciones circulantes de óxido nítrico sistémico (a diferencia de la disminución que se observa en el interior del hígado) y también mayores niveles del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de necrosis tumoral, lo cual origina vasodilatación de arterias espláncnicas. La vasodilatación de la circulación esplácnica hace que se acumule la sangre y disminuya el volumen circulante eficaz, situación que perciben los riñones como hipovolemia. El paso siguiente es la vasoconstricción compensadora, por medio de la liberación de hormona antidiurética; de este modo, las consecuencias son retención de agua libre y activación del sistema nervioso simpático y del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, lo cual, a su vez, culmina en retención de sodio y agua por los riñones.

PATOGENIA EN AUSENCIA DE CIRROSIS

La ascitis en caso de no haber cirrosis suele ser consecuencia de carcinomatosis peritoneal, infección de peritoneo o enfermedad de páncreas. La

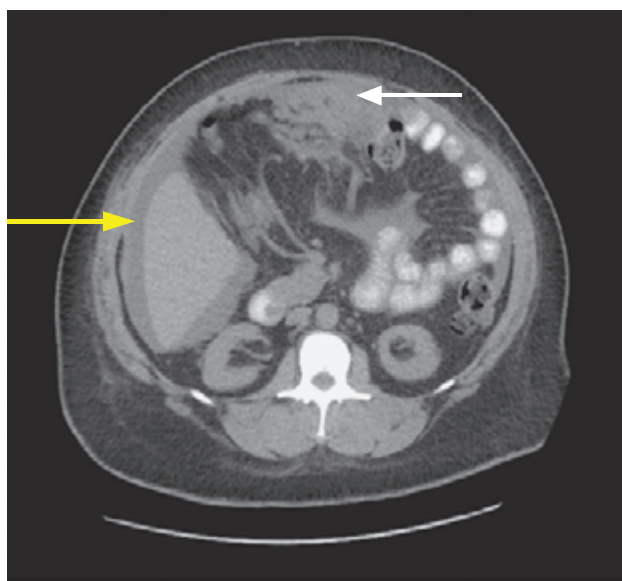


FIGURA 59-2. CT de un paciente con carcinomatosis peritoneal (flecha blanca) y ascitis (flecha amarilla).

primera entidad es consecuencia de cánceres primarios de peritoneo como el mesotelioma o el sarcoma; cánceres de la cavidad abdominal como el adenocarcinoma de estómago o de colon o metástasis de carcinoma del seno o pulmones, o melanoma (fig. 59-2). Las células tumorales que revisten el peritoneo generan un líquido con abundante proteína que contribuye a la formación del líquido de ascitis. El líquido del espacio extracelular es arrastrado al interior del peritoneo, lo cual contribuye todavía más a la génesis de ascitis. La peritonitis tuberculosa origina ascitis por un mecanismo similar; los tubérculos depositados en el peritoneo exudan un líquido proteináceo. La ascitis pancreática es consecuencia de la fuga y paso de enzimas del páncreas, al peritoneo.

ETIOLOGÍA

La cirrosis explica 84% de los casos de ascitis. El líquido de ascitis del saco pericárdico, la carcinomatosis peritoneal y los cuadros de ascitis “mixtos” que son consecuencia de la cirrosis y de una segunda enfermedad, comprenden 10 a 15% de los casos. Entre las causas menos frecuentes del trastorno están metástasis masivas en hígado, infecciones (tuberculosis, *Chlamydia*), pancreatitis y nefropatía (síndrome nefrótico). Entre las causas raras de ascitis están el hipotiroidismo y la poliserositis familiar recurrente.

VALORACIÓN

Una vez confirmada la presencia de ascitis, se identifica mejor su origen por medio de *paracentesis*, método que se hace directamente con una aguja o un catéter fino por vía transcutánea para extraer líquido de ascitis, de la cavidad peritoneal. Los sitios que con mayor frecuencia se usan para tal procedimiento son los cuadrantes inferiores. Se prefiere el cuadrante inferior izquierdo, por la mayor acumulación de líquido y el menor grosor de la pared

abdominal. La paracentesis es un método seguro incluso en sujetos con alguna coagulopatía; pocas veces surgen complicaciones con ella, como hematomas en la pared del vientre, hipotensión, síndrome hepatorenal e infección.

Después de extraer el líquido de ascitis habrá que revisar su aspecto macroscópico. Si es turbio, puede ser consecuencia de infección o la presencia de células tumorales. El líquido blanquecino y lechoso señala la presencia de triglicéridos con concentraciones >200 mg/100 mL (y a menudo $>1\,000$ mg/100 mL) que constituye el signo característico de la *ascitis quillosa*. Esta última es consecuencia de la rotura de linfáticos que a veces se observa en casos de traumatismos, cirrosis, tumores, tuberculosis o algunas anomalías congénitas. El líquido de color pardo oscuro puede denotar su gran concentración de bilirrubina y orienta hacia la posibilidad de perforación de las vías biliares. El líquido negrozco puede señalar la presencia de necrosis pancreática o metástasis de melanoma.

Es importante enviar el líquido de ascitis para medir en él las concentraciones de albúmina y proteínas totales, hacer recuentos celulares y diferenciales y en caso de sospechar infección, practicar tinción de Gram y cultivo, así como inoculación del líquido en recipientes para hemocultivo, en la cabecera del enfermo, para llevar al máximo la proliferación de microorganismos y la confirmación diagnóstica. De forma simultánea, hay que contar con la cifra de la concentración sérica de albúmina para permitir el cálculo del *gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis* (SAAG, *serum-ascites albumin gradient*).

El SAAG es útil para diferenciar la ascitis que proviene de hipertensión portal, de la que no tiene tal origen (fig. 59-3). Dicho gradiente refleja la presión dentro de los sinusoides hepáticos y permite correlacionarla con el gradiente de presión en la vena hepática. El SAAG se calcula al restar la cifra de albúmina en el líquido de ascitis, de la cifra de albúmina en suero y tal relación no cambia con la diuresis. El gradiente ≥ 1.1 g/100 mL refleja la presencia de hipertensión portal e indica que la ascitis se debe a aumento de la presión en los sinusoides del hígado. Según la ley de Starling, un SAAG elevado refleja la presión oncótica que se opone y equilibra a la presión portal. Entre las causas posibles están cirrosis, ascitis de origen cardíaco, trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari), síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva) o metástasis masivas del hígado. Un SAAG < 1.1 g/100 mL indica que el líquido no proviene de hipertensión portal y tal vez se originó por peritonitis tuberculosa, carcinomatosis peritoneal o ascitis pancreática.

En el caso de que la ascitis tenga un SAAG alto (≥ 1.1) las concentraciones de proteínas en él puede aportar pistas sobre el origen (fig. 59-3). Las concentraciones de proteínas en el líquido ascítico que sean ≥ 2.5 g/100 mL señalan que los sinusoides del hígado son normales y que permiten el paso de proteína al líquido de ascitis, como se observa en la de origen cardíaco, el síndrome de Budd-Chiari incipiente o el síndrome de obstrucción sinusoidal. Concentraciones de proteínas en líquido ascítico < 2.5 g/100 mL denota que hubo daño y cicatrices en los sinusoides hepáticos, que impiden el paso de proteínas, como se observa en la cirrosis, el síndrome tardío de Budd-Chiari o metástasis masivas en el hígado. El péptido natriurético procerebral (BNP, *pro-brain-type natriuretic peptide*) es una hormona natriurética que libera el corazón como consecuencia de incremento del volumen y de tensión parietal ventricular. En la insuficiencia cardíaca existen altas concentraciones de dicho péptido en el suero y pueden ser útiles para identificar a la insuficiencia cardíaca congestiva como causa de la ascitis con gradiente SAAG alto.

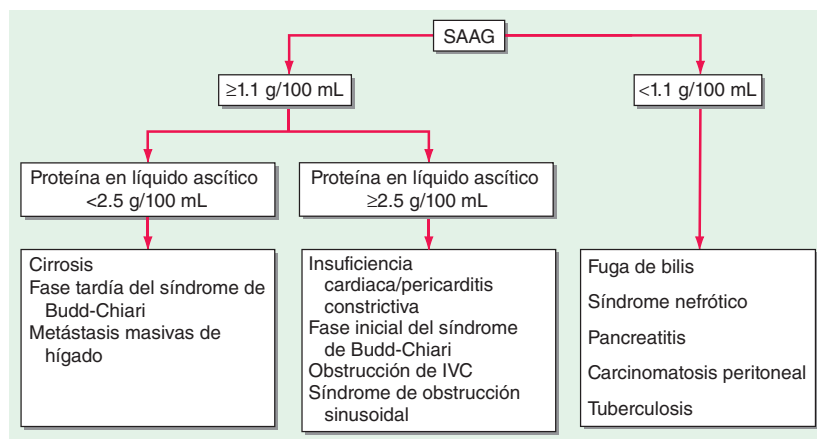


FIGURA 59-3. Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG). IVC, vena cava inferior.

Conviene practicar otros estudios sólo en circunstancias clínicas específicas. Si se sospecha peritonitis que es consecuencia de la perforación de una víscera habrá que medir las concentraciones de glucosa y lactato deshidrogenasa en el líquido de ascitis (LDH, *lactate dehydrogenase*). A diferencia de la peritonitis bacteriana “espontánea” (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*), que puede complicar la ascitis de la cirrosis (véase más adelante “Complicaciones”), se sospecha peritonitis secundaria con concentraciones de glucosa en líquido ascítico <50 mg/100 mL, cifras de LDH más elevadas en líquido de ascitis que en el suero y detección de múltiples patógenos en el cultivo del líquido ascítico. Si se sospecha ascitis pancreática, habrá que medir la concentración de amilasa en líquido ascítico y en estos casos típicamente excede de 1 000 mg/100 mL. El estudio citológico puede ser útil en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Hay que extraer como mínimo 50 mL de líquido y procesarlo inmediatamente. La peritonitis tuberculosa se vincula de manera típica con linfocitosis en el líquido de ascitis, pero puede ser difícil establecer el diagnóstico por medio de paracentesis. El frotis en busca de bacilos acidorresistentes tiene una sensibilidad solamente de 0 a 3%; un cultivo mejora tal parámetro para el diagnóstico, de 35 a 50%. En individuos no cirróticos, concentraciones elevadas de adenosina desaminasa en líquido de ascitis tienen una sensibilidad >90% si se utiliza una cifra límite de 30 a 45 U/L. Si no se confirma la causa de la ascitis, los estudios de referencia incluyen laparotomía o laparoscopia con obtención de muestras de peritoneo para biopsia, es decir, estudio histológico y cultivo.

TRATAMIENTO ASCITIS

La medida inicial en caso de ascitis cirrótica es restringir el consumo de sodio a 2 g/día. Si la sola restricción no basta para controlar la generación de líquido, se recurre a los diuréticos orales, de modo característico, la combinación de espironolactona y furosemida. El primer fármaco es un antagonista de aldosterona que inhibe la resorción de Na^+ en la porción distal del túbulo contorneado del riñón. El uso de dicho fármaco puede estar limitado por situaciones como hiponatremia, hipopotasemia y ginecomastia dolorosa. Si esta última complicación es muy molesta, en vez de la espironolactona cabe utilizar 5 a 40 mg/día de amilorida. La furosemida es un diurético con acción en el asa de Henle que suele combinarse con espironolactona en una proporción de 40:100; las dosis diarias máximas de la combinación de los dos fármacos son de 400 y 160 mg, respectivamente.

La ascitis cirrótica resistente al tratamiento se define por la persistencia del líquido anormal a pesar de la restricción de sodio y las dosis máximas de diuréticos (o las dosis máximas toleradas). El tratamiento farmacológico para la ascitis resistente incluye la adición de midodrina, un antagonista adrenérgico α_1 , o clonidina, un antagonista adrenérgico α_2 , al diurético. Estos fármacos actúan como vasoconstrictores al contrarrestar la vasodilatación esplácnica. La midodrina sola o combinada con clonidina mejora la hemodinámica sistémica y el control de la ascitis, en comparación con el control obtenido con los diuréticos solos. Aunque los bloqueadores adrenérgicos β (beta bloqueadores) se prescriben a menudo para evitar la hemorragia por varices en pacientes cirróticos, el uso de estos medicamentos en individuos con ascitis resistente se relaciona con tasas más bajas de supervivencia.

Si el tratamiento médico solo es suficiente, la ascitis resistente puede tratarse con paracentesis de gran volumen (LVP, *large-volume paracentesis*) o una derivación peritoneal intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic peritoneal shunt*), una derivación portosistémica

que se coloca bajo guía radiográfica y descomprime los sinusoides hepáticos. La infusión intravenosa de albúmina durante la LVP disminuye el riesgo de “disfunción circulatoria posterior a paracentesis” y muerte. Los pacientes que se someten LVP deben recibir infusiones IV de albúmina, con 6 a 8 g/L de líquido de ascitis extraído. Se prefiere la colocación de TIPS a la LVP para reducir la acumulación recidivante de ascitis, pero se acompaña de una mayor frecuencia de encefalopatía hepática, sin diferencia en las tasas de mortalidad.

La ascitis de origen canceroso no mejora con la restricción de sodio ni con los diuréticos. En estos casos hay que someter al paciente a LPV, de modo seriado, colocación transcutánea de un catéter de drenaje o en raras ocasiones creación de una derivación peritoneovenosa (de la cavidad abdominal a la vena cava).

La ascitis que proviene de peritonitis tuberculosa es tratada con el tratamiento antituberculoso habitual. La ascitis no cirrótica de otros orígenes se trata con la corrección del problema desencadenante.

COMPLICACIONES

La *peritonitis bacteriana espontánea* (SBP; **cap. 159**) es una complicación común de la ascitis cirrótica, que puede ser letal. En ocasiones, SBP también complica la ascitis causada por síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, hepatitis aguda e insuficiencia hepática aguda, pero es rara en la ascitis de origen canceroso. Los individuos con SBP suelen observar un incremento de la circunferencia abdominal; sin embargo, sólo en 40% de los pacientes se identifica dolor abdominal a la palpación y rara vez hay signo de rebote. El cuadro inicial incluye por lo común fiebre, náusea, vómito y encefalopatía de origen hepático, de aparición nueva o exacerbación del mismo cuadro preexistente.

Se define la presencia de SBP por el número de leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear neutrophil*) de ≥ 250 células/ μL en el líquido de ascitis. Los cultivos de dicho líquido de forma típica no permiten identificar un patógeno bacteriano en particular. La presencia de múltiples patógenos en el marco de un mayor número de PMN en el líquido de ascitis sugiere *peritonitis secundaria* por perforación de víscera hueca o absceso (**cap. 159**). La presencia de múltiples patógenos sin que aumente el número de PMN sugiere perforación intestinal por la aguja de paracentesis. La SBP suele ser consecuencia de la participación de bacterias intestinales que se desplazaron a través de la pared intestinal edematosa. Los patógenos más comunes son los bacilos gramnegativos que incluyen *Escherichia coli* y *Klebsiella*, así como estreptococos y enterococos.

El tratamiento de SBP con un antibiótico como cefotaxima intravenosa es eficaz contra aerobios gramnegativos y grampositivos. Bastan cinco días de tratamiento, si se logra mejoría clínica. La SBP intrahospitalaria o adquirida durante la atención médica a menudo se debe a bacterias resistentes a múltiples fármacos; el tratamiento antibiótico inicial debe guiarse con la epidemiología bacteriana local.

Los cirróticos con el antecedente de SBP, una concentración proteínica total en el líquido de ascitis <1 g/100 mL o hemorragia activa de tubo digestivo, deben recibir con fin profiláctico antibióticos para evitar SBP; suele utilizarse norfloxacino oral. La diuresis incrementa la actividad de las opsoninas, proteínas en el líquido ascítico y puede disminuir el riesgo de SBP.

El *hidrotórax de origen hepático* se desarrolla cuando la ascitis causada a menudo por cirrosis, emigra a través de las fenestraciones en el diafragma y de ahí a la cavidad pleural; puede ocasionar disnea, hipoxia e infección. El tratamiento es similar al que se hace en la ascitis cirrótica e incluye restricción de sodio y si es necesario toracocentesis o colocación de TIPS. Se debe evitar la colocación de una sonda en el tórax.

SECCIÓN 7 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

60e Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical

John W. Warren

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La disuria y dolor vesical son los síntomas que a menudo llaman la atención hacia las vías urinarias bajas.

DISURIA

La *disuria* o dolor que ocurre durante la micción, se percibe a menudo como una sensación urente o punzante en la uretra y es un síntoma que acompaña a varios síndromes. La presencia o ausencia de otros síntomas a menudo es útil para diferenciar entre tales enfermedades. Algunos de estos síntomas difieren en varones y en mujeres.

Las funciones normales del riñón tienen lugar gracias a múltiples procesos celulares que mantienen la homeostasis del organismo. Cuando alguna de esas funciones se altera, puede haber anomalías que afecten la supervivencia. Las manifestaciones clínicas de esas consecuencias nocivas dependen de la fisiopatología de las lesiones renales y muchas veces se reconocen desde el principio por un conjunto de síntomas, signos físicos anormales y alteraciones en los datos de laboratorio que constituyen un síndrome específico. Esos síndromes renales (**cuadro 61-1**) pueden ser la consecuencia de alguna enfermedad general o de un trastorno primario del riñón. Los síndromes nefrológicos suelen constar de varios elementos que reflejan los

procesos patológicos subyacentes y que, habitualmente, comprenden una o más de las siguientes: 1) disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) (hiperazoemia); 2) anomalías del sedimento urinario (eritrocitos [RBC], leucocitos [WBC], cilindros y cristales); 3) eliminación anormal de las proteínas séricas (proteinuria); 4) alteraciones del volumen de orina (oliguria, anuria, poliuria); 5) hipertensión con o sin aumento del volumen total de líquidos corporales (edema); 6) anomalías de los electrolitos, y 7) en algunos síndromes, fiebre y dolor. La combinación específica de estas manifestaciones permite identificar alguno de los principales síndromes renales (**cuadro 61-1**) y disminuir el número de entidades patológicas en el diagnóstico diferencial para determinar los métodos de valoración diagnóstica y decidir el tratamiento. Todos estos síndromes y las enfermedades con ellos vinculadas se estudian de manera detallada en los capítulos siguientes. El presente capítulo se centra en diversos aspectos de las alteraciones renales cuya importancia es decisiva para diferenciar estos cuadros clínicos y que son: 1) reducción del GFR, seguida de hiperazoemia; 2) alteraciones del sedimento urinario, con o sin eliminación de proteínas, y 3) cambios del volumen urinario.

CUADRO 61-1 Datos clínicos y de laboratorio iniciales para definir síndromes importantes en nefrología

Síndromes	Datos importantes para el diagnóstico	Signos frecuentes	Capítulos que abordan síndromes y enfermedades
Insuficiencia renal aguda o de evolución rápida	Anuria Oliguria Disminución corroborada y reciente de la GFR	Hipertensión, hematuria Proteinuria, piuria Cilindros, edema	334, 338, 340, 343
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de RBC Hiperazoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria Piuria Congestión circulatoria	338
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia >3 meses Síntomas o signos duraderos de uremia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Disminución del tamaño de ambos riñones Cilindros de diverso tipo en el sedimento urinario	Proteinuria Cilindros Poliuria, nocturia Edema, hipertensión Trastornos de electrolitos	333e, 335
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g por 1.73 m ² en 24 h Hipoalbuminemia Edema Hiperlipidemia	Cilindros Lipiduria Estado de hipercoagulación	338
Anomalías asintomáticas en orina	Hematuria Proteinuria (menos de los límites nefróticos) Piuria estéril, cilindros		338
Infección de vías urinarias o pielonefritis	Bacteriuria >10 ⁵ colonias/mL Presencia corroborada de otros agentes infecciosos en la orina Piuria, cilindros leucocíticos Polaquiuria, urgencia para la micción Dolor a la palpación de la vejiga y el flanco	Hematuria Hiperazoemia leve Proteinuria leve Fiebre	162
Malformación de túbulos renales	Trastornos de electrolitos Poliuria, nicturia Calcificación renal Nefromegalia Anomalías del transporte renal	Hematuria Proteinuria "tubular" (<1 g/24 h) Enuresis	339, 340
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria Cilindros Hiperazoemia	298, 341
Nefrolitiasis	Antecedente de expulsión o de extracción de un cálculo Detección previa de un cálculo en radiografías Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiuria, urgencia para la micción	342
Obstrucción de vías urinarias	Hiperazoemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, retención de orina Chorro de orina lento Hipertrofia prostática, nefromegalia Dolor del flanco a la palpación, plétora vesical después de la micción	Hematuria Piuria Enuresis, disuria	343

Abreviaturas: GFR, índice de filtración glomerular; RBC, eritrocitos.

VALORACIÓN DE LA GFR

Es importante vigilar la GFR tanto en el paciente hospitalizado como en el ambulatorio y para ello se cuenta con diversos métodos. La GFR constituye la medida principal de la "función" renal y para medirla de manera directa es necesario administrar un isótopo radiactivo (como inulina o iotalamato) que se filtra en el glomérulo, en el interior del espacio urinario, pero no se absorbe ni secreta por los túbulos. Para calcular la GFR, o sea, la depuración de inulina o iotalamato en mililitros por minuto, se parte de la velocidad de aparición del isótopo en la orina durante varias horas. En la mayor parte de las circunstancias clínicas, es imposible medir en forma directa la GFR y se usa la concentración plasmática de creatinina como sustituto para calcular la GFR. La creatinina plasmática (P_{Cr}) es el marcador más utilizado para la GFR, que guarda una relación directa con la excreción de creatinina urinaria (U_{Cr}) y una relación inversa con la P_{Cr} . Con base en esta relación (con algunas limitaciones importantes, como se explica más adelante), la GFR desciende de manera casi inversamente proporcional al aumento de la P_{Cr} . Cuando no se tiene en cuenta la disminución de la GFR al momento de determinar la dosificación de fármacos, la morbilidad y muerte por toxicidad farmacológica puede ser muy importante (p. ej., con digoxina o aminoglucósidos). En circunstancias ambulatorias, la P_{Cr} sirve para calcular la GFR (aunque con mucho menos exactitud, véase más adelante). En pacientes con nefropatía progresiva crónica hay una relación casi lineal entre $1/P_{Cr}$ (eje de la y) y el tiempo (eje x). La pendiente de esa línea se mantiene constante para un individuo; cuando los valores se desvían, es preciso iniciar la investigación en busca de un proceso agudo (p. ej., hipovolemia, reacción farmacológica). Los signos y síntomas de uremia aparecen con niveles muy distintos de P_{Cr} , según las

características del sujeto (tamaño, edad, género sexual), la nefropatía subyacente, la presencia de otras enfermedades y la GFR verdadera. En general, un enfermo no manifiesta uremia hasta que la insuficiencia renal es considerable ($GFR < 15$ mL/min).

La GFR que disminuye mucho (ya sea de forma aguda o crónica) generalmente se refleja en un aumento de la P_{Cr} y provoca retención de los productos de la degradación del nitrógeno (hiperazoemia), como la urea. La hiperazoemia es consecuencia de hipoperfusión renal, nefropatía intrínseca o anomalías posrenales (obstrucción ureteral; véase más adelante y fig. 61-1). Es difícil establecer con precisión la GFR puesto que los índices más utilizados (urea y creatinina) tienen características que repercuten en su fidelidad como indicadores de la depuración. Algunas veces, la depuración de urea subestima mucho la tasa de filtración glomerular por la reabsorción de urea en el túbulo. Por el contrario, la creatinina se deriva del metabolismo muscular de la creatina y su producción varía muy poco de un día a otro.

La depuración de creatinina ($CrCl$) es una aproximación de la GFR y se mide con base en la velocidad con que se excreta la creatinina del plasma y la orina en determinado periodo (casi siempre 24 h); se expresa en mililitros por minuto ($CrCl = (U_{vol} \times U_{Cr}) / (P_{Cr} \times T_{min})$). La creatinina sirve para calcular la filtración glomerular porque es un soluto pequeño que se filtra libremente y no se reabsorbe en los túbulos. Sin embargo, la concentración de P_{Cr} aumenta rápidamente cuando se consume carne cocida, y la creatinina puede secretarse en el interior del túbulo proximal gracias a una vía de cationes orgánicos (sobre todo en caso de nefropatía crónica progresiva avanzada), lo que conduce a una sobreestimación de la tasa de filtración glomerular. Cuando no se cuenta con una muestra cronometrada para medir la $CrCl$, las dosis de fármacos se deciden de modo exclusivo por la P_{Cr} . Las dos fórmulas que se utilizan con más frecuencia para calcular la función renal a partir de la P_{Cr} son: 1) la de Cockcroft-Gault y 2) la

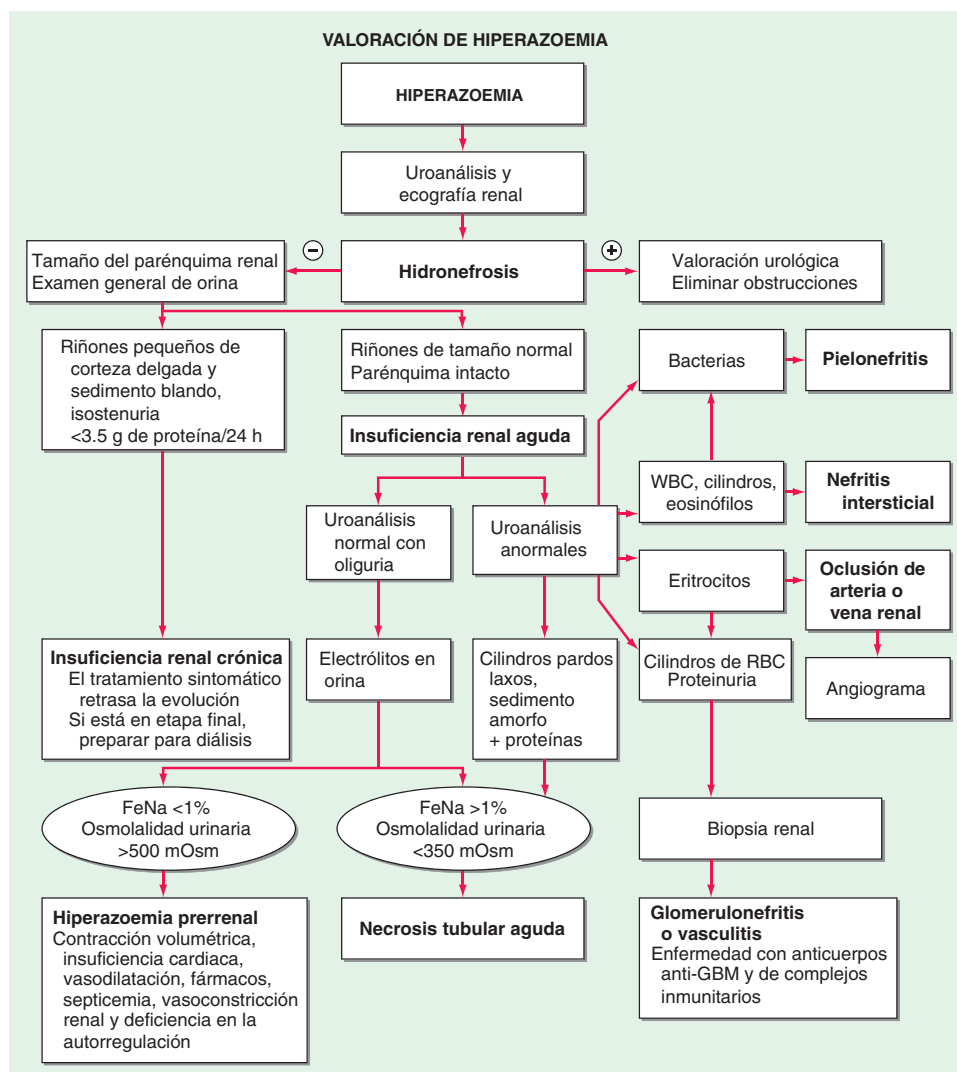


FIGURA 61-1. Algoritmo para el estudio del sujeto con hiperazoemia. FeNa, excreción fraccional de sodio; GBM, membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*); RBC, eritrocitos; WBC, leucocitos.

de la modificación de la dieta en la nefropatía (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*) de cuatro variables.

$$\text{Cockcroft-Gault: CrCl (mL/min)} = 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times [0.85 \text{ si es del género femenino}] / 72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dL)}$$

$$\text{MDRD: eGFR (mL} \times \text{min} \times 1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times P_{Cr} (e^{-1.154}) \times \text{edad} (e^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si es del género femenino}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$$

Hay varias páginas en Internet para hacer estos cálculos (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). Hay una CKD-EPI eGFR más moderna que se elaboró con la reunión de varios grupos con o sin nefropatía quienes contaban con información sobre la GFR directa y al parecer es más exacta:

$$\text{CKD-EPI: eGFR} = 141 \times \text{mín} (P_{Cr}/k, 1)^a \times \text{máx} (P_{Cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \text{ [si es del género femenino]} \times 1.159 \text{ [si es de raza negra]}$$

donde P_{Cr} es la creatinina sérica, k es 0.7 para mujeres y 0.9 para varones, a es -0.329 para mujeres y -0.411 para varones, mín indica el mínimo de P_{Cr}/k o 1 y máx indica el máximo de P_{Cr}/k o 1 (<http://www.qxmd.com/renal/Calculate-CKD-EPI-GFR.php>).

Todas las ecuaciones para calcular la GFR con base en la creatinina sérica tienen limitaciones. Las ecuaciones, junto con la obtención de orina de 24 h para medir la depuración de creatinina, se basan en la suposición de que el paciente se encuentra en un *estado de equilibrio*, sin incrementos ni reducciones diarias de la concentración de P_{Cr} como resultado de los cambios rápidos de la GFR. La ecuación de la MDRD guarda una mejor relación con la GFR verdadera cuando ésta es $<60 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$. La pérdida muscular gradual de las enfermedades crónicas, el uso prolongado de glucocorticoides y la desnutrición disfrazan cambios importantes de la GFR con modificaciones pequeñas o imperceptibles en la concentración de P_{Cr} . La cistatina C, integrante de la superfamilia de inhibidores de la cisteína proteasa, se produce a una velocidad más o menos constante en todas las células con núcleo. Se ha propuesto que la cistatina C sérica es un indicador más sensible del comienzo de la reducción de filtración glomerular que la P_{Cr} ; no obstante, al igual que la creatinina sérica, la concentración de cistatina C depende de edad, raza y género de los pacientes, así como de otros contextos, como la diabetes, el tabaquismo y los indicadores de inflamación.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hiperazoemia

Una vez comprobada la disminución de la GFR, el médico tiene que averiguar si se debe a nefropatía aguda o crónica. Las circunstancias clínicas, así como los datos de la anamnesis y de las pruebas de laboratorio permiten llevar a cabo fácilmente esa diferenciación. Ahora bien, las alteraciones de los datos de laboratorio características de la insuficiencia renal crónica, como anemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, son frecuentes también en individuos con insuficiencia renal aguda. Los signos radiográficos de osteodistrofia renal (**cap. 335**) sólo aparecen en la insuficiencia renal crónica, pero son datos muy tardíos y esos pacientes suelen someterse a diálisis. En ocasiones, los análisis de orina y la ecografía renal ayudan a distinguir entre insuficiencia renal aguda y crónica. En la figura 61-1 se muestra un método para valorar a los pacientes con hiperazoemia. A menudo los que están en fase de insuficiencia renal crónica avanzada tienen proteinuria moderada, pérdida del poder de concentración de orina (isostenuria; isoosmótica con plasma) y riñones pequeños en la ecografía que, además, se caracterizan por su mayor ecogenicidad y el adelgazamiento de la corteza. El tratamiento debe dirigirse a retrasar el avance de la nefropatía y aliviar los síntomas del edema, la acidosis, la anemia y la hiperfosfatemia, como se explica en el **capítulo 335**. La insuficiencia renal aguda (**cap. 334**) puede aparecer como consecuencia de trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal (hiperazoemia prerrenal), de nefropatías propiamente dichas (que lesionan los vasos, los glomérulos o los túbulos) o de trastornos posrenales (obstrucción del flujo urinario en los uréteres, la vejiga o la uretra) (**cap. 343**).

INSUFICIENCIA PRERRENAL

La disminución de la perfusión renal compone 40 a 80% de los casos de insuficiencia renal aguda y, si se trata de manera apropiada, se pue-

de revertir de modo fácil. Las causas de la hiperazoemia prerrenal abarcan cualquier trastorno capaz de disminuir el volumen de sangre circulante, como los estados de hipovolemia (hemorragias de tubo digestivo, quemaduras, diarreas, diuréticos), el secuestro de líquidos (pancreatitis, peritonitis, rabiomólisis) o la disminución del volumen arterial efectivo (choque cardiogénico, septicemia). La perfusión renal también puede alterarse cuando disminuye el gasto cardiaco debido a vasodilatación periférica (septicemia, fármacos) o a vasoconstricción renal intensa (insuficiencia cardiaca grave, síndrome heparotorrenal, fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]). La hipovolemia arterial verdadera o "efectiva" produce un descenso de la presión arterial media que, a su vez, desencadena diversas respuestas humorales y nerviosas, como la estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como la liberación de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*). La GFR se conserva gracias a la relajación de las arteriolas aferentes, mediada por las prostaglandinas, y a la constricción de las arteriolas eferentes, mediada por la angiotensina II. Cuando la presión arterial media es $<80 \text{ mmHg}$, la GFR desciende de manera tajante.

Los NSAID bloquean la producción de prostaglandinas, lo cual ocasiona vasoconstricción pronunciada e insuficiencia renal aguda. El bloqueo de la acción de la angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) reduce el tono arteriolar eferente que, a su vez, disminuye la presión de perfusión capilar glomerular. Los pacientes que reciben NSAID o inhibidores de ACE y ARB tienen mayor predisposición a sufrir insuficiencia renal aguda gobernada por la hemodinamia cuando padecen hipovolemia de cualquier causa. Los sujetos con estenosis bilateral de las arterias renales (o estenosis de un riñón solitario) dependen de la vasoconstricción arteriolar eferente para conservar la presión de filtración glomerular y son especialmente propensos a sufrir un descenso repentino de la GFR cuando reciben inhibidores de ACE o ARB.

Cuando la hipoperfusión renal es duradera, puede haber necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*); más adelante en el presente capítulo se describe una enfermedad renal intrínseca. El uroanálisis y los electrólitos urinarios pueden servir para distinguir entre hiperazoemia prerrenal y ATN (**cuadro 61-2**). El Na de la orina y la osmolalidad de los sujetos con hiperazoemia prerrenal se pueden deducir por los efectos estimulantes de la noradrenalina, la angiotensina II, la ADH y el escaso paso de líquido por los túbulos. En los trastornos prerrenales, los túbulos están indemnes y, por tanto, la orina se concentra bien ($>500 \text{ mosm}$), el Na^+ se retiene con avidez (concentración de sodio en orina $<20 \text{ mmol/L}$; eliminación fraccionada de $\text{Na}^+ <1\%$), y la U_{Cr}/P_{Cr} es >40 (**cuadro 61-2**). En la hiperazoemia prerrenal, el sedimento urinario suele ser normal o contiene cilindros hialinos y granulosos, en tanto que el sedimento de la ATN suele estar repleto de restos celulares, cilindros epiteliales tubulares y cilindros granulosos turbios de color pardo.

HIPERAZOEMIA POSRENAL

La obstrucción de las vías urinarias representa $<5\%$ de los casos de insuficiencia renal aguda, suele ser reversible y debe excluirse desde el comienzo del estudio (**fig. 61-1**). Un solo riñón es capaz de realizar

CUADRO 61-2 Resultados de las pruebas de laboratorio en la insuficiencia renal aguda

Índice	Hiperazoemia prerrenal	Insuficiencia renal aguda oligúrica
BUN/ P_{Cr}	$>20:1$	10-15:1
Sodio en orina (U_{Na}), en meq/L	<20	>40
Osmolalidad urinaria, en mosm/L H_2O	>500	<350
Excreción fraccionada de sodio ^a	$<1\%$	$>2\%$
Creatinina en orina/plasma (U_{Cr}/P_{Cr})	>40	<20
Uroanálisis (cilindros)	Ninguno o hialino/granular	Pardo laxo

$$^a \text{FE}_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$$

Abreviaturas: BUN, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*); P_{Cr} , creatinina plasmática; P_{Na} , sodio plasmático; U_{Cr} , creatinina en orina; U_{Na} , sodio en orina.

depuración suficiente, de modo que la insuficiencia renal aguda ocasionada por un cuadro obstructivo exige que haya obstáculos en la uretra o el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o en un único lado si el paciente tiene un solo riñón funcional. La obstrucción suele diagnosticarse por la dilatación pélvica renal y de los uréteres en la ecografía renal. Sin embargo, la ecografía puede ser negativa al principio de la obstrucción o si hay algún obstáculo que impida que los uréteres se dilaten (como cuando quedan englobados por un tumor de la pelvis o periureteral). **En el capítulo 343 se analizan las enfermedades urológicas específicas que causan obstrucción.**

NEFROPATÍAS INTRÍNECAS

Cuando se descartaron la hiperazoemia prerrenal y posrenal como causa de la insuficiencia renal, es que existe una enfermedad parenquimatosa renal. La nefropatía intrínseca puede deberse a enfermedades de los grandes vasos renales, la microcirculación y los glomerulos, o del intersticio y los túbulos renales. La ATN de origen isquémico y tóxico compone cerca de 90% de los casos de insuficiencia renal aguda intrínseca. Como se describe en la figura 61-1, el cuadro clínico y el uroanálisis sirven para separar las distintas causas. La hiperazoemia prerrenal y la ATN forman parte del espectro de hipoperfusión renal; en la ATN hay signos de lesión estructural de los túbulos, en tanto que en la hiperazoemia prerrenal se observa reversibilidad rápida de los cambios estructurales en cuanto se restablece la perfusión renal suficiente. Por tanto, la ATN se puede distinguir muchas veces de la hiperazoemia prerrenal por el uroanálisis y por su diferente composición de electrolitos (cuadro 61-2 y fig. 61-1). La ATN isquémica se observa con mayor frecuencia en los pacientes que se han sometido a intervenciones de cirugía mayor o con hipovolemia intensa, septicemias fulminantes o quemaduras extensas. La ATN nefrotóxica es una complicación de la administración de fármacos de uso habitual, porque casi siempre provocan a la vez vasoconstricción intrarrenal, efectos tóxicos directos sobre los túbulos y obstrucción de éstos. El riñón está expuesto a sufrir lesiones tóxicas debido a la abundancia de sus vasos y de su flujo sanguíneo (25% del gasto cardíaco) y a su capacidad para concentrar y metabolizar los productos tóxicos. La causa concreta de alguna ATN suele descubrirse por la diligente búsqueda de las múltiples nefrotóxicas y de los trastornos que causan hipotensión. Muchas veces basta con dejar de consumir los productos nefrotóxicos y mantener la presión arterial para que no haya necesidad de emprender diálisis, al dejar simplemente que con el transcurso del tiempo los túbulos se recuperen. **En el capítulo 334 se incluye una larga lista de los fármacos y las sustancias tóxicas que pueden generar necrosis tubular aguda.**

Las anomalías que se extienden hasta los túbulos y el intersticio producen una lesión aguda renal (AKI, *acute kidney injury*), subtipo de insuficiencia renal aguda. Los trastornos que lesionan los túbulos y el intersticio pueden originar insuficiencia renal aguda; entre ellos están la nefritis intersticial inducida por fármacos (ante todo por antibióticos, NSAID y diuréticos), las infecciones graves (bacterianas y virales), algunos padecimientos generales (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o los trastornos infiltrativos (p. ej., sarcoidosis, linfomas y leucemias). En el capítulo 340 se encontrará una relación de los fármacos que se vinculan con nefritis intersticial alérgica. En el uroanálisis suelen apreciarse proteinuria, hematuria y piuria de intensidad moderada (casi 75% de los casos) y, a veces, cilindros leucocíticos. Se ha señalado el hallazgo de cilindros hemáticos en la nefritis intersticial, pero esto debe motivar la búsqueda inmediata de una enfermedad glomerular (fig. 61-1). En ocasiones, se necesita una biopsia renal para diferenciar entre estas dos posibilidades. El dato de eosinófilos en la orina, que se observan mejor con la tinción de Hansel, denota nefritis intersticial alérgica o nefropatía ateroembólica. Sin embargo, la ausencia de eosinófilos en la orina no excluye estas posibles causas.

La oclusión de los grandes vasos renales (arterias y venas) es una causa poco frecuente de insuficiencia renal aguda. Cuando la GFR disminuye de modo considerable por este mecanismo, deben sospecharse anomalías bilaterales o unilaterales si el paciente tiene un solo riñón funcional. Las arterias renales pueden quedar ocluidas por embolias ateromatosas, tromboembolias, trombosis *in situ*, disección aórtica o vasculitis. La insuficiencia renal ateroembólica puede aparecer de manera espontánea, pero casi siempre surge después de alguna manipulación instrumental reciente de la aorta. Estos émbolos tienen abundante colesterol y se enclavan en las arterias renales de mediano y pequeño calibres, lo cual genera una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos. Los individuos con insuficiencia renal aguda de

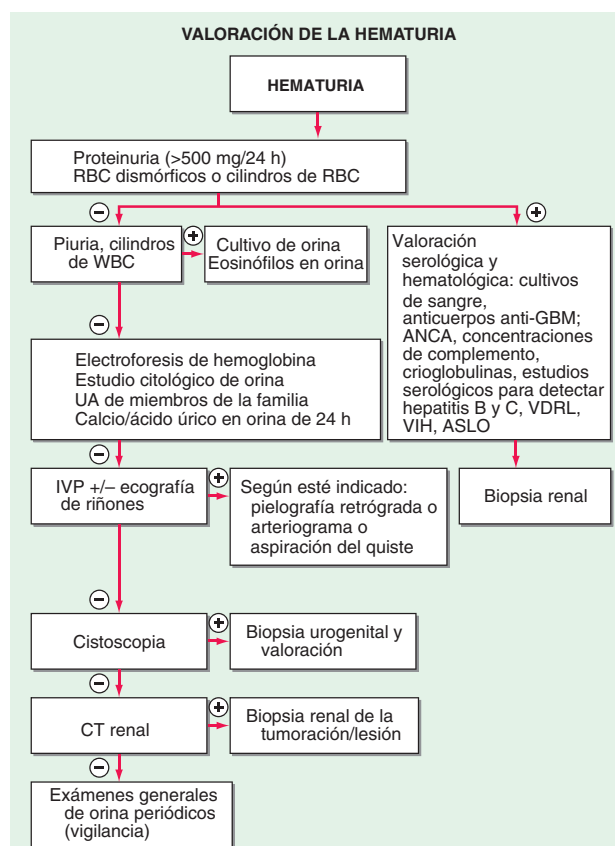


FIGURA 61-2. Algoritmo para el estudio del sujeto con hematuria. ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); ASLO, antistreptolisina O; CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); GBM, membrana basal glomerular; IVP, pielografía intravenosa (*intravenous pyelography*); RBC, eritrocitos; UA, uroanálisis (*urinalysis*); VDRL, *Veneral Disease Research Laboratory* (batería de pruebas para la investigación de enfermedades venéreas); WBC, leucocitos.

origen ateroembólico casi siempre tienen resultados normales en el examen general de orina, pero pueden detectarse eosinófilos y cilindros en la orina. La confirmación diagnóstica se consigue con la biopsia renal que, sin embargo, suele ser innecesaria si hay otros estigmas de embolias ateromatosas (*livedo reticularis*, infartos periféricos distales, eosinofilia). La trombosis de la arteria renal puede acompañarse de proteinuria y hematuria leves, en tanto que la trombosis de la vena renal suele ocasionar proteinuria y hematuria intensas. **La confirmación diagnóstica de estas complicaciones vasculares indica la práctica de una angiografía, lo que se aborda en el capítulo 341.**

Las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis y vasculitis) y de la microcirculación renal (síndromes hemolíticos-urémicos, púrpura trombótica trombocitopénica o hipertensión maligna) suelen manifestarse por distintas combinaciones de los signos de lesión glomerular: proteinuria, hematuria, disminución de la GFR y por alteraciones de la eliminación del sodio, seguidas de hipertensión arterial, edemas y congestión circulatoria (síndrome nefrítico agudo). Estos datos pueden corresponder a una nefropatía primaria o a las manifestaciones renales de un padecimiento general. El cuadro clínico y otros datos de laboratorio ayudan a distinguir las nefropatías primarias de las enfermedades generales. El dato de cilindros hemáticos en la orina indica la necesidad de realizar tempranamente una muestra de biopsia renal (fig. 61-1), ya que el cuadro histológico tiene repercusiones importantes en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. La hematuria sin cilindros hemáticos en la orina también puede corresponder a una enfermedad glomerular y su estudio se resume en la figura 61-2. **En el capítulo 340 se ofrece una detallada exposición de las glomerulonefritis y de las enfermedades de la microcirculación.**

OLIGURIA Y ANURIA

La *oliguria* consiste en la diuresis de 24 h <400 mL, y la *anuria* es la ausencia completa de la formación de orina (<100 mL). La anuria puede deberse a obstrucción completa de las vías urinarias, oclusión total de las arterias o las venas renales y choque (que se manifiesta por

hipotensión profunda y vasoconstricción renal intensa). La necrosis cortical, la ATN y la glomerulonefritis de rápido avance también en ocasiones producen anuria. La oliguria puede acompañar a cualquier trastorno causante de insuficiencia renal aguda y su pronóstico es muy grave en cuanto a la recuperación de la función renal en todos los casos, salvo en la hiperozemia prerrenal. El término *no oligúrica* se refiere a la producción de orina >400 mL/día, que presentan los pacientes con hiperozemia aguda o crónica. En la ATN no oligúrica, los trastornos del equilibrio del potasio y el hidrógeno son menos graves que en los pacientes oligúricos y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad.

ANOMALÍAS URINARIAS

PROTEINURIA

En la [figura 61-3](#) se muestra un esquema de la investigación de la proteinuria, que generalmente se inicia cuando se detecta proteinuria en una prueba con tira reactiva. Esta última detecta sólo albúmina y sus resultados son positivos falsos cuando el pH es >7.0 o cuando la orina está muy concentrada o contaminada con sangre. Puesto que la tira reactiva depende de la concentración urinaria de albúmina, una orina muy diluida oculta una proteinuria considerable. La albúmina urinaria en un uroanálisis (de manera ideal en la primera orina de la mañana) que mide la proporción entre albúmina y creatinina (ACR, *albumin-to-creatinine ratio*) ayuda a obtener una aproximación del índice de excreción de albúmina (AER, *albumin excretion rate*) en 24 h, donde $ACR \text{ (mg/g)} \approx AER \text{ (mg/24 h)}$. Además, la proteinuria en la que no predomina la albúmina no se detecta en la tira reactiva. Esta información es en especial importante para detectar proteínas de Bence-Jones en la orina de los pacientes con mieloma múltiple. Las pruebas para medir con exactitud la concentración urinaria total de proteínas dependen de la precipitación con ácido sulfosalicílico o tricloroacético (fig. 61-3).

La magnitud de la proteinuria y la composición de las proteínas urinarias dependen del mecanismo de la lesión renal que originó la hipoproteinemia. Tanto la carga como la selectividad para el tamaño impiden el paso de casi toda la albúmina, las globulinas y otras proteínas de alto peso molecular por la pared glomerular; sin embargo, cuando esta barrera se daña, las proteínas plasmáticas se filtran hacia la orina (proteinuria glomerular; fig. 61-3). Las proteínas más pequeñas (<20 kDa) se filtran libremente, pero son reabsorbidas de inmediato en el túbulo proximal. Por lo general, las

personas sanas excretan <150 mg/día de proteínas totales y <30 mg/día de albúmina. No obstante, incluso con una albuminuria <30 mg/día, el riesgo de padecer nefropatía manifiesta o alteraciones cardiovasculares ulteriores es mayor. Las proteínas restantes en la orina son secretadas por los túbulos (Tamm-Horsfall, IgA y urocinasa) o conforman una pequeña cantidad de microglobulinas β_2 filtradas, apoproteínas, enzimas y péptidos hormonales. Otro mecanismo de proteinuria es consecutivo a la producción excesiva de proteínas anormales que excede la capacidad de reabsorción del túbulo. Esto sucede principalmente en las discrasias de células plasmáticas, como mieloma múltiple, amiloidosis y linfomas que se acompañan de la producción monoclonal de inmunoglobulinas de cadena ligera.

Las células endoteliales de los glomérulos normales forman una barrera perforada por poros que miden ~100 nm, donde quedan atrapadas las células y otras partículas, pero que es atravesada fácilmente por la mayor parte de las proteínas. La membrana basal glomerular impide el paso de las proteínas de mayor tamaño (>100 kDa); las expansiones de las células epiteliales (podocitos) recubren la vertiente urinaria de la membrana basal y forman un grupo de conductos estrechos (diafragmas con hendiduras) que dejan pasar las moléculas de agua y solutos pequeños pero no proteínas. Algunas enfermedades glomerulares, como la lesión con cambios mínimos, originan fusión de los podocitos e inducen una pérdida preferentemente "selectiva" de albúmina (fig. 61-3). En otras glomerulopatías pueden producirse roturas de la membrana basal y de los diafragmas con hendiduras para la filtración (p. ej., cuando hay depósito de complejos inmunitarios), lo cual propicia entonces la pérdida de gran cantidad de proteínas, como la albúmina y otras proteínas del plasma. La fusión de los podocitos incrementa la presión que soporta la membrana basal de los capilares y debido a ello aparecen zonas donde los poros se han agrandado (y proteinuria "no selectiva" más grave [fig. 61-3]).

Cuando la pérdida total de proteínas es >3.5 g/día suele haber también hipalbuminemia, hiperlipidemia y edemas (síndrome nefrótico; fig. 61-3). Sin embargo, en otras nefropatías, incluida la diabetes, es posible observar esta misma eliminación de proteínas por la orina, >3.5 g/día, pero sin las manifestaciones del síndrome nefrótico (fig. 61-3). En tal situación, las discrasias de las células plasmáticas (mieloma múltiple) pueden acompañarse de la excreción de grandes cantidades de cadenas ligeras por la orina, sin que las tiras reactivas (que detectan principalmente la albúmina) las descubran. Las cadenas ligeras se filtran en los glomérulos y superan el poder de reabsorción del túbulo proximal. La insuficiencia renal consecutiva a estos procesos obedece a varios mecanismos, como la lesión de los túbulos proximales, la obstrucción de los túbulos (nefropatía por cilindros) y el depósito de las cadenas ligeras ([cap. 340](#)). Sin embargo, no todas las cadenas ligeras excretadas son nefrotóxicas.

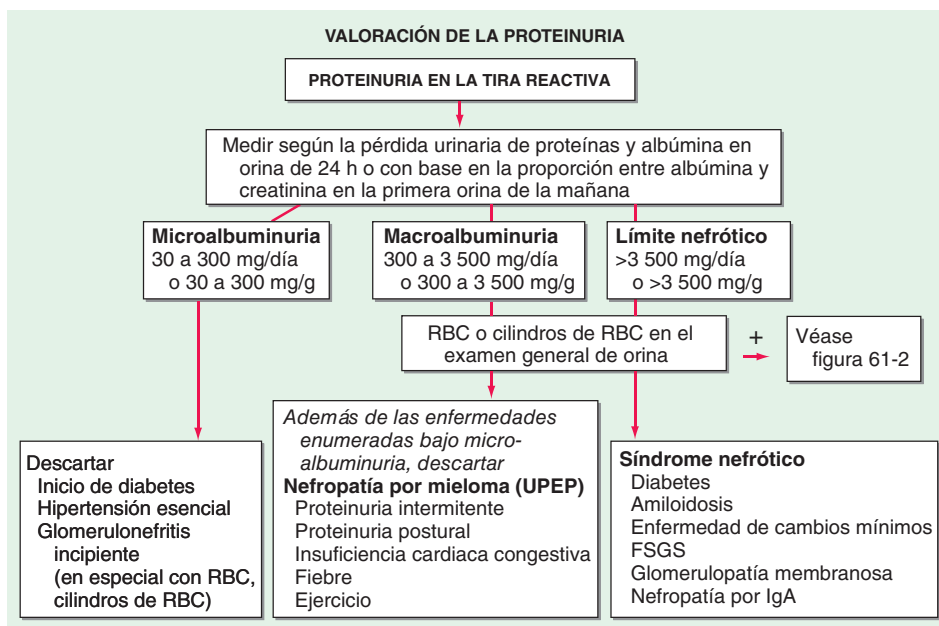


FIGURA 61-3. Estudio del paciente con proteinuria. La investigación de la proteinuria a menudo empieza con una tira reactiva positiva durante el uroanálisis sistemático. La tira reactiva convencional detecta principalmente albúmina y ofrece una evaluación semicuantitativa (trazas, 1+, 2+ o 3+) que depende de la concentración urinaria tal y como se refleja en la densidad urinaria (mínimo <1.005, máximo 1.030). Sin embargo, para medir con mayor exactitud la proteinuria se calcula la proporción entre proteínas y creatinina (mg/g) en la primera orina de la mañana o en una muestra de orina de 24 h (mg/24 h). FSGS, glomeruloesclerosis segmentaria focal (*focal segmental glomerulosclerosis*); RBC, eritrocitos; UPEP, electroforesis de proteínas en orina.

La hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico es resultado de excreción urinaria excesiva y mayor catabolismo de la albúmina filtrada en el túbulo proximal. El edema se deposita por la retención renal de sodio y la reducción de la presión oncótica plasmática, lo cual favorece el desplazamiento de líquido de los capilares al intersticio. Para compensar la hipovolemia intravascular aparente se activa el sistema renina-angiotensina, se estimula la ADH y se activa el sistema nervioso simpático, lo cual fomenta la reabsorción renal continua de sal y agua, así como el edema progresivo. A pesar de estos cambios, la hipertensión se observa con poca frecuencia en las nefropatías primarias que causan síndrome nefrótico (fig. 61-3 y cap. 338). La pérdida urinaria de proteínas reguladoras y los cambios en la síntesis hepática contribuyen a las demás manifestaciones del síndrome nefrótico. La excreción urinaria de antitrombina III, la concentración sérica reducida de proteínas S y C, la hiperfibrinogenemia y la mayor agregación plaquetaria contribuyen al estado de hipercoagulación. Algunas veces, la hipercolesterolemia es pronunciada y se debe a mayor síntesis hepática de lipoproteínas. La pérdida de inmunoglobulinas contribuye a aumentar el riesgo de padecer infecciones. Muchas enfermedades (algunas de las cuales se enumeran en la fig. 61-3) y fármacos causan síndrome nefrótico; en el capítulo 338 aparece una lista completa.

HEMATURIA, PIURIA Y CILINDROS

La hematuria aislada sin proteinuria, otras células o cilindros a menudo indican hemorragia de vías urinarias. La hematuria se define como la presencia de dos a cinco eritrocitos por campo microscópico de gran aumento (HPF, *high-power field*) y se detecta en la tira reactiva. El resultado de esta última es positivo falso para hematuria (donde no se observan eritrocitos en el estudio microscópico de la orina) cuando hay mioglobinuria, a menudo ante un caso de rhabdomiólisis. Las causas más habituales de hematuria aislada son cálculos, neoplasias, tuberculosis, traumatismos y prostatitis. La hematuria macroscópica con coágulos casi nunca indica nefropatía intrínseca, sino más bien un origen posrenal del sistema colector. El estudio de los pacientes con microhematuria se describe en la figura 61-2. Con frecuencia se observa hematuria en un solo urianálisis y puede deberse a menstruación, ejercicio, traumatismo leve, enfermedad viral o un proceso alérgico. La hematuria persistente o intensa (>3 eritrocitos/HPF en tres exámenes de orina o un solo examen con >100 eritrocitos o hematuria macroscópica) se asocia a lesión renal o urológica importante en 9.1% de los casos. En sujetos con hematuria aislada indolora y eritrocitos no dismórficos, la sospecha de una neoplasia urogenital aumenta con la edad. Las neoplasias son inusuales en niños y es más probable que una hematuria aislada sea "idiopática" o provenga de una anomalía congénita. La hematuria acompañada de piuria y bacteriuria es característica de una infección y debe tratarse con antibióticos después de realizar los cultivos apropiados. La cistitis o la uretritis aguda en mujeres puede causar hematuria macroscópica. La hipercalcemia y la hiperuricosuria también son factores de riesgo en los episodios aislados de hematuria inexplicable, en niños y en adultos. En algunos de estos pacientes (50 a 60%), al reducir la excreción de calcio y ácido úrico por medio de modificaciones en la dieta, se puede eliminar la hematuria microscópica.

La hematuria microscópica aislada quizá sea manifestación de enfermedades glomerulares. Los eritrocitos de origen glomerular suelen ser dismórficos cuando se analizan con el microscopio de contraste de fases. La forma de los eritrocitos también puede ser irregular cuando cambia el pH y la osmolaridad en la nefrona distal. Sin embargo, el informe de eritrocitos dismórficos varía mucho con el observador. Las causas más frecuentes de microhematuria glomerular son la nefropatía por IgA, la nefritis hereditaria y la enfermedad de la membrana basal delgada. La nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria pueden manifestarse por hematuria macroscópica. Las personas con nefritis hereditaria suelen tener antecedentes familiares de insuficiencia renal y, entre los sujetos con enfermedad de la membrana basal delgada, es frecuente que haya algún pariente con microhematuria. Para diagnosticar con seguridad estos trastornos se necesita la biopsia renal, aspecto que se estudiará con mayor detalle en el capítulo 338. La hematuria con eritrocitos dismórficos, acompañada de cilindros hemáticos y de una eliminación de proteínas >500 mg/día, es prácticamente diagnóstica de glomerulonefritis. Los cilindros hemáticos se forman como eritrocitos que pasan al líquido tubular y que quedan atrapados en un molde cilíndrico del gel de la proteína de Tamm-Horsfall. Incluso en ausencia de hiperazotemia, estos pacientes deben someterse a un estudio serológico y biopsia renal, como se señala en la figura 61-2.

La piuria aislada es infrecuente, ya que las reacciones inflamatorias del riñón o el sistema colector también generan hematuria. La presencia de

bacterias en la orina sugiere una infección y el dato de cilindros leucocíticos acompañados de bacterias denota pielonefritis. También pueden observarse leucocitos o cilindros leucocíticos, o ambos, en la glomerulonefritis aguda y en los cuadros tubulointersticiales, como la nefritis intersticial y el rechazo del trasplante.

En las nefropatías crónicas es posible observar cilindros. Es probable encontrar en la orina cilindros celulares degenerados, denominados *cilindros cerosos* o *cilindros anchos* (originados en los túbulos dilatados que experimentaron hipertrofia compensatoria en respuesta a la reducción de la masa renal).

ALTERACIONES DEL VOLUMEN DE ORINA

POLIURIA

En general, es difícil que los pacientes distingan la polaquiuria (a menudo de cantidades pequeñas) de la poliuria (>3 L/día) y se necesita obtener la orina de 24 h para cuantificar el volumen (fig. 61-4). La poliuria se debe a dos mecanismos potenciales: 1) excreción de solutos no absorbibles (como la glucosa) o 2) excreción de agua (en general por una anomalía en la producción de ADH o en la reactividad renal). Para distinguir la diuresis de un soluto de la diuresis de agua y para determinar si la diuresis es apropiada a las circunstancias clínicas, se mide la osmolalidad urinaria. Una persona promedio elimina entre 600 y 800 mosm/día de solutos, sobre todo urea y electrolitos. Si la diuresis es >3 L/día y la orina es diluida (<250 mosm/L), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa. Esto podría deberse a polidipsia, secreción inapropiada de vasopresina (*diabetes insípida central*) o a falta de respuesta del túbulo a la vasopresina (*diabetes insípida nefrótica*). Si el volumen de orina es >3 L/día y la osmolalidad urinaria es >300 mosm/L, se trata indudablemente de una diuresis de solutos y es imprescindible buscar el soluto o los solutos implicados.

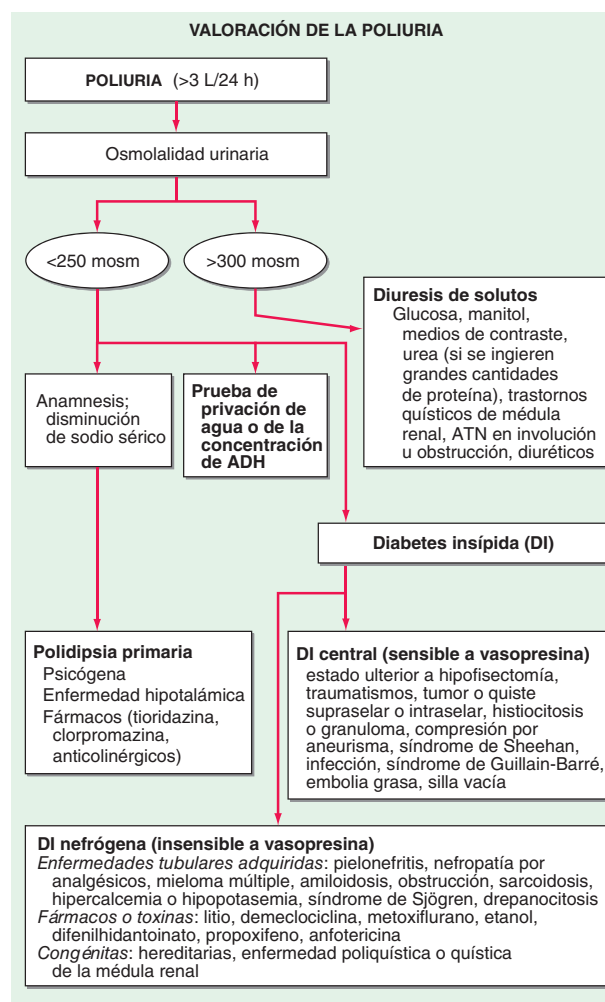


FIGURA 61-4. Estudio del paciente con poliuria. ADH, hormona antidiurética; ATN, necrosis tubular aguda.

63

Trastornos hidroelectrolíticos

David B. Mount

La filtración excesiva de un soluto que se reabsorbe poco, como la glucosa, el manitol o la urea, puede reducir la reabsorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis. La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos y origina disminución de volumen e hipertoniya del suero. Como la concentración de sodio en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que sodio y ello va seguido de hipernatremia e hipertoniya. La diuresis yatrógena habitual de los solutos se produce cuando se administran manitol o medios de contraste radiográficos y cuando se consumen alimentos ricos en proteínas (vía entérica o parenteral), lo que conduce a una mayor producción y excreción de urea. Con menor frecuencia se observan pérdidas excesivas de sodio en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos tubulointersticiales (como en la fase de involución de la ATN). En estos trastornos con pérdida de sal, las lesiones tubulares alteran de manera directa la reabsorción del sodio y de manera indirecta la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona. En general, se pierde poco sodio y la diuresis forzosa es <2 L/día, pero la ATN y la diuresis posobstructiva son excepciones a esta regla y pueden acompañarse de natriuresis y poliuria considerables.

La formación de orina abundante y diluida se debe por lo general a un cuadro de polidipsia o diabetes insípida. La polidipsia primaria quizá se origine de un hábito adquirido de beber líquidos, trastornos psiquiátricos, lesiones neurológicas o efecto de algún fármaco. En la polidipsia deliberada, el volumen de líquido extracelular es normal o mayor de lo normal y los niveles de vasopresina están disminuidos porque la osmolalidad sérica tiende a acercarse a los límites inferiores de la normalidad. La osmolalidad urinaria también se debe diluir al máximo a 50 mosm/L.

La diabetes insípida central puede ser idiopática o secundaria a diversos trastornos hipotalámicos, como los posteriores a la hipofisectomía, aquellos por traumatismos o por enfermedades neoplásicas, inflamatorias, vasculares o infecciosas hipotalámicas. La diabetes insípida central idiopática surge después de la destrucción selectiva de las neuronas secretoras de la vasopresina en los núcleos supraópticos y paraventriculares, y puede heredarse con carácter autosómico dominante o ser de aparición espontánea. La diabetes insípida nefrótica puede surgir en alguno de los distintos trastornos que se resumen en la figura 61-4.

La mejor manera recomendada de distinguir la diabetes insípida central de la nefrótica consiste en cuantificar la concentración plasmática de vasopresina. Otra posibilidad es efectuar las pruebas de privación de agua más vasopresina exógena para diferenciar la polidipsia primaria, de la diabetes insípida central o nefrótica. **Para más detalles, véase el capítulo 404.**

62e Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales

Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

En esta sección se ilustran las características diagnósticas fundamentales de enfermedades elegidas que se observan en la biopsia renal, con imágenes obtenidas con microscopio de luz, de inmunofluorescencia y electrónico. También se exponen los datos frecuentes en el examen general de orina.

SODIO Y AGUA

COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

El agua es el componente más abundante del organismo; constituye cerca de la mitad del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones. El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos: 55 a 75% se encuentra en el interior de las células [líquido intracelular (ICF, *intracellular fluid*)], y 25 a 40% fuera de ellas [líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*)]. El ECF se subdivide en espacios intravascular (agua plasmática) y extravascular (intersticial) en una proporción de 1:3. El líquido se desplaza entre los espacios intravascular e intersticial a través de la pared de los capilares, y tal fenómeno es regido por las fuerzas de Starling, que comprenden la presión hidráulica capilar y la coloidosmótica. El gradiente transcápilar de presión hidráulica rebasa el gradiente de presión osmótica correspondiente y así induce el desplazamiento del ultrafiltrado plasmático y su paso al espacio extravascular. El líquido retorna al interior del compartimiento intravascular por medio del flujo linfático.

La concentración de solutos o partículas de un líquido se conoce como su osmolalidad, y se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mosm/kg). El agua se difunde con facilidad a través de casi todas las membranas celulares hasta alcanzar el equilibrio osmótico (osmolalidad de ECF = osmolalidad de ICF). Hay que destacar que las composiciones de solutos extracelulares e intracelulares difieren enormemente gracias a la actividad de diversos transportadores, conductos y bombas de membrana impulsadas por ATP. Las principales partículas del ECF son el sodio (Na^+) y sus aniones acompañantes cloruro y bicarbonato (Cl^- y HCO_3^-), en tanto que los osmoles que predominan en el ICF son el potasio (K^+) y los ésteres de fosfato orgánicos [trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), creatinfosfato y fosfolípidos]. Los solutos que son exclusivos del ECF o del ICF son los elementos de los que depende la "tonicidad" o la osmolalidad efectiva de cada compartimiento. Algunos solutos, y en particular la urea, no contribuyen a los desplazamientos de agua a través de casi todas las membranas, y por ello se les conoce como *osmoles ineficaces*.

Equilibrio hídrico La secreción de vasopresina, la ingestión de agua y el transporte renal de ese líquido colaboran para mantener la osmolalidad hídrica en el organismo del ser humano entre 280 y 295 mosm/kg. La vasopresina (AVP, *vasopressin*), es sintetizada en las neuronas magnocelulares del hipotálamo; la porción distal de los axones de estas neuronas establecen proyecciones con la neurohipófisis, desde la cual se libera AVP al interior de la circulación. Una red de neuronas de osmorreceptores centrales, que incluye las propias neuronas magnocelulares que expresan AVP, percibe la osmolalidad circulante por medio de conductos catiónicos activados por estiramiento no selectivos. Estas neuronas de osmorreceptores se activan o inhiben con los incrementos o disminuciones leves de la osmolalidad circulante, respectivamente; la activación conduce a la liberación de AVP y la sed.

La secreción de AVP se estimula a medida que la osmolalidad sistémica aumenta y rebasa un umbral de casi 285 mosm/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre osmolalidad y AVP circulante (fig. 63-1). También en este nivel de ~285 mosm/kg se activa la sed y con ella la ingestión de agua; cuando se rebasa este nivel, hay un incremento lineal equivalente en la intensidad percibida de la sed, en función de la osmolalidad circulante. Los cambios en el volumen sanguíneo y la presión arterial también constituyen estímulos directos para la liberación de AVP y la aparición de sed, aunque con un perfil de respuesta menos sensible. El volumen de ECF, tal vez de mayor importancia clínica en la fisiopatología de la homeostasis hídrica, modula potentemente la relación entre osmolalidad circulante y liberación de AVP, de modo que la hipovolemia disminuye el umbral osmótico y hace que la pendiente de la curva de respuesta se oriente más hacia la vertical y hacia el lado de la osmolalidad; la *hipervolemia* genera el efecto contrario, y aumenta el umbral osmótico y reduce la pendiente de la curva de respuesta (fig. 63-1). Como aspecto destacable, la vasopresina en la circulación tiene una semivida sólo de 10 a 20 min; por eso, los cambios en el volumen extracelular o en la osmolalidad circulante, modifican con rapidez la homeostasis hídrica. Además del estado volumétrico, hay diversos estímulos no osmóticos que ejercen efectos activadores potentes en las neuronas osmosensibles y la liberación de AVP, como náusea, angiotensina II intracerebral, serotonina y múltiples fármacos.

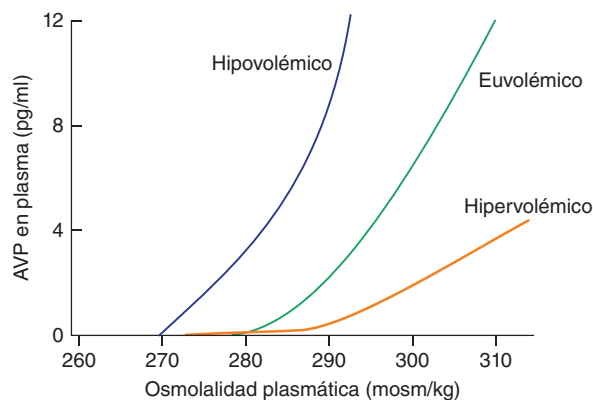


FIGURA 63-1. Concentraciones circulantes de vasopresina (AVP) en respuesta a cambios de la osmolalidad. La vasopresina plasmática se torna detectable en sujetos sanos euvolémicos con un umbral de ~285 mosm/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre la osmolalidad y AVP circulante. La respuesta de vasopresina a la osmolalidad es modulada de un modo importante por el estado volumétrico. Por eso, el umbral osmótico es un poco menor en la hipovolemia con una curva de respuesta más empinada; la hipervolemia disminuye la sensibilidad de los niveles de AVP circulante a la osmolalidad.

La excreción o la retención renales de agua sin electrolitos es modulada por la AVP circulante. La AVP actúa sobre los receptores de tipo V_2 renales en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle en las células principales del conducto colector (CD, *collecting duct*), lo que incrementa las concentraciones intracelulares de AMP cíclico y activa la fosforilación dependiente de proteína cinasa A (PKA) de varias proteínas transportadoras. La activación del transporte de sodio, cloruro y potasio que depende de AVP y de PKA, y que realiza la rama ascendente del asa de Henle (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*), es un elemento esencial del mecanismo de contracorriente (fig. 63-2). Este último también intensifica al final la osmolalidad intersticial en la zona de la médula interna del riñón e impulsa la absorción de agua a través del conducto colector del riñón. Sin embargo, el transporte de agua, sodio y soluto por los segmentos proximal y distal de la nefrona participa en el mecanismo de concentración renal (fig. 63-2). De ese modo, interviene el transporte de agua a través de los conductos hídricos de acuaporina-1 apicales y basolaterales en la rama ascendente delgada del asa de Henle y también la absorción pasiva de sodio y cloruro por la porción fina ascendente a través de los

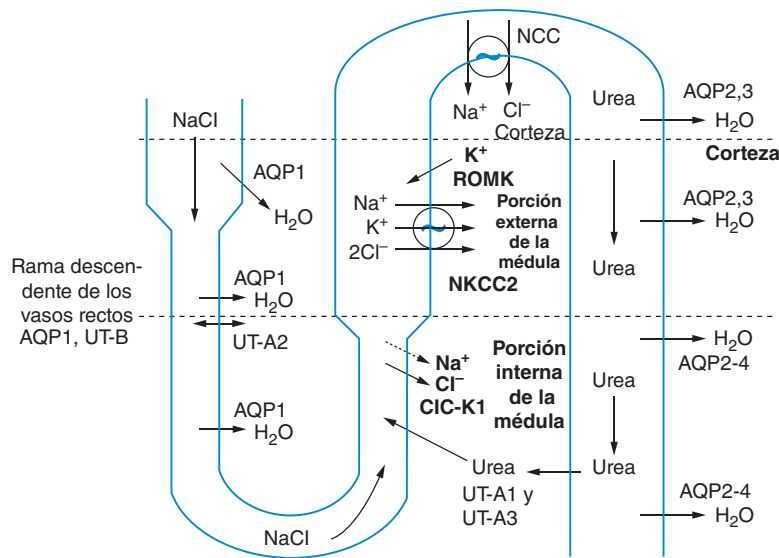


FIGURA 63-2. Mecanismo de concentración en los riñones. El agua, el cloruro de sodio y el transporte de solutos por los segmentos proximales y distales de la nefrona participan en el mecanismo de concentración renal (consultarse el texto). Esquema del sitio de las principales proteínas de transporte que intervienen; a la **izquierda** se muestra un asa de Henle, a la **derecha** un conducto colector. UT, transportador de urea; AQP, acuaporina; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de K^+ en la franja externa de la médula renal; CLC-K1, conducto de cloruro. (Con autorización de JM Sands: *Molecular approaches to urea transporters*. *J. Am Soc Nephrol* 13:2795, 2002.)

conductos de cloruro CLC-K1 basolaterales y el transporte de sodio paracelular. A su vez, el transporte renal de urea interviene de manera importante en la generación del gradiente osmótico de la médula renal, y la capacidad de excretar agua sin solutos, en situaciones en que el consumo de proteínas es grande o pequeña (fig. 63-2).

La fosforilación del conducto hídrico de acuaporina-2 en las células principales, que depende de PKA y es inducida por AVP, estimula la inserción de los conductos hídricos activos en el interior del conducto colector, lo cual culmina en la absorción de agua transepitelial en el sentido del gradiente osmótico de la médula renal (fig. 63-3). En condiciones de anti-diuresis en que aumenta AVP circulante el riñón resorbe el agua filtrada por el glomérulo y equilibra la osmolalidad a uno y otro lados del epitelio del conducto colector para que se excrete orina hipertónica y concentrada (la osmolalidad puede llegar a 120 mosm/kg). En caso de no haber AVP, en esencial queda abolida la inserción de los conductos de acuaporina-2 y la absorción de agua a través del conducto colector, con lo cual es secretada orina diluida hipotónica (la osmolalidad puede llegar a 30 a 50 mosm/kg). Las anomalías de dicha "vía común final" tienen que ver con muchos trastornos de la homeostasis hídrica; por ejemplo, en la diabetes insípida hay inserción menor o nula de los conductos activos de acuaporina-2 dentro de la membrana de las células principales.

Conservación de la integridad circulatoria arterial El sodio es expulsado activamente de las células por la bomba de membrana de la ATPasa de sodio y potasio. En consecuencia, 85 a 90% del sodio corporal es extracelular y el volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*) está en función del contenido total de Na^+ corporal. A su vez, la perfusión arterial y la integridad circulatoria están regidas por la retención o excreción renal de sodio, además de la modulación de la resistencia arterial sistémica. En el interior del riñón, el sodio es filtrado por los glomérulos y después reabsorbido en forma seriada por los túbulos renales. En general, el catión de sodio (Na^+) es reabsorbido junto con el anión cloruro (Cl^-); por eso, la homeostasis de cloruro también afecta el ECFV. A nivel cuantitativo, con tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) de 180 L/día y sodio sérico cercano a 140 mM, los riñones filtran cerca de 25 200 mmol de sodio al día; equivale a 1.5 kg de sal de mesa que ocuparía alrededor de 10 veces el espacio extracelular; es necesario que se reabsorba 99.6% del cloruro de sodio filtrado para excretar 100 mM al día. Por eso, cambios minúsculos en la excreción renal de cloruro de sodio ejercen efectos importantes en ECFV, lo cual ocasiona síndrome de edema o hipovolemia.

Cerca de 66% del cloruro de sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal renal, con la participación de mecanismos paracelulares y transcelulares. Después, TALH reabsorbe otro 25 a 30% del cloruro de sodio filtrado por el cotransportador de $Na^+K^+2Cl^-$ sensible a furosemida en la zona apical. La porción adyacente de la nefrona distal sensible a aldosterona, que comprende el túbulo contorneado distal (DCT, *distal convoluted tubule*), el túbulo conector (CNT, *connecting tubule*) y el conducto colector, se encarga del "ajuste fino" de la excreción renal de cloruro de sodio. El cotransportador de cloruro de sodio apical sensible a tiazidas (NCC) resorbe 5 a 10% del cloruro de sodio filtrado, y lo hace pasar al interior de DCT. Las células principales en CNT y CD resorben sodio por medio de conductos de sodio epiteliales electrógenos, sensibles a amilorida (ENAC, *epithelial Na^+ channels*); los iones de cloruro se reabsorben predominantemente en las células intercalares vecinas, a través del intercambio apical de cloruro (intercambio de Cl^-OH^- y $Cl^-HCO_3^-$, mediado por el intercambiador aniónico SLC26A4) (fig. 63-4).

La reabsorción tubular renal del cloruro de sodio filtrado es regulada por múltiples hormonas circulantes y paracrinas, además de la actividad de los nervios renales. La angiotensina II activa la reabsorción proximal de cloruro de sodio, al igual que los receptores adrenérgicos, bajo la influencia de la inervación simpática de riñones; a diferencia de lo comentado, la dopamina generada localmente tiene un efecto *natriurético*. La aldosterona activa preferentemente la reabsorción de cloruro de sodio dentro de la nefrona distal sensible a aldosterona. En particular, la aldosterona activa el conducto de ENaC en las células principales, y ello induce la absorción de sodio y estimula la excreción de potasio (fig. 63-4).

La integridad circulatoria es determinante en la perfusión y el funcionamiento de órganos vitales. Cuando la circulación arterial no alcanza el llenado completo, lo perciben los receptores de presión en ventrículos y vasos, con lo cual hay una activa-

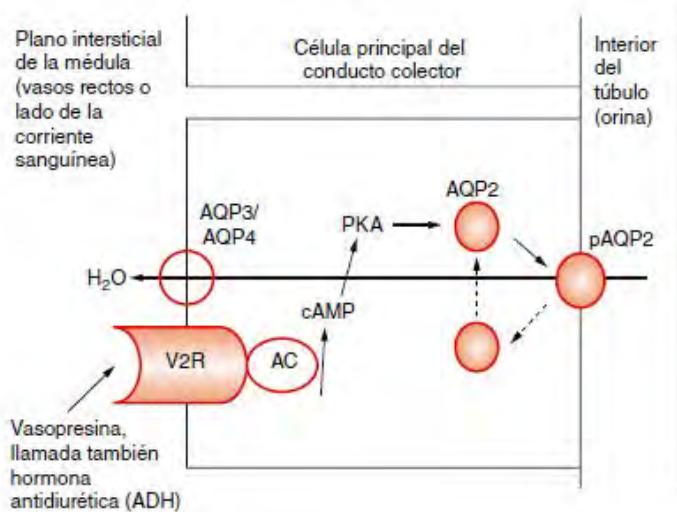


FIGURA 63-3. Vasopresina y la regulación de la permeabilidad al agua en el conducto colector de riñones. La vasopresina se une al receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) en la membrana basolateral de las células principales, activa la adenilciclasa (AC), incrementa el nivel intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y estimula la actividad de proteína cinasa A (PKA). Las vesículas citoplásmicas transportan proteínas del conducto hídrico y acuaporina-2 (AQP) y se insertan en la membrana luminal en respuesta a la vasopresina, con lo cual aumenta la permeabilidad de dicha membrana al agua. Al terminar la estimulación por vasopresina los conductos de agua son recuperados por un proceso endocítico y la permeabilidad vuelve a su estado basal bajo. Los conductos hídricos AQP3 y AQP4 se expresan en la membrana basolateral y completan la vía transcelular de resorción de agua. pAQP2, acuaporina-2 fosforilada. (Con autorización de JM Sands, DG Bichet: *Nephrogenic diabetes insipidus*. *Ann Intern Med* 144:186, 2006.)

ción neurohumoral (mayor tono simpático, activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona e incremento del nivel de AVP circulante), que intensifica sinérgicamente la reabsorción renal de cloruro de sodio, la resistencia vascular y la reabsorción renal de agua. Esto tiene lugar en el marco de un menor gasto cardiaco, como se observa en los estados de hipovolemia, insuficiencia cardiaca de bajo gasto, menor presión oncótica o aumento de la permeabilidad capilar. También, la vasodilatación arterial excesiva origina una deficiencia *relativa* de llenado arterial, lo cual origina activación neurohumoral para proteger la perfusión hística. Estas respuestas fisiológicas intervienen de manera importante en muchos de los trastornos expuestos en este capítulo. En particular, es fundamental percatarse que AVP actúa para proteger la integridad circulatoria e induce vasoconstricción, intensificación del tono del sistema nervioso simpático, aumento de la retención renal de agua y cloruro de sodio y modulación del reflejo barorreceptor arterial. Muchas de estas respuestas comprenden la activación de los receptores sistémicos de AVP V_{1A} , pero la activación concomitante de los receptores V_2 en los riñones puede originar retención renal de agua e hiponatremia.

HIPOVOLEMIA

Etiología El agotamiento volumétrico real o hipovolemia es, en términos generales, un estado de pérdida combinada de sodio y agua, que culmina en contracción del volumen de líquido extracelular. La pérdida de sal y agua puede tener origen renal o extrarrenal.

CAUSAS RENALES La pérdida urinaria excesiva de cloruro de sodio y agua es un signo que define a algunos trastornos. La gran carga filtrada de solutos endógenos como glucosa y urea puede disminuir la reabsorción tubular de cloruro de sodio y agua y culminar en diuresis osmótica. Los glomérulos filtran el manitol exógeno, que suele utilizarse para disminuir la presión intracerebral, pero no lo reabsorbe el túbulo proximal, con lo que se produce diuresis osmótica. Los diuréticos farmacológicos disminuyen de manera selectiva la reabsorción de cloruro de sodio en sitios específicos de la neurona, lo que hace que aumente la excreción urinaria de cloruro de sodio. Hay otros fármacos que inducen natriuresis como efecto secundario. Por ejemplo, la acetazolamida puede inhibir la absorción de cloruro de sodio en el túbulo proximal con la inhibición de la anhidrasa carbónica; otros fármacos, como el antibiótico trimetoprim y la pentamida, inhi-

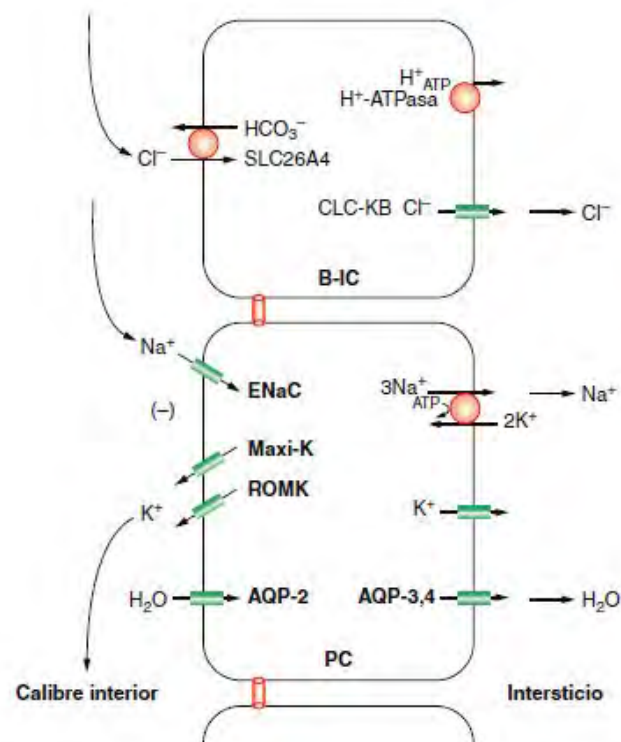


FIGURA 63-4. Transporte de sodio, agua y potasio en las células principales (PC) y las células intercalares vecinas β (B-IC). La absorción de Na^+ a través del conducto de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) genera una diferencia de potencial que es negativa para la porción interior del túbulo e impulsa la excreción de K^+ a través del conducto de potasio secretorio apical ROMK (conducto de potasio de la franja medular exterior de riñón), del maxiconducto K que depende del flujo, o con participación de ambas estructuras. En las células intercalares β adyacentes se produce el transporte de cloruro transepitelial a través del intercambio de Cl^- - HCO_3^- y Cl^- - OH^- apicales (intercambiador aniónico SLC26A4 conocido también como pendrina) y los conductos de cloruro CLC basolaterales. El agua se absorbe en el sentido del gradiente osmótico por las células principales, a través de la acuaporina-2 apical (AQP-2) y las acuaporinas 3 y 4 basolaterales (fig. 63-3).

ben la reabsorción tubular distal de Na^+ a través de los conductos de ENaC sensibles a amilorida, lo que conduce a pérdida urinaria de cloruro de sodio. Los defectos hereditarios en las proteínas de transporte renal también se asocian a la menor reabsorción de cloruro de sodio filtrado o de agua. También, la deficiencia de mineralocorticoides, la resistencia a los mismos o la inhibición de los receptores de mineralocorticoides (MLR) pueden reducir la reabsorción de cloruro de sodio en la porción distal de las nefronas, sensible a aldosterona. Por último, la lesión tubulointersticial, como ocurre en la nefritis intersticial, la lesión tubular aguda o la neuropatía obstructiva pueden reducir la reabsorción tubular distal de cloruro de sodio y agua.

La excreción excesiva de agua libre, es decir, agua y electrolitos, también puede ocasionar hipovolemia. Sin embargo, los efectos en el volumen del líquido extracelular suelen ser menos marcados, dado que dos terceras partes del volumen de agua se pierden del líquido intracelular. En el marco de disminución del AVP circulante o de la resistencia renal a AVP surge excreción renal excesiva de agua (diabetes insípida central y nefrótica, respectivamente).

CAUSAS EXTRARRENALES Éstas incluyen pérdida de líquidos en tubo digestivo, piel y aparato respiratorio. También causan tal problema la acumulación de líquido dentro de compartimientos hísticos específicos (casi siempre el plano intersticial, el peritoneo o tubo digestivo).

Cada día se incorporan al tubo digestivo alrededor de 9 L de líquido, 2 L por ingestión y 7 L por secreción; cerca de 98% de dicho volumen es absorbido, de tal forma que por las heces cada día se pierden sólo 100 a 200 mL de líquido. La hipovolemia también puede provenir de la reabsorción deficiente o la mayor secreción de líquido por el tubo digestivo. Las secreciones de estómago tienen pH bajo (gran concentración de hidrogeniones), en tanto que las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales son alcalinas (concentración alta de bicarbonato), por lo que el vómito y la

diarrea suelen acompañarse de alcalosis y acidosis metabólicas, respectivamente.

La evaporación de agua de la piel y las vías respiratorias (la llamada “pérdida insensible”) constituye el mecanismo principal de pérdida de agua sin solutos, que en los adultos sanos suele ser de 500 a 650 mL/día; dicha pérdida por evaporación aumenta en cuadros febriles o con la exposición prolongada al calor. La hiperventilación también incrementa las pérdidas insensibles por vías respiratorias, sobre todo en sujetos ventilados; otro factor determinante es la humedad del aire inspirado. Además, la intensificación del ejercicio o una temperatura ambiental más alta incrementarán las pérdidas insensibles por medio del sudor, que es hipotónico en relación con el plasma. Por eso, la sudoración profusa sin la sustitución adecuada de agua y cloruro de sodio puede ocasionar hipovolemia e hipertonicidad. También puede surgir hiponatremia hipovolémica si se sustituyen las pérdidas insensibles con un exceso de agua libre sin sustituir de manera adecuada los electrólitos.

La acumulación excesiva de líquido en los espacios intersticial o peritoneal puede causar hipovolemia intravascular. Los incrementos de la permeabilidad vascular o la disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia) alteran las fuerzas de Starling y con ello aumenta excesivamente “el tercer espacio” del ECFV. Esto sucede en el síndrome de septicemia, quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia nutricional y peritonitis. También puede haber hipovolemia por distribución debido a la acumulación de líquido en compartimientos específicos, por ejemplo, en el interior del intestino en la obstrucción gastrointestinal o el íleo. La hipovolemia también surge después de hemorragia extracorporeal o de hemorragia importante que pasa a un espacio expansible, como el plano retroperitoneal.

Valoración diagnóstica Una anamnesis cuidadosa permite identificar la causa de la hipovolemia. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fatiga, debilidad, sed y mareo postural; signos y síntomas más graves son oliguria, cianosis, dolor abdominal y torácico, así como confusión u obnubilación. Los trastornos electrolíticos acompañantes pueden ocasionar otros síntomas, como debilidad muscular en sujetos con hipopotasemia. En la exploración física, la menor turgencia de la piel y la sequedad de las mucosas de la boca, no son los marcadores ideales de la disminución de ECFV en adultos; entre los signos más confiables de hipovolemia están: menor presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); taquicardia ortostática (incremento de ≥ 15 a 20 lpm al ponerse de pie) e hipotensión ortostática (disminución ≥ 10 a 20 mmHg de la presión arterial al ponerse de pie). Pérdidas más importantes de líquido culminan en choque hipovolémico, con hipotensión, taquicardia, y vasoconstricción e hipoperfusión periféricas; los pacientes en estos casos pueden presentar cianosis periférica, frialdad de extremidades, oliguria y alteración del estado mental.

Las pruebas bioquímicas habituales pueden indicar que aumentó el nivel de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y de creatinina, lo que refleja una disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). La creatinina es la medida más confiable de GFR porque los niveles de nitrógeno ureico pueden modificarse si se incrementa la reabsorción tubular (hiperazoemia prerrenal), si aumenta la generación de urea en estados catabólicos, si hay alimentación hipercalórica o hemorragia de tubo digestivo, o si disminuye la generación de urea por el menor ingreso proteínico. En el choque hipovolémico, las pruebas de función hepática y los biomarcadores cardíacos pueden mostrar datos de isquemia en los dos órganos, respectivamente. Las pruebas habituales bioquímicas y de medición de gases en sangre pueden aportar signos de trastornos acidobásicos. Por ejemplo, la pérdida de bicarbonato por diarrea es una causa muy frecuente de acidosis metabólica; también los individuos en choque hipovolémico profundo pueden presentar acidosis láctica e incremento del desequilibrio aniónico.

La respuesta neurohumoral a la hipovolemia estimula el aumento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua. Por tanto, en general la concentración de sodio en orina es < 20 mM en la hipovolemia de causas extrarrenales, y la osmolalidad de la orina es > 450 mosm/kg de peso. La disminución tanto de la GFR, como del suministro de sodio al túbulo distal, puede originar un defecto en la excreción renal de potasio, con aumento de la concentración plasmática de K^+ . Como aspecto notable, los individuos con hipovolemia y alcalosis hipoclorémica causada por vómito, diarrea o diuréticos, de modo típico tienen una concentración de sodio en orina > 20 mM y pH en orina > 7.0 , por el incremento de HCO_3^- filtrado; en tal situación, la concentración de cloruro en orina constituye un indicador más exacto del estado volumétrico, y un nivel < 25 mM sugiere hipovolemia. La concentración de sodio en orina suele ser > 20 mM en personas con causas renales de hipovolemia, como necrosis tubular aguda; en forma

similar, los individuos con diabetes insípida pueden tener orina excesivamente diluida.

TRATAMIENTO HIPOVOLEMIA

Los objetivos terapéuticos en la hipovolemia son restablecer la normovolemia y sustituir las pérdidas constantes de líquido. La hipovolemia leve por lo regular se trata con hidratación oral y reanudación de la dieta normal de mantenimiento. La forma más grave obliga a usar hidratación IV, y la solución se elige de acuerdo con el cuadro fisiopatológico primario. La solución más adecuada de reanimación es la salina isotónica “normal” (NaCl al 0.9%; 154 mM de Na^+) en pacientes normonatremicos o hiponatremicos con hipovolemia profunda; para tal finalidad no son claramente superiores las soluciones coloidales, como la albúmina IV. Los enfermos hipernatremicos deben recibir una solución hipotónica: glucosada al 5% si ha ocurrido sólo pérdida hídrica (como en la diabetes insípida), o salina hipotónica (solución salina normal al 0.5 o 0.25) si han perdido agua y cloruro de sodio. Los individuos con pérdida de bicarbonato y acidosis metabólica, como se observa a menudo en casos de diarrea, deben recibir por vía IV solución de bicarbonato, sea isotónica (150 meq de bicarbonato de sodio [$Na^+HCO_3^-$] en solución glucosada al 5%), o una solución más hipotónica con bicarbonato en solución glucosada o salina diluida. Los pacientes con hemorragia o anemia profunda deben recibir eritrocitos en transfusión, sin incrementar el valor hematocrito > 35 por ciento.

TRASTORNOS DEL SODIO

Los trastornos de la concentración sérica de Na^+ son causados por anomalías en la homeostasis de agua, que ocasionan cambios en la proporción relativa de sodio/agua corporal. El consumo de agua y la AVP circulante constituyen dos efectores fundamentales en el mantenimiento de la osmolalidad sérica; los defectos en uno o en ambos de estos mecanismos de defensa causa la mayor parte de los casos de hipernatremia e hiponatremia. Por el contrario, las anomalías en la homeostasis de sodio por sí mismas harán que surja un déficit o un exceso del contenido de cloruro de sodio de todo el cuerpo, factor determinante de ECFV y de la integridad circulatoria. Como aspecto notable, el estado volumétrico también modula la liberación de arginina vasopresina por parte de la neurohipófisis, de modo que con la hipovolemia aumentan los niveles circulantes de dicha hormona en cada nivel de osmolalidad sérica. De manera semejante, en las causas hipervolémicas de deficiencia de llenado arterial, como insuficiencia cardíaca y cirrosis, la activación neurohumoral acompañante se produce también con incremento de AVP circulante, lo que culmina en retención de agua e hiponatremia. Por tanto, un concepto fundamental en los trastornos del sodio es que la concentración absoluta del sodio plasmático no aporta absolutamente ninguna información sobre el estado volumétrico de un paciente específico, lo que debe tenerse en cuenta en las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

HIPONATREMIA

La hiponatremia, definida como la concentración de sodio plasmático < 135 mM, es un cuadro más frecuente y afecta inclusive a 22% de los sujetos hospitalizados; casi siempre es consecuencia del aumento en el nivel de AVP circulante o de una mayor sensibilidad renal a AVP, en combinación con el ingreso de agua libre, en cualquier cantidad; una excepción notable sería la hiponatremia causada por un ingreso bajo de solutos (véase adelante). El cuadro fisiopatológico primario en casos de respuesta exagerada o “inapropiada” de AVP difiere en personas con hiponatremia, en función de su ECFV. En consecuencia, para el diagnóstico se divide a la hiponatremia en tres grupos, según datos de la anamnesis y el estado volumétrico, p. ej. hipovolémica, euvolémica e hipervolémica (fig. 63-5).

Hiponatremia hipovolémica La hipovolemia causa activación neurohumoral importante, lo cual aumenta los niveles circulantes de arginina vasopresina (AVP). El aumento de AVP circulante permite conservar la presión arterial por intervención de los receptores vasculares y los barorreceptores V_{1A} e incrementa la reabsorción de agua por vía de los receptores renales V_2 ; la activación de estos últimos puede ocasionar hiponatremia cuando aumenta el ingreso de agua libre. Las causas extrarrenales de hiponatremia hipovolémica son pérdida por tubo digestivo (p. ej. vómito, diarrea, drenaje por sonda) y pérdida insensible (hiperhidrosis, quemaduras) del cloruro de sodio y agua, cuando no hay una sustitución adecuada de líquidos orales; en general, la concentración urinaria de Na^+ es < 20 mM. Destaca el hecho de

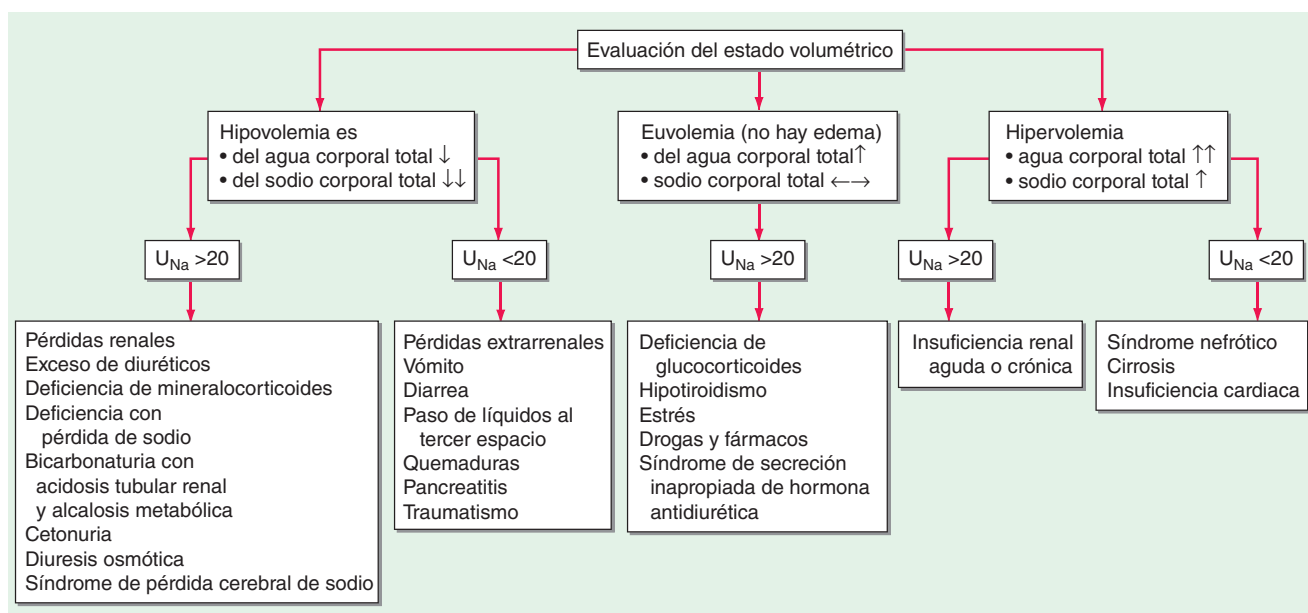


FIGURA 63-5. Valoración diagnóstica de la hiponatremia. (Con autorización de S Kumar, T Berl: Diseases of water metabolism. En Atlas of Diseases of the Kidney, RW Schrier (ed). Philadelphia. Current Medicine, Inc. 1999.)

que a estos pacientes se les puede clasificar en términos clínicos como euvolémicos, y sólo la menor concentración urinaria de Na^+ indica la causa de su hiponatremia. De hecho, la concentración urinaria de $\text{Na}^+ < 20 \text{mM}$, sin haber una causa de hiponatremia hipervolémica, anticipa un aumento rápido de la concentración de Na^+ plasmático en reacción a la administración IV de solución salina normal; esta última induce diuresis hídrica en tal situación, al disminuir prontamente los niveles de AVP circulante.

En las causas renales de hiponatremia hipovolémica hay una pérdida inapropiada de cloruro de sodio en la orina, lo que desemboca en agotamiento volumétrico y un incremento del nivel circulante de AVP; en general, la concentración de Na^+ en orina es $> 20 \text{mM}$ (fig. 63-5). La deficiencia de aldosterona circulante o sus efectos renales pueden causar hiponatremia en la insuficiencia suprarrenal primaria y otras causas de hipoaldosteronismo; la hiperpotasemia y la hiponatremia en un sujeto hipotenso o hipovolémico con concentraciones urinarias de Na^+ altas (mucho más de 20mM) debe sugerir fuertemente este diagnóstico. Las nefropatías natriopénicas pueden ocasionar hiponatremia si disminuye el ingreso de Na^+ por deterioro de la función de túbulo renales; entre las causas habituales están nefropatía por reflujo, nefropatías intersticiales, uropatía posobstructiva, enfermedad quística de médula renal y la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda. Los diuréticos tiazídicos ocasionan hiponatremia por diversos mecanismos, como polidipsia y agotamiento volumétrico inducido por diuréticos. Debe resaltarse que las tiazidas no inhiben el mecanismo de concentración renal, de tal forma que el AVP circulante conserva un efecto completo sobre la retención renal de agua. Por el contrario, los diuréticos con efecto en asa de Henle, que con menor frecuencia se vinculan con hiponatremia, inhiben la absorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*), y así menoscaban el mecanismo de contracorriente y aminoran la capacidad de concentrar orina. La mayor excreción de un soluto osmóticamente activo que no se reabsorbe o que lo hace en poca cantidad puede originar agotamiento volumétrico e hiponatremia; entre sus causas importantes están glucosuria, cetonuria (como en la inanición o en la cetoacidosis diabética o alcohólica) y bicarbonaturia (como en la acidosis tubular renal o alcalosis metabólica, en la que la bicarbonaturia acompañante hace que se pierda Na^+).

Por último, el síndrome de “pérdida cerebral de sal” es una causa rara de hiponatremia hipovolémica que comprende hiponatremia con hipovolemia clínica y natriuresis inapropiada, y que surge en casos de enfermedades intracraneales; cuadros coexistentes comprenden hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico, craneotomía, encefalitis y meningitis. Es crucial diferenciar tal cuadro del síndrome de antidiuresis inapropiada, más común (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*), porque la pérdida de sodio cerebral suele reaccionar a la sustitución energética con cloruro de sodio.

Hiponatremia hipervolémica En estos casos se incrementa el cloruro de sodio corporal total, que se acompaña de un aumento proporcionalmente mayor

del nivel de agua corporal total, lo cual hace que disminuya la concentración plasmática de Na^+ . Igual que ocurre en la hiponatremia hipovolémica, los trastornos causales pueden diferenciarse por el efecto que ejercen en la concentración urinaria de Na^+ , y como característica peculiar la insuficiencia aguda o crónica se acompaña de un incremento en la concentración urinaria de Na^+ (fig. 63-5). El cuadro fisiopatológico de la hiponatremia en trastornos con edema y avidez de sodio [insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cirrosis y síndrome nefrótico] es semejante al observado en la hiponatremia hipovolémica, salvo que disminuyen el llenado arterial y la integridad circulatoria por factores causales específicos, por ejemplo, la disfunción cardíaca en CHF y la vasodilatación periférica en la cirrosis. En general, la concentración urinaria de Na^+ es muy baja, es decir, $< 10 \text{mM}$ incluso después de hidratación con solución salina normal; este estado de avidez por Na^+ puede disimularse por la administración de diuréticos. El grado de hiponatremia constituye un índice indirecto de la activación neurohumoral acompañante y es un indicador pronóstico decisivo en la hiponatremia hipervolémica.

Hiponatremia euvolémica La hiponatremia euvolémica aparece en casos de hipotiroidismo moderado a grave, y se corrige cuando se alcanza el estado eutiroideo. La hiponatremia profunda también puede deberse a insuficiencia suprarrenal secundaria por alguna enfermedad de hipófisis, en tanto que el déficit de aldosterona circulante en la insuficiencia suprarrenal primaria origina hiponatremia hipovolémica, y la deficiencia de glucocorticoides predominante en la insuficiencia suprarrenal secundaria acompaña a la hiponatremia euvolémica. Los glucocorticoides ejercen una reacción de retroalimentación negativa en AVP liberada por la neurohipófisis, de tal forma que la sustitución de hidrocortisona en estos pacientes normalizará rápidamente la respuesta de AVP a la osmolalidad, con lo que disminuye la AVP circulante.

El síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*) es la causa más común de hiponatremia euvolémica (cuadro 63-1). La generación de hiponatremia en SIAD obliga a ingerir agua libre, con consumo persistente en el marco de osmolalidades séricas menores del umbral habitual de la sed; como cabría esperar, el umbral osmótico y las curvas de respuesta osmótica para la sensación de sed se desplazan en sentido descendente en personas con SIAD. Se han identificado cuatro perfiles peculiares de la secreción de AVP en individuos con SIAD, independientemente de la mayor parte de las causas primarias. La secreción errática y no regulada de AVP se observa en $\sim 33\%$ de los pacientes, sin una correlación evidente entre osmolalidad sérica y niveles de AVP circulante. En otros pacientes la secreción de AVP no queda suprimida cuando las osmolalidades séricas disminuyen y surge una curva de respuesta normal a cuadros hiperosmolares; otros sujetos tienen un reajuste del osmostato, con un umbral de osmolalidad menor y un desplazamiento de la curva de respuesta osmótica a la izquierda. Por último, el cuarto subgrupo de pacientes esencialmente no tiene AVP circulante detectable, lo cual sugiere una ganancia de la función en la reabsorción renal de agua o una

CUADRO 63-1 Causas del síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD)

Neoplasias malignas	Trastornos pulmonares	Trastornos del sistema nervioso central	Drogas y fármacos	Otras causas
Carcinoma	Infecciones	Infección	Fármacos que estimulan la liberación de AVP o intensifican su acción	Mecanismo hereditario (mutaciones con ganancia de función en el receptor V ₂ de vasopresina)
Pulmonar	Neumonía bacteriana	Encefalitis		
Microcítica	Neumonía viral	Meningitis		
Mesotelioma	Absceso pulmonar	Absceso cerebral	Cloropropamida	Cuadro idiopático
Orofaringea	Tuberculosis	Fiebre maculada de las Montañas Rocosas	SSRI	Cuadro transitorio
De tubo digestivo	Aspergilosis	Sida	Antidepresores tricíclicos	Ejercicios de resistencia
Estomacal	Asma	Hemorragia y masas	Clofibrato	Anestesia general
Duodenal	Fibrosis quística	Hematoma subdural	Carbamazepina	Náusea
Pancreática	Insuficiencia respiratoria por respiración a presión positiva	Hemorragia subaracnoidea	Vincristina	Dolor
De vías genitourinarias		Apoplejía	Nicotina	Estrés
De uréter		Tumores cerebrales	Narcóticos	
Vesical		Traumatismo craneoencefálico	Antipsicóticos	
Prostática		Hidrocefalia	Ifosfamida	
Endometrial		Trombosis del seno cavernoso	Ciclofosfamida	
Timoma endocrino		Otras	Antiinflamatorios no esteroideos	
Linfomas		Esclerosis múltiple	MDMA (éxtasis)	
Sarcomas		Síndrome de Guillain-Barré	Análogos de AVP	
Sarcoma de Swing		Síndrome de Shy-Drager	Desmopresina	
		Alucinosis alcohólica	Oxitocina	
		Poliporfiria intermitente aguda	Vasopresina	

Abreviaturas: AVP, vasopresina; MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Fuente: Tomado de DH. Ellison, T. Berl: Syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356:2064,2007.

substancia antidiurética circulante diferente de la AVP. En algunos pacientes se han descrito mutaciones de la ganancia de la función de un residuo específico en los receptores V₂ de AVP, lo que ha llevado a la activación constitutiva del receptor en ausencia de AVP y SIAD “nefrógena”.

En sentido estricto, los individuos con SIAD no son eurolémicos, pero tienen una expansión subclínica del volumen por la retención de agua y cloruro de sodio inducida por AVP; los mecanismos de escape de vasopresina invocados por los incrementos sostenidos de AVP sirven para limitar el transporte en el túbulo distal renal, con lo que se conserva un estado de equilibrio moderadamente hipervolémico. La concentración sérica de ácido úrico suele ser baja (<4 mg/100 mL) en sujetos con SIAD, lo que es compatible con la supresión del transporte tubular proximal en el marco de un incremento del transporte de cloruro de sodio y agua en el túbulo distal; por el contrario, los individuos con hiponatremia hipovolémica suelen ser hiperuricémicos, por la activación compartida del transporte de cloruro de sodio y uratos en el túbulo proximal.

Entre las causas frecuentes de SIAD están neumopatías (neumonía, tuberculosis, derrame pleural y otras) y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) (tumores, hemorragia subaracnoidea, meningitis y otras más). El síndrome de antidiuresis inapropiada también se observa con neoplasias malignas, y a menudo con el carcinoma microcítico pulmonar (75% de los casos de SIAD que aparecen en neoplasias malignas); cerca de 10% de los enfermos con dicho tumor tendrá una concentración plasmática de sodio <130 mM al ser atendidos por primera vez por el médico. La SIAD también es una complicación frecuente de algunos fármacos, muy a menudo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Otros medicamentos potencian el efecto renal de AVP sin imponer efectos directos en los niveles de AVP circulatoria (cuadro 63-1).

Consumo bajo de solutos e hiponatremia La hiponatremia surge en ocasiones en personas que ingieren cantidades muy bajas de solutos con los alimentos. De manera clásica, esto se observa en alcohólicos cuyo único nutrimento es la cerveza, de lo se ha derivado la etiqueta diagnóstica de *potomanía por cerveza*; la cerveza tiene muy poca cantidad de proteína y sal y contiene sólo 1 a 2 mM de sodio. El síndrome se ha descrito también en sujetos no alcohólicos con restricción importante de la ingestión de solutos por someterse a dietas con restricción de nutrimentos, como las vegetarianas extremas. En general, el cuadro inicial en sujetos con hiponatremia causada por el ingreso bajo de solutos incluye osmolalidad muy baja en orina, de <100 a 200 mOsm/kg de peso, con una concentración urinaria de Na⁺ de <10 a 20 mM. La anomalía fundamental es la ingestión insuficiente de solutos en los alimentos; la menor excreción urinaria de solutos limita la excreción de agua, al grado que después de una polidipsia

relativamente pequeña surge hiponatremia. No se han señalado niveles de AVP en individuos con potomanía por cerveza, pero se espera que queden suprimidos o puedan suprimirse rápidamente con la hidratación con solución salina; ello concuerda con la corrección franca y rápida de la concentración plasmática de Na⁺ que puede observarse con la hidratación a base de soluciones salinas. La reanudación de la alimentación normal o la hidratación con solución salina corregirán el déficit causal de la excreción urinaria de solutos, de tal forma que los individuos con potomanía por cerveza suelen corregir su concentración plasmática de Na⁺ muy poco después de ser hospitalizados.

Manifestaciones clínicas de la hiponatremia La hiponatremia induce turgescencia celular generalizada, consecuencia del desplazamiento de agua en el sentido del gradiente osmótico, del ECF hipotónico al ICF. Las manifestaciones de la hiponatremia son predominantemente neurológicas, lo que refleja la aparición de edema cerebral dentro del cráneo rígido. La respuesta neurológica inicial a la hiponatremia aguda es un incremento de la presión intersticial, lo que ocasiona derivación de ECF y sus solutos y el paso de ellos del espacio intersticial al líquido cefalorraquídeo, para después llegar a la circulación general; lo anterior se acompaña de la salida de los principales iones intracelulares de las neuronas cerebrales, que son el de Na⁺, de K⁺ y Cl⁻. Aparece encefalopatía hiponatémica aguda cuando estos mecanismos de regulación volumétrica son rebasados por la disminución rápida de la tonicidad, lo cual culmina en edema cerebral agudo. Las primeras manifestaciones son náusea, cefalea y vómito. Sin embargo, pueden surgir complicaciones graves a muy corto plazo, como actividad convulsiva, hernia del tronco del encéfalo, coma y muerte. Una complicación gravísima de la hiponatremia aguda es la insuficiencia respiratoria normocápnica o hiperocápnica; la hipoxemia acompañante puede agravar el daño neurológico. La insuficiencia respiratoria normocápnica en este contexto por lo regular proviene del edema pulmonar neurogénico no cardiógeno con una presión capilar pulmonar normal en cuña.

La hiponatremia sintomática aguda es una urgencia médica que surge en diversas situaciones específicas (cuadro 63-2). Las mujeres, en particular antes de la menopausia, tienen mucho más probabilidades que los varones de padecer encefalopatía y secuelas neurológicas graves. La hiponatremia aguda a menudo tiene un componente iatrogénico, por ejemplo cuando se administran soluciones IV hipotónicas a pacientes posoperados con incremento de la AVP circulante. La hiponatremia relacionada con el ejercicio, un problema clínico importante en los maratones y en otros deportes de resistencia, también se ha relacionado con incremento “no osmótico” de la AVP circulante y consumo excesivo de agua libre. Las drogas recreativas Molly y éxtasis, que contienen el mismo ingrediente activo (MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina), causan una inducción rápida y poten-

CUADRO 63-2 Causas de hiponatremia aguda

Yatrogénica

- Posoperatorias: premenopáusicas
- Soluciones hipotónicas que incrementan el nivel de vasopresina
- Irrigación con glicina: TURP, operaciones en útero
- Preparación para colonoscopia
- Administración reciente de tiazídicos
- Polidipsia
- Ingestión de MDMA (éxtasis, Molly)
- Cuadro inducido por ejercicio
- Multifactorial, como el uso de tiazídicos y la polidipsia

Abreviaturas: MDMA, 3,4-Metilendioxi metanfetamina; TURP, ablación transuretral de la próstata.

te del mecanismo de la sed y de AVP, lo que ocasiona hiponatremia aguda grave.

La hiponatremia crónica persistente hace que salgan de las neuronas cerebrales osmolitos orgánicos (creatina, betaína, glutamato, mioinositol y taurina); dicha respuesta disminuye la osmolalidad intracelular y el gradiente osmótico y favorece la penetración de agua. Esta disminución del nivel de osmolitos intracelulares se completa en gran medida en 48 h, lapso que define clínicamente a la hiponatremia crónica; dicha definición cronológica asume importancia considerable en el tratamiento de la hiponatremia (véase adelante). La respuesta celular a la hiponatremia crónica no protege del todo a los enfermos de la aparición de síntomas que incluyen a veces vómito, náusea, confusión y convulsiones, por lo común cuando la concentración plasmática de sodio es <125 mM. Incluso individuos que en opinión del médico no tienen síntomas, pueden manifestar defectos sutiles en la marcha y cognitivos, que se revierten cuando se corrige la hiponatremia; hay que destacar que la hiponatremia asintomática crónica agrava el peligro de caídas. La hiponatremia crónica también incrementa el riesgo de fracturas óseas, por la disminución neurológica acompañante y por la disminución de la densidad ósea vinculada con la hiponatremia. Por tanto, debe intentarse corregir la concentración plasmática de sodio en pacientes con hiponatremia crónica, incluso en ausencia de síntomas evidentes (véase la sección de tratamiento de la hiponatremia, más adelante).

El tratamiento de la hiponatremia crónica es muy complicado por la asimetría de la respuesta celular a la corrección de la concentración plasmática de Na^+ . De manera específica, se atenúa y retrasa la *reacumulación* de los osmolitos orgánicos en las neuronas cerebrales, a medida que aumenta la osmolalidad después de corregir la hiponatremia, que en ocasiones culmina en la pérdida degenerativa de oligodendrocitos y un síndrome desmielinizante osmótico (ODS, *osmotic demyelination syndrome*). La corrección demasiado rápida de la hiponatremia (>8 a 10 mM en 24 h o 18 mM en 48 h) también se acompaña de pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, con lo cual penetran mediadores inmunitarios que pueden contribuir a la desmielinización. De manera clásica, las lesiones de ODS afectan la protuberancia, estructura en que es particularmente pronunciado el retraso en la reacumulación de osmolitos osmóticos; en términos clínicos, los individuos con mielínolisis pontina central pueden acudir al médico uno o más días después de la corrección excesiva de la hiponatremia, con paraparesias o cuadriparesias, disfagia, disartria, diplopía, un síndrome de “deseferenciación” o con pérdida de la conciencia. En ODS también pueden estar afectadas otras regiones del encéfalo, muy a menudo junto con lesiones de la protuberancia, pero a veces de forma independiente; en orden de frecuencia pueden aparecer las lesiones de la mielínolisis extraprotuberancial en el cerebelo, el cuerpo geniculado lateral, el tálamo, el putamen y la corteza o la subcorteza cerebral. Por eso, el cuadro inicial de ODS varía con la extensión y la localización de la mielínolisis extraprotuberancial con la aparición notificada de ataxia, mutismo, parkinsonismo, distonía y catatonía. El ODS puede ser menor o no aparecer si después de la corrección demasiado rápida se disminuye de nuevo la concentración plasmática de Na^+ (véase la sección de tratamiento de la hiponatremia, en párrafos siguientes). A pesar de ello, incluso con la corrección apropiadamente lenta puede surgir ODS, sobre todo en individuos que tienen otros factores de riesgo más, como alcoholismo, desnutrición, hipopotasemia e hígado trasplantado.

Valoración diagnóstica de la hiponatremia La valoración clínica debe orientarse a la causa primaria, y en este sentido son particularmente decisivos los antecedentes detallados de consumo de fármacos y drogas (cuadro 63-1). En la técnica diagnóstica clásica para esclarecer la hiponatremia es indispensable valorar el estado volumétrico, por medios clínicos cuidadosos (fig. 63-5). El problema suele ser multifactorial, en particular si es grave; en la valoración clínica deben incorporarse *todas* las posibles causas del exceso de AVP circulante, como estado volumétrico, fármacos o drogas, y la presencia de náusea, dolor o ambas manifestaciones. También pueden ser convenientes los estudios radiológicos para valorar si los pacientes tienen una causa pulmonar o neurológica de la hiponatremia. En las radiografías de tórax como método de detección tal vez no se observe un carcinoma microcítico del pulmón; en individuos con riesgo alto de tener dicho tumor, como los que han sido fumadores, habrá que pensar en la tomografía computarizada del tórax.

Las pruebas de laboratorio deben incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar pseudohiponatremia, que se define como la coexistencia de hiponatremia con tonicidad plasmática normal o mayor. Muchos laboratorios clínicos, para medir la concentración plasmática de sodio, someten a prueba muestras diluidas, con electrodos automatizados sensibles a iones, y para corregir la dilución, suponen que el plasma tiene un contenido de 93% de agua; este factor de corrección puede ser inexacto en sujetos con pseudohiponatremia causada por hiperlipidemia o hiperproteinemia extremas, en que los lípidos o proteínas séricas componen un porcentaje mayor del volumen plasmático. La osmolalidad medida también debe convertirse en osmolalidad efectiva (tonicidad), para lo cual se resta la concentración medida de urea (dividida entre 2.8 si se le expresa en mg/100 mL); los sujetos con hiponatremia tienen una osmolalidad efectiva <275 mOsm/kg de peso.

El aumento de BUN y de creatinina en las valoraciones químicas habituales también denotará disfunción renal como causa potencial de la hiponatremia, en tanto que la presencia de hiperpotasemia puede sugerir insuficiencia suprarrenal o hipoadosteronismo. También hay que medir la glucemia; la concentración plasmática de sodio disminuye de 1.6 a 2.4 mM por cada 100 mg/100 mL de incremento de glucosa, y ello se debe a la salida de agua de las células, inducida por la glucosa; dicha hiponatremia “verdadera” se resuelve después de corregir la hiperglucemia. También hay que medir el ácido úrico en suero; los individuos con un mecanismo fisiológico de tipo SIAD típicamente serán hipouricémicos (ácido úrico en suero <4 mg/100 mL), en tanto que los que tienen agotamiento volumétrico a menudo serán hiperuricémicos. En el entorno clínico apropiado habrá que valorar las funciones tiroidea, suprarrenal e hipofisaria; causas importantes de hiponatremia euvolémica son hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria causada por insuficiencia hipofisaria, en tanto que la insuficiencia suprarrenal primaria genera hiponatremia hipovolémica. Se necesita una prueba de estimulación con cosintropina para valorar e identificar la insuficiencia suprarrenal primaria.

En la valoración inicial de la hiponatremia son decisivas las mediciones de los electrolitos y la osmolalidad en orina. La natriuria <20 a 30 mM es compatible con hiponatremia hipovolémica en ausencia clínica de un síndrome hipovolémico con avidez de sodio, como insuficiencia congestiva cardiaca (fig. 63-5). A diferencia de ello, los individuos con SIAD suelen excretar orina con una concentración de sodio >30 mM. Sin embargo, hay traslape notable en las cifras de la concentración urinaria de Na^+ en sujetos con SIAD, e hiponatremia hipovolémica, particularmente en ancianos; la “regla de oro” para el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica es la demostración de que la concentración plasmática de Na^+ se corrige después de hidratación con solución salina normal. Algunos sujetos con hiponatremia que proviene del uso de tiazidas también tienen en un inicio una concentración urinaria de Na^+ mayor de la calculada y otros signos que sugieren SIAD. Es mejor no adelantar el diagnóstico de SIAD en tales pacientes y esperar una a dos semanas después de interrumpir la tiazida. La osmolalidad urinaria <100 mOsm/kg sugiere polidipsia; la osmolalidad urinaria >400 mOsm/kg señala que el exceso de AVP interviene de manera más dominante, en tanto que las cifras intermedias son más congruentes con una fisiopatología multifactorial (p. ej., exceso de AVP con un componente significativo de polidipsia). En general, los sujetos con hiponatremia por un menor ingreso de solutos (potomanía por cerveza) tienen concentraciones urinarias de sodio <20 mM y osmolalidad urinaria de <100 a poco menos de 200 mM. Por último, se necesita medir la concentración de potasio en orina para calcular la proporción de electrolitos orina:plasma, que ayuda a pronosticar la respuesta a la restricción de líquidos (véase la sección sobre tratamiento de la hiponatremia, adelante).

Tres aspectos básicos orientan el tratamiento de la hiponatremia. En primer lugar, la presencia y la gravedad de los síntomas determinan la urgencia para emprender tratamiento y los objetivos del mismo. El cuadro inicial en individuos con hiponatremia aguda (cuadro 63-2) es de síntomas que van de cefalea, náusea o vómito, a convulsiones, hiporreflexia y hernia central del tronco del encéfalo; los individuos con hiponatremia crónica que persiste >48 h tienen menor probabilidad de mostrar síntomas graves. En segundo lugar, las personas con hiponatremia crónica están en riesgo de ODS si se corrige la concentración plasmática de Na⁺ con >8 a 10 mM en las primeras 24 h o >18 mM en las primeras 48 h. En tercer lugar, puede ser totalmente impredecible la respuesta a intervenciones como soluciones salinas hipertónica o isotónica y los antagonistas de vasopresina, de tal forma que es indispensable la medición seriada y frecuente de la concentración plasmática de Na⁺ durante el tratamiento corrector.

Una vez definida la urgencia para corregir la concentración plasmática de Na⁺ y después de emprender el tratamiento apropiado, el médico se centrará en el tratamiento o la eliminación de la causa primaria. Los sujetos con hiponatremia eurolémica causada por SIAD, hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal secundaria reaccionarán al tratamiento eficaz de la causa básica y tendrán un incremento de la concentración plasmática de Na⁺. Sin embargo, no todas las causas de SIAD son reversibles de inmediato y se necesita farmacoterapia para incrementar la concentración plasmática de sodio (véase adelante). La hiponatremia hipovolémica mejorará con la hidratación IV con solución salina isotónica normal, y disminuirá rápidamente la AVP circulante y la diuresis acuosa será abundante; se necesita a veces disminuir la velocidad de corrección si los datos de la anamnesis sugieren que la hiponatremia ha sido crónica, es decir, persistió >48 h (véase adelante). La hiponatremia hipervolémica proveniente de insuficiencia cardiaca congestiva suele responder a tratamiento mejorado de la miocardiopatía primaria, es decir, después de instituir o de intensificar la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Por último, los sujetos con hiponatremia por potomanía de cerveza y consumo bajo de solutos reaccionan con rapidez a la administración IV de solución salina y la reanudación de la alimentación normal. Como aspecto destacable, los pacientes de potomanía por cerveza están expuestos a un riesgo muy alto de ODS por la hipopotasemia, el alcoholismo y la malnutrición acompañantes, así como el gran riesgo de corregir en exceso la concentración plasmática de sodio.

Desde hace mucho la privación de agua ha sido una parte fundamental del tratamiento de la hiponatremia crónica. Sin embargo, los pacientes que excretan poca agua libre sin electrólitos necesitarán restricción intensiva de líquidos; puede ser muy difícil para los pacientes con SIAD tolerar dicha restricción, dado que la sed se estimula de

manera inapropiada. La proporción urinaria/plasmática de electrólitos ($[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] \text{ urinarios} / [\text{Na}^+] \text{ plasmático}$) sirve de indicador rápido de la excreción de agua sin electrólitos (cuadro 63-3); los pacientes con una proporción >1 deben ser sometidos a una restricción más intensiva (<500 ml/día) que aquellos con una proporción ~1, en quienes la restricción debe ser de 500 a 700 mL/día y cuando la relación es <1 la restricción debe ser a <1 L/día. En caso de hipopotasemia, la sustitución de potasio incrementará la concentración plasmática de Na⁺, dado que la concentración plasmática de Na⁺ está en función del sodio intercambiable y el K⁺ intercambiable dividido entre el agua corporal total; un corolario es que la sustitución intensiva de K⁺ se acompaña de la posibilidad de corrección excesiva de la concentración plasmática de Na⁺, incluso en ausencia de solución salina hipertónica. La concentración plasmática de Na⁺ también tiende a responder a incrementos del consumo alimentario de solutos, lo que aumenta la capacidad de excretar agua libre; sin embargo, la urea oral o tabletas de sal para este propósito no suele ser práctica ni bien tolerada.

Cuando fracasa la restricción de líquidos, la sustitución de potasio o el incremento del consumo de solutos, puede recomendarse el tratamiento farmacológico para incrementar la concentración plasmática de Na⁺. Muchos individuos con SIAD mejoran con la combinación de furosemida oral, 20 mg dos veces al día (se necesitan a veces dosis mayores si hay insuficiencia renal) y tabletas de cloruro de sodio orales; la furosemida inhibe el mecanismo renal de contracorriente y disminuye la capacidad de concentración de orina, en tanto que el cloruro de sodio antagoniza la natriuresis que surge con diuréticos. La demeclociclina es un inhibidor potente de las células principales y se utiliza en pacientes cuyos niveles de sodio no aumentan en reacción a la furosemida o las tabletas de cloruro de sodio. Sin embargo, puede ocasionar disminución de la filtración glomerular por la natriuresis excesiva o la toxicidad renal directa; será mejor no usarla en cirróticos en particular, expuestos a un riesgo mayor de nefrotoxicidad por acumulación de fármacos.

Los antagonistas de vasopresina (vaptanos) son muy eficaces para tratar SIAD y la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia cardiaca o por cirrosis, e incrementa con certeza las concentraciones plasmáticas de Na⁺, como consecuencia de sus efectos acuareéticos (intensificación de la depuración de agua libre). Muchos de estos fármacos antagonizan de manera específica el receptor V₂ de vasopresina; en la actualidad, el tolvaptano es el único antagonista de V₂ oral aprobado en Estados Unidos por la FDA. El conivaptano, que es el único preparado IV disponible, es una mezcla de antagonista de V_{1A}/V₂ y conlleva un riesgo bajo de hipotensión por inhibición del receptor de V_{1A}. La administración de vaptanos se debe comenzar dentro de hospitales, con liberalización de la restricción hídrica (>2 L al día) y vigilancia cercana de la concentración plasmática de Na⁺. Se ha aprobado el uso de estos fármacos para tratar todos los trastornos, salvo la hiponatremia hipovolémica y la hiponatremia aguda, pero no están del todo claras sus indicaciones clínicas. El tolvaptano oral quizá sea más adecuado para tratar SIAD significativa y persistente (p. ej., en el carcinoma de células pequeñas de pulmones) que no ha mejorado con la restricción de agua y la furosemida o las tabletas de cloruro de sodio orales. Con el tratamiento prolongado con tolvaptano se han notificado anomalías en las pruebas de función hepática; por tanto, el uso de este fármaco debe restringirse a <1 a 2 meses.

El tratamiento de la hiponatremia sintomática aguda debe consistir en solución salina hipertónica al 3% (513 mM) para incrementar de manera aguda la concentración plasmática de Na⁺ en 1 a 2 mM/h hasta un total de 4 a 6 mM; este incremento leve suele ser suficiente para aliviar los síntomas agudos graves, después de lo cual es apropiada la hiponatremia crónica de acuerdo con las guías (véase más adelante). Se han formulado varias ecuaciones que calculan la velocidad de administración de solución salina hipertónica, con concentración de Na⁺-Cl⁻ de 513 mM. El método tradicional consiste en calcular el déficit de Na⁺, en donde el déficit de Na⁺ = 0.6 × peso corporal × (concentración plasmática ideal de Na⁺ - concentración plasmática inicial de Na⁺), seguida del cálculo de la velocidad de administración. Sin importar el método utilizado para determinar la velocidad de administración, el incremento de la concentración plasmática de Na⁺ puede ser muy impredecible durante el tratamiento con solución salina hipertónica, por los cambios rápidos en la fisiología subyacente; la concentración plasmática de Na⁺ debe vigilarse cada 2 a 4 h durante el tratamiento, con cambios apropiados con base en la velocidad de cambio observada. La administración de oxígeno complementario y apoyo respiratorio también es fundamental en la hiponatremia aguda, en caso de que el pa-

CUADRO 63-3 Tratamiento de la hiponatremia

Déficit de agua

1. Cuantificar el agua corporal total (TBW); 50% del peso corporal en mujeres y 60% en varones
2. Calcular el déficit de agua libre: $\{([\text{Na}^+] - 140) / 140\} \times \text{TBW}$
3. Administración del déficit en 48 a 72 h, sin disminución de las concentraciones plasmáticas de Na⁺ en >10 mM/24 h

Pérdidas hídricas constantes

4. Calcular la eliminación de agua sin electrólitos, C_eH₂O:

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

en que V es el volumen de orina, U_{Na} es el Na⁺ en orina; U_K es potasio en orina y P_{Na} es el sodio en plasma

Pérdidas insensibles

5. ~10 mL/kg al día; la pérdida es menor si el sujeto está ventilado, y mayor si tiene fiebre

Total

6. Agregar los componentes para conocer el déficit de agua y la pérdida constante de agua: corregir el déficit de agua en un lapso de 48 a 72 h y sustituir diariamente la pérdida hídrica. Intentar que la corrección del sodio plasmático no exceda de >10 mM/día

ciente desarrolle edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. Los diuréticos IV de asa ayudarán en el tratamiento del edema agudo pulmonar e incrementarán la excreción de agua libre porque interfieren con el sistema de contracorriente renal. No se han aprobado los antagonistas AVP en el tratamiento de la hiponatremia aguda.

La velocidad de corrección debe ser comparativamente lenta en la hiponatremia crónica (<8 a 10 mM en las primeras 24 h y <18 mM en las primeras 48 h) con el fin de evitar ODS; cifras más bajas son apropiadas en pacientes con riesgo particular de ODS, como individuos alcohólicos o pacientes con hipopotasemia. La corrección excesiva de la concentración plasmática de Na⁺ puede ocurrir cuando se normalizan con rapidez las concentraciones de AVP, por ejemplo después del tratamiento de pacientes con hiponatremia hipovolémica crónica con solución salina IV o después del tratamiento de sustitución con glucocorticoides en personas con hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria. Cerca de 10% de los pacientes tratados con vaptanos presentará corrección excesiva; el riesgo se incrementa si el consumo de agua no se liberaliza. En el caso de que las concentraciones plasmáticas de Na⁺ se corrijan en exceso después del tratamiento, ya sea con solución salina hipertónica, solución salina isotónica o un vaptano, la hiponatremia puede volver a inducirse con seguridad o estabilizarse con la administración de acetato de desmopresina (DDAVP), un *agonista* de AVP o la administración de agua libre, típicamente dextrosa al 5% en agua, vía IV; el objetivo es prevenir o corregir ODS. El tratamiento de pacientes con hiponatremia grave puede iniciarse con la administración cada 12 h de AVP para mantener constante la radiactividad de AVP, combinado con la administración de solución salina hipertónica para corregir con lentitud la concentración sérica de Na⁺ en una forma más controlada, con lo que se reduce el riesgo de corrección excesiva.

HIPERNATREMIA

Etiología La hipernatremia es el aumento de la concentración plasmática de sodio >145 mM. Es mucho menos frecuente que la hiponatremia, pero conlleva tasas de mortalidad incluso de 40 a 60%, que depende principalmente de la gravedad de los cuadros patológicos primarios acompañantes. La hipernatremia suele ser consecuencia de la combinación de déficit de agua y de electrolitos, con pérdidas de H₂O mucho mayores que las de Na⁺. Con menor frecuencia, la ingestión o la administración yátrógena de sodio en exceso puede ser la causa; por ejemplo, después de administración IV excesiva de soluciones de cloruro de sodio hipertónica o de bicarbonato de sodio (fig. 63-6).

Los ancianos en quienes disminuye la sed o tienen un menor acceso a líquidos presentan el máximo riesgo de hipernatremia. Los individuos con

hipernatremia rara vez tienen un defecto central en la función hipotalámica de osmorreceptores, con una mezcla de disminución de la sed y de la secreción de AVP. Las causas de esta diabetes insípida adípica incluyen un tumor primario o metástasis, oclusión o ligadura de la arteria comunicante anterior, traumatismo, hidrocefalia e inflamación.

La hipernatremia puede surgir después de la pérdida renal o extrarrenal de agua. En casos de fiebre, ejercicio, exposición al calor, quemaduras graves o ventilación mecánica, pueden intensificarse las pérdidas insensibles de agua. La diarrea es el trastorno digestivo más común en la hipernatremia. La diarrea osmótica y la gastroenteritis viral por lo general producen evacuaciones con concentraciones de sodio y potasio <100 mM, lo que ocasiona pérdidas de agua e hipernatremia; por el contrario, la diarrea secretora suele producir heces isotónicas y, por tanto, puede haber hipovolemia con o sin hiponatremia hipovolémica.

Entre las causas frecuentes de pérdida renal de agua están la diuresis osmótica, que es consecuencia de hiperglucemia, el exceso de urea, la diuresis después de obstrucción y el manitol. Estos trastornos tienen como elemento común un incremento en la excreción urinaria de solutos y de la osmolalidad urinaria (consúltese “Valoración diagnóstica”, después en este capítulo). La hipernatremia por diuresis de agua aparece en la diabetes insípida (DI) central o nefrótica.

La diabetes insípida nefrótica (NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*) se caracteriza por la resistencia renal a la acción de AVP, que puede ser parcial o completa (consultar “Valoración diagnóstica” después). Entre las causas genéticas están mutaciones con pérdida de la función en el receptor V₂ ligado al X; mutaciones en el conducto hídrico de acuaporina-2 que reacciona a AVP que causa NDI recesiva o dominante autosómica, en tanto que la deficiencia recesiva del conducto de acuaporina-1 origina más bien un defecto pequeño en la concentración (fig. 63-2). La hipercalcemia también puede originar poliuria y NDI; el calcio envía señales directas por el receptor que lo capta, de disminuir el transporte de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ en la rama ascendente del asa de Henle y el transporte de agua en las células principales, todo lo cual disminuye la capacidad de concentración renal en la hipercalcemia. Otra causa adquirida frecuente de NDI es la hipopotasemia, que inhibe la respuesta renal a AVP y disminuye la expresión de acuaporina-2. Algunos fármacos pueden ocasionar NDI adquirida, en particular litio, ifosfamida y algunos antivirales. El litio causa la diabetes insípida nefrótica por mecanismos diversos, como la inhibición directa de la sintasa cinasa 3 renal de glucógeno (GSK3, *glycogen synthase kinase 3*), que según algunos expertos es el blanco farmacológico en que actúa el litio en la enfermedad bipolar; se necesita GSK3 para la respuesta de las células principales a AVP. Es indispensable la entrada de litio por el conducto de sodio sensible a amilorida (ENaC) (fig. 63-4) para el efecto de tal fármaco en las células principales; de esa manera, la combinación de litio y amilorida puede aplacar NDI que surge con litio. Sin embargo, el litio origina cicatrices tubulointersticiales y nefropatía, ambas crónicas después de tratamiento prolongado, de modo que algunos pacientes muestran NDI persistente mucho después de haber interrumpido el consumo del fármaco con poco beneficio terapéutico con la amilorida.

Por último, la diabetes insípida gestacional es una complicación rara del embarazo a término, en el que la mayor actividad de la proteasa placentaria circulante con actividad de vasopresinasa permite que disminuya en la circulación AVP y haya poliuria, a menudo acompañados de hipernatremia. DDAVP es un tratamiento eficaz del síndrome anterior, por la resistencia a la enzima vasopresinasa.

Manifestaciones clínicas La hipernatremia aumenta la osmolalidad del ECF, que genera un gradiente osmótico entre ECF e ICF, salida de agua intracelular y contracción de las células. Como ocurre en la hiponatremia, las manifestaciones de la hipernatremia son predominantemente neurológicas. La más común es la alteración del estado mental, que va de confusión leve y letargo a coma profundo. La contracción repentina de las neuronas cerebrales en la hipernatremia aguda puede hacer que surjan hemorragias en parénquima o plano subaracnoideo o hematomas subdurales; sin embargo, estas complicaciones vasculares se observan más bien en niños y recién nacidos. El daño osmótico a las membranas musculares también origina rabdomiólisis hipernatémica. Las neuronas cerebrales se adaptan a un incremento constante en la osmolalidad de ECF (>48 h) al activar los transportadores de membrana que median la entrada y la acumulación de osmolitos orgánicos dentro de la célula (creatina, betaína, glutamato, mioinositol y taurina); todo lo anterior ocasiona un incremento del agua de ICF y normalización del volumen del parénquima cerebral. En consecuencia, las personas con hipernatremia crónica tienen menor posibilidad de mostrar deterioro neurológico grave. Sin embargo, la respuesta celular a la hipernatremia crónica predispone a los pacientes a edema cerebral y con-

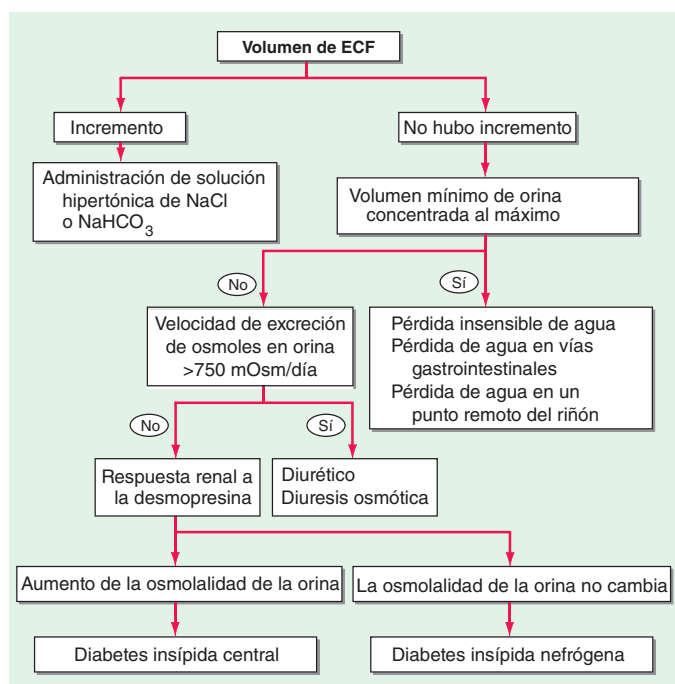


FIGURA 63-6. Valoración diagnóstica de la hipernatremia. ECF, líquido extracelular.

vulsiones durante la hidratación francamente rápida (corrección excesiva de la concentración plasmática de sodio >10 mM/día).

Valoración diagnóstica La anamnesis debe orientarse a identificar la presencia o ausencia de sed, poliuria o una causa extrarrenal de pérdida de agua, como diarrea. La exploración física debe comprender un examen neurológico detallado y la valoración del ECFV; las personas con déficit particularmente grande de agua u otro déficit combinado de electrolitos y agua pueden mostrar hipovolemia con disminución de JVP y ortostatismo. La corroboración exacta del ingreso diario de agua y la diuresis diaria también es de suma importancia para el diagnóstico y el tratamiento de la hipernatremia.

La investigación de laboratorio debe comprender la medición de la osmolalidad de suero y orina, además de los electrolitos en orina. La respuesta apropiada a la hipernatremia y a la osmolalidad sérica >295 mOsm/kg es el incremento en la AVP circulante y excreción de bajos volúmenes de orina con concentración máxima (<500 mL/día), es decir, orina con osmolalidad >800 mOsm/kg; si éste fuera el caso, entonces la fuente extrarrenal de pérdida de agua es la principal causa de hipernatremia. Muchos pacientes con hipernatremia tienen poliuria; la causa puede ser diuresis osmótica con excreción excesiva de cloruro de sodio, glucosa, urea o combinaciones de éstos, por lo que la excreción de solutos al día será >750 a $1\,000$ mOsm/día (>15 mOsm/K de agua corporal por día) (fig. 63-6). Con mayor frecuencia, los individuos con hipernatremia y poliuria mostrarán predominantemente diuresis hídrica con expulsión excesiva de orina hipotónica, diluida.

Para diferenciar correctamente entre causas nefrógenas y centrales de la diabetes insípida, es necesario medir la respuesta de la osmolalidad urinaria a DDAVP, en combinación con la medición de AVP circulante en el marco de la hipertonicidad. Por definición, los individuos con hipernatremia basal muestran hipertonicidad, con un estímulo adecuado para la producción de AVP por parte de la neurohipófisis. Por eso, a diferencia de los enfermos poliúricos con una concentración plasmática de Na^+ y osmolalidad basal normal o menor, no se necesita en la hipernatremia una prueba de privación de agua (cap. 61) y tal estudio está absolutamente contraindicado en esa situación, dado el peligro de empeorar la hipernatremia. Los individuos con diabetes insípida nefrógena no mejorarán con DDAVP, y su osmolalidad urinaria incrementará $<50\%$ o <150 mOsm/kg respecto de la cifra basal, en combinación con nivel de AVP normal o circulante alto; los individuos con DI central mejorarán con DDAVP, con una respuesta de disminución de AVP circulante. Algunos pacientes responden en forma parcial a DDAVP, con un incremento $>50\%$ de la osmolalidad en orina que, a pesar de todo, no alcanza los 800 mOsm/kg; el nivel de AVP circulante permitirá identificar la causa principal, es decir, diabetes insípida nefrógena o central. En las embarazadas, la sangre para medir AVP debe colocarse en tubos que contengan el inhibidor de proteasa 1,10-fenantrolina, para evitar la degradación *in vitro* de AVP por parte de la vasopresinasa placentaria.

En individuos con hipernatremia por pérdida renal de agua es crucial cuantificar las pérdidas diarias *constantes* con el uso de la depuración calculada de agua sin electrolitos, además del cálculo del déficit de agua basal (las fórmulas importantes se exponen en el cuadro 63-3); ello obliga a medir diariamente los electrolitos en orina, en combinación con la cuantificación exacta del volumen diario de orina.

TRATAMIENTO HIPERNATREMIA

El médico debe eliminar o corregir la causa principal de la hipernatremia, se trate de drogas o fármacos, hiperglucemia, hipercalcemia, hipopotasemia o diarrea. Los procedimientos para la corrección se señalan en el cuadro 63-3. Es importante corregir la hipernatremia en forma lenta para no provocar edema cerebral; en general, se sustituye el déficit calculado de agua libre en un lapso de 48 h. Hay que resaltar que la corrección de la concentración plasmática de Na^+ no debe exceder de 10 mM/día, por lo cual se necesita el transcurso de más de 48 h en sujetos con hipernatremia intensa (>160 mM). La excepción podrían ser los pacientes con hipernatremia aguda (<48 h) por carga de Na^+ , en que es posible corregirla rápidamente y sin riesgos a una velocidad de 1 mM/h. Lo ideal es administrar el agua por la boca o por sonda nasogástrica, como la forma más directa de aportarla en su forma libre, es decir, sin electrolitos. Los pacientes pueden recibir soluciones IV con agua libre, que contengan glucosa, como la solución glucosada al 5% (D_5W); deben vigilarse las concentraciones sanguíneas de glucosa en caso de hiperglucemia. Con base en los datos de la anamnesis, la presión arterial o el estado volumétrico clínico, puede ser una medida adecuada

usar soluciones salinas hipotónicas en un inicio (solución salina normal al 0.25 o 0.50); la solución salina normal por lo común es inadecuada, salvo que haya hipernatremia muy grave, situación en la cual la solución salina normal es proporcionalmente más hipotónica en relación con el plasma, o hipotensión neta. Se necesita calcular la eliminación de agua sin electrolitos por la orina (cuadro 63-3) todos los días, y la pérdida constante de agua libre en individuos con DI nefrógena o central, que también habrá que reponer día a día.

En casos específicos es factible a veces emprender más tratamientos. Los individuos con DI central deben mejorar con la administración de DDAVP por vías IV, nasal u oral. Las personas con NDI por litio pueden aminorar su poliuria, si reciben amilorida (2.5 a 10 mg/día) que frena la penetración de dicho mineral en las células principales del riñón, al inhibir los conductos de sodio epiteliales (ENaC, *epithelial Na⁺ channels*) (véase antes); sin embargo, en la práctica, muchos enfermos de DI por litio pueden compensar su poliuria con sólo incrementar su consumo diario de agua. Las tiazidas pueden disminuir la poliuria por NDI, de un modo notorio, al inducir hipovolemia e incrementar la reabsorción de agua en el túbulo proximal. En ocasiones, se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) para el tratamiento de la poliuria relacionada con NDI, con lo que se reduce el efecto negativo de las prostaglandinas intrarrenales en los mecanismos de concentración urinaria; sin embargo, esto se acompaña del riesgo de toxicidad renal o gástrica relacionadas con los NSAID. Además, hay que destacar que las tiazidas, la amilorida y NSAID son adecuados sólo para el tratamiento *a largo plazo* de la poliuria por NDI y que *no* son útiles en el tratamiento "agudo" o inmediato de la hipernatremia acompañante, en la cual el objetivo es sustituir los déficits de agua libre y la pérdida constante de ella.

TRASTORNOS DE POTASIO

Los mecanismos homeostáticos conservan la concentración plasmática de K^+ entre 3.5 y 5.0 mM a pesar de las variaciones importantes en la ingestión de K^+ en los alimentos. En el sujeto sano y en estado de equilibrio, se excreta todo el K^+ ingerido diariamente, en promedio 90% por la orina y 10% en las heces; por ello, el riñón interviene de modo predominante en la homeostasis del K^+ . Sin embargo, $>98\%$ del K^+ corporal total está dentro de las células, principalmente en los músculos; en la regulación de la concentración plasmática de K^+ es fundamental el amortiguamiento del K^+ extracelular por esta gran reserva intracelular. Según lo expuesto, los cambios en el intercambio y la distribución del K^+ dentro y fuera de las células puede ocasionar hipopotasemia o hiperpotasemia pronunciadas. La consecuencia es que la necrosis masiva con la liberación concomitante de K^+ hístico origina hiperpotasemia intensa, particularmente en el marco de la lesión renal aguda y una menor excreción de dicho K^+ .

Los cambios en el contenido corporal total de K^+ son mediados más bien por los riñones que *reabsorben* el K^+ filtrado en estados de hipopotasemia y deficiencia de potasio y que *secretan* K^+ en estados hiperpotasémicos por sustitución de potasio. Aunque se transporta K^+ por toda la nefrona, es en las células principales del segmento conector (CNT) y en el CD cortical donde desempeña la función principal de excreción renal de K^+ , mientras que las células alfa intercaladas del CD medular externo funcionan en la reabsorción tubular renal de K^+ filtrado en estados de deficiencia de K^+ . En las células principales, el Na^+ apical entra por ENaC sensibles a amilorida, que generan una diferencia de potencial negativa en el interior, lo que estimula la salida pasiva de K^+ por los conductos apicales de K^+ (fig. 63-4). Los dos principales conductos de K^+ median la secreción tubular distal de K^+ : el conducto secretor de K^+ , ROMK (conducto de K^+ de la corteza medular externa, también conocido como Kir1.1 o KcnJ1) y los conductos de K^+ grandes (BK), sensibles al flujo o conductos maxi-K de K^+ . Se piensa que el ROMK media la mayor parte de la secreción de K^+ constitutiva, en tanto que los incrementos en la velocidad de flujo distal o la ausencia genética de ROMK activan la secreción de K^+ por el canal BK.

Para conocer la interpretación de los trastornos de K^+ en la cabecera del enfermo, se necesita apreciar la relación entre la penetración de sodio que depende de ENaC y la secreción distal de potasio (fig. 63-4). Por ejemplo, la disminución del suministro de Na^+ a la porción distal, como ocurre en estados prerrenales hipovolémicos, tiende a aminorar la capacidad de excretar K^+ , lo cual culmina en hiperpotasemia; a diferencia de ello, el *incremento* en el suministro distal de Na^+ y en la velocidad de flujo distal, como se observa después de administrar tiazídicos y diuréticos con acción de asa de Henle, pueden incrementar la secreción de K^+ y ocasionar hipopotasemia. La hiperpotasemia también es una consecuencia predecible de fármacos que inhiben de manera directa ENaC, a causa de la participación de

CUADRO 63-4 Causas de hipopotasemia

- I. Menor consumo
 - A. Inanición
 - B. Ingestión de arcilla o yeso
- II. Redistribución en el interior de las células
 - A. Acidobásica
 1. Alcalosis metabólica
 - B. Hormonal
 1. Insulina
 2. Mayor actividad simpática adrenérgica β_2 ; estado ulterior a infarto del miocardio, traumatismo craneoencefálico
 3. Agonistas adrenérgicos β_2 ; broncodilatadores, tocolíticos
 4. Antagonistas adrenérgicos α
 5. Parálisis periódica tirotoxicótica
 6. Estimulación de ATPasa de Na^+ y K^+ en puntos ulteriores: teofilina y cafeína
 - C. Estado anabólico
 1. Administración de vitamina B_{12} o ácido fólico (síntesis de eritrocitos)
 2. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (síntesis de leucocitos)
 3. Nutrición parenteral total
 - D. Otras
 1. Pseudohipopotasemia
 2. Hipotermia
 3. Parálisis periódica hipopotasémica familiar
 4. Toxicidad por bario: inhibición sistémica de los conductos, con fuga de potasio
- III. Incremento de las pérdidas
 - A. Extrarrenales
 1. Pérdidas gastrointestinales (diarrea)
 2. Pérdidas integumentarias (sudor)
 - B. Renales
 1. Incremento del flujo distal y del suministro de Na^+ a zonas distales: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatía con pérdida de Na^+
 2. Mayor secreción de potasio
 - a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario (adenoma productor de aldosterona, hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral, hiperaldosteronismo idiopático por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal), hiperaldosteronismo genético (hiperaldoesteronismo familiar tipos I/II/III, hiperplasia suprarrenal congénita), hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de la arteria renal, hipovolemia), síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
 - b. Exceso evidente de mineralocorticoides: deficiencia genética de 11β -deshidrogenasa-2 (síndrome de exceso evidente de mineralocorticoides); inhibición de 11β -deshidrogenasa-2 (ácidos glicirretínico y glicirrizínico y en ocasiones carbenoxolona; regaliz, productos alimenticios, fármacos); síndrome de Liddle [activación genética de conductos de sodio epiteliales]
 - c. Llegada distal de aniones que no se reabsorben: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética, abuso de tolueno (inhalación de pegamentos), derivados de penicilina (penicilina, nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina)
 3. Deficiencia de magnesio

este conducto de sodio para generar una diferencia de potencial que es negativa para el interior del túbulo. A su vez, la aldosterona ejerce una gran influencia en la excreción de K^+ , con incremento de la actividad de los conductos de ENaC y con ello amplificación de la fuerza impulsora para la secreción de K^+ por la membrana luminal de las células principales. Por lo expuesto, las anomalías en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona pueden ocasionar hipopotasemia e hiperpotasemia. No obstante, hay que destacar que el exceso de K^+ y la restricción de K^+ tienen efectos antagónicos e independientes de la aldosterona en la densidad y la actividad en los conductos apicales de K^+ en la porción distal de la nefrona; es decir, factores distintos de la aldosterona modulan la capacidad renal de secretar K^+ . Además, la restricción de K^+ y la hipopotasemia activan la *reabsorción* distal de K^+ filtrado, independiente de aldosterona, con lo cual se activa la actividad de ATPasa de H^+/K^+ en las células intercalares dentro de la zona externa medular de CD. Los cambios en la concentración plasmática de K^+ que reflejan posiblemente tal mecanismo fisiológico, están siempre presentes en trastornos que se acompañan de cambios en la actividad de aldosterona.

HIPOPOTASEMIA

Es la concentración de K^+ plasmático $<3.5 \text{ mM}$; aparece incluso en 20% de sujetos hospitalizados. Tal deficiencia se vincula con un incremento de las tasas de mortalidad intrahospitalaria de 10 tantos, por los efectos adversos que tiene dicho trastorno en el ritmo cardiaco, la presión arterial y la morbilidad cardiovascular. En términos mecanicistas, la hipopotasemia puede ser causada por redistribución de K^+ entre los tejidos y ECF o por pérdida de K^+ de tipo renal y extrarrenal (cuadro 63-4). La hipomagnesemia sistémica también origina hipopotasemia resistente al tratamiento, a causa de una combinación de la menor captación de K^+ por las células y la secreción renal excesiva. En ocasiones la hipopotasemia espúrea o pseudohipopotasemia, es consecuencia de la captación celular *in vitro* del potasio después de punción venosa, por ejemplo, por la leucocitosis profunda en la leucemia aguda.

Redistribución e hipopotasemia La insulina, la actividad β_2 -adrenérgica, la hormona tiroidea y la alcalosis estimulan la captación celular de K^+ , mediada por la ATPasa de Na^+ y K^+ , lo que conduce a hipopotasemia. La inhibición de la *salida* pasiva de K^+ también ocasiona hipopotasemia, aunque en contadas ocasiones; lo anterior suele suceder en caso de inhibición sistémica de los conductos del potasio por iones tóxicos de bario. La insulina exógena causa hipopotasemia iatrogénica, en particular durante la corrección de estados con deficiencia de K^+ como la cetoacidosis diabética. También, la estimulación de la insulina *endógena* desencadena hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia o las dos últimas juntas, en enfermos malnutridos a quienes se administra una carga de carbohidratos. Las alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático endógeno originan a veces hipopotasemia en diversas situaciones, como abstinencia de alcohol, hipertiroidismo, infarto agudo del miocardio y traumatismos craneoencefálicos graves. Los agonistas β_2 , que incluyen los broncodilatadores y los tocolíticos (ritodrina), son activadores potentes de la captación celular de K^+ ; pueden ocasionar hipopotasemia inesperada simpaticomiméticos “escondidos” como la pseudoefedrina y la efedrina en jarabes contra la tos o fármacos para adelgazar. Por último, la activación de las señales dependientes de AMP cíclico por parte de la xantina, etapas siguientes a la del receptor β_2 , pueden ocasionar hipopotasemia, por lo común en casos de sobredosis (teofilina) o ingestión excesiva de algunas sustancias (como la cafeína de la alimentación).

La hipopotasemia por redistribución también surge en el marco del hipertiroidismo, y se producen ataques periódicos de parálisis hipopotasémica (parálisis tirotóxica periódica [TPP, *thyrotoxic periodic paralysis*]). En la parálisis hipopotasémica periódica de tipo *familiar* se producen episodios similares de debilidad por hipopotasemia en ausencia de anomalías tiroideas, situación causada en general por mutaciones de sentido alterado de los dominios del sensor de voltaje dentro de la subunidad α_1 de los conductos del calcio de tipo L o del conducto de sodio de músculo estriado; estas mutaciones generan una corriente anormal por el poro regulador activada por la hiperpolarización. TPP surge más a menudo en personas de origen asiático o hispano y esta predisposición compartida ha sido vinculada a la variación genética en Kir2.6, un conducto de K^+ que reacciona a hormona tiroidea y que es mioespecífico. Los pacientes con TPP típicamente se presentan con debilidad de las extremidades y de los cinturones pélvico y escapular, con episodios de parálisis que ocurren más a menudo entre la 1 y 6 de la mañana. No se presentan de manera invariable signos y síntomas de hipertiroidismo. La hipopotasemia suele ser grave y casi de manera invariable se acompaña de hipofosfatemia e hipomagnesemia.

La hipopotasemia en TPP se atribuye a activación directa e indirecta de la Na^+/K^+ -ATPasa, lo que aumenta la captación de K^+ por los tejidos musculares y de otros tipos. El incremento de la actividad adrenérgica β desempeña una función importante con dosis altas de propranolol (3 mg/kg), lo que causa reversión rápida de la hipopotasemia, hipofosfatemia y parálisis relacionadas.

Pérdida extrarrenal de potasio. La pérdida de K^+ en el sudor suele ser baja, excepto en condiciones físicas extremas. Las pérdidas gástricas directas de K^+ por vómito o aspiración nasogástrica suelen ser mínimas; sin embargo, la alcalosis hipoclorémica secundaria puede ocasionar pérdida persistente de K^+ por hiperaldosteronismo secundario y pérdida de bicarbonato por la orina; es decir, pérdida *renal* de K^+ . La diarrea es una causa importante de hipopotasemia a nivel global, dada la prevalencia mundial de enfermedades diarréicas infecciosas. Las enfermedades gastrointestinales no infecciosas, como celiaquía, ileostomía, adenoma veloso, enfermedad intestinal inflamatoria, pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie), vipomas o abuso crónico de lactantes, también pueden causar hipopotasemia significativa; la secreción intestinal exagerada de K^+ por regulación ascendente de los conductos colónicos de BK se ha implicado de manera directa en la fisiopatología de la hipopotasemia en muchos otros trastornos.

Pérdida renal de potasio Los fármacos pueden incrementar la excreción renal de K^+ por diferentes mecanismos. Los diuréticos son una causa particularmente común, debido al incremento del suministro tubular distal de Na^+ y de la tasa de flujo tubular distal, además del hiperaldosteronismo secundario. Los diuréticos tiazídicos tienen un mayor efecto en las concentraciones plasmáticas de K^+ que los diuréticos de asa, pese al menor efecto natriurético. El efecto diurético de las tiazidas se debe en gran medida a la inhibición del cotransportador de Na^+-Cl^- , NCC, en las células DCT. Esto ocasiona un incremento directo del suministro de Na^+ luminal a las células principales inmediatamente distales en el CNT y en las CD corticales, lo que incrementa la entrada de Na^+ por ENaC, con lo que se incrementa la diferencia de potencial negativo en el interior y se amplifica la secreción de K^+ . La mayor propensión de las tiazidas a causar hipopotasemia puede ser consecuencia de la hipocalciuria que causan, en comparación con la *hipercalcemia* que aparece con los diuréticos con acción en el asa de Henle; los mayores niveles del calcio luminal corriente abajo en respuesta a los diuréticos con acción en el asa de Henle inhibirán los conductos de Na^+ epiteliales en las células principales y con ello aminorarán la diferencia de potencial que es negativa en el interior del túbulo y disminuirán la excreción distal de K^+ . Las dosis altas de antibióticos derivados de la penicilina (nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina) intensificarán la excreción obligatoria de K^+ , al actuar como aniones no reabsorbibles en la nefrona distal. Por último, algunas toxinas que actúan en los túbulos renales pueden originar pérdida renal de K^+ y magnesio, lo cual causará hipopotasemia e hipomagnesemia; entre tales fármacos están los aminoglucósidos, la anfotericina, el foscarnet, el cisplatino y la ifosfamida (véase también “Deficiencia de magnesio e hipopotasemia” después).

La aldosterona activa el conducto de ENaC en las células principales, por medio de múltiples mecanismos sinérgicos y con ello se intensifica la fuerza impulsora para la excreción de K^+ . En consecuencia, los incrementos en la bioactividad de aldosterona o las ganancias en la función de las vías de señales que dependen de aldosterona se acompañan de hipopotasemia. Los incrementos de la aldosterona circulante (hiperaldoesteronismo) pueden ser primarios o secundarios. Los mayores niveles de renina circulante en las formas secundarias del hiperaldosteronismo por lo común hacen que aumente la angiotensina II (AT-II) y, por consiguiente, la aldosterona; es posible que la causa más común sea la estenosis de la arteria renal (cuadro 63-4). El hiperaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido. La hipertensión y la hipopotasemia por incrementos en los niveles circulantes de 11-desoxicorticosterona aparecen en individuos con hiperplasia suprarrenal congénita causada por defectos en la 11 β -hidroxilasa o 17 α -hidroxilasa esteroide; la deficiencia de la primera se acompaña de virilización y otros signos de exceso de andrógenos, en tanto que el menor nivel de esteroides sexuales en la deficiencia de 17 α -hidroxilasa origina hipogonadismo.

La principal forma de hiperaldosteronismo genético primario *aislado* es el hiperaldosteronismo familiar tipo I (FH-I, también conocido como hiperaldosteronismo que responde a glucocorticoides [GRA]) y los hiperaldosteronismos familiares tipos II y III (FH-II y FH-III), en los que la producción de aldosterona no se suprime con la administración de glucocorticoides exógenos. FH-I es causada por una duplicación genética química entre los genes homólogos de 11- β hidroxilasa (*CYP11B1*) y la sintasa de aldosterona (*CYP11B2*), que se fusionan al promotor de 11 β -hidroxilasa que responde a la hormona adrenocorticotrópica para codificar la región de la sintasa de aldosterona; este gen quimérico está bajo el control de ACTH y, por tanto, puede ser suprimido con los glucocorticoides. La FH-III es causada por mutaciones en el gen *KCNJ5*, que codifica un rectificador del conducto 4 de K^+ activado por proteína G (GIRK4); estas mutaciones llevan a la adquisición de permeabilidad al Na^+ en conductos de GIRK4, lo que causa despolarización exagerada de la membrana en las células glomerulares suprarrenales y activación de los conductos del calcio controlados por voltaje. La entrada resultante de calcio es suficiente para producir secreción de aldosterona y proliferación celular, lo que ocasiona adenomas suprarrenales e hiperaldosteronismo.

Las causas adquiridas de hiperaldosteronismo primario incluyen adenomas productores de aldosterona (APA), hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral (PAH), hiperaldosteronismo idiopático (IHA) por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal; APA e IHA representan entre 60 y 40%, respectivamente, de los casos de hiperaldosteronismo diagnosticado. Las mutaciones somáticas adquiridas en *KCNJ5*, o con menos frecuencia en genes *ATP1A1* (una subunidad de la Na^+/K^+ ATPasa) y *ATP2B3* (un ATPasa de Ca^{2+}) pueden detectarse en APA; como en la FH-III (véase antes), la despolarización exagerada ante las células glomerulares suprarrenales causadas por estas mutaciones participa en la

proliferación suprarrenal excesiva y la liberación de cantidades exageradas de aldosterona.

La obtención de muestras aleatorias para medición de la actividad de renina plasmática (PRA) y de aldosterona son recursos de detección útiles en pacientes con hipopotasemia o con hipertensión; una razón de aldosterona:PRA >50 sugiere hiperaldosteronismo primario. La hipopotasemia y múltiples fármacos antihipertensivos pueden alterar la proporción de aldosterona:PRA, lo que produce proporciones <50 en pacientes que de hecho tienen hiperaldosteronismo primario; por tanto, siempre debe tenerse en cuenta el contexto clínico cuando se interpreten estos resultados.

El cortisol glucocorticoide muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides (MLR, *mineralocorticoid receptor*) igual a la de la aldosterona, y surge como elemento resultante la actividad similar a la de mineralocorticoide. Sin embargo, las células en la nefrona distal, sensibles a aldosterona, están protegidas de esta activación “ilícita” por la enzima 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa-2 (11 β -HSD-2, *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2*) que convierte el cortisol en cortisona; esta última muestra mínima afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Por eso, las mutaciones recesivas con pérdida de función en el gen *11 β HSD-2*, están vinculadas con la activación de MLR y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), que comprende hipertensión, hipopotasemia, hipercalcemia y alcalosis metabólica con supresión de PRA y de aldosterona. Un síndrome similar es causado por la inhibición bioquímica de 11 β HSD-2 por los ácidos glicirretínico y glicirrizínico o carbenoxolona. El ácido glicirrizínico es un edulcorante natural de la raíz de regaliz y se identifica típicamente en tal vegetal y en muchos de sus derivados o como sustancia para dar color o sabor a tabaco y productos alimenticios.

Por último, la hipopotasemia también puede aparecer con incrementos sistémicos de glucocorticoides. En el síndrome de Cushing causado por aumentos de ACTH hipofisaria (cap. 406), la incidencia de hipopotasemia es sólo de 10%, en tanto que es de 60 a 100% en personas con secreción ectópica de ACTH, a pesar de la incidencia similar de hipertensión. Pruebas indirectas sugieren que la actividad de 11 β HSD-2 disminuye en personas con ACTH ectópico, en comparación con el síndrome de Cushing, con lo cual surge un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides.

Por último, los defectos en las vías múltiples de transporte tubular de riñones se acompañan de hipopotasemia. Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función en subunidades de la ATPasa de H^+ acidificante en células intercalares α origina acidosis tubular renal distal de tipo hipopotasémico, al igual que hacen muchos trastornos adquiridos de la nefrona distal. El síndrome de Liddle es causado por mutaciones dominantes autosómicas con ganancia de función de subunidades ENaC. Las mutaciones causadas por enfermedades activan de manera directa el conducto o anulan la recuperación de subunidades de ENaC inhibida por aldosterona, desde la membrana plasmática; el resultado final es una mayor expresión de los conductos de ENaC activados, en la membrana plasmática de las células principales. Los pacientes con síndrome de Liddle clásicamente manifiestan hipertensión grave con hipopotasemia, que no responde a espirolactona ni es sensible a amilorida. Sin embargo, la hipertensión y la hipopotasemia son aspectos variables del fenotipo de Liddle; características más consistentes son aplanamiento de la respuesta de aldosterona ante la administración de ACTH y disminución de la excreción urinaria de aldosterona.

La pérdida de las funciones de transporte de TALH y los segmentos de la nefrógena DCT causan alcalosis hipopotasémica hereditaria, síndrome de Bartter (BS) y síndrome de Gitelman (GS), respectivamente. Los individuos con BS “clásico” en forma característica muestran poliuria y polidipsia causadas por la disminución en la capacidad renal de concentración; pueden aumentar en ellos la excreción urinaria de calcio y 20% de los enfermos son hipomagnésicos. Otras características incluyen la actividad marcada del eje de renina-angiotensina-aldosterona. Los pacientes con síndrome de Bartter prenatal muestran un grave trastorno sistémico caracterizado por pérdida intensa de electrolitos, polihidramnios e hipercalcemia con nefrocalcinosis; aumentan de manera significativa la síntesis y la excreción renales de prostaglandinas, lo cual explica muchos de los síntomas generales. Se conocen cinco genes patológicos de BS y todos ellos funcionan en un aspecto del transporte regulado de sodio, potasio y cloruro por TALH. A diferencia de lo comentado, el síndrome de Gitelman es genéticamente homogéneo y es causado casi exclusivamente por mutaciones con pérdida de función, en el cotransportador de cloruro y de sodio sensible a tiazida de DCT. Los individuos con GS uniformemente son hipomagnésicos y presentan hipocalciuria importante y no la hipocalciuria que aparece típicamente en el síndrome de Bartter; por eso, medir la excreción

urinaria de calcio es una valoración diagnóstica de suma importancia en dicho síndrome. Este síndrome tiene un fenotipo más benigno que BS; sin embargo, los pacientes que lo muestran pueden presentar condrocalcinosis, depósito anormal de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD, *calcium pyrophosphate dihydrate*) en el cartilago articular (cap. 339).

Deficiencia de magnesio e hipopotasemia La pérdida de magnesio ejerce efectos inhibidores en la actividad de ATPasa de K^+ y Na^+ en el músculo, con lo cual disminuye su penetración en los miocitos y ocasiona caluiesis secundaria. Además, el agotamiento de magnesio aumenta en forma excesiva la secreción de K^+ por la nefrona distal; lo anterior ha sido atribuido a la disminución del bloqueo intracelular de la salida de K^+ (que depende de magnesio) a través del conducto secretorio de K^+ de las células principales (ROMK; fig. 63-4). En consecuencia, los pacientes con hipomagnesemia son resistentes a la sustitución de K^+ cuando no se sustituye Mg^{2+} . La deficiencia de magnesio también acompaña a menudo a la hipopotasemia, porque muchos trastornos de la nefrona distal pueden causar pérdida de potasio y de magnesio (cap. 339).

Manifestaciones clínicas La hipopotasemia tiene efectos importantes en las células cardíacas, de músculo estriado y de músculo intestinal. En particular, la hipopotasemia es el principal factor de riesgo para arritmias auriculares y ventriculares. La hipopotasemia predispone a toxicidad por digoxina por diversos mecanismos, lo que incluye disminución de la competencia entre K^+ y digoxina por compartir los sitios de unión en la subunidades de Na^+/K^+ -ATPasa cardíaca. Los cambios electrocardiográficos en la hipopotasemia pueden incluir aplanamiento de ondas T, depresión del segmento ST y prolongación del segmento QT; éstos son más marcados con concentraciones séricas de K^+ <2.7 mmol/L. La hipopotasemia también puede ser un factor desencadenante importante de arritmias en pacientes con otras causas genéticas o adquiridas de prolongación del segmento QT. La hipopotasemia también ocasiona hiperpolarización de músculo de fibra estriada y con ello disminuye la capacidad de despolarizarse y contraerse; las consecuencias son debilidad e incluso parálisis. También causa una miopatía de músculo estriado y predispone a la rabdomiólisis. Por último, los efectos paralíticos de la hipopotasemia en el músculo de fibra lisa de intestino pueden ocasionar íleo intestinal.

Los efectos funcionales de la hipopotasemia en los riñones incluyen retención de sodio, cloruro y bicarbonato; poliuria, fosfaturia, hipocitruuria y activación de la amoniogénesis renal. La retención de bicarbonato y otros efectos acidobásicos de la hipopotasemia contribuyen a la generación de alcalosis metabólica. La poliuria hipopotasémica depende de la combinación de polidipsia y un defecto de la concentración renal, resistente a AVP. Los cambios estructurales en el riñón causados por la hipopotasemia incluyen una lesión vacuolizante relativamente específica de células tubulares proximales, nefritis intersticial y quistes renales. La hipopotasemia también predispone a lesión renal aguda y puede originar nefropatía terminal en sujetos con hipopotasemia prolongada causada por problemas de alimentación, abuso de laxantes o los dos trastornos juntos.

Se ha dicho que la hipopotasemia o la disminución del calcio alimentario intervienen en la fisiopatología y en la evolución de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la apoplejía. Por ejemplo, la restricción de K^+ por poco tiempo en personas sanas y en individuos con hipertensión esencial induce la retención de sodio y cloruro, y la hipertensión. La corrección de la hipopotasemia es particularmente importante en sujetos hipertensos tratados con diuréticos, en quienes la presión arterial mejora cuando se logra la normopotasemia.

Valoración diagnóstica La causa de la hipopotasemia suele ser evidente en la anamnesis, la exploración física o los resultados de pruebas básicas de laboratorio. La anamnesis debe orientarse a la identificación de fármacos (como laxantes, diuréticos o antibióticos), dieta y hábitos alimentarios (como el consumo de regaliz) o síntomas que sugieran una causa particular (p. ej., debilidad periódica, diarrea). En la exploración física se prestará atención particular a la presión arterial, el estado volumétrico y signos que sugieran problemas de hipopotasemia específica, como hipertiroidismo y síndrome de Cushing. Los estudios iniciales de laboratorio deben comprender mediciones de electrolitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, magnesio y calcio, biometría hemática completa y medición de pH de orina, osmolalidad, creatinina y electrolitos (fig. 63-7). La presencia de acidosis sin desequilibrio aniónico sugiere acidosis tubular renal distal, hipopotasémica, o diarrea; el cálculo del desequilibrio aniónico en orina permitirá diferenciar entre las dos entidades anteriores. La excreción renal de potasio se valora con la orina reunida durante 24 h; la excreción de K^+ en 24 h <15 mmol denota que la hipopotasemia tiene origen extrarrenal (fig. 63-7). Si sólo se cuenta con una muestra aleatoria de orina, puede

utilizarse la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el gradiente transtubular de K^+ (TTKG), el cual debe ser <3 en presencia de hipopotasemia (véase también "Hiperpotasemia"). También, la proporción urinaria de K^+ /creatinina de >13 mmol/g de creatinina (>1.5 mmol/mmol de creatinina) es compatible con excreción renal excesiva de K^+ . El cloro urinario suele disminuir en pacientes con hipopotasemia por aniones no reabsorbibles, como antibióticos o HCO_3^- . La causa más frecuente de alcalosis hipopotasémica crónica son vómitos no notificados, abuso de diuréticos y GS; éstos pueden diferenciarse por los patrones de electrolitos urinarios. Los pacientes con hipopotasemia y vómito por bulimia tendrán cloro urinario <10 mmol/L; en la GS hay aumento persistente urinario de Na^+ , K^+ y Cl^- debido a la pérdida de la función del cotransportador de Na^+ - Cl^- sensible a las tiazidas, pero menos elevados en el abuso de diuréticos y con mayor variabilidad. Las pruebas de detección de diuréticos en orina para diuréticos de asa y tiazídicos pueden ser necesarias con el fin de descartar abuso de diuréticos.

Otras pruebas, como Ca^{2+} urinario, pruebas de función tiroidea, concentraciones de aldosterona o de PRA, pueden ser convenientes en casos específicos. Una proporción plasmática aldosterona:PRA >50 , por la supresión de la renina circulante y el aumento de la aldosterona circulante sugiere hiperaldosteronismo. Algunos pacientes con hiperaldosteronismo o exceso evidente de mineralocorticoides necesitan más estudios, como muestras de sangre venosa suprarrenal (cap. 406) o las pruebas clínicamente disponibles para causas genéticas específicas (p. ej., FH-I, SAME, síndrome de Liddle). Los pacientes con hiperaldosteronismo primario deben someterse a pruebas en busca de genes quiméricos FH-I/GRA (véase antes) si tienen <20 años de edad o antecedentes familiares de aldosteronismo primario o apoplejía a una edad joven (<40 años de edad). La diferenciación preliminar entre el síndrome de Liddle por conductos ENaC mutantes y SAME por 11 β HSD-2 (véase antes), que causan hipopotasemia e hipertensión con supresión de aldosterona, puede establecerse con bases clínicas y después confirmarse con análisis genéticos; los pacientes con síndrome de Liddle deben responder a la amilorida (inhibición de ENaC), pero no a espironolactona, en tanto que los pacientes con SAME responderán a la espironolactona.

TRATAMIENTO HIPOPOTASEMIA

Los objetivos del tratamiento son prevenir las consecuencias crónicas graves o que ponen en riesgo la vida, sustituir el déficit de K^+ asociado y corregir la causa subyacente o mitigar la hipopotasemia a futuro. La urgencia del tratamiento depende de la gravedad de la hipopotasemia, de los factores clínicos relacionados (p. ej., cardiopatía, tratamiento con digoxina) y la tasa de disminución de las concentraciones séricas de K^+ . Los pacientes con prolongación del intervalo QT o con otros factores de riesgo de arritmia deben ser vigilados con telemetría cardíaca continua durante el tratamiento de sustitución. Debe considerarse la sustitución urgente, pero cuidadosa, de K^+ en pacientes con hipopotasemia redistributiva grave (concentración plasmática de K^+ <2.5 mM) o cuando sobrevienen complicaciones graves; sin embargo, este método se acompaña del riesgo de hiperpotasemia de rebote después de la resolución aguda de la causa subyacente. Cuando se cree que la actividad excesiva del sistema nervioso simpático desempeña una función dominante en la hipopotasemia redistributiva, como en TPP, sobredosis de teofilina y traumatismos craneoencefálicos agudos, debe considerarse la administración de dosis altas de propranolol (3 mg/kg); este bloqueador adrenérgico β inespecífico corregirá la hipopotasemia sin el riesgo de hiperpotasemia de rebote.

El elemento fundamental del tratamiento de la hipopotasemia es la sustitución con cloruro de potasio oral. El fosfato de potasio, oral o IV puede ser apropiado en individuos con la combinación de hipopotasemia e hipofosfatemia. El bicarbonato o el citrato de potasio pueden utilizarse en individuos que tienen también acidosis metabólica. Como aspecto destacable, las personas con hipomagnesemia no responden a la sustitución sola de potasio, por lo que *siempre* habrá que corregir la deficiencia concomitante de magnesio, con sustitución oral o IV. Es importante cuantificar con la mayor exactitud posible el déficit de potasio y la rapidez de su corrección; también se debe tener en cuenta la función renal, la farmacoterapia y cuadros patológicos coexistentes, como la diabetes, para evaluar el riesgo de corregir en exceso. En caso de que no haya una redistribución anormal de potasio, el déficit total guarda relación con el potasio sérico, de tal forma que esta última variable disminuye cerca de 0.27 mM por cada disminución de 100 mmol en las reservas corporales totales; la pérdida de 400 a 800 mmol de po-

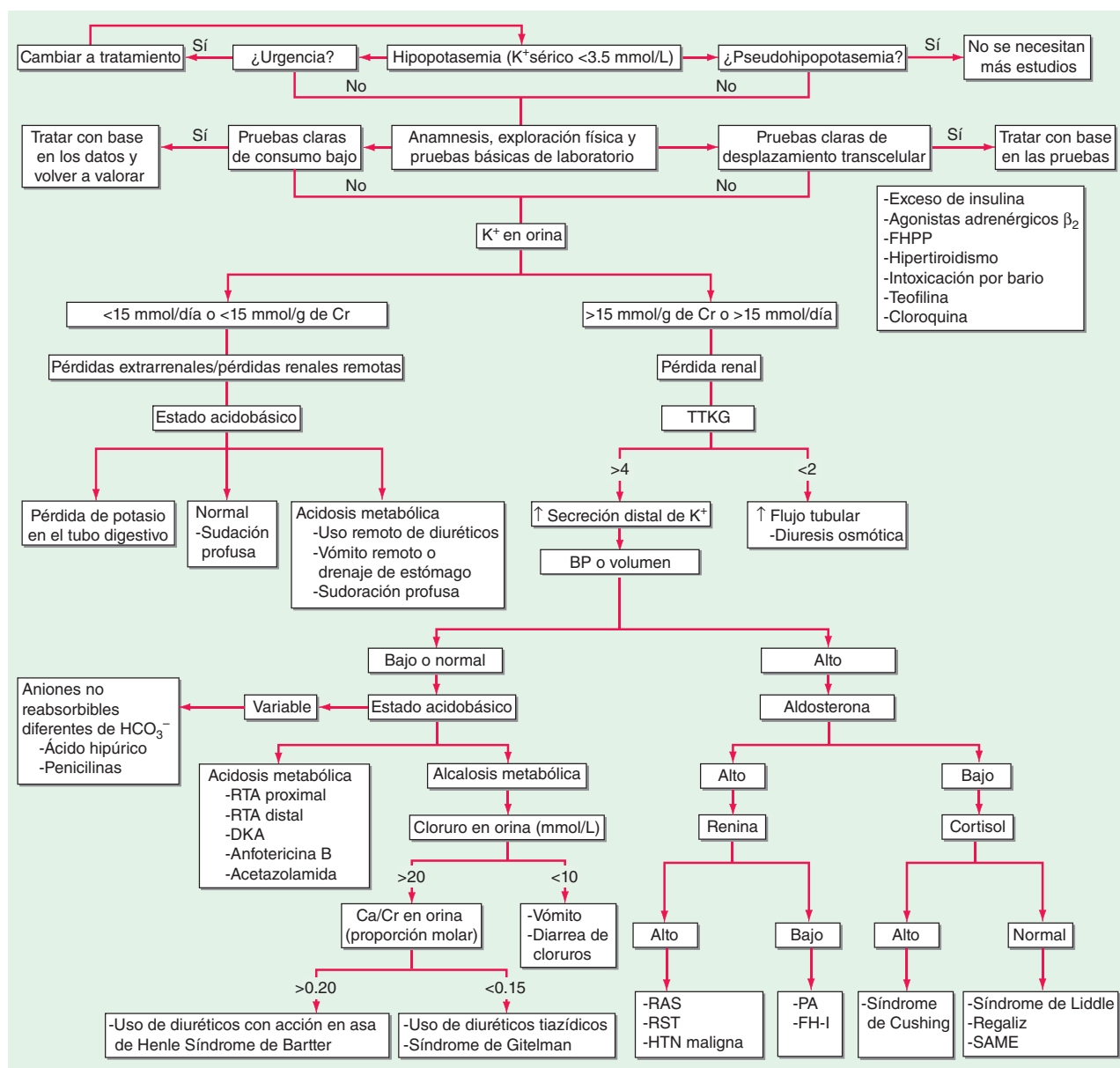


FIGURA 63-7. Estudio diagnóstico del paciente con hipopotasemia. Véase el texto para más detalles. AME, exceso evidente de mineralocorticoides; BP, presión arterial; CCD, conducto colector cortical; DKA, cetoacidosis diabética; FH-I, hiperaldosteronismo familiar tipo I; FHPP, parálisis hipopotásica periódica familiar; GI, gastrointestinal; GRA, aldosteronismo que responde a glucocorticoides; HTN, hipertensión; PA, aldosteronismo primario; RAS, estenosis de la arteria renal; RST, tumor secretor de renina; RTA, acidosis tubular renal; SAME, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; TTKG, gradiente transtubular de potasio. (Utilizado con autorización de DB Mount, K Zandi-Nejad K: *Disorders of potassium balance*, en Brenner and Rector's *The Kidney*, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008, pp. 547-587.)

tasio corporal total hace que disminuya aproximadamente 2.0 mM el potasio sérico. Dado el retraso en la redistribución del potasio al compartimiento intracelular, este déficit debe sustituirse de manera gradual en 24 a 48 h, con vigilancia frecuente de las concentraciones plasmáticas de K^+ para evitar administración excesiva e hiperpotasemia transitoria.

La administración IV debe limitarse a pacientes que no pueden utilizar la vía enteral o en caso de complicaciones graves (p. ej., parálisis, arritmias). Habrá que administrar siempre el cloruro de potasio IV mezclado con soluciones salinas y no con las glucosadas, porque el incremento de la insulina inducida por la glucosa puede exacerbar inmediatamente la hipopotasemia. La dosis IV periférica suele ser de 20 a 40 mmol de cloruro de potasio por litro; concentraciones mayores causarán dolor localizado por flebitis química, irritación y esclerosis. Si la hipopotasemia es profunda (<2.5 mmol/L) o el cuadro sintomático es crítico, se puede administrar cloruro de potasio por vía IV, mediante un catéter central, con vigilancia cardiaca en una unidad de cuidados intensivos, con velocidades de 10 a 20 mmol/h; las velocidades más altas se reservarán para complicaciones agudas que amenazan la vida. Es importante restringir la cantidad absoluta de K^+ administrado (p. ej., 20 mmol en 100 mL de solución salina) para evitar la infusión inadvertida de una dosis alta. Las venas femorales son preferibles porque la infusión en

catéteres centrales en las venas yugular interna o subclavia puede incrementar en forma inmediata la concentración local de K^+ y alterar la conducción cardiaca.

También se debe pensar en estrategias que reduzcan al mínimo las pérdidas de K^+ ; tales medidas pueden consistir en reducir al mínimo la dosis de diuréticos que no ahorran K^+ , restringir la ingestión de Na^+ y utilizar combinaciones clínicamente apropiadas de fármacos que no ahorran y que sí ahorran potasio (como los diuréticos con acción en el asa de Henle e inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona).

HIPERPOTASEMIA

Se define a la hiperpotasemia como el nivel de potasio plasmático, de 5.5 mM, que se manifiesta incluso en 10% de enfermos hospitalizados; la hiperpotasemia grave (>6.0 mM) se detecta en cerca de 1% de ellos, lo cual aumenta en grado significativo el riesgo de mortalidad. La redistribución y la menor captación hística pueden causar de manera inmediata hiperpotasemia, pero la causa primaria más frecuente es la disminución de la excreción renal de K^+ (cuadro 63-5). Una situación muy poco frecuente es el consumo excesivo de K^+ , dada la capacidad adaptativa de incrementar la secreción renal de K^+ ; sin embargo, la ingestión con los alimentos puede ejercer un efecto importante en sujetos susceptibles, como los diabéticos

CUADRO 63-5 Causas de hiperpotasemia

- I. Pseudohiperpotasemia
 - A. Salida desde las células: trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
 - B. Defectos hereditarios en el transporte por la membrana eritrocítica
- II. Desplazamientos de dentro a fuera de las células
 - A. Acidosis
 - B. Hiperosmolaridad; materiales radiográficos de contraste, soluciones de glucosa hipertónica, manitol
 - C. Antagonistas adrenérgicos β_2 (fármacos no cardioselectivos)
 - D. Digoxina y glucósidos similares (adelfa amarilla, dedalera, bufadienólido)
 - E. Parálisis periódica hiperpotasémica
 - F. Lisina, arginina y ácido aminocaproico ϵ (con estructura similar y carga positiva)
 - G. Succinilcolina: traumatismo térmico, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización duradera
 - H. Lisis tumoral rápida
- III. Excreción inadecuada
 - A. Inhibición del eje de renina-angiotensina-aldosterona; mayor riesgo de hiperpotasemia si se utilizan en combinación
 1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
 2. Inhibidores de renina: aliskiren [en combinación con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB)]
 3. ARB
 4. Bloqueo del receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospirenona
 5. Bloqueo de ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, nafamostat
 - B. Disminución del aporte distal
 1. Insuficiencia cardíaca congestiva
 2. Agotamiento volumétrico
 - C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
 1. Enfermedades tubulointersticiales: lupus eritematoso sistémico (SLE), drepanocitosis, uropatía obstructiva
 2. Diabetes, nefropatía diabética
 3. Fármacos: antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), bloqueadores β , ciclosporina, tacrolímús
 4. Nefropatía crónica, senectud
 5. Pseudohipoaldosteronismo de tipo II: defectos en las cinasas WNK1 o WNK4, Kelch-like 3 (KLHL3) o Cullina 3 (CUL3)
 - D. Resistencia del riñón a los mineralocorticoides
 1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, drepanocitosis, uropatía obstructiva, estado ulterior a la necrosis tubular aguda
 2. Hereditaria: pseudohipoaldosteronismo de tipo I: defectos en el receptor de mineralocorticoides o ENaC
 - E. Insuficiencia renal avanzada
 1. Nefropatía crónica
 2. Nefropatía terminal
 3. Lesión oligúrica aguda de riñón
 - F. Insuficiencia suprarrenal primaria
 1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
 2. Infecciosas: VIH, citomegalovirus, tuberculosis, micosis diseminada
 3. Infiltrantes: amiloidosis, neoplasias malignas, metástasis cancerosas
 4. Vinculadas con fármacos: heparina, heparina de bajo peso molecular
 5. Hereditarias: hipoplasia suprarrenal congénita; hiperplasia lipoide suprarrenal congénita, deficiencia de aldosterona sintasa
 6. Hemorragia o infarto suprarrenales, que incluye el síndrome antifosfolípido

con hipoaldosteronismo hiporreninémico y en nefropatías crónicas. Los fármacos que repercuten de manera importante en el eje de renina-angiotensina-aldosterona también pueden ser causa mayor de hiperpotasemia.

Pseudohiperpotasemia Es necesario distinguir entre hiperpotasemia e hiperpotasemia fingida o “pseudohiperpotasemia”, que es el incremento espurio en el K^+ sérico por la liberación de dicho ion durante la punción venosa o después de practicada. La pseudohiperpotasemia aparece a veces en el marco de actividad muscular excesiva durante la punción venosa (contraer el puño y otras maniobras); un incremento extraordinario en los elementos celulares (trombocitosis, leucocitosis o eritrocitosis) con la salida *in vitro* de K^+ y la ansiedad aguda durante la punción venosa, con alcalosis respiratoria, e hiperpotasemia por redistribución. Otra causa es enfriar la sangre después de extraída de la vena, por la disminución de la captación celular; la situación contraria sería la mayor captación celular de K^+ , a temperaturas ambientales altas, que origine cifras normales en sujetos hiperpotasémicos o hipopotasemia espuria en normopotasémicos. Por último, hay muchos subtipos genéticos de pseudohiperpotasemia hereditaria causados por incrementos en la permeabilidad pasiva al K^+ de los eritrocitos. Por ejemplo, se han descrito mutaciones causales en el intercambiador aniónico eritrocítico (AE1 [anion exchanger], codificado por el gen *SLC4A1*), que han ocasionado disminución del transporte aniónico en eritrocitos, anemia hemolítica, la adquisición de una nueva pérdida de K^+ mediada por AE1 y la pseudohiperpotasemia.

Redistribución e hiperpotasemia Mecanismos diferentes inducen la salida del K^+ intracelular y con ello hacen que aparezca hiperpotasemia. La acidemia se asocia a captación celular de H^+ y salida asociada de K^+ ; se cree que este intercambio eficaz entre K^+ - H^+ sirve para mantener el pH extracelular. Sin embargo, este efecto de la acidosis se limita a las causas de acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico y, en menor grado, a las causas respiratorias de acidosis; la hiperpotasemia por desplazamiento del K^+ inducido por acidosis, de las células al interior del líquido extracelular, no ocurre en casos de desequilibrio aniónico por acidosis láctica y cetoacidosis. La hiperpotasemia por administración de manitol hipertónico, solución salina hipertónica e inmunoglobulina IV por lo general se atribuye a un efecto “de arrastre por solvente”, ya que el agua se desplaza fuera de las células siguiendo el gradiente osmótico. Los diabéticos también están propensos a hiperpotasemia osmótica en respuesta a la administración de glucosa hipertónica IV, cuando se administra sin cantidades suficientes de insulina. Los aminoácidos catiónicos, en específico la lisina, arginina y el ácido épsilon aminocaproico, un fármaco con estructura similar, causan salida de K^+ e hiperpotasemia a través de un intercambio de cationes- K^+ por un mecanismo e identidad desconocidos. La digoxina inhibe la Na^+/K^+ -ATPasa y afecta la captación de K^+ por el músculo estriado, de forma tal que la sobredosis de digoxina produce hiperpotasemia. En plantas específicas (adelfa amarilla, dedalera y otras) y en el sapo *Bufo marinus* (bufadienólido) se identifican glucósidos con estructura similar; su consumo o el de sus extractos también pueden causar hiperpotasemia. Por últi-

mo, los iones de fluoruro también inhiben la ATPasa de sodio y potasio, de modo que la intoxicación con fluoruro se acompaña en forma característica de hiperpotasemia.

La succinilcolina despolariza los miocitos y con ello sale K^+ a través de los receptores acetilcolínicos (AChR, *acetylcholine receptors*). Está contraindicado el uso de dicho fármaco en individuos con traumatismo térmico sostenido, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización prolongada. Estos trastornos tienen como elemento común un incremento extraordinario y redistribución de AChR en la membrana plasmática de los miocitos; la despolarización de estos AChR en mayor número por la succinilcolina origina una salida demasiado grande de K^+ por los conductos catiónicos propios de receptores, y como resultado aparece hiperpotasemia aguda.

Hiperpotasemia por ingestión excesiva o necrosis hística El consumo más alto de potasio, incluso un incremento pequeño, puede desencadenar hiperpotasemia intensa en sujetos con algunos factores predisponentes; por eso, es fundamental valorar el ingreso de K^+ con los alimentos. Algunos alimentos ricos en K^+ son los tomates, las bananas y los cítricos; fuentes ocultas de K^+ , en particular los sustitutivos de cloruro de sodio que contienen potasio, también pueden contribuir en grado significativo. Entre las causas yatrógenas están la sustitución excesiva simple con cloruro de potasio o la administración de fármacos que contienen dicho ion (como la penicilina potásica) a un enfermo susceptible. La transfusión eritrocítica es una causa perfectamente descrita de hiperpotasemia, de manera característica en el marco de transfusiones masivas. Por último, la necrosis hística aguda, como se observa en el síndrome de lisis aguda tumoral y en la rhabdomiólisis, causa de manera predecible hiperpotasemia por la liberación de K^+ intracelular.

Hipoaldosteronismo e hiperpotasemia Factores como el hipoaldosteronismo hiporreninémico, fármacos, hipoaldosteronismo primario o deficiencia aislada de ACTH (hipoaldosteronismo secundario) pueden disminuir la liberación de aldosterona por parte de las suprarrenales. El hipoaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido (**cap. 406**), pero suele tener causas autoinmunitarias en la enfermedad de Addison o en el contexto de una endocrinopatía poliglandular. En lo que se refiere a la causa infecciosa más importante de insuficiencia suprarrenal, la infección por VIH ha rebasado a la tuberculosis. La afectación de las suprarrenales por VIH suele ser subclínico; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal puede ser desencadenada por estrés, inhibidores de la esteroidogénesis como el cetoconazol, o la interrupción aguda del uso de esteroides como el megestrol.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es un factor predisponente muy frecuente en algunos subgrupos que se traslapan de pacientes hiperpotasémicos: diabéticos, ancianos e individuos con insuficiencia renal. En forma clásica estos pacientes deben tener supresión de PRA y aldosterona. Cerca de la mitad tiene también acidosis con menor excreción renal de NH_4^+ , un desequilibrio positivo de aniones en orina y pH urinario <5.5 . En casi todos los pacientes se produce expansión volumétrica con incremento secundario de los niveles circulantes del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) que inhibe la liberación renal de renina y la de aldosterona por suprarrenales.

Nefropatía e hiperpotasemia Las nefropatías crónicas y la enfermedad renal terminal son causas muy frecuentes de hiperpotasemia, por el déficit o ausencia de nefronas funcionales. La hiperpotasemia es más común en la lesión renal aguda oligúrica; la velocidad de flujo en el túbulo distal y el aporte de sodio no constituyen un factor limitante grave en los sujetos no oligúricos. La hiperpotasemia que guarda proporción con la filtración glomerular también se advierte en el contexto de enfermedad tubulointersticial que afecta la nefrona en su porción distal como amiloidosis, anemia drepanocítica, nefritis intersticial y uropatía obstructiva.

Las causas renales hereditarias de hiperpotasemia muestran algunos signos clínicos comunes con el hipoaldosteronismo, por lo que se le califica a la entidad como *pseudohipoaldosteronismo* (PHA, *pseudohypoaldosteronism*). PHA-I muestra las formas recesiva autosómica y dominante autosómica. La forma dominante autosómica proviene de mutaciones de pérdida de función en la reacción linfocítica mixta (MLR, *mixed lymphocyte reaction*); la forma recesiva es causada por combinaciones de mutaciones en las tres subunidades de ENaC, con lo cual disminuye la actividad del conducto de sodio en las células principales y en otros tejidos. Los pacientes con PHA-I recesiva sufren de por vida de pérdida de sal, hipotensión e hiperpotasemia, en tanto que el fenotipo PHA-I autosómico dominante por disminución de los receptores de mineralocorticoides mejora en la edad adulta. La PHA tipo II (PHA-II; también conocida como *hipertensión hereditaria con hiperpotasemia*) es una imagen en espejo de la GS causada por pérdida

de la función de NCC, el cotransportador de Na^+Cl^- sensible a tiazidas (véase antes); el fenotipo clínico incluye hipertensión, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, supresión de PRA y aldosterona, hipercalcemia y disminución de la densidad mineral ósea. Por eso, la pH-II actúa como una ganancia de función en NCC, y el tratamiento con tiazidas mejora la totalidad del fenotipo clínico. Sin embargo, el gen de NCC no participa directamente en PHA-II, el cual es causado por mutación en las cinasas de serina-treonina WNK1 y WNK4 o en dos componentes del complejo de ligasa de ubiquitina E3, como Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullina 3 (CUL3), que regulan estas cinasas; estas proteínas en conjunto regulan la actividad de NCC, con activación asociada de PHA-II del transportador.

Hiperpotasemia por fármacos Muchos de los fármacos que ocasionan hiperpotasemia inhiben algún componente del eje de renina-angiotensina-aldosterona. Los inhibidores de ACE, los antagonistas del receptor de angiotensina, los inhibidores de renina y los receptores de mineralocorticoides, son sustancias que de manera predecible y frecuente causan hiperpotasemia, en particular cuando se les administra en combinación. Yasmin-28, anticonceptivo oral, contiene el progestágeno drospirenona que inhibe MLR y causa hiperpotasemia en personas susceptibles. La ciclosporina, el tacrolímus, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) causan hiperpotasemia por múltiples mecanismos, pero comparten la facultad de causar hipoaldosteronismo hiporreninémico. Como aspecto destacable, muchos fármacos que afectan el eje de renina-angiotensina-aldosterona también bloquean la respuesta suprarrenal local a la hiperpotasemia, y ello aplaca la estimulación directa de la liberación de aldosterona, por medio de las mayores concentraciones plasmáticas de potasio.

La inhibición de la actividad apical de ENaC en la porción distal de la nefrona, por acción de la amilorida y otros diuréticos que ahorran K^+ , causa hiperpotasemia, a menudo junto con acidosis hiperclorémica que depende del voltaje, hiponatremia hipovolémica o ambos cuadros. La amilorida tiene una estructura similar a la de los antibióticos trimetoprim (TMP, *trimethoprim*) y pentamidina, que también bloquean ENaC; entre los factores de riesgo de hiperpotasemia vinculada con trimetoprim están la dosis administrada, insuficiencia renal e hipoaldosteronismo hiporreninémico. La inhibición indirecta de ENaC en la membrana plasmática también es causa de hiperpotasemia relacionada con fármacos; nafamostat, un inhibidor de la proteasa utilizado en algunos países para el tratamiento de pancreatitis, inhibe las proteasas renales inducidas por la aldosterona que causan el activamiento de ENaC por desdoblamiento proteolítico.

Manifestaciones clínicas La hiperpotasemia es una urgencia médica por sus efectos sobre el corazón. Las arritmias cardíacas asociadas con hiperpotasemia incluyen bradicardia sinusal, paro cardíaco, ritmo idioventricular lento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia. Los incrementos leves de K^+ extracelular afectan la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco, lo que ocasiona cambios en la morfología de la onda T; el incremento adicional de las concentraciones plasmáticas de K^+ disminuye la conducción cardíaca, con prolongación progresiva de los intervalos PR y QRS. La hiperpotasemia grave ocasiona desaparición de la onda P y ensanchamiento progresivo del complejo QRS; el desarrollo de un ritmo sinovenricular sugiere fibrilación ventricular o asistolia inminentes. La hiperpotasemia también causa un patrón de Brugada tipo I en el trazo electrocardiográfico, con pseudobloqueo de rama derecha del haz de His y elevación persistente del segmento ST en al menos dos derivaciones precordiales. Este signo de Brugada por hiperpotasemia ocurre en pacientes graves con hiperpotasemia intensa que puede diferenciarse del síndrome de Brugada genético por la ausencia de ondas P, ensanchamiento notable del complejo QRS y eje anormal del complejo QRS. En el cuadro clásico, las manifestaciones electrocardiográficas en la hiperpotasemia evolucionan desde la aparición de ondas T con pico y altas (5.5 a 6.5 mM) hasta la desaparición de las ondas P (6.5 a 7.5 mM) y ensanchamiento del complejo QRS (7 a 8 mM) y al final una pauta de onda sinusal (>8 mM). Sin embargo, tales cambios son abiertamente insensibles, sobre todo en sujetos con nefropatía crónica o nefropatía terminal.

La hiperpotasemia de diversas causas también puede manifestarse en el comienzo por parálisis ascendente, por lo cual se la ha llamado parálisis hiperpotasémica secundaria, para diferenciarla de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar (HYPP, *familial hyperkalemic periodic paralysis*). El cuadro inicial puede consistir en parálisis del diafragma e insuficiencia respiratoria. Las personas con el tipo familiar de parálisis hiperpotasémica muestran al final debilidad miopática durante la hiperpotasemia, inducida por el incremento del ingreso de potasio o el reposo después de ejercicio excesivo. La despolarización del músculo de fibra estriada por la hiperpotasemia desenmascara un defecto de inactivación en los conductos de Na^+

del músculo de fibra estriada; las mutaciones dominantes autosómicas en el gen *SCN4A* que codifican dicho conducto constituyen la causa predominante.

En el riñón, la hiperpotasemia ejerce efectos negativos en la capacidad de excretar la carga de ácido y por ello en sí misma contribuye a la acidosis metabólica; tal defecto al parecer proviene parcialmente de la competencia entre potasio y el amonio, para ser resorbidos por TALH y someterse después a la multiplicación contracorriente; al final disminuye el gradiente medular para la excreción de NH_3/NH_4 en la porción distal de la nefrona. Sea cual sea el mecanismo primario, la restauración de la normopotasemia en muchos casos corrige la acidosis metabólica hiperpotasémica.

Valoración diagnóstica La prioridad inicial en el tratamiento de la hiperpotasemia es valorar la necesidad de un tratamiento urgente, al que seguirá una investigación integral para identificar su causa (fig. 63-8). La anamnesis y la exploración física se centrarán en los fármacos que el suje-

to recibe, su alimentación y complementos alimentarios, factores de riesgo de que surja insuficiencia renal, disminución de la diuresis, presión arterial y estado volumétrico. Las pruebas iniciales de laboratorio deben incluir electrolitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+} , Ca^{2+} , biometría hemática completa, pH urinario, osmolalidad, creatinina y electrolitos. La concentración urinaria de $\text{Na}^+ < 20 \text{ mM}$ indica que el suministro de Na^+ distal es un factor limitante de la excreción de K^+ ; la sustitución volumétrica con solución salina al 0.9% o el tratamiento con furosemida pueden reducir de manera eficaz la concentración plasmática de K^+ . Se necesita conocer la osmolalidad de suero y orina para calcular el gradiente transtubular de potasio (TTKG) (fig. 63-8). Las cifras esperadas de TTKG se basan en gran medida en datos de la anamnesis y son < 3 en presencia de hipopotasemia y > 7 a 8 en presencia de hiperpotasemia.

$$\text{TTKG} = \frac{[\text{K}^+]_{\text{orina}} \times \text{Osm}_{\text{suero}}}{[\text{K}^+]_{\text{suero}} \times \text{Osm}_{\text{orina}}}$$

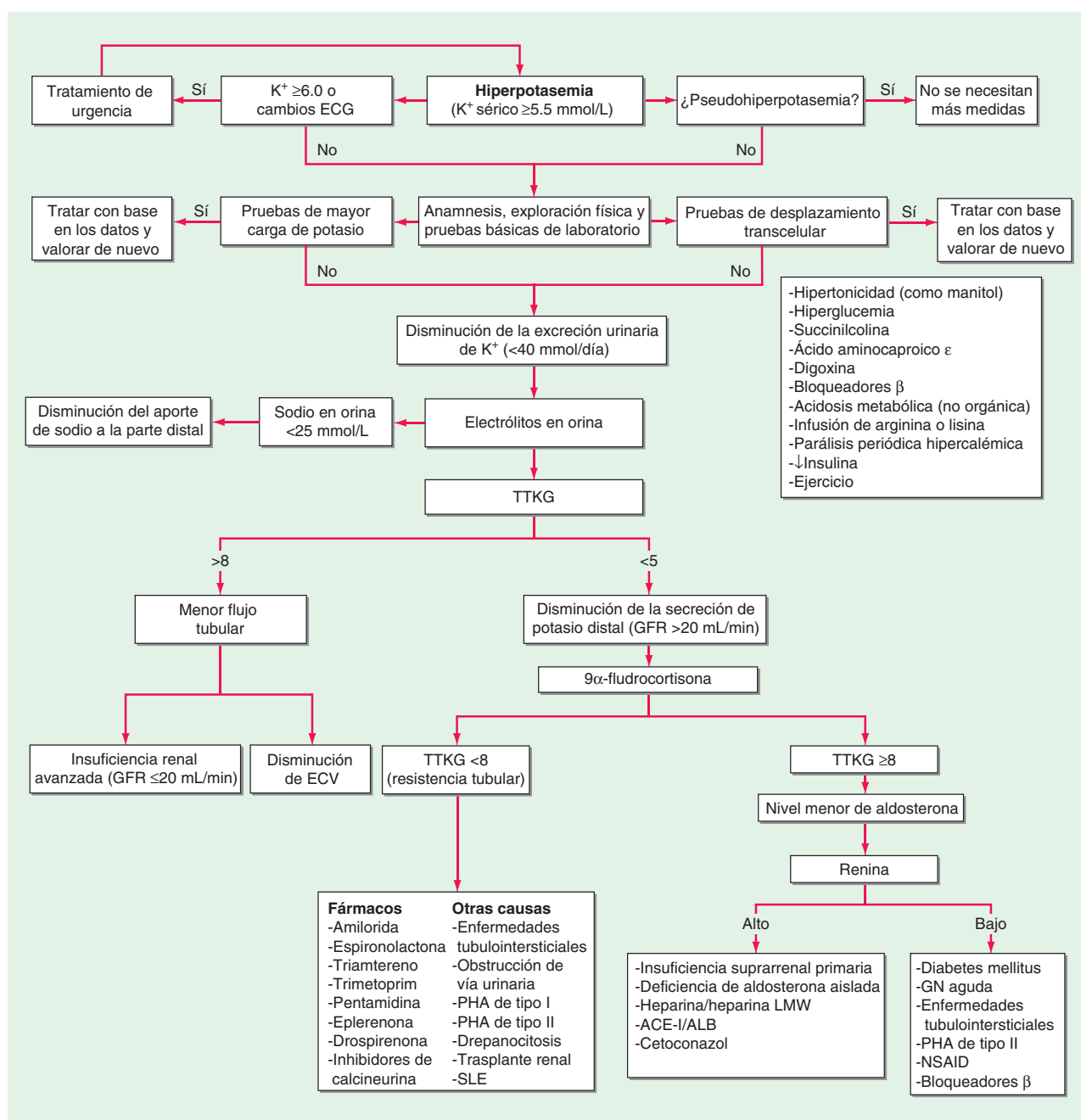


FIGURA 63-8. Valoración diagnóstica de la hiperpotasemia. Consúltese el texto. ACE-1, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina II; CCD, conducto colector cortical; ECG, electrocardiograma; ECV, volumen circulatorio efectivo; GFR, tasa de filtración glomerular; GN, glomerulonefritis; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; heparina LMW, heparina de bajo peso molecular; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PHA, pseudohipoadosteronismo; SLE, lupus eritematoso sistémico; TTKG, gradiente transtubular de potasio. (Con autorización de DB Mount, K Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in Brenner and Rector's The kidney, 8th ed. BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008, pp. 547-587.)

Hay que considerar como urgencia médica las manifestaciones electrocardiográficas de hiperpotasemia y administrar un tratamiento urgente. Sin embargo, los individuos con hiperpotasemia importante (concentración plasmática de potasio ≥ 6.5 mM) en ausencia de cambios ECG deben ser tratados de manera intensiva, porque los cambios en el ECG no son signos que pronostiquen toxicidad en el corazón. El tratamiento urgente de la hiperpotasemia consiste en hospitalización, monitorización cardíaca continua y tratamiento inmediato. El tratamiento se divide en tres etapas:

1. *Antagonismo inmediato de los efectos de la hiperpotasemia en el corazón.* El calcio IV protege al corazón, en tanto se emprenden medidas para corregir la hiperpotasemia. El calcio aumenta el umbral de potencial de acción y aminora la excitabilidad, sin cambiar el potencial de la membrana en reposo. Restaurar la diferencia entre los potenciales en reposo y el del umbral, el calcio revierte el bloqueo por despolarización causado por la hiperpotasemia. La dosis recomendada es 10 mL de gluconato de calcio al 10% (3 a 4 mL de cloruro de calcio) en goteo intravenoso en un lapso de 2 a 3 min con vigilancia cardíaca. El efecto de la infusión comienza en 1 a 3 min y dura 30 a 60 min; habrá que repetir la dosis si no se modifican los signos electrocardiográficos o reaparecen después de mejoría inicial. La hipercalcemia potencia la toxicidad de la digoxina en el corazón, por lo que habrá que utilizar con extraordinario cuidado el calcio IV en pacientes que reciben tal fármaco. Si el médico juzga necesario, se pueden agregar 10 mL de gluconato cálcico a 100 mL de solución glucosada al 5%, que se administrarán en infusión en un lapso de 20 a 30 min para evitar la hipercalcemia aguda.

2. *Disminución rápida de la concentración plasmática de K^+ por redistribución en las células.* La insulina disminuye la concentración plasmática de K^+ al desplazarlo al interior de las células. La dosis recomendada es de 10 unidades de insulina simple por vía IV, seguidos inmediatamente de 50 mL de solución glucosada al 50% (25 g de glucosa total); el efecto comienza en 10 a 20 min, alcanza su máximo entre 30 y 60 min y dura 4 a 6 h. *Nunca* es adecuado usar un bolo de la solución glucosada al 50% sin insulina por el riesgo de empeorar inmediatamente la hiperpotasemia, a causa del efecto osmótico de la glucosa hipertónica. La hipoglucemia es frecuente con la insulina a la que se agregue glucosa; por eso, la maniobra anterior debe ser seguida del goteo de solución glucosada al 10% a razón de 50 a 75 mL/h con medición frecuente de la concentración de glucosa plasmática. En sujetos hiperpotasémicos con concentraciones de glucosa ≥ 200 a 250 mg/100 mL habrá que administrar la insulina *sin* glucosa, con vigilancia minuciosa de la glucemia.

Los agonistas β_2 , muy a menudo el albuterol, son eficaces, pero no se utilizan con frecuencia para el tratamiento inmediato de la hiperpotasemia. Dicho fármaco y la insulina con glucosa tienen un efecto aditivo en la concentración plasmática de K^+ ; sin embargo, cerca de 20% de los pacientes con nefropatía terminal son resistentes al efecto de los agonistas β_2 ; en consecuencia, será mejor no utilizarlos si no se administra insulina. La dosis recomendada del albuterol inhalado es de 10 a 20 mg nebulizado, en 4 mL de solución salina normal, y la inhalación durará unos 10 min; el efecto comienza en término de 30 min, alcanza su máximo a los 90 min y dura 2 a 6 h. La hiperglucemia es un efecto adverso junto con la taquicardia; habrá que utilizar los agonistas β_2 con cautela en individuos hiperpotasémicos con cardiopatía diagnosticada.

El bicarbonato IV no es de utilidad en el tratamiento agudo de la hiperpotasemia, pero puede mejorarla en forma lenta si se administra en el transcurso de varias horas. No debe administrarse de manera repetida, ya que es una solución IV hipertónica que se administra sin dilución, por el riesgo asociado de hiponatremia, pero que debe administrarse en líquidos hipotónicos o isotónicos (p. ej., 150 meq en 1 L de solución glucosada al 5%). En pacientes con acidosis metabólica, una reducción tardía de la concentración plasmática de K^+ puede observarse después de 4 a 6 h de administración continua de solución de bicarbonato.

3. *Eliminación de potasio.* Esto por lo general se lleva a cabo con el uso de resinas de intercambio catiónico, diuréticos, diálisis o combinaciones de éstos. Las resinas intercambiadas de cationes, como el sulfonato poliestireno sódico (SPS), intercambia Na^+ por K^+ en el tubo digestivo e incrementa la excreción fecal de K^+ ; hay resinas con cal-

cio que, cuando se encuentran disponibles, pueden ser más apropiadas en pacientes con incremento del volumen del líquido extracelular. La dosis recomendada de SPS es de 15 a 30 g de polvo, casi siempre administrados en suspensión elaborada con 33% de sorbitol. El efecto de SPS en la concentración plasmática de K^+ es lento; el efecto pleno puede tardar hasta 24 h y por lo general se necesitan dosis repetidas cada 4 a 6 h. La necrosis intestinal, por lo general en el colon o el íleon, es una complicación poco común pero por lo general letal, de la administración de SPS. La necrosis intestinal es más frecuente en pacientes que reciben SPS a través de enema o en individuos con disminución de la motilidad intestinal (p. ej., en individuos posoperados o después del tratamiento con opioides). La administración simultánea de SPS con sorbitol parece incrementar el riesgo de necrosis intestinal; sin embargo, esta complicación puede ocurrir con la administración de SPS sola. Si no se dispone de SPS sin sorbitol, el médico debe considerar si es absolutamente indispensable el tratamiento con SPS con sorbitol. El riesgo de necrosis intestinal, que si bien es bajo, pero real, con la administración de SPS, debe tenerse en cuenta cuando en ocasiones el único tratamiento apropiado disponible para la eliminación de potasio son los SPS, pero debe sopesarse contra el inicio tardío de su eficacia. Siempre que sea posible, deben utilizarse tratamientos alternativos para el tratamiento agudo de la hiperpotasemia (p. ej., tratamiento redistributivo intensivo, infusión de bicarbonato isotónico, diuréticos o hemodiálisis) en lugar de SPS.

El tratamiento con solución salina IV puede ser beneficioso en pacientes hipovolémicos con oliguria y disminución de Na^+ distal con reducción asociada de la excreción renal de K^+ . Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden servir para reducir las concentraciones plasmáticas de K^+ en pacientes con hipervolemia o buen volumen circulante con suficiente función renal para obtener respuesta con los diuréticos; puede ser necesario combinar este tratamiento con la administración de solución salina IV o bicarbonato isotónico para lograr o conservar un estado de euvolemia.

La hemodiálisis es el método más eficaz y fiable para reducir las concentraciones plasmáticas de K^+ ; la diálisis peritoneal es mucho menos eficaz. Los pacientes con nefropatía aguda necesitan acceso venoso transitorio, urgente, para la hemodiálisis, con los riesgos acompañantes; por el contrario, los pacientes con ESRD o nefropatía crónica avanzada pueden tener un acceso venoso previo. La cantidad de K^+ extraído durante la hemodiálisis depende de la distribución relativa del ion entre los espacios intracelular y extracelular (afectado posiblemente por el tratamiento previo contra la hiperpotasemia), el tipo y el área superficial del dializador, las velocidades de flujo de la solución de diálisis y la corriente sanguínea, la velocidad de flujo del dializado, la duración de la diálisis y el gradiente plasma: K^+ dializado.

64e Desequilibrios hidroelectrolíticos y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos

David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

CASO 1

Una mujer de 23 años de edad ingresa con el antecedente de haber tenido tres días de fiebre, tos productiva de esputo sanguinolento, confusión y ortostasis. Sus antecedentes médicos incluyen diabetes mellitus tipo 1. La exploración física en el servicio de urgencias demostró hipotensión postural, taquicardia y respiración de Kussmaul, y el aliento tenía un olor a "acetona". La exploración del tórax sugirió consolidación en el lóbulo inferior derecho.

El ion calcio tiene una importancia decisiva en la función celular normal y en el envío de señales, y regula diversos fenómenos fisiológicos como el envío de señales neuromusculares, la contractilidad del corazón, la secreción de hormonas y la coagulación de la sangre. Por tal razón, las concentraciones extracelulares de calcio se conservan dentro de límites extraordinariamente estrechos por medio de mecanismos de retroalimentación en los que participa la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$], metabolito activo de dicha vitamina. Estos mecanismos de retroalimentación son controlados por señales integradoras que van de las glándulas paratiroides a riñones, intestinos y huesos (fig. 65-1) (cap. 423). Las alteraciones en la calcemia son relativamente frecuentes y a menudo constituyen una manifestación precursora de alguna enfermedad oculta. En este capítulo se presenta un resumen del estudio de pacientes con alteraciones en las concentraciones séricas de calcio. Véase el capítulo 424 para un comentario más detallado del tema.

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGÍA

Es posible conocer y clasificar las causas de la hipercalcemia por las perturbaciones de los mecanismos normales de retroalimentación que regulan el calcio sérico (cuadro 65-1). El exceso de producción de PTH que no se suprime de manera adecuada con el incremento de la calcemia surge en neoplasias primarias de las paratiroides (adenomas, hiperplasia o, rara vez, carcinoma), en que la masa de células paratiroides aumenta y el calcio no inhibe la retroalimentación. También se observa secreción inapropiada de PTH para la concentración de calcio sérico en caso de mutaciones heterocigotas que inactivan el receptor "sensor" de calcio (CaSR, *calcium sensor*

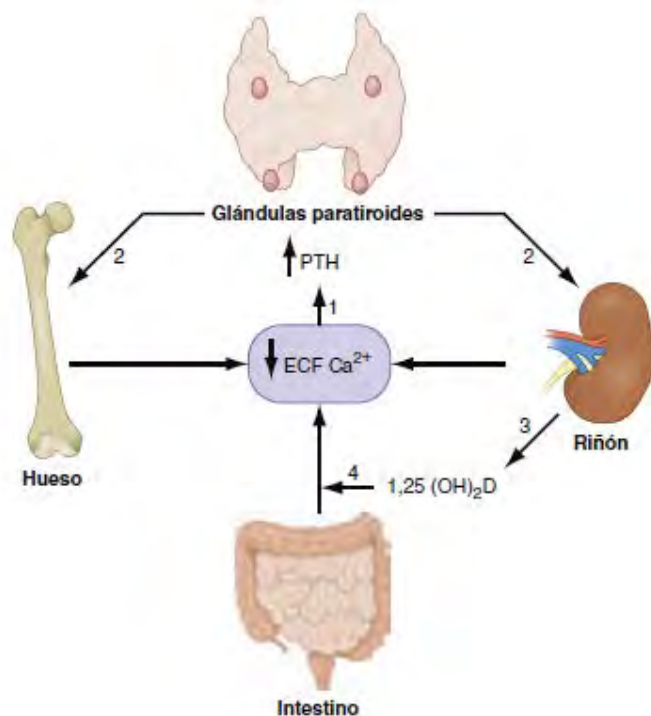


FIGURA 65-1. Mecanismos de retroalimentación que conservan las concentraciones de calcio extracelular dentro de límites fisiológicos precisos [8.9 a 10.1 mg/100 mL (2.2 a 2.5 mM)]. La disminución del calcio (Ca^{2+}) extracelular (ECF, *extracellular fluid*) desencadena un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) por activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroides. A su vez la PTH intensifica la reabsorción tubular de calcio por parte del riñón (2) y la resorción de calcio desde el hueso (2) y también estimula la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por los riñones (3). A su vez, el metabolito de la vitamina actúa principalmente en el intestino para intensificar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostáticos normalizan la calcemia.

CUADRO 65-1 Causas de hipercalcemia

Producción excesiva de PTH

- Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia o en raras ocasiones, carcinoma)
- Hiperparatiroidismo terciario (estimulación crónica de la secreción de PTH en caso de insuficiencia renal)
- Secreción ectópica de PTH (muy rara)
- Mutaciones inactivantes de CaSR o proteínas G (FHH)
- Alteraciones en la función de CaSR (tratamiento con litio)

Hipercalcemia de origen canceroso

- Producción excesiva de PTHrP (muchos tumores sólidos)
- Metástasis esqueléticas líticas (de mama o mieloma)

Exceso en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, silicosis)
- Linfomas
- Intoxicación por vitamina D

Incremento primario en la resorción de hueso

- Hipertiroidismo
- Inmovilización
- Ingestión excesiva de calcio
- Síndrome hipercalcémico (de leche y alcalinos)
- Nutrición parenteral total

Otras causas

- Endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma, VIPoma)
- Fármacos (tiazídicos, vitamina A, antiestrógenos)

Abreviaturas: CaSR, receptor sensor de calcio; FHH, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado a PTH.

receptor) o mutaciones de la proteína G, lo que entorpece la percepción del nivel extracelular del mineral por parte de paratiroides y riñones, lo que resulta en hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*). Si bien muy pocas veces las neoplasias secretan PTH, muchos tumores sólidos producen el péptido relacionado con PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*), que es semejante a la PTH en los primeros 13 aminoácidos y se liga al receptor de la misma, con lo que remedia los efectos de la PTH en huesos y riñones. En el caso de la hipercalcemia mediada por PTHrP de neoplasias malignas, las concentraciones altas de calcio sérico suprimen la cantidad de PTH. La hipercalcemia vinculada con enfermedad granulomatosa (como sarcoidosis) o los linfomas, se debe a la mayor conversión de $25(\text{OH})\text{D}$ en el potente metabolito $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En los trastornos de ese tipo, este último metabolito intensifica la absorción de calcio en los intestinos, lo que ocasiona hipercalcemia y supresión de PTH. Los cuadros que aumentan de modo directo la movilización de calcio desde los huesos, como el hipertiroidismo o metástasis osteolíticas, también conducen a hipercalcemia con supresión de la secreción de PTH, lo que sucede también con la sobrecarga exógena de calcio, como en el síndrome de leche y alcalinos (síndrome hipercalcémico) o en la nutrición parenteral total con adición excesiva de calcio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipercalcemia leve (entre 11 y 11.5 mg/100 mL) por lo común no genera síntomas y se le identifica sólo en las cuantificaciones sistemáticas de calcio. Algunas personas pueden señalar síntomas neuropsiquiátricos vagos, como dificultad para concentrarse, cambios de personalidad o depresión. Otras manifestaciones iniciales pueden incluir úlcera gástrica duodenal o nefrolitiasis y puede haber un mayor riesgo de fracturas. La hipercalcemia más grave (>12 a 13 mg/100 mL), en particular si aparece en forma aguda, puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas digestivos (como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis). La hipercalcemia disminuye la capacidad de concentración renal, que puede originar poliuria y polidipsia. En lo que se refiere al hiperparatiroidismo crónico, la persona acude al médico con dolor de huesos o fracturas patológicas. Por último, la hipercalcemia puede ocasionar cambios electrocardiográficos importantes, como bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) e intervalos QT cortos; para vigilar los cambios en la calcemia se mide el intervalo QT en forma seriada.

La primera acción en la valoración diagnóstica de hipercalcemia o hipocalcemia es asegurar que las alteraciones en las concentraciones séricas de calcio no provengan de concentraciones anormales de albúmina. Cerca de la mitad del calcio total se encuentra en estado ionizado y el resto está ligado principalmente a la albúmina. Si bien es posible la medición directa del calcio ionizado, los resultados se alteran fácilmente con los métodos de obtención y otros artefactos; por ello, quizá sea preferible medir el calcio y la albúmina totales para "corregir" el calcio sérico. Cuando las concentraciones de albúmina sérica disminuyen, para calcular la concentración corregida de calcio se añaden 0.2 mM (0.8 mg/100 mL) al valor de calcio total por cada decremento de 1.0 g/100 mL de albúmina sérica a partir de la cifra de referencia, que es de 4.1 g/100 mL, y se hace lo contrario en el caso de incrementos de la albúmina sérica.

La anamnesis detallada permite obtener pistas importantes del origen de la hipercalcemia (cuadro 65-1). La forma crónica suele ser causada por hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la segunda causa más frecuente del problema, que es un cáncer oculto. En la anamnesis se debe incluir consumo de fármacos, operaciones en el cuello y síntomas sistémicos que sugieran sarcoidosis o linfoma.

Una vez confirmada la hipercalcemia real, la siguiente prueba de laboratorio más importante en la valoración diagnóstica es la medición de la concentración de PTH, en la que se utiliza una técnica de dos sitios para la hormona intacta. Los incrementos de la hormona suelen acompañarse de hipofosfatemia. Además, habrá de cuantificarse la creatinina sérica para valorar la función renal; la hipercalcemia puede deteriorar la función renal y la depuración renal de PTH puede alterarse, según los fragmentos detectados por el método de laboratorio. Si aumenta el valor de PTH (o es "inapropiadamente normal") en el caso de aumento de calcio y disminución de fósforo, el diagnóstico casi siempre será de hiperparatiroidismo primario. Las personas con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) casi siempre tienen en el comienzo incremento moderado de las concentraciones de PTH e hipercalcemia, razón por la cual hay que pensar en tal diagnóstico y descartarlo, porque las intervenciones quirúrgicas en paratiroides no son eficaces contra dicho problema. El cociente de eliminación de calcio/creatinina (calculada en la forma de calcio urinario/calciio sérico entre creatinina urinaria/creatinina sérica) <0.01 sugiere FHH, en particular si hay el antecedente familiar de hipercalcemia asintomática leve. Además, en la actualidad el análisis de secuencia del gen CaSR se realiza con frecuencia para el diagnóstico definitivo de FHH, aunque en algunas familias este trastorno puede ser causado por mutación en las proteínas G que median la señalización por CaSR. Es muy rara la secreción ectópica de hormona paratiroidea.

La supresión de la concentración de PTH en casos de hipercalcemia corresponde, más bien, a la hipercalcemia no mediada por paratiroides, muy a menudo causada por una neoplasia primaria. Si bien la neoplasia que origina el exceso de calcio suele ser manifiesta, a veces se necesita medir el nivel de PTHrP para confirmar el diagnóstico de hipercalcemia de origen canceroso. En los trastornos granulomatosos aumentan los valores séricos de 1,25(OH)₂D, y la valoración clínica en combinación con métodos de laboratorio permitirá confirmar el diagnóstico de los trastornos incluidos en el cuadro 65-1.

TRATAMIENTO HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia asintomática leve por lo común no necesita tratamiento inmediato y éste debe depender del diagnóstico principal. A diferencia de ello, la forma grave y sintomática obliga a una intervención terapéutica, sea cual sea el origen del exceso de calcio. Las medidas iniciales contra la hipercalcemia importante comienzan con la expansión de volumen, porque el problema invariablemente culmina en deshidratación; se necesitan en las primeras 24 h, 4 a 6 L de solución salina intravenosa, sin olvidar que enfermedades concomitantes (como insuficiencia cardíaca congestiva) obligan a veces a emplear diuréticos de asa para intensificar la excreción de sodio y calcio. Sin embargo, es mejor no iniciar estos diuréticos hasta que se haya normalizado la volemia. Si hay una mayor movilización de calcio procedente del hueso (como ocurre en neoplasias malignas o hiperparatiroidismo grave), habrá que replantear la administración de fármacos que inhiben la resorción de hueso. El ácido zoledrónico (p. ej., 4 mg por vía intravenosa en alrededor de 30 min), pamidronato (p. ej., 60 a 90 mg por vía intravenosa en 2 a 4 h) y el ibandronato (2 mg por vía intravenosa en 2 h) son bisfosfonatos que se utilizan a menudo para el tratamiento de hipercalcemia maligna en adultos. El inicio de acción ocurre en uno a tres días,

con normalización de las concentraciones séricas de calcio en 60 a 90% de los pacientes. A veces es necesario repetir la administración de bisfosfonatos cuando ocurre recaída de la hipercalcemia. Una alternativa a los bisfosfonatos es el nitrato de galio (200 mg/m² por vía intravenosa al día, cinco días), el cual también es eficaz pero se acompaña de nefrotoxicidad potencial. En casos excepcionales es necesaria la diálisis. Por último, a pesar de que el fosfato intravenoso quela el calcio y disminuye sus concentraciones en suero, el tratamiento puede ser tóxico porque los complejos de calcio y fosfato se pueden depositar en tejidos y causar daño extenso a algunos órganos.

En personas con hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D, se prefieren los glucocorticoides, porque pueden disminuir la producción de dicho metabolito de la vitamina. Muy a menudo se utilizan dosis intravenosas de 100 a 300 mg de hidrocortisona al día o prednisona por vía oral (40 a 60 mg al día) durante tres a siete días. Otros fármacos como ketoconazol, cloroquina e hidroxiclороquina también disminuyen la producción de 1,25(OH)₂D y se usan ocasionalmente.

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGÍA

Las causas de la hipocalcemia se pueden determinar en función de si las concentraciones séricas de PTH son bajas (hipoparatiroidismo) o altas (hiperparatiroidismo secundario). La deficiencia de calcio sérico puede tener otras causas más, pero la más común es la disminución de la producción de PTH y vitamina D (cuadro 65-2) (cap. 424). La PTH constituye el elemento defensivo principal contra la hipocalcemia, razón por la cual los trastornos en que disminuye la producción o la secreción de la hormona pueden acompañarse de hipocalcemia profunda y letal. En los adultos, el hipoparatiroidismo muy a menudo es consecuencia del daño inadvertido

CUADRO 65-2 Causas de hipocalcemia

Concentraciones bajas de hormona paratiroidea (hipoparatiroidismo)

Agenesia paratiroidea
Aislada
Síndrome de DiGeorge
Dstrucción de paratiroides
Quirúrgica
Por radiación
Infiltración por metástasis o enfermedades sistémicas
Autoinmunitaria
Menor función paratiroidea
Hipomagnesemia
Activación de mutaciones de CaSR o mutaciones de la proteína G

Concentraciones altas de hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario)

Deficiencia o menor producción/actividad de vitamina D o de 1,25(OH) ₂ D
Deficiencia de vitamina D de origen nutricional (ingestión o absorción deficientes)
Insuficiencia renal con una menor producción de 1,25(OH) ₂ D
Resistencia a vitamina D que incluye defectos del receptor
Síndromes de resistencia de hormona paratiroidea
Mutaciones del receptor de PTH
Pseudohipoparatiroidismo (mutaciones de proteína G)
Fármacos
Quelantes de calcio
Inhibidores de la resorción de hueso (bisfosfonatos, plicamicina)
Alteración del metabolismo de vitamina D (difenilhidantoinato, ketoconazol)
Causas diversas
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Síndrome de hueso hambriento después de paratiroidectomía
Metástasis osteoblásticas con estimulación notable en la osteogénesis (cáncer de próstata)

Abreviaturas: CaSR, receptor sensor de calcio; PTH, hormona paratiroidea.

de las cuatro glándulas durante operaciones en tiroides o en paratiroides. El hipoparatiroidismo es un signo fundamental de las endocrinopatías autoinmunitarias (cap. 408); en raras ocasiones acompaña a enfermedades infiltrantes como la sarcoidosis. La alteración de la secreción de PTH puede ser secundaria a la deficiencia de magnesio, o bien, a mutaciones en CaSR o en las proteínas G que median la señalización de CaSR, lo que suprime la PTH y ocasiona los efectos que son opuestos a los que ocurren en el caso de FHH.

También causan hipocalcemia la deficiencia de vitamina D, la menor producción del metabolito 1,25(OH)₂D (más bien consecuencia de insuficiencia renal) o, en contadas ocasiones, la resistencia a vitamina D. No obstante, la hipocalcemia en dichos trastornos no es tan profunda como la observada en el hipoparatiroidismo, porque las paratiroides pueden provocar un incremento compensatorio de la secreción de PTH. La hipocalcemia también se observa en situaciones que acompañan a lesiones hísticas graves, como quemaduras, rabdomiólisis, lisis tumoral o pancreatitis. En estas situaciones, el origen del problema puede incluir una combinación de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, depósito de calcio en tejidos y una menor secreción de hormona paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos sujetos con hipocalcemia están asintomáticos si la disminución del calcio sérico es relativamente leve y crónica, o puede surgir al principio alguna complicación letal. La hipocalcemia moderada o grave se acompaña de parestesias, por lo común de dedos de manos y pies y zonas peribucales, y es causada por una mayor irritabilidad neuromuscular. En la exploración física, el examinador puede buscar el signo de Chvostek (contracción de músculos peribucales en reacción a la percusión suave del nervio facial por delante de la oreja), aunque también puede aparecer en cerca del 10% de sujetos normales. Para inducir el espasmo carpiano se puede inflar el manguito de un esfigmomanómetro 20 mmHg por arriba de la presión sistólica del paciente, durante 3 min (signo de Trousseau). La hipocalcemia grave puede inducir convulsiones, espasmo carpopedal, broncoespasmo, laringoespasmo y prolongación del intervalo QT.

DIAGNÓSTICO

Además de medir el calcio sérico, es conveniente conocer las concentraciones de albúmina, fósforo y magnesio. Al igual que con la valoración de la hipercalcemia, la cuantificación de la concentración de PTH es de máxima importancia en la valoración de la deficiencia de calcio. La supresión de PTH (o un "valor inapropiadamente bajo") en caso de hipocalcemia, confirma ausencia o disminución de la secreción de la hormona (hipoparatiroidismo) como la causa de la hipocalcemia. La anamnesis más detallada por lo común identificará la causa subyacente (diferenciar entre agenesia y destrucción de paratiroides). A diferencia de ello, el incremento de la concentración de PTH (hiperparatiroidismo secundario) orientará la atención hacia el eje de vitamina D como causa de la hipocalcemia. Para valorar mejor la deficiencia alimentaria de vitamina D, se miden los valores séricos de 25-hidroxivitamina D, que reflejan las reservas de la vitamina. En caso de insuficiencia renal o sospecha de resistencia a vitamina D, es útil medir las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D.

TRATAMIENTO HIPOCALCEMIA

El tratamiento dependerá de la gravedad de la hipocalcemia, la rapidez con la cual ha surgido y continuado y las complicaciones acompañantes (como convulsiones o laringoespasmo). La forma aguda sintomática se trata en un inicio con 10 mL de solución de gluconato de calcio, al 10% peso/volumen (90 mg o 2.2 mmol), por vía intravenosa en 50 mL de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% por vía intravenosa en un lapso de 5 min. La hipocalcemia persistente obliga al goteo intravenoso constante (en forma habitual 10 ampolletas de gluconato de calcio o 900 mg de calcio en 1 L de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% en un lapso de 24 h). En caso de haber hipomagnesemia acompañante, se le tratará con los complementos adecuados de magnesio.

La hipocalcemia crónica por hipoparatiroidismo se trata con complementos de calcio (1 000 a 1 500 mg/día de calcio elemental en fracciones) más vitaminas D₂ o D₃ (25 000 a 100 000 U/día) o calcitriol (1,25(OH)₂D, a razón de 0.25 a 2 µg/día). En la actualidad se usan con menor frecuencia otros metabolitos de la vitamina como dihidrotaquisterol o alfalcidol. Sin embargo, la hipovitaminosis D se trata mejor con complementos de la vitamina, y la dosis depende de la gra-

vedad del déficit y de la causa primaria. Por tal razón, la deficiencia de vitamina D de origen nutricional suele mejorar con dosis relativamente bajas de vitamina D (50 000 U dos a tres veces a la semana durante varios meses), en tanto que la deficiencia por malabsorción obliga a veces a administrar dosis mucho mayores (100 000 U/día de la vitamina o más). El objetivo terapéutico es que la calcemia quede dentro de límites normales bajos y evitar hipercalcemia, que puede ocasionar nefrolitiasis.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En países con acceso más limitado al sistema de salud o a pruebas de detección de las concentraciones séricas de calcio, el hipoparatiroidismo primario a menudo se manifiesta en formas graves con complicaciones esqueléticas (osteítis fibrosa quística), a diferencia de las formas asintomáticas que son comunes en los países desarrollados. Además, la deficiencia de vitamina D es paradójicamente frecuente en algunos países pese a la exposición amplia a la luz solar (p. ej., India) porque se evita la exposición a la luz solar y porque se consume poca vitamina D en la alimentación.

66

Acidosis y alcalosis

Thomas D. DuBose, Jr.

HOMEOSTASIS ACIDOBÁSICA NORMAL

El pH arterial sistémico se mantiene entre 7.35 y 7.45 debido al amortiguamiento químico extracelular e intracelular y a los mecanismos reguladores que aportan los pulmones y los riñones. El control de la presión arterial de CO₂ (Paco₂) por el sistema nervioso central (SNC) y el aparato respiratorio, así como el control del bicarbonato plasmático por los riñones, estabilizan el pH arterial mediante la eliminación o la retención de ácidos o álcalis. Los componentes metabólico y respiratorio que regulan el pH sistémico se describen con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{Paco}_2 \times 0.0301}$$

En casi todas las circunstancias, la producción y la eliminación de CO₂ están equilibradas, y la Paco₂ habitual en situación estable se mantiene en 40 mmHg. Cuando la eliminación de CO₂ es insuficiente se produce hipercapnia, en tanto que cuando se elimina en exceso hay hipocapnia. No obstante, la producción y la eliminación se equilibran otra vez en un nuevo valor de equilibrio dinámico de Paco₂. Por tanto, la Paco₂ está regulada principalmente por factores respiratorios neurales y no por la velocidad de producción de CO₂. La hipercapnia suele ser consecuencia de la hipoventilación y no de una mayor producción de CO₂. Los aumentos o las disminuciones de la Paco₂ representan alteraciones del control neural de la respiración o son cambios compensadores en respuesta a una alteración primaria del [HCO₃⁻] plasmático.

DIAGNÓSTICO DE LOS TIPOS GENERALES DE ALTERACIONES

Las alteraciones clínicas más frecuentes son los trastornos acidobásicos simples, es decir, acidosis o alcalosis metabólica, y acidosis o alcalosis respiratoria.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES

Las alteraciones respiratorias primarias (cambios primarios de la Paco₂) ocasionan respuestas metabólicas compensadoras (cambios secundarios de [HCO₃⁻]), y los trastornos metabólicos primarios desencadenan respuestas respiratorias compensadoras previsibles (secundarias a los cambios de Paco₂). Es posible pronosticar la compensación fisiológica con las relaciones que se muestran en el cuadro 66-1. En términos generales, con una excepción, las respuestas compensadoras regresan el pH hacia cifras casi normales. La alcalosis respiratoria crónica cuando ocurre por periodos prolongados es una excepción a esta regla y a menudo regresa el pH a

CUADRO 66-1 Predicción de respuestas compensadoras en trastornos acidobásicos simples y características de los cambios

Trastorno	Predicción de compensación	Intervalo de valores		
		pH	HCO ₃ ⁻	Paco ₂
Acidosis metabólica	$Paco_2 = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$ o $Paco_2$ hará que disminuya 1.25 mmHg por cada mmol/L de disminución en $[HCO_3^-]$ o $Paco_2 = [HCO_3^-] + 15$	Bajo	Bajo	Baja
	Alcalosis metabólica	Alto	Alto	Alta
Alcalosis respiratoria	Aguda $[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.2 mmol/L por cada mmHg de disminución en $Paco_2$	Alto	Bajo	Baja
	Crónica $[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.4 mmol/L por cada mmHg de disminución en $Paco_2$			
Acidosis respiratoria	Aguda $[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.1 mmol/L por cada mmHg de aumento en $Paco_2$	Bajo	Alto	Alta
	Crónica $[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.4 mmol/L por cada mmHg de aumento en $Paco_2$			

cifras normales. La acidosis metabólica por incremento de los ácidos endógenos (p. ej., cetoacidosis) reduce las concentraciones de $[HCO_3^-]$ en el líquido extracelular y disminuye el pH extracelular. Esto estimula a los quimiorreceptores del bulbo raquídeo para que incrementen la ventilación y restablezcan la razón $[HCO_3^-]/Paco_2$ y, por tanto el pH, a cifras casi normales, pero no normales por completo. El grado de compensación respiratoria esperada en una forma simple de acidosis metabólica puede calcularse con la relación: $Paco_2 = (1.5) \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$. Por eso, un paciente con acidosis metabólica y $[HCO_3^-]$ de 12 mmol/L sería de esperarse que tuviera una $Paco_2$ entre 24 y 28 mmHg. Las cifras de $Paco_2 < 24$ o > 28 mmHg definen un trastorno mixto (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria o alcalosis metabólica y acidosis respiratoria, respectivamente). Las respuestas compensadoras para los trastornos metabólicos primarios desplazan la $Paco_2$ en la misma dirección en que cambia la concentración de $[HCO_3^-]$, en tanto que, por el contrario, la compensación de trastornos respiratorios primarios desplazan las concentraciones de $[HCO_3^-]$ en la misma dirección que el cambio primario en la $Paco_2$ (cuadro 66-1). Por tanto, los cambios en la $Paco_2$ y en las concentraciones de $[HCO_3^-]$ que ocurren en **direcciones contrarias** (es decir, incremento de $Paco_2$ o $[HCO_3^-]$, en tanto que disminuye la otra cifra) indican un **trastorno mixto**. Otra forma de juzgar si la respuesta del $[HCO_3^-]$ o de la $Paco_2$ es adecuada consiste en utilizar un nomograma del estado acidobásico (fig. 66-1). Si bien las áreas sombreadas del nomograma muestran los límites del intervalo de confianza de 95% para la compensación normal en las alteraciones simples, observar valores acidobásicos dentro del área sombreada no descarta necesariamente una alteración mixta. La superposición de un trastorno con otro puede dar valores situados dentro de la zona de un tercero. Por eso, el nomograma, aunque resulta cómodo, no sustituye las ecuaciones del cuadro 66-1.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS MIXTOS

Los trastornos acidobásicos mixtos, definidos como trastornos independientes coexistentes y no como respuestas meramente compensadoras, se observan a menudo en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y pueden dar origen a cifras extremas peligrosas de pH (cuadro 66-2). Es posible que un enfermo con cetoacidosis diabética (acidosis metabólica) tenga un problema respiratorio independiente (p. ej., neumonía) cau-

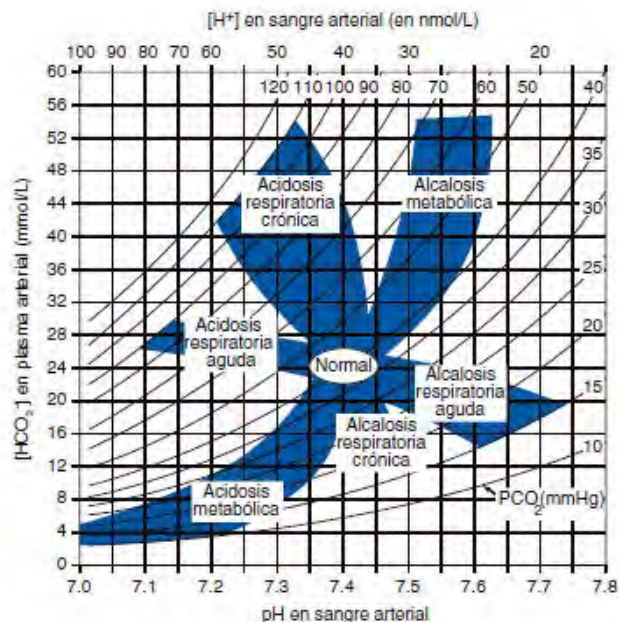


FIGURA 66-1. Nomograma acidobásico. Se señalan los límites de confianza de 90% de las compensaciones respiratorias y metabólicas normales, en perturbaciones acidobásicas primarias. (Con autorización de DuBose Jr: *Acid-base disorders*, en Brenner and Rector's *The Kidney*, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 505-546.)

CUADRO 66-2 Ejemplos de trastornos acidobásicos mixtos

Metabólicos y respiratorios mixtos

Acidosis metabólica-alcalosis respiratoria

Aspecto clave: acidosis metabólica con AG alto o normal; $Paco_2$ prevalente por debajo de la cifra anticipada (cuadro 66-1)

Ejemplo: Na^+ , 140; K^+ , 4.0; Cl^- , 106; HCO_3^- , 14; AG, 20; $Paco_2$, 24; pH, 7.39 (acidosis láctica, septicemia en ICU)

Acidosis metabólica-acidosis respiratoria

Aspecto clave: acidosis metabólica con AG alto o normal; $Paco_2$ prevalente por arriba de la cifra anticipada (cuadro 66-1)

Ejemplo: Na^+ , 140; K^+ , 4.0; Cl^- , 102; HCO_3^- , 18; AG, 20; $Paco_2$, 38; pH, 7.30 (neumonía y edema pulmonar graves)

Alcalosis metabólica-alcalosis respiratoria

Aspecto clave: $Paco_2$ no aumenta como se calcula; pH mayor de lo esperado

Ejemplo: Na^+ , 140; K^+ , 4.0; Cl^- , 91; HCO_3^- , 33; AG, 16; $Paco_2$, 38; pH, 7.55 (hepatopatía y diuréticos)

Alcalosis metabólica-acidosis respiratoria

Aspecto clave: $Paco_2$ mayor de la calculada; pH normal

Ejemplo: Na^+ , 140; K^+ , 3.5; Cl^- , 88; HCO_3^- , 42; AG, 10; $Paco_2$, 67; pH, 7.42 (EPOC con diuréticos)

Trastornos metabólicos mixtos

Acidosis metabólica-alcalosis metabólica

Aspecto clave: sólo detectable con acidosis con AG alto; $\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-$

Ejemplo: Na^+ , 140; K^+ , 3.0; Cl^- , 95; HCO_3^- , 25; AG, 20; $Paco_2$, 40; pH, 7.42 (uremia con vómito)

Acidosis metabólica-acidosis metabólica

Aspecto clave: acidosis mixta con AG elevado-AG normal; ΔHCO_3^- se explica por el cambio combinado en ΔAG y ΔCl^-

Ejemplo: Na^+ , 135; K^+ , 3.0; Cl^- , 110; HCO_3^- , 10; AG, 15; $Paco_2$, 25; pH, 7.20 (diarrea con acidosis láctica, efectos tóxicos del tolueno, tratamiento de la cetoacidosis diabética)

Abreviaturas: AG, desequilibrio aniónico; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

sante de acidosis o alcalosis respiratoria. Algunos individuos con neumopatía primaria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica) no reaccionan ante la acidosis metabólica con una respuesta respiratoria adecuada por su reserva respiratoria insuficiente. Esta superposición de una acidosis respiratoria a una acidosis metabólica puede ocasionar acidemia grave. Cuando en el mismo paciente coexisten acidosis metabólica y alcalosis metabólica, el pH puede ser normal o casi normal. Cuando el pH es normal, un incremento en el desequilibrio aniónico (AG, *anion gap*, véase más adelante) denota con fiabilidad la presencia de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, cuando las concentraciones séricas de albúmina son normales de 4.5 g/100 mL. Asumiendo un desequilibrio aniónico normal de 10 mmol/L, una discrepancia en la ΔAG ($\text{AG real} - \text{AG normal}$) y la ΔHCO_3^- (cifra normal de 25 mmol/L - HCO_3^- anormal en el paciente) indica la presencia de un desequilibrio aniónico mixto con alcalosis metabólica (véase el ejemplo más adelante). Un diabético con cetoacidosis puede padecer una disfunción renal que cause acidosis metabólica simultánea. Los pacientes que han ingerido sobredosis de combinaciones de fármacos, como sedantes y salicilatos, pueden presentar alteraciones mixtas por efecto de la respuesta acidobásica a cada uno de los fármacos (acidosis metabólica mezclada con acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria, respectivamente). Aún más complejas son las alteraciones acidobásicas triples. Por ejemplo, algunos individuos con acidosis metabólica debida a cetoacidosis alcohólica experimentan alcalosis metabólica secundaria al vómito, y alcalosis respiratoria sobreañadida, por la hiperventilación provocada por la disfunción hepática o por la abstinencia de alcohol.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos acidobásicos

En el **cuadro 66-3** se presenta una estrategia escalonada para el diagnóstico de trastornos acidobásicos. Cuando se midan los gases sanguíneos, se tendrá gran cuidado de obtener la muestra de sangre arterial sin utilizar mucha heparina. De manera simultánea, antes del tratamiento se obtendrá sangre para medir electrolitos y gases en sangre arterial, porque con la alcalosis metabólica y la acidosis respiratoria aumenta el $[\text{HCO}_3^-]$. Al contrario, en la acidosis metabólica y la alcalosis respiratoria disminuye el $[\text{HCO}_3^-]$. En el laboratorio clínico se miden tanto el pH como la Paco_2 , y el $[\text{HCO}_3^-]$ se calcula con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Este valor calculado se debe comparar con el $[\text{HCO}_3^-]$ (CO_2 total) medido en el perfil de electrolitos. Estos dos valores deben ser concordantes, con una diferencia máxima de 2 mmol/L. Si ello no ocurre, es posible que las muestras no se hayan extraído en forma simultánea, que se haya producido un error de laboratorio, o un error al calcular el $[\text{HCO}_3^-]$. Una vez verificados los valores acidobásicos en sangre, se podrá identificar el trastorno acidobásico con precisión.

CÁLCULO DEL DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

En todas las evaluaciones de los trastornos acidobásicos debe realizarse un cálculo sencillo del desequilibrio aniónico (AG), que representa los aniones no medidos en el plasma (normalmente 8 a 10 mmol/L) y se calcula como sigue: $\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. Los aniones no medidos comprenden proteínas aniónicas (p. ej., albúmina), fosfato, sulfato y aniones orgánicos. Cuando en el líquido extracelular se acumulan aniones ácidos, como el acetoacetato y el lactato, el AG aumenta

CUADRO 66-3 Pasos para establecer el diagnóstico de trastornos acidobásicos

1. Medir simultáneamente gases y electrolitos en sangre arterial (ABG)
2. Comparar $[\text{HCO}_3^-]$ en ABG y electrolitos para verificar su exactitud
3. Calcular el desequilibrio aniónico (AG)
4. Identificar cuatro causas de acidosis por incremento de AG (cetoacidosis, acidosis por ácido láctico, insuficiencia renal y toxinas)
5. Identificar dos causas de acidosis hipoclorémica alta o que no depende de desequilibrio aniónico (pérdida de bicarbonato por tubo digestivo, acidosis tubular renal)
6. Estimar la respuesta compensatoria (cuadro 66-1)
7. Comparar la ΔAG y la ΔHCO_3^-
8. Comparar los cambios en cloruros al cambiar el sodio

Abreviatura: ABG, gases en sangre arterial (*arterial blood gases*).

ta y origina acidosis con gran AG. El aumento del AG suele depender de un incremento de los aniones no medidos y, con menor frecuencia, por disminución de los cationes no medidos (calcio, magnesio, potasio). Además, el AG puede aumentar con un incremento de la albúmina aniónica, ya sea por una mayor concentración de albúmina o por alcalosis, lo que altera la carga de la albúmina. La disminución del AG puede deberse a: 1) aumento de los cationes no medidos; 2) adición a la sangre, de cationes anormales, como litio (intoxicación por litio) o inmunoglobulinas catiónicas (discrasias de células plasmáticas); 3) disminución de la concentración de albúmina, el principal anión plasmático (síndrome nefrótico); 4) disminución de la carga aniónica eficaz de la albúmina causada por la acidosis, o 5) hiperviscosidad e hiperlipidemia importante, que puede hacer que se subestimen las concentraciones de sodio y cloruro. Un descenso de 1 g/100 mL en la albúmina sérica respecto del valor normal (4.5 g/100 mL) reduce el desequilibrio aniónico 2.5 meq/L. Es importante conocer las causas frecuentes de acidosis con AG alto (cuadro 66-3).

En presencia de albúmina sérica normal, el AG alto suele deberse a ácidos sin cloruro que contienen aniones inorgánicos (fosfato, sulfato), orgánicos (cetoácidos, lactato, aniones orgánicos urémicos), exógenos (salicilato o toxinas ingeridas con producción de ácidos orgánicos) o no identificados. El AG elevado es significativo incluso cuando se sobreañade un trastorno acidobásico más, que modifica independientemente el $[\text{HCO}_3^-]$. Una situación de este tipo, en la que el $[\text{HCO}_3^-]$ puede resultar normal o incluso alto, estaría representada por la presencia simultánea de acidosis metabólica de la variedad de desequilibrio aniónico elevado y, además, acidosis respiratoria crónica o alcalosis metabólica (cuadro 66-3). Compárese el cambio en $[\text{HCO}_3^-]$ (ΔHCO_3^-) y el cambio en el AG (ΔAG).

Del mismo modo, valores normales de $[\text{HCO}_3^-]$, Paco_2 y pH no aseguran la ausencia de una alteración acidobásica. Por ejemplo, un alcohólico con vómito puede experimentar alcalosis metabólica con pH de 7.55, Paco_2 de 47 mmHg, $[\text{HCO}_3^-]$ de 40 mmol/L, $[\text{Na}^+]$ de 135, $[\text{Cl}^-]$ de 80 y $[\text{K}^+]$ de 2.8. Si este paciente presentara después cetoacidosis alcohólica agregada con una concentración de 15 mM de hidroxibutirato β , el pH arterial descendería hasta 7.40, el $[\text{HCO}_3^-]$ a 25 mmol/L y la Paco_2 hasta 40 mmHg. Si bien los gases sanguíneos son normales, el AG aumentó hasta 30 mmol/L, lo que indica que existe una mezcla de alcalosis metabólica y acidosis metabólica. La combinación de acidosis con desequilibrio aniónico alto y alcalosis metabólica se identifica con facilidad si se comparan las diferencias (valores Δ) en el sujeto normal, con los valores del paciente. En este ejemplo, ΔHCO_3^- es igual a 0 (25 - 25 mmol/L), pero ΔAG es igual a 20 (30 - 10 mmol/L). En consecuencia, no se toma en consideración 20 mmol/L en el valor Δ/Δ (ΔAG para ΔHCO_3^-).

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica puede producirse por un aumento de la producción endógena de ácido (como el lactato o los cetoácidos), por pérdida de bicarbonato (como ocurre en la diarrea) o por la acumulación de ácidos endógenos (como ocurre en la insuficiencia renal). La acidosis metabólica ejerce efectos notables en los aparatos respiratorio y cardiaco y en el sistema nervioso. El descenso del pH sanguíneo conlleva un aumento característico de la ventilación, en especial del volumen corriente (respiración de Kussmaul). La contractilidad cardiaca intrínseca puede estar deprimida, pero la función inotrópica puede resultar normal debido a la liberación de catecolaminas. Es posible la presencia tanto de vasodilatación arterial periférica como de vasoconstricción central; la disminución de la distensibilidad vascular central y pulmonar predispone a edema pulmonar, incluso con sobrecargas mínimas de volumen. La función del SNC está deprimida, con cefalea, letargo, estupor y, en algunos casos, coma. También puede haber intolerancia a la glucosa.

Hay dos categorías principales de acidosis metabólica clínica: con AG elevado y con AG normal, o la acidosis hiperclorémica (cuadros 66-3 y 66-4).

TRATAMIENTO ACIDOSIS METABÓLICA

La administración de soluciones alcalinas para tratar la acidosis metabólica se debe reservar para los casos de acidemia grave, excepto cuando el paciente carece de "HCO₃⁻ potencial" en plasma. Esta última variable se puede calcular por el incremento (Δ) del desequilibrio aniónico ($\Delta\text{AG} = \Delta\text{G del paciente} - 10$). Es preciso establecer si el anión

CUADRO 66-4 Causas de acidosis metabólica por desequilibrio aniónico alto

Acidosis láctica	Toxinas
Cetoacidosis	Etilenglicol
Diabética	Metanol
Alcohólica	Salicilatos
Por inanición	Propilenglicol
	Ácido piroglutámico (5-oxoprolina)
	Insuficiencia renal (aguda y crónica)

ácido en el plasma es metabolizable (es decir, hidroxibutirato β , acetato y lactato) o no (aniones que se acumulan en la insuficiencia renal crónica y en caso de ingestión de toxinas). En esta última situación es necesaria la recuperación de la función renal para reponer el déficit de $[\text{HCO}_3^-]$, proceso lento y a menudo imprevisible. En consecuencia, los individuos con acidosis con AG normal (acidosis hiperclorémica), con AG un poco alto (acidosis mixta hiperclorémica y con AG) o con AG atribuible a un anión no metabolizable en presencia de insuficiencia renal, deben recibir tratamiento alcalinizante, ya sea por vía oral (NaHCO_3 o solución de Shohl) o intravenosa (NaHCO_3), en cantidad suficiente para aumentar en forma lenta el $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático hasta valores de 20 a 22 mmol/L. Debe evitarse la corrección excesiva.

No obstante, hay controversia con respecto a la administración de alcalinos en los pacientes que presentan acidosis pura con AG debida a la acumulación de un anión ácido orgánico metabolizable (cetoacidosis o acidosis láctica). En general, la acidosis grave ($\text{pH} < 7.10$) justifica la administración intravenosa de 50 a 100 meq de NaHCO_3 , en 30 a 45 min, durante las primeras 1 a 2 h de tratamiento. La administración de esta cantidad moderada de alcalinos en esta situación parece constituir una medida adicional de seguridad, pero resulta esencial controlar los electrolitos plasmáticos durante el tratamiento, ya que el $[\text{K}^+]$ puede disminuir cuando aumenta el pH. El objetivo no es llevar estos valores a la normalidad, sino aumentar el $[\text{HCO}_3^-]$ hasta 10 meq/L y el pH hasta 7.20.

ACIDOSIS CON DESEQUILIBRIO ANIÓNICO ALTO**ESTUDIO DEL PACIENTE****Acidosis con desequilibrio aniónico alto**

Hay cuatro causas principales de acidosis con AG alto: 1) acidosis láctica, 2) cetoacidosis, 3) ingestión de toxinas y 4) insuficiencia renal aguda y crónica (cuadro 66-4). La detección inicial para diferenciar las acidosis con AG alto debe comprender: 1) revisión de los datos de la anamnesis en busca de pruebas de ingestión de fármacos y toxinas, y medición de gases en sangre arterial para detectar alcalosis respiratoria coexistente (salicilatos); 2) identificación de la posible presencia de diabetes mellitus (cetoacidosis diabética); 3) búsqueda de pruebas de alcoholismo o de concentraciones altas de hidroxibutirato β (cetoacidosis alcohólica); 4) observación en busca de signos clínicos de uremia, y medición del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina (acidosis urémica); 5) inspección de la orina en busca de cristales de oxalato (etilenglicol), y 6) identificación de las múltiples situaciones clínicas en las que pueden estar aumentados los valores de lactato (hipotensión, choque, insuficiencia cardíaca, leucemia, cáncer, e ingestión de fármacos o toxinas).

Acidosis láctica La acumulación de L-lactato en el plasma puede ser secundaria a perfusión deficiente (tipo A): insuficiencia circulatoria (choque, insuficiencia cardíaca), anemia grave, defectos de las enzimas mitocondriales e inhibidores (monóxido de carbono, cianuro), o a trastornos aerobios (tipo B): cánceres, inhibidores de la transcriptasa inversa análoga de nucleósido en infecciones por VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática, deficiencia de tiamina, infecciones graves (cólera, paludismo), convulsiones o ingestión de fármacos o toxinas (biguanidas, etanol, metanol, propilenglicol, isoniazida y fructosa). Una causa frecuente de acidosis láctica es la isquemia o el infarto intestinal no detectados en una persona con aterosclerosis grave o descompensación cardíaca que recibe vasopresores. Se ha dicho que surge acidemia piroglutámica en sujetos en estado crítico que reciben acetaminofeno, la cual se acompaña de agotamiento de glutatión. La acidosis por ácido D-láctico, que a veces sur-

ge en casos de derivaciones yeyunoileales, síndrome de intestino corto u obstrucción intestinal, se origina cuando las bacterias intestinales forman D-lactato.

ESTUDIO DEL PACIENTE**Acidosis láctica**

En primer lugar es preciso corregir el trastorno primario que interrumpe el metabolismo del lactato; se restablecerá el riego sanguíneo hístico cuando sea insuficiente. Si es posible, se evitará el uso de vasoconstrictores, ya que pueden disminuir todavía más la perfusión a los tejidos. Se suele aconsejar el tratamiento alcalinizante en caso de acidemia aguda intensa ($\text{pH} < 7.15$), a fin de mejorar la función cardíaca y la utilización del lactato. Sin embargo, la administración de NaHCO_3 puede deprimir, paradójicamente, el rendimiento cardíaco y exacerbar la acidosis al estimular la producción de lactato (el HCO_3^- estimula a la fosfofructocinasa). Si bien el empleo de alcalinizantes en la acidosis láctica moderada es motivo de controversia, en general se acepta que los esfuerzos por normalizar el pH o el $[\text{HCO}_3^-]$ mediante la administración de NaHCO_3 exógeno son perjudiciales. Un método muy razonable consiste en administrar suficiente NaHCO_3 para aumentar el pH arterial hasta un máximo de 7.2 durante 30 a 40 min.

El tratamiento con NaHCO_3 puede producir sobrecarga de líquidos e hipertensión, debido a que la cantidad que se necesite puede ser enorme cuando la acumulación de ácido láctico es incesante. La administración de líquidos no se tolera adecuadamente debido a la vasoconstricción central, en particular en el paciente oligúrico. Si es posible remediar la causa primaria de la acidosis láctica, el lactato sanguíneo se convertirá en HCO_3^- y podría surgir alcalosis de rebote.

Cetoacidosis • CETOACIDOSIS DIABÉTICA (DKA, diabetic ketoacidosis) Es causada por el aumento del metabolismo de los ácidos grasos y la acumulación de cetoácidos (acetato y hidroxibutirato β). La DKA suele aparecer en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, cuando se interrumpe la aplicación de insulina o surge una enfermedad intercurrente, como infección, gastroenteritis, pancreatitis o infarto del miocardio, que aumentan de forma temporal y aguda las necesidades de insulina. La acumulación de cetoácidos es la que causa aumento del AG y casi siempre conlleva hiperglucemia [glucosa > 17 mmol/L (300 mg/100 mL)]. La relación entre ΔAG y ΔHCO_3^- es $\sim 1:1$ en la DKA. Debe destacarse lo siguiente: dado que la insulina impide la producción de cetonas, rara vez se necesita administrar bicarbonato, excepto en casos de acidemia extrema ($\text{pH} < 7.1$), y en tal situación, sólo en cantidades limitadas. En general, los individuos con DKA muestran deshidratación y necesitan reanimación con solución salina isotónica. Sin embargo, no es rara la expansión de volumen excesiva y contribuye a la aparición de acidosis hiperclorémica durante el tratamiento de la DKA. El elemento básico para tratar el problema anterior es la insulina simple por vía IV y se describe en mayor detalle en el **capítulo 417**.

CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA (AKA, ALCOHOLIC KETOACIDOSIS) Los alcohólicos crónicos pueden mostrar cetoacidosis cuando disminuye o cesa repentinamente el consumo de alcohol y la nutrición es deficiente. La AKA por lo común se asocia con consumo abundante de alcohol, vómito, dolor abdominal, inanición y deshidratación. La concentración de glucosa es variable y la acidosis puede ser importante por el incremento de las cetonas, predominantemente hidroxibutirato β . La hipoperfusión puede intensificar la producción de ácido láctico; la alcalosis respiratoria crónica puede acompañarse de hepatopatía y surgir alcalosis metabólica por vómito (consultar la relación entre ΔAG y ΔHCO_3^-). Por eso, en la AKA son frecuentes los trastornos acidobásicos mixtos. A medida que se restaura la circulación con la administración de solución salina isotónica, la acumulación preferente de hidroxibutirato β cambia a acetato, y ello explica la observación clínica frecuente de una reacción al nitroprusiato cada vez más positiva a medida que el enfermo mejora. Con la reacción cetónica de nitroprusiato (Acetest) se puede detectar el ácido acetacético, pero no el hidroxibutirato β , por tanto, es posible que el grado de cetosis y cetonuria cambie con el tratamiento, pero también podría suceder que en el comienzo se hubiera subestimado. Los sujetos con AKA suelen tener en el comienzo función renal relativamente normal, a diferencia de la DKA, en la cual dicha función suele estar alterada por la deshidratación (diuresis osmótica) o por nefropatía diabética. Por esa razón, el individuo con AKA y función renal normal puede excretar cantidades relativamente grandes de cetoácidos por la orina y mostrar AG relativamente normal, y una discrepancia en la relación $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$.

TRATAMIENTO CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA

La AKA casi siempre se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la sustitución, mediante la administración IV de solución salina y glucosa (glucosa al 5% en solución salina o al 0.9%). A veces coexisten hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia, que deben ser corregidas. La hipofosfatemia suele aparecer 12 a 24 h después de la hospitalización, puede exacerbarse con la infusión de soluciones glucosadas y, cuando es intensa, llega a producir rabdomiólisis o, incluso, paro respiratorio. Este trastorno se puede acompañar de hemorragia de tubo digestivo alto, pancreatitis y neumonía.

Acidosis inducida por fármacos y toxinas • **SALICILATOS** (cap. 472e) La intoxicación por salicilatos en adultos por lo regular origina alcalosis respiratoria o una mezcla de acidosis metabólica con AG alto y alcalosis respiratoria. Sólo una parte del AG es causada por salicilatos. También suele aumentar la producción de ácido láctico.

TRATAMIENTO ACIDOSIS INDUCIDA POR SALICILATOS

Inmediatamente después del lavado gástrico intensivo con solución salina isotónica (no se usará NaHCO_3), se administrará por sonda nasogástrica carbón vegetal activado. En el sujeto acidótico, para facilitar la eliminación de salicilatos, se administra solución intravenosa de NaHCO_3 en cantidades suficientes para alcalinizar la orina y conservar la diuresis (pH de orina >7.5). Si bien este tratamiento es directo en individuos acidóticos, puede ser peligroso si coexiste alcalosis respiratoria. Los individuos alcalémicos no deben recibir NaHCO_3 . Se puede administrar acetazolamida cuando no es posible inducir diuresis alcalina, para reducir la sobrecarga de volumen asociada a la administración de NaHCO_3^- , pero este fármaco puede producir acidosis metabólica sistémica si no se administra HCO_3^- . Se debe anticipar la presentación de hipopotasemia en caso de diuresis alcalina y se debe tratar de forma rápida y enérgica. Se deben administrar soluciones con glucosa por el riesgo de que surja hipoglucemia. La pérdida excesiva e imperceptible de líquidos puede producir hipovolemia importante e hipernatremia. Si la insuficiencia renal impide la rápida eliminación de salicilatos, se realizará hemodiálisis contra un dializado de bicarbonato.

ALCOHOLES En la mayor parte de las situaciones fisiológicas, el sodio, la urea y la glucosa son los que generan la presión osmótica de la sangre. La osmolaridad plasmática se calcula con la siguiente expresión: $P_{\text{osm}} = 2\text{Na}^+ + \text{Glu} + \text{BUN}$ (todos en mmol/L) o, si se usan los valores convencionales de laboratorio, en los que la glucosa y el BUN se expresan en miligramos por 100 mL: $P_{\text{osm}} = 2\text{Na}^+ + \text{Glu}/18 + \text{BUN}/2.8$. La osmolaridad calculada y la medida deben coincidir dentro de un margen de 10 a 15 mmol/kg de H_2O . Cuando la osmolaridad medida supera la osmolaridad calculada >10 a 15 mmol/kg H_2O , prevalece una de dos circunstancias: el sodio sérico está falsamente bajo, como ocurre en caso de hiperlipidemia o hiperproteinemia (pseudohiponatremia), o se han acumulado en el plasma osmolitos distintos a las sales de sodio, la glucosa o la urea. Ejemplos de tales osmolitos son el manitol, medios de contraste radiológico, etanol, alcohol isopropílico, etilenglicol, propilenglicol, metanol y acetona. En esta situación, la diferencia entre la osmolaridad calculada y la medida (*desequilibrio osmolar*) es proporcional a la concentración del soluto no medido. Con una adecuada historia clínica y un apropiado índice de sospecha, la identificación del desequilibrio osmolar ayuda a establecer la presencia de acidosis con AG que acompaña a las intoxicaciones. Tres alcoholes pueden originar intoxicaciones letales: etilenglicol, metanol y alcohol isopropílico. Los tres provocan un desequilibrio osmolar importante, pero sólo los dos primeros originan acidosis con AG alto.

ETILENGLICOL (Véase también el cap. 472e) La ingestión de etilenglicol (que se emplea comúnmente como anticongelante) causa acidosis metabólica y lesiones graves del SNC, el corazón, los pulmones y los riñones. El aumento del AG y del desequilibrio osmolar pueden atribuirse al etilenglicol y a sus metabolitos, al ácido oxálico, al ácido glicólico y a otros ácidos orgánicos. La producción de ácido láctico aumenta por la inhibición del ciclo del ácido tricarbóxico y la alteración del estado de oxidorreducción intracelular. El diagnóstico se facilita por la observación de cristales de oxalato en la orina, la presencia de un desequilibrio osmolar en el suero y la acidosis con AG elevado. Aunque puede utilizarse la lámpara de Wood para visualizar el aditivo fluorescente del anticongelante comercial en la

orina de pacientes con ingestión de etilenglicol, esto rara vez es reproducible. La combinación de desequilibrio aniónico alto y desequilibrio osmolar alto en un paciente con sospecha de ingestión de etilenglicol debe considerarse como evidencia de intoxicación por dicha sustancia. En esta situación, el tratamiento no debe posponerse hasta que se reciba la medición del etilenglicol.

TRATAMIENTO ACIDOSIS INDUCIDA POR ETILENGLICOL

Consiste en el inicio rápido de diuresis osmótica o salina, administración de complementos de tiamina y piridoxina, fomepizol y, por lo general, hemodiálisis. La administración IV de fomepizol, un inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol (4-metilpirazol; 15 mg/kg como dosis de carga), es el tratamiento preferido y ofrece las ventajas de una disminución previsible de las concentraciones de etilenglicol sin la obnubilación excesiva, como se observa con la administración de alcohol etílico en goteo continuo. Si se utiliza, el etanol IV debe administrarse para lograr concentraciones sanguíneas de 22 mmol/L (100 mg/100 ml). Tanto el fomepizol como el etanol reducen la toxicidad porque compiten con el etilenglicol por el metabolismo a través de la alcohol deshidrogenasa. La hemodiálisis está indicada cuando el pH arterial es <7.3 o cuando el desequilibrio osmolar excede 20 mOsm/kg.

METANOL (Véase también el cap. 472e) La ingestión de metanol (alcohol de madera) causa acidosis metabólica y sus metabolitos, formaldehído y ácido fórmico, producen lesión grave del nervio óptico y del SNC. El ácido láctico, los cetoácidos y otros ácidos orgánicos no identificados pueden contribuir a la acidosis. Por su bajo peso molecular (32 Da), suele haber un desequilibrio osmolar.

TRATAMIENTO ACIDOSIS INDUCIDA POR METANOL

Es similar al de la intoxicación por etilenglicol, lo que incluye las medidas generales de sostén, fomepizol y hemodiálisis (como se mencionó antes).

PROPILENGLICOL Éste es el vehículo utilizado en la administración IV de diazepam, lorazepam, fenobarbital, nitroglicerina, etomidato, enoximona y difenilhidantoinato. El propilenglicol, en términos generales, es seguro para el uso limitado en estas preparaciones IV, pero se ha informado de toxicidad, más a menudo en las unidades de cuidados intensivos en pacientes que reciben tratamiento frecuente o continuo. Esta forma de acidosis con desequilibrio aniónico debe considerarse en individuos que tienen acidosis con desequilibrio aniónico inexplicado, hiperosmolaridad y deterioro clínico. El propilenglicol, al igual que el etilenglicol y el metanol, se metaboliza gracias a la acción de la alcohol deshidrogenasa. Con la intoxicación por propilenglicol, la primera respuesta es interrumpir la administración intravenosa del fármaco causante. Además, debe administrarse fomepizol en pacientes con acidosis.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO El isopropanol ingerido se absorbe con rapidez y puede ser letal cuando se consumen cantidades de apenas 150 mL de alcohol para frotaciones, solvente o anticongelante. Una concentración plasmática >400 mg/100 mL pone en riesgo la vida. El alcohol isopropílico se metaboliza a acetona por la acción de la alcohol deshidrogenasa. Las características peculiares difieren del etilenglicol y del metanol en que es el compuesto original, y no los metabolitos, el que causa los efectos tóxicos, y no suele haber acidosis con desequilibrio aniónico porque la acetona se excreta con rapidez. El alcohol isopropílico y la acetona incrementan el desequilibrio osmolar y es común la hipoglucemia. Deben tenerse en cuenta otros diagnósticos cuando los pacientes no mejoran de manera significativa en unas cuantas horas. Se debe considerar la hemodiálisis en pacientes con inestabilidad hemodinámica y concentraciones plasmáticas >400 mg/100 mL.

TRATAMIENTO INTOXICACIÓN POR ALCOHOL ISOPROPÍLICO

Dicho tratamiento es de sostén y vigilancia, administración de líquidos IV, vasopresores, apoyo ventilatorio, según sea necesario, y en ocasiones hemodiálisis en caso de estado de coma prolongado, inestabilidad hemodinámica o concentraciones >400 mg/100 mL.

ÁCIDO PIROGLUTÁMICO La acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto inducida por acetaminofeno es poco común, pero se reconoce más a menudo en individuos con sobredosis de acetaminofeno, en individuos desnutridos o en pacientes con enfermedades críticas que reciben acetaminofeno en dosis habituales. Debe sospecharse acumulación de 5-oxoprolina después de la administración de acetaminofeno en casos de acidosis metabólica con gran desequilibrio aniónico inexplicado, sin aumento del desequilibrio osmolar en pacientes que reciben acetaminofeno. El primer paso del tratamiento es interrumpir el fármaco de inmediato. Además, debe administrarse bicarbonato de sodio por vía IV. Aunque se ha sugerido la administración de *N*-acetilcisteína, no se sabe si acelera el metabolismo de la 5-oxoprolina al incrementar las concentraciones intracelulares de glutatión en esta situación.

Insuficiencia renal (Véase también el cap. 335) La acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal moderada se convierte, al final, en acidosis con AG alto, propia de la insuficiencia renal avanzada. A la patogenia contribuyen la filtración deficiente y la reabsorción de aniones orgánicos. Al evolucionar la enfermedad renal, llega un momento en que el número de neuronas funcionales resulta insuficiente para equilibrar la producción neta de ácido. Por tanto, la acidosis urémica se caracteriza por disminución de la producción y eliminación de NH_4^+ . El ácido retenido en la insuficiencia renal crónica es amortiguado por sales alcalinas procedentes del hueso. A pesar de la importante retención de ácido (hasta 20 mmol/día), el $[\text{HCO}_3^-]$ sérico ya no disminuye más, lo que indica la participación de amortiguadores fuera del compartimiento extracelular. La acidosis metabólica crónica ocasiona pérdida importante de masa ósea, debida a la disminución del carbonato cálcico del hueso. La acidosis crónica también aumenta la eliminación urinaria de calcio, de forma proporcional a la retención acumulada de ácido.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA RENAL

Dada la relación que guarda la acidosis por insuficiencia renal y la catabolia de músculos y las osteopatías, en la acidosis urémica y en la acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal se necesita la sustitución de alcalinos por vía oral para conservar la concentración de bicarbonato >22 mmol/L; ello se logra con cantidades relativamente bajas de alcalinos (1.0 a 1.5 mmol/kg de peso corporal al día). Algunas sales alcalinizantes igualmente eficaces son el citrato de sodio (solución de Shohl) o las tabletas de NaHCO_3 (tabletas de 650 mg que contienen 7.8 meq). El citrato estimula la absorción de aluminio en el aparato digestivo y nunca se debe administrar con antiácidos que contengan aluminio, debido al riesgo de intoxicación por este metal.

ACIDOSIS METABÓLICAS SIN DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

El organismo puede perder álcalis por el aparato digestivo, en caso de diarrea, o por los riñones (acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*]). En estos trastornos (cuadro 66-5), los cambios recíprocos de $[\text{Cl}^-]$ y de $[\text{HCO}_3^-]$ dan por resultado AG normal. En la acidosis hiperclorémica pura, por tanto, el aumento de $[\text{Cl}^-]$ por arriba de los valores normales es igual a la disminución de $[\text{HCO}_3^-]$. La ausencia de esta relación sugiere un trastorno mixto.

TRATAMIENTO ACIDOSIS METABÓLICAS SIN DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

En la diarrea, las heces contienen más $[\text{HCO}_3^-]$ y HCO_3^- descompuesto que el plasma, de manera que la acidosis metabólica se desarrolla aunada a la disminución de volumen. En lugar de un pH ácido de la orina (como sería de esperar por la acidosis sistémica), los valores suelen ser >6 , debido a que la acidosis metabólica y la hipopotasemia aumentan la síntesis y la eliminación renales de NH_4^+ , y se produce así un amortiguador urinario que aumenta el pH de la orina. La acidosis metabólica debida a pérdidas digestivas y con pH urinario alto se puede diferenciar de la RTA porque la eliminación urinaria de NH_4^+ es característicamente baja en la RTA y es alta en la diarrea. Para obtener los valores de NH_4^+ en orina se calcula el desequilibrio aniónico en orina (UAG, *urine anion gap*): $\text{UAG} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{u}} - [\text{Cl}^-]_{\text{u}}$. Cuando $[\text{Cl}^-]_{\text{u}} > [\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{u}}$, el desequilibrio aniónico es negativo por definición. Esto indica que la concentración urinaria de amonio es adecuadamente alta, lo que sugiere que la acidosis tiene una causa extrarrenal. Al contrario, si el UAG es positivo, la concentración de amonio en orina será baja, lo cual sugiere que la acidosis proviene de los riñones.

CUADRO 66-5 Causas de acidosis sin desequilibrio aniónico

- I. Pérdida de bicarbonato por tubo digestivo
 - A. Diarrea
 - B. Drenaje externo por conducto pancreático o asa intestinal
 - C. Ureterosigmoidostomía, asas yeyunales o ileales
 - D. Fármacos
 1. Cloruro de calcio (acidificante)
 2. Sulfato de magnesio (diarrea)
 3. Colestiramina (diarrea de ácidos biliares)
- II. Acidosis renal
 - A. Hipopotasemia
 1. RTA proximal (tipo 2)
 - Farmacoinducida: acetazolamida, topiramato
 2. RTA distal (clásica) (tipo 1)
 - Farmacoinducida: anfotericina B, ifosfamida
 - B. Hiperpotasemia
 1. Disfunción generalizada de nefrona distal (RTA tipo 4)
 - a. Deficiencia de mineralocorticoides
 - b. Resistencia a los mineralocorticoides (PHA I autosómica dominante)
 - c. Defecto de voltaje (PHA I y PHA II autosómicas dominantes)
 - d. Enfermedad tubulointerstial
 - C. Normopotasemia
 1. Nefropatía crónica progresiva
- III. Hiperpotasemia farmacoinducida (con insuficiencia renal)
 - A. Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona, eplerenona)
 - B. Trimetoprim
 - C. Pentamidina
 - D. ACE-I y ARB
 - E. Antiinflamatorios no esteroideos
 - F. Ciclosporina y tacrolímús
- IV. Otros
 - A. Cargas de ácido (cloruro de amonio, hiperalimentación)
 - B. Pérdida de la cetosis potencial de bicarbonato con excreción de cetona
 - C. Acidosis por expansión (administración rápida de solución salina)
 - D. Hipurato
 - E. Resinas de intercambio catiónico

Abreviaturas: RTA, acidosis tubular renal; ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB, antagonistas del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*); PHA, pseudohipoaldosteronismo (*pseudohypoaldosteronism*).

La **RTA proximal** (tipo 2) (cap. 339) casi siempre se debe a disfunción generalizada de los túbulos proximales, y se manifiesta por glucosuria, aminoaciduria generalizada y fosfaturia (síndrome de Fanconi). Con $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática baja, el pH urinario es ácido (pH <5.5). La eliminación fraccionada de $[\text{HCO}_3^-]$ puede ser superior a 10 a 15% cuando el HCO_3^- sérico es >20 mmol/L. Dado que el HCO_3^- no se reabsorbe normalmente en el túbulo proximal, el tratamiento con NaHCO_3 puede ocasionar una mayor pérdida renal de potasio e hipopotasemia.

Los signos típicos en la forma adquirida o hereditaria de la **RTA distal clásica** (RTA tipo 1) incluyen hipopotasemia, acidosis metabólica sin AG, disminución de la excreción urinaria de NH_4^+ (UAG positivo, disminución de $[\text{NH}_4^+]_{\text{u}}$ en orina), así como pH inapropiadamente alto en la orina (pH >5.5). Muchos sujetos tienen hipocitruuria e hiper calciuria, de modo que es frecuente observar nefrolitiasis, nefrocalcinosis y osteopatía. En la **RTA distal generalizada** (RTA tipo 4), la hiperpotasemia no guarda proporción con la reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) por la disfunción coexistente en la secreción de potasio y de ácido. Hay disminución invariable en la excreción de amonio por la orina y puede haber deterioro de la función renal, por ejemplo, por nefropatía diabética, uropatía obstructiva o enfermedad tubulointerstial crónica.

En general, el hipoaldosteronismo hiporreninémico origina acidosis metabólica sin AG, más a menudo en ancianos con diabetes mellitus o enfermedad tubulointerstial e insuficiencia renal. Los enfermos por lo

común tienen insuficiencia renal leve o moderada (GRF, 20 a 50 mL/min) y acidosis, con aumento del potasio sérico (5.2 a 6.0 mmol/L), hipertensión coexistente e insuficiencia cardiaca congestiva. La acidosis metabólica y la hiperpotasemia no guardan proporción con el deterioro en la GFR. Los antiinflamatorios no esteroideos, el trimetoprim, la pentamida y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) también causan acidosis metabólica sin AG en sujetos con insuficiencia renal (cuadro 66-5).

ALCALOSIS METABÓLICA

Se manifiesta por pH arterial alto, aumento del $[\text{HCO}_3^-]$ sérico y aumento de la PaCO_2 a causa de la hipoventilación alveolar compensadora (cuadro 66-1). A menudo se acompaña de hipocloremia e hipopotasemia. El pH arterial es la variable que confirma el diagnóstico, dado que está aumentado en la alcalosis metabólica y disminuido o normal en la acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica a menudo surge junto con otros trastornos, como acidosis o alcalosis respiratoria, o acidosis metabólica.

PATOGENIA

Se produce a causa de ganancia neta de $[\text{HCO}_3^-]$ o de pérdida de ácidos no volátiles (en general HCl, por el vómito) procedentes del líquido extracelular. Para agregar HCO_3^- al líquido extracelular, se debe administrar en forma exógena o se debe sintetizar en forma endógena, en parte o completamente por los riñones. Dado que no es habitual que se añadan alcalinizantes al organismo, el trastorno entraña una fase generadora, en la que la pérdida de ácido suele causar alcalosis, y una fase de mantenimiento, en la que el riñón es incapaz de compensar mediante la eliminación de bicarbonato (HCO_3^-).

El mantenimiento de la alcalosis metabólica representa una incapacidad del riñón para eliminar HCO_3^- de la manera habitual. Éstos retendrán, en lugar de eliminar, el exceso de álcalis y mantendrán la alcalosis si: 1) el déficit de volumen, de cloruro y de K^+ coexisten con una disminución de la GFR; o 2) existe hipopotasemia debido a un hiperaldosteronismo autónomo. En el primer caso, la alcalosis se corrige con la administración de NaCl y KCl, en tanto que en el segundo es necesario revertir la alcalosis mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico, y no con la administración de solución salina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para identificar la causa de la alcalosis metabólica (cuadro 66-6) es necesario valorar el estado del volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*), la presión arterial con el sujeto en decúbito y de pie, el $[\text{K}^+]$ sérico y el sistema de renina-aldosterona. Por ejemplo, la presencia de hipertensión e hipopotasemia crónicas en un paciente alcalótico sugiere exceso de mineralocorticoides o hipertensión tratada con diuréticos. La actividad baja de renina plasmática y la concentración urinaria normal de Na^+ y Cl^- en un paciente no tratado con diuréticos indican un síndrome de exceso primario de mineralocorticoides. La combinación de hipopotasemia y alcalosis en un paciente normotenso y no edematoso puede deberse a un síndrome de Bartter o de Gitelman, un déficit de magnesio, vómito, álcalis exógenos o ingestión de diuréticos. La cuantificación de los electrólitos en orina (en especial de $[\text{Cl}^-]$ urinario) y los métodos de detección de diuréticos en la orina pueden ser útiles. Si la orina es alcalina, con aumento de $[\text{Na}^+]$ y $[\text{K}^+]$, pero con disminución de $[\text{Cl}^-]$, el diagnóstico suele ser de vómito (manifiesto o subrepticio) o de ingestión de álcalis. Si la orina es relativamente ácida y presenta una baja concentración de Na^+ , K^+ y Cl^- , las alteraciones más probables son vómito previo, estado poshipercápnico o ingestión previa de diuréticos. Si, por otra parte, no están disminuidas las concentraciones de sodio, potasio ni cloruro en la orina, se valorará la posibilidad de déficit de magnesio, síndrome de Bartter o de Gitelman o la ingestión de diuréticos. Los síndromes de Bartter y de Gitelman se distinguen porque en este último aparecen hipocalciuria e hipomagnesemia.

Administración de álcalis La administración crónica de álcalis a sujetos con función renal normal rara vez produce alcalosis. Sin embargo, en pacientes con alteraciones hemodinámicas coexistentes puede surgir alcalosis cuando se supera la capacidad normal de eliminación de HCO_3^- o cuando aumenta la reabsorción de HCO_3^- . Entre estos pacientes están los que reciben HCO_3^- por vía oral o intravenosa, sobrecargas de acetato (soluciones de hiperalimentación parenteral) o de citrato (transfusiones) o antiácidos y, además, resinas de intercambio catiónico (hidróxido de aluminio y sulfonato de poliestireno sódico). En los individuos que reciben tratamiento domiciliario que tienen sonda de alimentación hay una mayor

CUADRO 66-6 Causas de alcalosis metabólica

- I. Cargas exógenas de bicarbonato (HCO_3^-)
 - A. Administración aguda de alcalinos
 - B. Síndrome hipercalcémico (de leche y alcalinos)
- II. Contracción eficaz del volumen extracelular; normotensión; hipopotasemia e hiperaldosteronismo hiporreninémico secundario
 - A. De origen gastrointestinal
 1. Vómito
 2. Aspiración gástrica
 3. Cloridorea congénita
 4. Adenoma vellosos
 - B. Origen renal
 1. Diuréticos
 2. Estado poshipercápnico
 3. Hipercalcemia/hipoparatiroidismo
 4. Recuperación de la acidosis láctica o la cetoacidosis
 5. Aniones no reabsorbibles que incluyen penicilina o carbenicilina
 6. Deficiencia de magnesio
 7. Agotamiento de potasio
 8. Síndrome de Bartter (pérdida de las mutaciones funcionales de los transportadores y conductos iónicos en TALH)
 9. Síndrome de Gitelman (pérdida de la mutación funcional en el cotransportador de sodio y cloruro en DCT)
- III. Expansión de volumen extracelular; hipertensión, deficiencia de K^+ y exceso de mineralocorticoides
 - A. Concentración alta de renina
 1. Estenosis de arteria renal
 2. Hipertensión acelerada
 3. Tumor secretor de renina
 4. Administración de estrógeno
 - B. Concentración baja de renina
 1. Aldosteronismo primario
 - a. Adenoma
 - b. Hiperplasia
 - c. Carcinoma
 2. Defectos de enzimas suprarrenales
 - a. Deficiencia de hidroxilasa 11 β
 - b. Deficiencia de hidroxilasa 17 α
 3. Síndrome o enfermedad de Cushing
 4. Otras
 - a. Regaliz
 - b. Carbenoxolona
 - c. Tabaco masticado
- IV. Mutación con incremento de función del conducto renal de sodio con expansión de volumen extracelular, hipertensión, hipopotasemia, así como hipoaldosteronismo-hiporreninémico
 - A. Síndrome de Liddle

Abreviaturas: DCT, túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule*); TALH, rama ascendente gruesa del asa de Henle (*thick ascending limb of Henle's loop*).

incidencia de alcalosis metabólica que en aquellos que se alimentan por vía oral.

ALCALOSIS METABÓLICA ACOMPAÑADA DE REDUCCIÓN DEL ECFV, DISMINUCIÓN DE K^+ E HIPERALDOSTERONISMO HIPERRENINÉMICO SECUNDARIO

Origen en tubo digestivo Las pérdidas gastrointestinales de H^+ por vómito o aspiración gástrica ocasionan retención de HCO_3^- . Durante el vómito activo, la carga filtrada de bicarbonato se incrementa de manera aguda y rebasa la capacidad de reabsorción del túbulo contorneado proximal para HCO_3^- , por lo que la orina se torna alcalina y con alto contenido de potasio. Cuando el vómito cesa, la persistencia de la pérdida de volumen, de potasio y de ion cloruro favorece el mantenimiento de la alcalosis porque aumenta la capacidad de la nefrona de reabsorber HCO_3^- . Al corregir la reducción del volumen del líquido extracelular con NaCl, así como las

deficiencias de K^+ , se corrige el trastorno acidobásico porque se restablece la capacidad del riñón de excretar el exceso de bicarbonato.

Origen renal DIURÉTICOS (Véase también el cap. 279) Los fármacos que inducen cloruresis, como las tiazidas y los diuréticos con acción en asa de Henle (furosemida, bumetanida, torsemida y ácido etacrínico), disminuyen de manera aguda e inmediata el ECFV sin alterar el contenido total de bicarbonato del organismo. Aumenta la concentración sérica de $[HCO_3^-]$ porque la disminución del volumen extracelular “contrae” el bicarbonato en el plasma (alcalosis por reducción). La administración de diuréticos por largo tiempo tiende a generar alcalosis por la mayor llegada de sodio a porciones distales, de modo que se estimula la secreción de K^+ e H^+ . La alcalosis se mantiene por la persistencia de la disminución del ECFV, el hiperaldosteronismo secundario, el déficit de K^+ y el efecto directo del diurético (mientras continúe la administración del mismo). La corrección de la alcalosis se consigue mediante la administración de solución salina isotónica para corregir el déficit del ECFV.

TRASTORNOS CON PÉRDIDA DE SOLUTOS: SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN Véase capítulo 339.

ANIONES NO REABSORBIBLES Y DÉFICIT DE MAGNESIO La administración de grandes cantidades de aniones no reabsorbibles, como la penicilina o la carbenicilina, estimula la acidificación distal y la secreción de K^+ al aumentar la diferencia del potencial transepitelial. El déficit de Mg^{2+} produce alcalosis hipopotasémica porque aumenta la acidificación distal mediante la estimulación de renina y, por tanto, la secreción de aldosterona.

DISMINUCIÓN DE POTASIO La pérdida de K^+ por tiempo prolongado puede ocasionar alcalosis metabólica al incrementar la eliminación urinaria de ácido. Se produce una mayor producción y absorción de NH_4^+ y se estimula la reabsorción de HCO_3^- . El déficit de K^+ crónico estimula la H^+ , K^+ -ATPasa renal para producir una mayor absorción de K^+ a expensas del incremento de la secreción de H^+ . La alcalosis que acompaña a la disminución importante de K^+ es resistente a la administración de sodio, pero la reposición del déficit de potasio mejora la alcalosis.

SITUACIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS LÁCTICA O DE LA CETOACIDOSIS Cuando se elimina de manera repentina un estímulo primario para la generación de ácido láctico o de cetoácido, como ocurre con la corrección de la insuficiencia circulatoria o con el tratamiento insulínico, el lactato o las cetonas se metabolizan para proporcionar una cantidad equivalente de HCO_3^- . Otras fuentes de HCO_3^- se suman a la cantidad original producida por el metabolismo del anión orgánico para crear exceso de HCO_3^- . Estas fuentes son: 1) el nuevo HCO_3^- añadido a la sangre por los riñones a consecuencia del aumento de la eliminación de ácido durante el periodo de acidosis previo, y 2) el empleo de álcalis durante la fase de tratamiento de la acidosis. La reducción del ECFV inducida por la acidosis y el déficit de K^+ actúan manteniendo la alcalosis.

POSHIPERCAPNIA La retención prolongada de CO_2 con acidosis respiratoria crónica facilita la absorción renal de HCO_3^- y la producción de nuevo HCO_3^- (aumento de la eliminación neta de ácido). La alcalosis metabólica es consecuencia del efecto del aumento persistente de las concentraciones de $[HCO_3^-]$ cuando la $Paco_2$ alta regresa de manera súbita a cifras normales.

ALCALOSIS METABÓLICA RELACIONADA CON EXPANSIÓN DEL ECFV, HIPERTENSIÓN E HIPERALDOSTERONISMO

Los niveles más altos de aldosterona pueden ser consecuencia de la producción excesiva y autónoma primaria de suprarrenales o de la liberación de aldosterona como consecuencia de la producción excesiva de renina por los riñones. El exceso de mineralocorticoides aumenta la excreción neta de ácido y puede originar alcalosis metabólica, que podría empeorar si también hay deficiencia de potasio. La expansión del ECFV por retención de sodio causa hipertensión. La eliminación urinaria de potasio persiste por el exceso de mineralocorticoides y la absorción de sodio en la porción distal de la nefrona, que intensifica la excreción y agotamiento continuo de potasio con polidipsia, incapacidad de concentrar la orina y poliuria.

El síndrome de Liddle (cap. 339) es causado por el aumento de actividad de los conductos del Na^+ del túbulo colector, y es una enfermedad hereditaria poco frecuente que conlleva hipertensión a causa de expansión de volumen; se manifiesta por alcalosis hipopotasémica y cifras normales de aldosterona.

Síntomas Consisten en alteraciones de la función del SNC y del sistema periférico, similares a las de la hipocalcemia (cap. 423): confusión mental,

embotamiento y predisposición a las convulsiones, parestesias, calambres, tetania, agravamiento de las arritmias e hipoxemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las alteraciones electrolíticas en estos casos consisten en hipopotasemia e hipofosfatemia.

TRATAMIENTO ALCALOSIS METABÓLICA

Está dirigido fundamentalmente a corregir el estímulo primario para la producción de HCO_3^- . Cuando existe aldosteronismo primario, estenosis de arteria renal o síndrome de Cushing, la corrección de la causa subyacente resuelve la alcalosis. La pérdida de $[H^+]$ por el estómago o por los riñones se puede mitigar con la administración de inhibidores de la bomba de protones o la interrupción de los diuréticos. El segundo aspecto del tratamiento consiste en eliminar los factores que perpetúan la reabsorción de HCO_3^- , como la reducción del ECFV o el déficit de K^+ . Siempre se debe corregir el déficit de potasio. La administración de solución salina isotónica por lo general es suficiente para revertir la alcalosis si existe reducción del ECFV.

Si hay trastornos coexistentes que contraindiquen la infusión de solución salina, se puede acelerar la pérdida renal de HCO_3^- mediante la administración de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, que suele ser eficaz en los pacientes con función renal adecuada, aunque puede empeorar las pérdidas de K^+ . También es eficaz el ácido clorhídrico diluido (HCl al 0.1 N), pero puede causar hemólisis y debe administrarse con lentitud por una vena central.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria puede deberse a neumopatía grave, fatiga de los músculos de la respiración o alteraciones en el control de la ventilación, y se reconoce por el aumento de la $Paco_2$ y la disminución del pH (cuadro 66-7). En la acidosis respiratoria aguda, hay un aumento compensador inmediato (debido a los mecanismos de amortiguamiento celulares) de HCO_3^- , que aumenta 1 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la $Paco_2$. En la acidosis respiratoria crónica (>24 h) se produce una adaptación renal, y el $[HCO_3^-]$ aumenta 4 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la $Paco_2$. El HCO_3^- sérico no suele aumentar por encima de 38 mmol/L.

Las características clínicas varían con la gravedad y la duración de la acidosis respiratoria, la enfermedad primaria y de que haya o no hipoxemia concurrente. Un aumento rápido de la $Paco_2$ puede ocasionar ansiedad, disnea, confusión, psicosis y alucinaciones, e incluso evolucionar y llegar al coma. Grados menores de disfunción en caso de hipercapnia crónica comprenden alteraciones del sueño, pérdida de memoria, somnolencia diurna, alteraciones de la personalidad, deterioro de la coordinación y alteraciones motoras como temblor, contracciones mioclónicas y asterixis. Las cefaleas y otros signos que remedian hipertensión intracraneal, como el edema de papila, las alteraciones de los reflejos y la debilidad muscular focal, se deben a la vasoconstricción secundaria a la pérdida de los efectos vasodilatadores del CO_2 .

La depresión del centro respiratorio causada por diversos fármacos, lesiones o enfermedades puede producir acidosis respiratoria, que en ocasiones aparece de forma aguda con los anestésicos generales, los sedantes y los traumatismos craneoencefálicos, y otras aparece de forma crónica con los sedantes, el alcohol, los tumores intracraneales y los síndromes de alteraciones respiratorias con el sueño, entre ellos el síndrome alveolar primario y el síndrome de obesidad-hipoventilación (caps. 318 y 319). Las anomalías o la enfermedad de las motoneuronas, de la unión neuromuscular y del músculo estriado pueden producir hipoventilación por fatiga de los músculos de la respiración. La ventilación mecánica, cuando no está adecuadamente ajustada y supervisada, puede ocasionar acidosis respiratoria, en particular si aumenta en forma repentina la producción de CO_2 (a causa de fiebre, agitación, septicemia o sobrealimentación) o disminuye la ventilación alveolar debido a un empeoramiento de la función pulmonar. Los valores altos de presión positiva al final de la espiración en presencia de un gasto cardíaco disminuido pueden producir hipercapnia como consecuencia de los grandes aumentos del espacio muerto alveolar (cap. 306e). La hipercapnia permisiva se utiliza cada vez más, ya que los estudios sugieren que las tasas de mortalidad son menores que con la ventilación mecánica convencional, en particular en los casos de enfermedad del SNC o cardiopatía. La acidosis respiratoria relacionada con hipercapnia permisiva exige la administración de $NaHCO_3$ para aumentar el pH arterial a 7.25, no obstante, en ocasiones es dañina la corrección exagerada de la acidemia.

CUADRO 66-7 Trastornos acidobásicos respiratorios

- I. Alcalosis
 - A. Estimulación del sistema nervioso central
 - 1. Dolor
 - 2. Ansiedad, psicosis
 - 3. Fiebre
 - 4. Apoplejía
 - 5. Meningitis, encefalitis
 - 6. Tumor
 - 7. Traumatismo
 - B. Hipoxemia o hipoxia hística
 - 1. Grandes alturas
 - 2. Neumonía, edema pulmonar
 - 3. Aspiración
 - 4. Anemia intensa
 - C. Fármacos u hormonas
 - 1. Embarazo, progesterona
 - 2. Salicilatos
 - 3. Insuficiencia cardiaca
 - D. Estimulación de receptores torácicos
 - 1. Hemotórax
 - 2. Tórax inestable
 - 3. Insuficiencia cardiaca
 - 4. Embolia pulmonar
 - E. Diversas
 - 1. Septicemia
 - 2. Insuficiencia hepática
 - 3. Hiperventilación mecánica
 - 4. Exposición al calor
 - 5. Recuperación después de acidosis metabólica
- II. Acidosis
 - A. Central
 - 1. Fármacos (anestésicos, morfina, sedantes)
 - 2. Apoplejía
 - 3. Infección
 - B. Vías respiratorias
 - 1. Obstrucción
 - 2. Asma
 - C. Parénquima
 - 1. Enfisema
 - 2. Neumoconiosis
 - 3. Bronquitis
 - 4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
 - 5. Barotraumatismo
 - D. Neuromusculares
 - 1. Poliomielitis
 - 2. Cifoescoliosis
 - 3. Miastenia
 - 4. Distrofias musculares
 - E. Diversas
 - 1. Obesidad
 - 2. Hipoventilación
 - 3. Hipercapnia permisiva

Se produce hipercapnia aguda después de la oclusión súbita de las vías respiratorias altas o de un broncoespasmo generalizado, como ocurre en caso de asma grave, anafilaxia, quemaduras por inhalación o lesiones por toxinas. Surgen hipercapnia crónica y acidosis respiratoria en caso de enfermedad pulmonar obstructiva terminal. Los trastornos restrictivos que afectan la pared torácica y los pulmones pueden causar acidosis respiratoria debido a que el alto costo metabólico de la respiración fatiga los músculos respiratorios. Las fases avanzadas de los defectos restrictivos intrapulmonares y extrapulmonares asumen la forma de acidosis respiratoria crónica.

Para el diagnóstico de la acidosis respiratoria se necesita la cuantificación de la PaCO_2 y del pH arterial. Los datos de la anamnesis y de la explo-

ración física detalladas a menudo indican la causa. Los estudios de la función pulmonar (**cap. 306e**), entre ellos la espirometría, la capacidad de difusión del monóxido de carbono, los volúmenes pulmonares, la PaCO_2 arterial y la saturación arterial de O_2 , por lo general permiten saber si la acidosis respiratoria es secundaria a una neumopatía. La búsqueda de causas no pulmonares comprenderá la anamnesis farmacológica detallada, la medición del hematocrito y la valoración de las vías respiratorias altas, la pared torácica, la pleura y la función neuromuscular.

TRATAMIENTO ACIDOSIS RESPIRATORIA

El tratamiento depende de su gravedad y de su rapidez de aparición. La forma aguda puede ser peligrosa para la vida, y las medidas para corregir la causa subyacente se deben tomar al mismo tiempo que se inicia la restauración de la ventilación alveolar adecuada. Para ello puede necesitarse la intubación endotraqueal y el empleo de ventilación mecánica asistida. La administración de oxígeno se ajustará con todo cuidado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave y retención crónica de CO_2 que estén respirando de manera espontánea (**cap. 314**). Cuando el oxígeno se utiliza de manera imprudente, puede agravarse la acidosis respiratoria. Se evitará la corrección enérgica y rápida de la hipercapnia, ya que la disminución de la PaCO_2 puede originar las mismas complicaciones que se observan con la alcalosis respiratoria aguda (es decir, arritmias cardíacas, disminución de la perfusión cerebral y convulsiones). La PaCO_2 debe disminuirse de manera gradual en caso de acidosis respiratoria crónica, y el objetivo será la recuperación de los valores basales y el aporte de cantidades suficientes de Cl^- y de K^+ para aumentar la eliminación renal de HCO_3^- .

La acidosis respiratoria crónica suele ser difícil de corregir, aunque las medidas destinadas a mejorar la función pulmonar (**cap. 314**) pueden aliviar a algunos pacientes y evitar un mayor deterioro en casi todos.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La hiperventilación alveolar disminuye la PaCO_2 y aumenta la relación $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$, lo que incrementa el pH (cuadro 66-7). Los amortiguadores celulares distintos del bicarbonato reaccionan con el consumo de HCO_3^- . Aparece hipocapnia cuando un estímulo ventilatorio suficientemente fuerte hace que la eliminación de CO_2 por los pulmones supere su producción metabólica por los tejidos. El pH y la concentración de $[\text{HCO}_3^-]$ del plasma parecen variar proporcionalmente con la PaCO_2 entre 40 y 15 mmHg. La relación entre la concentración arterial de iones hidrógeno y la PaCO_2 es de unos 0.7 mmol/L/mmHg (o 0.01 U de pH/mmHg), mientras que para el $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático es de 0.2 mmol/L/mmHg. La hipocapnia que persiste más de 2 a 6 h es compensada aún más por la disminución de la eliminación renal de amonio y de ácido valorable, y por una menor reabsorción del HCO_3^- filtrado. La adaptación renal completa a la alcalosis respiratoria puede tardar varios días y es necesario el estado normal del volumen y de la función renal. Al parecer los riñones responden de manera directa al descenso de la PaCO_2 y no a la propia alcalosis. En la alcalosis respiratoria crónica, un descenso de 1 mmHg en la PaCO_2 induce una disminución de 0.4 a 0.5 mmol/L de la concentración de $[\text{HCO}_3^-]$ y de 0.3 mmol/L de la del $[\text{H}^+]$ (o aumento de 0.003 en el pH).

Los efectos de la alcalosis respiratoria varían según su duración y gravedad, pero corresponden principalmente a los de la enfermedad subyacente. La disminución del flujo sanguíneo cerebral a causa del descenso rápido de la PaCO_2 puede ocasionar inestabilidad, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Los efectos cardiovasculares de la hipocapnia aguda en el ser humano consciente suelen ser mínimos, pero en el paciente anestesiado o sometido a ventilación mecánica pueden disminuir el gasto cardíaco y la presión arterial, debido a los efectos depresores de la anestesia y de la ventilación con presión positiva en la frecuencia cardíaca, la resistencia sistémica y el retorno venoso. En los individuos con cardiopatía pueden aparecer arritmias cardíacas a causa de las alteraciones en la descarga de oxígeno en la sangre, debidas al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina (efecto Bohr). La alcalosis respiratoria aguda produce desplazamientos intracelulares de Na^+ , K^+ y PO_4^{2-} y disminuye la concentración de Ca^{2+} libre al aumentar la fracción unida a las proteínas. La hipopotasemia inducida por la hipocapnia suele ser leve.

La alcalosis respiratoria crónica es el trastorno acidobásico más frecuente en los sujetos en estado crítico y, cuando es grave, conlleva un mal pronóstico. Muchos trastornos cardiopulmonares presentan alcalosis respiratoria en sus fases iniciales o intermedias, y el dato de normocapnia e

hipoxemia en un paciente con hiperventilación puede anunciar la aparición a muy corto plazo, de insuficiencia respiratoria, y debe obligar a emprender una valoración para saber si el paciente está empezando a fatigarse. La alcalosis respiratoria es frecuente durante la ventilación mecánica.

El síndrome de hiperventilación puede ser incapacitante. La existencia de parestesias, entumecimiento peribucal, opresión o dolor en la pared torácica, mareos, incapacidad para respirar adecuadamente y, en raras ocasiones, tetania, pueden tener por sí mismos la suficiente gravedad para perpetuar el trastorno. La gasometría arterial demuestra la presencia de alcalosis respiratoria aguda o crónica, a menudo con hipocapnia del orden de 15 a 30 mmHg y sin hipoxemia. Las enfermedades o lesiones del SNC pueden producir varios patrones de hiperventilación con cifras sostenidas de P_{aCO_2} entre 20 y 30 mmHg. El hipertiroidismo, las sobrecargas calóricas altas y el ejercicio incrementan la tasa metabólica basal, pero la ventilación suele aumentar en forma proporcional, de modo que los gases en sangre arterial permanecen sin cambios y no se produce alcalosis metabólica. Los salicilatos son la causa más frecuente de alcalosis respiratoria inducida por fármacos, a causa de la estimulación directa de los quimiorreceptores bulbares (cap. 472e). Las metilxantinas, la teofilina y la aminofilina estimulan la ventilación y aumentan la respuesta ventilatoria al CO_2 . La progesterona aumenta la ventilación y reduce la P_{aCO_2} hasta 5 a 10 mmHg. Por consiguiente, la alcalosis respiratoria crónica es una característica frecuente del embarazo. También es notable la alcalosis respiratoria en la insuficiencia hepática, y su gravedad guarda relación con el grado de dicha insuficiencia. La alcalosis respiratoria es, a menudo, un signo temprano en la septicemia por microorganismos gramnegativos, antes de la aparición de fiebre, hipoxemia o hipertensión.

El diagnóstico de alcalosis respiratoria depende de la medición del pH arterial y de la P_{aCO_2} . El $[K^+]$ en plasma a menudo está disminuido y el $[Cl^-]$ está aumentado. En la fase aguda, la alcalosis respiratoria no conlleva una mayor eliminación renal de HCO_3^- , pero en unas horas disminuye la eliminación neta de ácido. En general, la concentración de HCO_3^- desciende 2.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la P_{aCO_2} . La hipocapnia crónica reduce el $[HCO_3^-]$ sérico en 4.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la P_{aCO_2} . Es raro observar un HCO_3^- plasmático <12 mmol/L a causa de alcalosis respiratoria pura.

Cuando se plantea el diagnóstico de alcalosis respiratoria es preciso investigar su causa. El diagnóstico de síndrome de hiperventilación se establece por exclusión. En los casos difíciles es importante descartar otros trastornos, como embolia pulmonar, coronariopatía e hipertiroidismo.

TRATAMIENTO ALCALOSIS RESPIRATORIA

El tratamiento de la alcalosis respiratoria va dirigido a corregir el trastorno primario. Si es una complicación del tratamiento con ventilación mecánica, las modificaciones del espacio muerto, el volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia ventilatoria pueden reducir al mínimo la hipocapnia. Los pacientes con síndrome de hiperventilación mejoran si se les tranquiliza, se les hace respirar en una bolsa de papel durante las crisis sintomáticas y se presta atención a la tensión psicológica subyacente. No se recomiendan los antidepresivos ni los sedantes. Los bloqueadores adrenérgicos β a veces mejoran las manifestaciones periféricas del estado hiperadrenérgico.

SECCIÓN 8 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SEXUAL Y LA REPRODUCCIÓN

67 Disfunción sexual

Kevin T. McVary

La disfunción sexual masculina afecta a 10 a 25% de los varones de mediana edad y ancianos. La disfunción sexual femenina ocurre con una frecuencia similar. Los cambios demográficos, la gran aceptación de los tratamientos recientes y una mayor conciencia de la disfunción sexual entre los pacientes y la sociedad han dado lugar a un mayor número de diagnósticos y un aumento del gasto de los servicios de salud en el tratamiento de este trastorno frecuente. Ya que muchos pacientes se resisten a hablar de su vida sexual, el médico debe abordar este tema de forma directa para obtener antecedentes completos sobre la disfunción sexual.

DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL MASCULINA

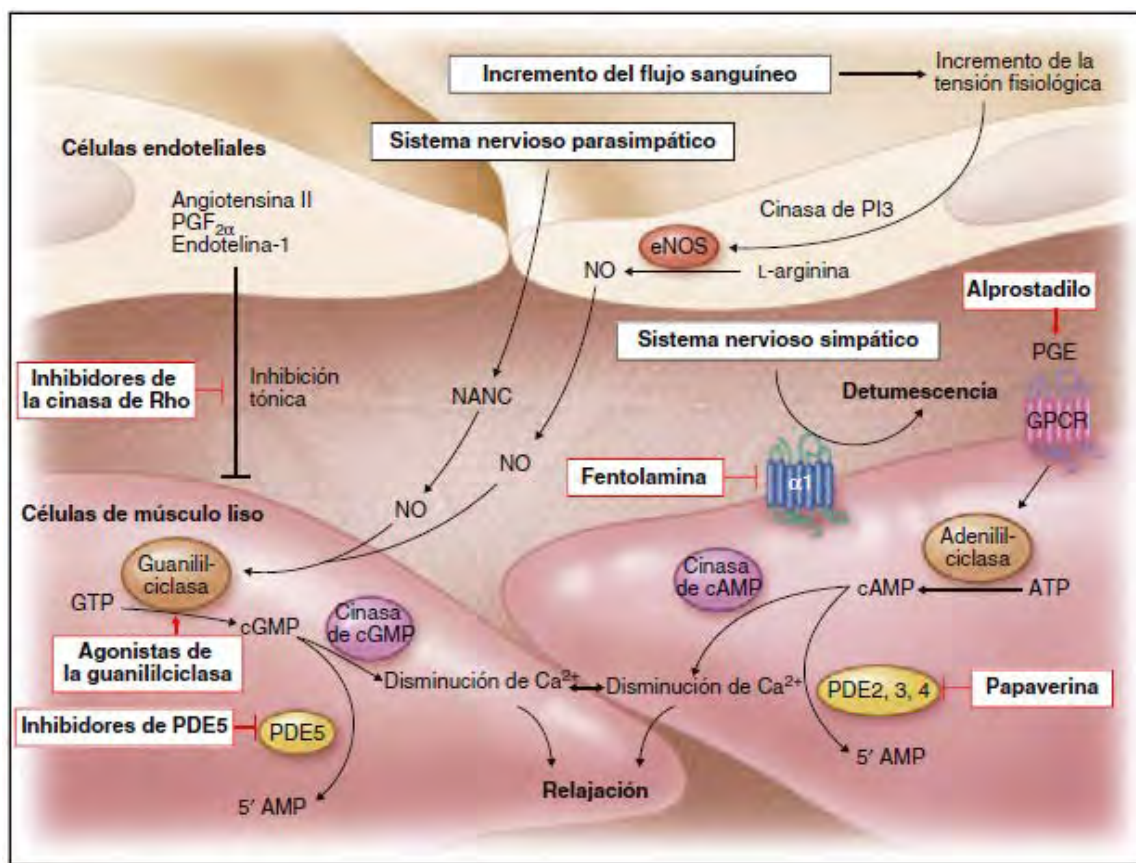
La función sexual masculina normal requiere: 1) libido conservada, 2) capacidad para lograr y mantener la erección del pene, 3) eyaculación y 4) detumescencia. El término *libido* se refiere al deseo sexual, en el que influyen estímulos visuales, olfatorios, táctiles, auditivos, hormonales y de la imaginación. Los esteroides sexuales, en particular la testosterona, potencian la libido, que puede estar disminuida por trastornos hormonales, psiquiátricos o por fármacos.

La tumescencia del pene que produce la erección depende de un aumento del flujo sanguíneo en el interior de la red lagunar, lo que se acompaña de una relajación total de las arterias y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. La microarquitectura de los cuerpos cavernosos se compone de una masa de músculos de fibras lisas (trabéculas) que contiene una red de vasos con revestimiento endotelial (espacios lagunares). La compresión subsiguiente del músculo liso trabecular contra la túnica albugínea fibroelástica, produce el cierre pasivo de las venas emisarias y la acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos. Si la erección es completa y el

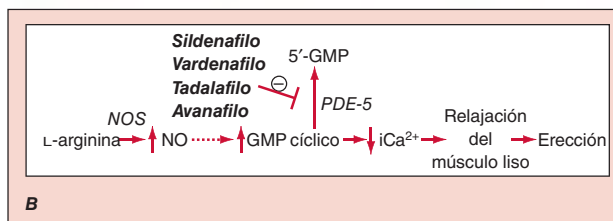
mecanismo valvular funciona adecuadamente, los cuerpos cavernosos se transforman en cilindros no comprimibles de los que no escapa la sangre.

El sistema nervioso central (SNC) ejerce una influencia importante, ya sea al estimular o al antagonizar las vías medulares que median la función eréctil y la eyaculación. La respuesta eréctil está mediada por una combinación de inervación central (psicógena) y periférica (reflexógena). Los nervios sensoriales que se originan en receptores ubicados en la piel del pene y en el glande convergen para formar el nervio dorsal del pene, que se dirige a los ganglios de las raíces dorsales S2 a S4 por el nervio pudendo. Las fibras nerviosas parasimpáticas que llegan al pene nacen en las neuronas de las columnas mediolaterales de los segmentos medulares sacros S2 a S4. La inervación simpática tiene su origen en los segmentos medulares T11 a L2 y descienden por el plexo hipogástrico.

El estímulo nervioso sobre el tono del músculo liso es esencial para iniciar y mantener la erección. También hay una interacción compleja entre las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos y la capa de células endoteliales que yace por arriba (fig. 67-1). El óxido nítrico es un vasodilatador que favorece la erección y es antagonizado por la endotelina1 (ET-1) y la Rho cinasa, que median la vasoconstricción. Es la enzima óxido nítrico sintetasa la que sintetiza el óxido nítrico a partir de L-arginina y es liberado por la inervación autónoma no adrenérgica ni colinérgica (NANC), para que actúe a nivel postsináptico sobre las células del músculo liso. El óxido nítrico aumenta la producción de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico ([GMP, *guanosine monophosphate*] cíclico), que provoca relajación del músculo liso (fig. 67-2). El GMP cíclico es descompuesto en forma gradual por la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5, *phosphodiesterase type 5*). Los inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, vardenafil y tadalafil mantienen la erección porque disminuyen la degradación del GMP cíclico. Sin embargo, si no se produce cierta cantidad de óxido nítrico, la administración de un inhibidor de la PDE-5 no es eficaz ya que el fármaco facilita, pero no activa, la cascada enzimática inicial. Además del óxido nítrico, en el interior del tejido cavernoso se sintetizan prostaglandinas vasoactivas (PGE_1 , $PGF_{2\alpha}$), que aumentan las concentraciones de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico y que también relajan las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos.



A



B

FIGURA 67-1. Vías que regulan la relajación del músculo liso y la erección del pene. A. Los estímulos eferentes del sistema nervioso parasimpático favorecen la relajación de los sinusoides de los senos cavernosos en dos formas, ambas mediante el incremento de la concentración de óxido nítrico (NO) en las células de músculo liso. En primer lugar, el NO es el neurotransmisor en las fibras no adrenérgicas, ni colinérgicas (NANC); en segundo lugar, la estimulación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), mediante estímulos colinérgicos, causa incremento de la producción de NO. El NO producido en el endotelio se difunde hacia las células de músculo liso y disminuye la concentración intracelular de calcio a través de una vía mediada por el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), lo que ocasiona relajación. Un mecanismo aparte que disminuye la concentración intracelular de calcio es mediado por el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Con el incremento del flujo sanguíneo en los cuerpos cavernosos, así como el incremento de las concentraciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la liberación de NO endotelial se sostiene aún más a través de la vía de la fosfatidilinositol cinasa 3 (PI3). Los tratamientos activos (**cuadros rojos**) consisten en fármacos que afectan la vía del cGMP (inhibidores de la fosfodiesterasa [PDE] tipo 5 y agonistas de la ciclase de guanililo), la vía de cAMP (alprostadilo) o ambas vías (papaverina) junto con mediadores del tono neural (fentolamina e inhibidores de la cinasa de Rho). Los fármacos que se han creado incluyen agonistas de la ciclase de guanililo (para evitar la necesidad de NO endógeno) e inhibidores de la cinasa de Rho (para inhibir la contracción tónica de las células de músculo liso mediada por endotelina). α_1 , receptor adrenérgico α ; GPCR, receptores acoplados a la proteína G, GTP, trifosfato de guanosina; PGE, prostaglandina E; PGF, prostaglandina F. **B.** Vías bioquímicas para la síntesis y acción del NO. Sildenafil, vardenafilo y tadalafilo incrementan la función eréctil porque inhiben la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), con lo que se conservan altas las concentraciones de 3',5'-monofosfato de guanosina (GMP cíclico). iCa^{2+} , calcio intracelular; NOS, sintetasa de óxido nítrico. (Parte A tomado de K McVary: *N Engl J Med* 357:2472.2007; con autorización.)

El sistema nervioso simpático estimula la *eyaculación* e induce la contracción del epidídimo, los vasos deferentes, las vesículas seminales y la próstata, lo que hace que el líquido seminal penetre en la uretra. Después de la emisión del líquido seminal se producen contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso y esto origina la eyaculación.

En general, la *eyaculación precoz* guarda relación con la ansiedad o con un comportamiento adquirido y puede tratarse con técnicas psicológicas para modificar la conducta o con fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). La *eyaculación retrógrada* se produce cuando el esfínter uretral interno no se cierra. Se presenta en varones diabéticos o después de intervenciones quirúrgicas que afectan el cuello de la vejiga.

La *detumescencia* es mediada por noradrenalina proveniente de los nervios simpáticos, la endotelina generada en la superficie vascular y la contracción del músculo liso inducida por los receptores adrenérgicos alfa postsinápticos, así como la activación de Rho cinasa. Estos fenómenos aumentan el flujo venoso y restablecen el estado de flacidez. Las fugas venosas pueden ocasionar detumescencia prematura y se deben a la relajación insuficiente del músculo liso de los cuerpos cavernosos más que a un defecto anatómico específico. Se denomina *priapismo* a la erección persistente y dolorosa y se relaciona con drepanocitosis, estados de hipercoagulabilidad, lesión de la médula espinal o inyección de vasodilatadores en el pene.

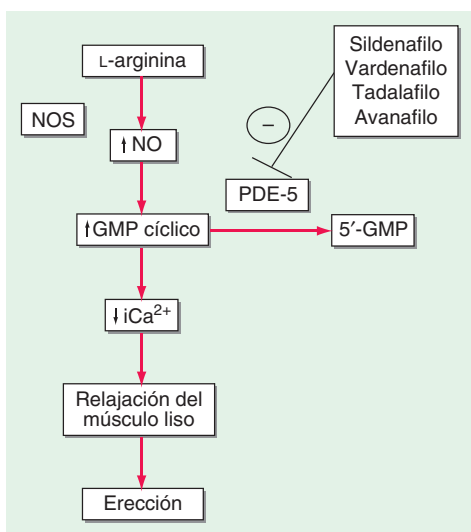


FIGURA 67-2. Vías bioquímicas modificadas por los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Sildenafil, vardenafilo, tadalafilo y avanafilo incrementan la función eréctil porque inhiben la PDE-5, con lo que se conservan altas las concentraciones de monofosfato cíclico de 3',5'-guanosina (GMP cíclico). iCa^{2+} , calcio intracelular; NO, óxido nítrico; NOS, sintetasa de óxido nítrico.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Epidemiología La disfunción eréctil (ED, *erectile dysfunction*) no se considera parte normal del proceso de envejecimiento. No obstante, se relaciona con algunos cambios fisiológicos y psíquicos propios de la senectud. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), por medio de una encuesta realizada entre varones de 40 a 70 años de edad, mostró que 52% de los que contestaron expresó cierto grado de ED. Había ED completa en 10% de los encuestados, ED moderada en 25% y ED mínima en 17%. La incidencia de ED moderada o grave era más del doble entre los varones de 40 a 70 años. En el *National Health and Social Life Survey* (NHLS), que incluyó una muestra representativa de varones y mujeres de 18 a 59 años de edad, 10% de los varones declaró que no podía mantener una erección (lo que concuerda con la proporción de varones con ED grave en el MMAS). La incidencia más alta correspondió a varones del grupo de 50 a 59 años (21%) y a los de clase económica baja (14%), divorciados (14%) y de menor nivel cultural (13%).

La incidencia de ED es mayor entre varones con algunas enfermedades, como diabetes mellitus, obesidad, síntomas de las vías urinarias bajas a consecuencia de hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*), cardiopatía, hipertensión, concentraciones bajas de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) y enfermedades que tienen que ver con inflamación sistémica general (p. ej., artritis reumatoide). La enfermedad cardiovascular y la disfunción eréctil comparten las mismas causas y fisiopatología (es decir, disfunción endotelial), y la magnitud de la ED es directamente proporcional a la gravedad de la primera. Por tanto, la disfunción eréctil constituye un "síntoma centinela" en los pacientes con enfermedad cardiovascular y vasculopatía periférica ocultas.

El tabaquismo es un factor de riesgo grave en la aparición de ED. Otros factores son los fármacos administrados para la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (véase más adelante). Se observa mayor incidencia de ED en varones sometidos a radioterapia o después de cirugía por cáncer de próstata y en aquellos que tienen lesiones de la porción baja de la médula espinal. Entre las causas psicológicas de la disfunción están depresión, ira, estrés por desempleo u otras causas relacionadas a éste.

Fisiopatología Hay tres mecanismos básicos que pueden ocasionar ED: 1) incapacidad para iniciar la erección (causa psicógena, endocrina o neurológica); 2) insuficiencia de llenado (arteriográfica), o 3) imposibilidad de almacenar un volumen de sangre suficiente en la red lagunar (disfunción venooclusiva). Estas causas no son excluyentes entre sí y en muchos pacientes los factores que contribuyen a la aparición de ED son múltiples. Por ejemplo, la disminución de la presión de llenado en ocasiones provoca una fuga venosa. El factor psicógeno a menudo coexiste con otros factores causales y siempre se debe considerar. La diabetes, la aterosclerosis y las

causas relacionadas con fármacos ocasionan >80% de los casos de ED entre los varones ancianos.

CAUSAS VASCULARES La causa orgánica más frecuente de ED es la alteración de los flujos sanguíneos aferente y eferente del pene. La arteriopatía aterosclerótica o traumática disminuye el flujo hacia los espacios lagunares, lo que da lugar a una rigidez menor y a la necesidad de mayor tiempo para conseguir la erección completa. Un flujo de salida venoso excesivo, aunque el flujo de entrada sea suficiente, también puede contribuir a disfunción eréctil. Las alteraciones estructurales de los componentes fibroelásticos de los cuerpos cavernosos producen disminución de la distensibilidad y la imposibilidad para comprimir las venas de la túnica albugínea. Este trastorno puede deberse al envejecimiento, al mayor entrecruzamiento de las fibras de colágena inducido por glucosilación no enzimática, hipoxemia o alteraciones en la síntesis de colágena vinculadas a hipercolesterolemia.

CAUSAS NEURÓGENAS Las enfermedades que afectan a la médula espinal sacra o a las fibras autónomas del pene impiden que el sistema nervioso relaje el músculo liso del pene, lo que conduce a ED. En los pacientes con lesión de la médula espinal, el grado de ED depende de la amplitud y del nivel de la lesión. Los individuos con lesiones incompletas o de la parte superior de la médula espinal tienen más probabilidades de mantener la capacidad de erección que los que sufren lesiones completas o de la parte inferior de la médula espinal. Si bien 75% de los enfermos con lesiones de la médula espinal presenta cierta capacidad eréctil, sólo 25% de ellos tiene erecciones aptas para la penetración. Otros trastornos neurológicos que a menudo se vinculan con ED son esclerosis múltiple y neuropatía periférica. La causa de esta última suele ser la diabetes o el alcoholismo. La cirugía de la pelvis puede causar ED por la rotura de la innervación autónoma.

CAUSAS ENDOCRINAS Los andrógenos aumentan la libido, pero aún no se establece su participación exacta en la función eréctil. Los individuos con valores de testosterona compatibles con castración pueden lograr erecciones con estímulos visuales o sexuales. No obstante, tal parece que es importante tener concentraciones normales de testosterona para la función eréctil, en particular en los ancianos. El tratamiento con sustitución de andrógenos puede mejorar la función eréctil disminuida cuando es consecuencia de hipogonadismo; sin embargo, no es útil para la ED cuando las concentraciones de testosterona endógena son normales. El aumento de prolactina disminuye la libido porque suprime la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y también disminuye la cantidad de testosterona. El tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas de la dopamina puede restablecer la libido y los valores de testosterona.

DIABETES La ED afecta a 35 a 75% de los varones diabéticos. Los mecanismos patológicos tienen relación principalmente con las complicaciones vasculares y neurológicas vinculadas con la enfermedad. Las complicaciones macrovasculares de la diabetes se relacionan sobre todo con la edad, en tanto que las microvasculares se vinculan con la duración de la diabetes y el grado de control glucémico (cap. 417). Los diabéticos también tienen cantidades reducidas de óxido nítrico sintetasa en el endotelio y en el tejido nervioso.

CAUSAS PSICÓGENAS Hay dos mecanismos que contribuyen a inhibir las erecciones en la ED psicógena. En primer lugar, los estímulos psicógenos hacia la médula sacra pueden inhibir las respuestas reflexógenas y con ello, bloquear la activación del flujo eferente vasodilatador hacia el pene. En segundo lugar, un exceso de estimulación simpática en el paciente ansioso puede aumentar el tono del músculo liso del pene. Las causas más frecuentes de ED psicógena son la angustia por el desempeño, depresión, conflictos de pareja, pérdida de atracción, inhibición sexual, conflictos relacionados con las preferencias sexuales, abuso sexual en la infancia y miedo al embarazo o a enfermedades de transmisión sexual. Casi todos los pacientes con ED, incluso cuando hay una base orgánica evidente, presentan un componente psicógeno en reacción a la disfunción eréctil.

CAUSAS RELACIONADAS CON FÁRMACOS Se calcula que la ED inducida por fármacos (cuadro 67-1) afecta a 25% de los varones que reciben atención ambulatoria. Los efectos adversos del tratamiento farmacológico se suman, especialmente en los ancianos. Además del fármaco mismo, también contribuye a la disfunción sexual la enfermedad que se encuentra en tratamiento. Entre los antihipertensivos, los que con mayor frecuencia se han vinculado a ED son los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores β . Con menos frecuencia se cita a los antagonistas de los conductos del calcio y a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Estos fármacos pueden actuar de forma directa en el organismo (p. ej., los antagonistas de

CUADRO 67-1 Fármacos vinculados con disfunción eréctil

Clasificación	Fármacos y drogas
Diuréticos	Tiazidas Espironolactona
Antihipertensivos	Antagonistas de los conductos del calcio Metildopa Clonidina Reserpina Bloqueadores β Guanetidina
Fármacos con acción en corazón e hipolipemiantes	Digoxina Gemfibrozil Clofibrato
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Antidepresivos tricíclicos Litio Inhibidores de monoaminoxidasa
Tranquilizantes	Butirofenonas Fenotiazinas
Antagonistas de H_2	Ranitidina Cimetidina
Hormonas	Progesterona Estrógenos Corticosteroides Agonistas de GnRH Inhibidores de reductasa 5 α Acetato de ciproterona
Citotóxicos	Ciclofosfamida Metotrexato Roferón-A
Anticolinérgicos	Disopiramida Anticonvulsivos
Drogas y estupefacientes	Etanol Cocaína Marihuana

Abreviatura: GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

los conductos del calcio) o de modo indirecto reduciendo la presión arterial pélvica, que es importante en la rigidez del pene. Es menos probable que los bloqueadores adrenérgicos α causen ED. Los estrógenos, los agonistas de la GnRH, los antagonistas H_2 y la espironolactona producen ED porque impiden la producción de gonadotropina o bloquean la acción andrógena. Los antidepresivos y antipsicóticos (en particular los neurolepticos, los tricíclicos y los SSRI) se asocian a problemas en la erección, la eyaculación, el orgasmo y el deseo sexual.

Cuando hay un vínculo evidente entre el inicio de un fármaco y la aparición de ED, debe pensarse en administrar otros fármacos. De lo contrario, suele ser práctico tratar la ED sin cambiar de medicamentos, ya que puede resultar difícil establecer la relación causal de un fármaco.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfunción eréctil

Una buena relación entre el médico y el paciente ayuda a poner de manifiesto las posibles causas de ED, muchas de las cuales exigen abordar temas personales y, en ocasiones, vergonzosos. Por este motivo, a menudo el profesional de atención primaria resulta el más apropiado para iniciar la valoración. No obstante, un porcentaje considerable de varones padece disfunción eréctil, que permanece sin ser diagnosticada a menos que se interrogue al paciente de manera específica. Con mucho, las dos razones más importantes para no comunicar disfunción eréctil son la vergüenza del paciente y que éste percibe que el médico no le presta mucha atención a este trastorno. Una vez

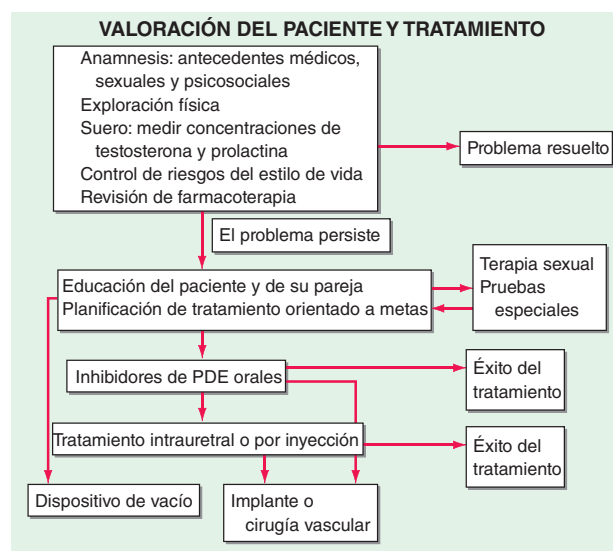


FIGURA 67-3. Algoritmo para valorar y tratar a varones con disfunción eréctil. PDE, fosfodiesterasa.

que el médico empieza a platicar del tema, el enfermo se muestra más dispuesto a discutirlo. Debe obtenerse una anamnesis completa que recoja los antecedentes médicos y sexuales para valorar si la causa de ED es orgánica, psicógena o multifactorial (fig. 67-3).

Es importante interrogar tanto al paciente como a su pareja sobre su vida sexual. Es importante distinguir entre disfunción eréctil y otros problemas sexuales, como eyaculación precoz. Asimismo, se deben investigar ciertos factores del estilo de vida como la orientación sexual, la angustia que le causa al paciente la disfunción eréctil, la ansiedad que percibe por su desempeño y una serie de detalles sobre las técnicas sexuales. Hay cuestionarios estandarizados para valorar la disfunción eréctil, como el *International Index of Erectile Function (IIEF)* y el *Sexual Health Inventory for Men (SHIM)*, una versión abreviada y validada del IIEF que resulta más sencilla.

Durante la valoración inicial de la disfunción eréctil se revisan los antecedentes médicos, quirúrgicos, sexuales y psicosociales del paciente. Se le pregunta si ha recibido algún traumatismo, cirugía o radioterapia pélvica. También se recomienda buscar síntomas de obstrucción vesical porque cada vez se observa más la relación entre los síntomas urinarios y la disfunción eréctil. Las preguntas deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales y el avance del trastorno. La existencia de erecciones nocturnas o a primeras horas de la mañana ayuda a distinguir la ED fisiológica de la psicógena. Las erecciones nocturnas se producen durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y exige que los sistemas neurológicos y circulatorios estén intactos. Las causas orgánicas de ED suelen caracterizarse por una alteración gradual y persistente de la rigidez o por la incapacidad para mantener erecciones nocturnas, durante el coito o autoestimuladas. También se debe preguntar si existe curvatura del pene o dolor durante el coito. Asimismo, es importante indagar sobre la libido, ya que la disminución del impulso sexual y la ED son, en ocasiones, los primeros signos de alteraciones endocrinas (p. ej., aumento de la prolactina, disminución de la concentración de testosterona). Es conveniente preguntar si el problema se limita al coito con una pareja en particular o con otra u otras; no es infrecuente que la ED surja con relaciones sexuales nuevas o extramaritales. La ED ocasional, a diferencia de la ED constante, sugiere causas psicológicas. La eyaculación se ve afectada con una frecuencia mucho menor que la erección, si bien debe preguntarse si la eyaculación es normal, precoz, retrasada o no se produce. Deben identificarse factores de riesgo importantes, como diabetes mellitus, coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) y trastornos neurológicos. Se deben recabar los antecedentes quirúrgicos del paciente, con atención especial a las intervenciones intestinales, de vejiga, de próstata o vasculares. El consumo de fármacos o drogas también es importante. Los cambios sociales que pueden desencadenar ED son esenciales en la valoración, entre ellos las inquietudes por el estado de salud, el fallecimiento de la esposa, el divorcio, los conflictos de pareja y las preocupaciones económicas.

En vista de que la ED con frecuencia abarca factores de riesgo de células endoteliales, en los varones con este problema se observan tasas más altas de infarto del miocardio sintomático o asintomático. Por tanto, la disfunción en un varón por lo demás asintomático, obliga a pensar en otros trastornos vasculares que incluyen CAD.

La exploración física es esencial en la valoración de la ED. Se deben buscar signos de hipertensión, así como de enfermedades tiroideas, hepáticas, hematológicas, cardiovasculares o renales. Hay que valorar los sistemas endocrino y vascular, los genitales externos y la próstata. Debe hacerse una palpación meticulosa del pene, a lo largo de los cuerpos cavernosos, para detectar placas fibróticas. La disminución del tamaño de los testículos y la pérdida de los caracteres sexuales secundarios sugieren hipogonadismo. La exploración neurológica debe incluir una valoración del tono del esfínter anal, del reflejo bulbocavernoso y pruebas para detectar neuropatía periférica.

Si bien la hiperprolactinemia es poco frecuente, debe medirse la prolactina sérica ya que la disminución de la libido o la disfunción sexual pueden ser síntomas de un prolactinoma u otras tumoraciones de la silla turca (cap. 403). Hay que medir la concentración de testosterona en el suero y, si es baja, medir la de gonadotropinas para establecer si el hipogonadismo es de origen primario (testicular) o secundario (hipotalámico-hipofisario) (cap. 411). Cuando no se han llevado a cabo estudios en fecha reciente, es conveniente realizar química sanguínea, biometría hemática completa y perfiles de lípidos, ya que pueden mostrar la presencia de anemia, diabetes, hiperlipidemia y otras enfermedades sistémicas vinculadas con la disfunción eréctil. Es importante medir el antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) en suero según las guías clínicas recomendadas (cap. 115).

Muy pocas veces se necesitan otras pruebas diagnósticas en la valoración de ED. Sin embargo, en algunos casos determinadas pruebas especializadas facilitan la comprensión de los mecanismos anatomopatológicos de ED y ayudan a elegir las opciones de tratamiento. Las pruebas especializadas opcionales son: 1) estudios de tumescencia y rigidez peniana nocturnas; 2) pruebas vasculares (inyección de sustancias vasoactivas en el consultorio, ecografía Doppler del pene, angiografía del pene, cavernosografía o cavernosometría de infusión dinámica); 3) pruebas neurológicas (prueba de percepción vibratoria graduada por biotensiometría, potenciales evocados somatosensoriales), y 4) pruebas de diagnóstico psicológico. La información que puede obtenerse con estos procedimientos debe ponderarse frente al grado de penetración corporal y costo que implican.

administran en dosis graduadas y mejoran las erecciones después de la estimulación sexual. Comienzan su acción en 30 a 120 min después de su ingestión según el fármaco utilizado y otros factores como consumo reciente de alimentos. Se deben iniciar dosis bajas en los ancianos, en personas que utilizan bloqueadores α , en los que tienen insuficiencia renal o en aquellos que toman fármacos que inhiben la vía metabólica de CYP3A4 en el hígado, como eritromicina, cimetidina, ketoconazol y posiblemente itraconazol y mibefradil, ya que aumentan la concentración sérica de los inhibidores de PDE-5 (PDE-5i) y favorecen la hipotensión.

En un principio, había preocupación sobre la seguridad cardiovascular de los fármacos inhibidores de PDE-5. Estos fármacos pueden actuar como vasodilatadores leves y existen alertas sobre hipotensión ortostática con el uso simultáneo de bloqueadores α . La administración de inhibidores de PDE-5 no está contraindicada en varones que también reciben bloqueadores α , pero la presión arterial debe encontrarse estable antes de iniciar el tratamiento. También había la inquietud de que los inhibidores de PDE-5 incrementaran los episodios cardiovasculares. No obstante, se confirmó la seguridad de estos fármacos en varios estudios clínicos con grupo testigo, en los cuales no se observaron aumentos de los episodios de isquemia miocárdica ni de la mortalidad global en comparación con la población general.

Varios estudios clínicos con asignación al azar han demostrado la eficacia de esta clase de fármacos. No hay datos precisos que respalden la superioridad de un inhibidor de PDE-5 sobre otro. Hay diferencias sutiles entre los fármacos que tienen relevancia clínica variable (cuadro 67-2).

El tratamiento con PDE-5i puede fracasar por varias razones (cuadro 67-3). Algunos pacientes no lo toleran por los efectos secundarios de la vasodilatación en los tejidos fuera del pene que expresan también PDE-5 o por la inhibición de las isozimas homólogas no penianas (p. ej., PDE-6 de la retina). Las anomalías visuales que se atribuyen a los efectos del PDE-5i sobre la PDE-6 retiniana son de corta duración, sólo se han observado con sildenafil y se cree que no tienen importancia clínica. Otra inquietud más importante es la posibilidad de que el PDE-5i cause neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica; aunque la información que apoya esta relación es escasa, conviene evitar estos fármacos en varones con antecedente de dicho padecimiento.

Las combinaciones de testosterona con inhibidores de PDE-5 ayudan a mejorar la función eréctil en varones hipogonadales con disfunción eréctil que no responden a los inhibidores mencionados. Estos fármacos no afectan la eyaculación, el orgasmo ni el deseo sexual. Los efectos secundarios son cefalea (19%), hiperemia facial (9%), dispepsia (6%) y congestión nasal (4%). Cerca del 7% de los usuarios de sildenafil pueden presentar en forma transitoria alteraciones de la visión cromática (efecto del halo azul), en tanto que 6% de quienes reciben tadalafil pueden presentar lumbalgia. Los inhibidores de PDE-5 están contraindicados en varones que reciben nitratos por enfermedades cardiovasculares, incluidos los fármacos administrados por vía oral, sublingual, transnasal y tópica. Estos fármacos potencian sus efectos hipotensores y pueden ocasionar choque profundo. De manera similar, los estimulantes a base de nitrato de amilo/butilo pueden tener un efecto sinérgico letal en la presión arterial. Es preferible no usar inhibidores de PDE-5 en personas con insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatía, por el peligro de colapso vascular. Dado que la actividad sexual conlleva un mayor gasto fisiológico [5 a 6 equivalentes metabólicos (METS, *metabolic equivalents*)] se recomienda a los médicos precaución cuando prescriban cualquier fármaco para la actividad sexual en individuos con coronariopatía activa, insuficiencia cardíaca, hipotensión límite o hipovolemia, así como en aquellos que reciben tratamientos antihipertensivos complejos.

Si bien las diversas formas de inhibidores de PDE-5 comparten el mismo mecanismo de acción, hay algunas diferencias entre los cuatro (cuadro 67-2). El tadalafil es singular por su semivida larga, en tanto que el avanafil parece tener un inicio de acción más rápido. Los cuatro son eficaces en personas con ED de cualquier edad, gravedad y causa. Tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no se ha aclarado cuáles tienen relevancia clínica.

TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

El tratamiento con testosterona se utiliza para combatir las causas primarias y secundarias del hipogonadismo (cap. 411). Para el tratamiento de la ED pocas veces resulta eficaz complementar con andrógenos si se encuentran concentraciones normales de testosterona y, por

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

La educación del paciente y de su pareja es esencial en el tratamiento de la ED. La educación permite entender la enfermedad, los resultados de las pruebas y la selección del tratamiento. Comentar las opciones terapéuticas ayuda a aclarar cuál es la mejor y a decidir cuál es el tratamiento de elección y cuál el de segunda línea. A los pacientes con hábitos de riesgo alto, como consumo de tabaco, de alcohol o de drogas, se les debe explicar la importancia de estos factores en el desarrollo de ED.

En la actualidad los tratamientos administrados para la disfunción eréctil consisten en inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 por vía oral (que es el más frecuente), tratamientos inyectados, testosterona, dispositivos penianos y terapia psicológica. Además, hay algunos datos que sugieren que los tratamientos de los factores de riesgo y de las enfermedades concomitantes (p. ej., bajar de peso, hacer ejercicio, controlar el estrés y dejar de fumar) mejoran la función eréctil. En las decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta las preferencias y expectativas del paciente y sus parejas.

FÁRMACOS ORALES

El sildenafil, el tadalafil, el vardenafil y el avanafil son los únicos fármacos orales eficaces aprobados para el tratamiento de la ED. Los cuatro mejoran en forma extraordinaria los resultados y son eficaces para tratar las diversas causas, como las de origen psicológico, diabético, vascular, posterior a prostatectomía radical (procedimientos de conservación neurológica) y lesiones de médula espinal. Son inhibidores selectivos y potentes de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), la isoforma de fosfodiesterasa predominante que se encuentra en el pene. Se

CUADRO 67-2 Características de los fármacos inhibidores de PDE-5

Fármaco	Inicio de acción	Semivida	Dosis	Efectos adversos	Contraindicaciones
Sildenafil	T _{máx} 30 a 120 min Duración, 4 h Las comidas ricas en grasa disminuyen la absorción El etanol puede afectar la eficacia	2 a 5 h	25 a 100 mg Dosis de inicio, 50 mg	Cefalea, rubor, dispepsia, congestión nasal, alteración de la visión	Nitratos Hipotensión Factores de riesgo cardiovascular Retinitis pigmentosa Cambio de la dosis con algunos antirretrovirales Debe estabilizarse la dosis de bloqueadores α
Vardenafil	T _{máx} 30 a 120 min Duración, 4 a 5 h Los alimentos ricos en grasa disminuyen la absorción El etanol puede afectar la eficacia	4.5 h	5 a 10 mg	Cefalea, rubor, rinitis, dispepsia	Igual que sildenafil Puede ocasionar prolongación leve del intervalo QT Uso simultáneo de antiarrítmicos clase I
Tadalafil	T _{máx} 30 a 60 min Duración, 12 a 36 h La concentración plasmática no se ve afectada por el consumo de alimentos	17.5 h	10 mg, 20 mg; 2.5 o 5 mg para dosis diaria	Cefalea, dispepsia, dorsalgia, congestión nasal, mialgias	Igual que sildenafil
Avanafil	T _{máx} 30 min Duración, 2 h La concentración plasmática no se ve afectada por el consumo de alimentos	3 a 5 h	50, 100 y 200 mg	Cefalea, rubor, congestión nasal, nasofaringitis, dorsalgia	Igual que sildenafil

Abreviaturas: T_{máx}, tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima.

tanto, no se recomiendan. Las vías de administración incluyen parches y geles transdérmicos; administración parenteral de ésteres de testosterona de larga acción (enantato y cipionato) y preparados orales (derivados 17 α -alquilados) (cap. 411). Las presentaciones orales de andrógeno tienen la posibilidad de producir efectos tóxicos en hígado y no se recomienda su uso.

Los varones que reciben testosterona se deben valorar después de uno a tres meses y cuando menos cada año de ahí en adelante midiendo la concentración de testosterona, la función erétil y los efectos adversos, que comprenden ginecomastia, apnea del sueño, aparición o exacerbación de los síntomas urinarios o hiperplasia prostática benigna, cáncer prostático, reducción de HDL, eritrocitosis, elevaciones en las pruebas de función hepática y reducción de la fecundidad. Dentro de las revaloraciones periódicas se solicitan una biometría hemática completa y antígeno prostático, y se realiza un tacto rectal. El tratamiento se interrumpe en los pacientes que no responden en los primeros tres meses.

DISPOSITIVOS DE CONSTRUCCIÓN POR VACÍO

Los dispositivos de constricción por vacío (VCD, *vaccum constriction devices*) son un método de tratamiento bien establecido y que no implica penetración corporal. Constituyen una alternativa terapéutica razonable para pacientes selectos que no pueden recibir sildenafil o que no desean someterse a otro tipo de intervenciones. Los VCD atraen sangre venosa al interior del pene y utilizan un anillo constrictor para restringir el retorno venoso y mantener la tumescencia. Los episodios adversos con el uso de los VCD son dolor, entumecimiento, formación de hematomas y alteración de la eyaculación. Además, muchos pacientes se quejan de que los dispositivos resultan molestos y de que las erecciones que inducen no tienen un aspecto ni una sensación natural.

CUADRO 67-3 Aspectos que se deben considerar cuando un paciente informa que el PDE-5i no mejoró su disfunción erétil

- Antes de asegurar que un paciente no responde al PDE-5i es necesario llevar a cabo una prueba con la dosis máxima del fármaco cuando menos en 6 días distintos
- Confirmar que el paciente no toma el fármaco después de alimentos ricos en grasa
- Falta de estímulos físicos y psicológicos antes del coito para inducir la producción de NO endógeno
- Hipogonadismo no diagnosticado

Abreviaturas: NO, óxido nítrico; PDE-5i, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

ALPROSTADILLO INTRAURETRAL

Cuando un paciente no responde al tratamiento con fármacos de administración oral, la siguiente opción de tratamiento razonable consiste en la aplicación intrauretral o la autoinyección de sustancias vasoactivas. La prostaglandina E₁ (alprostadilo) intrauretral, en forma de comprimidos semisólidos (dosis de 125 a 1000 μ g), se administra con un aplicador. Alrededor del 65% de los varones que reciben alprostadilo intrauretral responde con una erección cuando se realiza una prueba en el consultorio, pero sólo 50% de éstos consigue consumir un coito en su hogar. La aplicación intrauretral se vincula con una incidencia mucho menor de priapismo que con la inyección intracavernosa.

AUTOINYECCIÓN INTRACAVERNOSA

La inyección de formulaciones sintéticas de alprostadilo resulta eficaz en 70 a 80% de los pacientes con ED, pero las tasas de interrupción son altas debido a que su administración implica penetración corporal. Las dosis van de 1 a 40 μ g. El tratamiento inyectable está contraindicado en los varones con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco y en aquellos con riesgo de sufrir priapismo (estados de hipercoagulabilidad, drepanocitosis). Entre los efectos secundarios se encuentran reacciones locales adversas, erecciones prolongadas, dolor y fibrosis secundaria al uso crónico. En ocasiones son útiles diversas combinaciones de alprostadilo, fentolamina y papaverina.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Una alternativa terapéutica menos frecuente es la implantación quirúrgica de prótesis penianas semirrígidas o inflables. La elección del tipo de prótesis depende de las preferencias del paciente, y se debe tener en cuenta su fenotipo corporal y destreza manual, lo que influye en su capacidad para manipular el dispositivo. Las prótesis son permanentes, por lo que es importante recomendar al paciente que primero contemple la posibilidad de otros procedimientos con menor penetración corporal. Estos tratamientos quirúrgicos implican penetración corporal, se vinculan con posibles complicaciones y, en general, se reservan para los casos de ED resistentes a otras formas de tratamiento. A pesar de su alto costo económico y su carácter invasor, las prótesis penianas cuentan con tasas altas de satisfacción para el paciente y su pareja.

TERAPIA SEXUAL

Un curso de terapia sexual puede servir para abordar factores interpersonales concretos que afecten el funcionamiento sexual. Este tratamiento suele consistir en una sesión de plática y ejercicios en casa, que son específicos para la persona y su relación. La terapia psicosexual comprende técnicas como el enfoque en las sensaciones o *sensate focus* (masaje no genital), ejercicios de conciencia de la sensibilidad, corrección de los conceptos erróneos sobre la sexualidad y terapia para

resolver las dificultades interpersonales (p. ej., comunicación abierta sobre temas sexuales, programación de la intimidad física e intervenciones conductuales). Estas técnicas son útiles en los pacientes con disfunción eréctil que tienen componentes psicógenos o sociales, aunque la información obtenida en estudios con asignación al azar es escasa e inconsistente. Es preferible tratar a la pareja en todos los casos en que el paciente mantenga una relación estable.

DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Tradicionalmente se han incluido en la categoría de disfunción sexual de la mujer (FSD, *female sexual dysfunction*) las alteraciones del deseo sexual y de la excitación, así como el dolor y la inhibición del orgasmo. Los factores de riesgo de disfunción son semejantes a los de los varones: enfermedades cardiovasculares, trastornos endocrinos, hipertensión, alteraciones del sistema nervioso y tabaquismo (cuadro 67-4).

EPIDEMIOLOGÍA

La información epidemiológica que se tiene es escasa, pero algunas estimaciones publicadas indican que incluso 43% de las mujeres se quejan por lo menos de un problema sexual. A pesar del interés reciente por las causas orgánicas de la FSD, los problemas más frecuentes siguen siendo los trastornos del deseo y de la fase inicial de estimulación (incluidas alteraciones en la lubricación) cuando se han realizado encuestas en una población.

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL DE LA MUJER

Para la respuesta sexual de la mujer se necesitan estrógenos. También es posible que participen los andrógenos, aunque no es un dato corroborado. En el sistema nervioso central (SNC), los estrógenos y los andrógenos actúan en forma sinérgica para iniciar y acrecentar la excitación y la respuesta sexual. Diversos estudios han señalado intensificación de la libido en mujeres durante las fases preovulatorias del ciclo menstrual, lo cual sugiere que las hormonas que intervienen en la oleada ovulatoria (como estrógenos) intensifican el deseo sexual.

La motivación sexual es influida poderosamente por el contexto, que incluye el entorno y factores propios de la pareja. Una vez que se alcanza deseo sexual suficiente, la excitación es mediada por el sistema nervioso central y autónomo. Según expertos, los estímulos simpáticos que provienen del cerebro aumentan el deseo, en tanto que la actividad parasimpática periférica produce vasocongestión del clítoris y secreción vaginal (lubricación).

Los neurotransmisores que se ocupan de la congestión de los cuerpos cavernosos del clítoris son similares a los del varón y tiene una participación importante el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) que se libera de las estructuras nerviosas, músculo liso y endotelio. La red fina de nervios y arteriolas vaginales estimula la producción de un trasudado vaginal. Los principales transmisores de la respuesta vaginal compleja no se han identificado, pero se sospecha que intervienen el NO y el polipéptido vasointestinal (VIP, *vasointestinal polypeptide*). Los investigadores que estudian la respuesta sexual normal de la mujer han rebatido el viejo concepto de una relación lineal y creciente entre deseo inicial, excitación, vasoconges-

tión, lubricación y orgasmo. Los encargados de la salud deben considerar un paradigma de resultados emocionales y físicos positivos, con uno, muchos o ningún punto máximo orgásmico y de relajación.

A pesar de las diferencias anatómicas, así como de las variaciones en la densidad de los lechos vasculares y nerviosos entre varones y mujeres, los principales efectores de la respuesta sexual son muy similares. Para la excitación es importante que las vías sensitivas estén intactas, por lo que es más frecuente que la función sexual disminuya en mujeres con neuropatías periféricas (p. ej., diabetes). La lubricación vaginal es un trasudado de suero que aparece por el aumento del flujo sanguíneo pélvico que surge con la excitación. La insuficiencia vascular por diversas causas puede entorpecer la lubricación y originar dispareunia. La relajación de cuerpos cavernosos y del músculo liso arteriolar se produce gracias al incremento de óxido nítrico sintasa (NOS, *nitric oxide synthase*) y estimula la congestión del clítoris y el vestíbulo circundante. Para el orgasmo se necesita que las vías de impulsos simpáticos de salida estén intactas; por eso los problemas con el orgasmo son frecuentes en mujeres con lesiones de la médula espinal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfunción sexual de la mujer

Muchas mujeres no aportan voluntariamente información sobre su respuesta sexual. Las preguntas abiertas en un ambiente empático ayudan a comenzar una plática de salud sexual cuando la mujer se resiste a hablar del tema. Una vez que se ha expresado alguna molestia, habrá que realizar una valoración integral que incluya anamnesis, antecedentes psicosociales, exploración física y algunos estudios de laboratorio.

Entre la anamnesis se obtendrán los datos médicos habituales, quirúrgicos, obstétricos, psicológicos, ginecológicos, sexuales y sociales. También es importante averiguar si tiene pareja y cuáles han sido sus experiencias anteriores, relaciones sexuales y nivel de conocimientos. También habrá que identificar los padecimientos que pudieran deteriorar la salud sexual, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos ginecológicos, antecedentes obstétricos, depresión, trastornos de ansiedad y enfermedades neurológicas. Hay que revisar la farmacoterapia administrada porque algunos medicamentos pueden alterar la excitación, la libido y el orgasmo. Se deben ofrecer consejos e identificar las causas de estrés. En la exploración física se revisarán los genitales, incluso el clítoris. En el examen ginecológico del piso pélvico se pueden identificar prolapsos u otros problemas. Se necesitan algunos métodos de laboratorio, en particular si no se tiene certeza del estado menopáusico. Por lo común se medirán estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle stimulating hormone*) y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), y también habrá que valorar la deshidroepiandrosterona (DHEA) porque refleja la secreción de andrógenos de origen suprarrenal. La biometría hemática completa, las pruebas de función hepática y los estudios de lípidos son útiles si no se practicaron en fecha reciente. Para los métodos diagnósticos complejos, como la ecografía Doppler y la biotesiometría, se necesita equipo caro y su utilidad es incierta. Es importante que la mujer identifique los síntomas que más incomodidad le causan.

La valoración de FSD se hacía más bien dentro de un contexto psicosocial. Sin embargo, las inconsistencias entre las categorías diagnósticas sustentadas sólo en consideraciones psicosociales y la identificación cada vez más frecuente de causas orgánicas, han hecho que se elabore una nueva clasificación de la FSD. Este esquema diagnóstico se ha basado en cuatro componentes que no son excluyentes: 1) *deseo sexual hipoactivo*: la ausencia de pensamientos sexuales y de receptividad hacia la actividad sexual, en forma persistente o reiterada, lo cual origina sufrimiento personal. El deseo sexual hipoactivo puede ser consecuencia de insuficiencia endocrina o vincularse con trastornos psicológicos o emocionales; 2) *trastorno en la estimulación sexual*: la incapacidad de alcanzar o conservar la excitación sexual, en forma persistente o reiterada, lo que origina sufrimiento personal; 3) *trastorno orgásmico*: la pérdida persistente o recurrente de la capacidad de orgasmo después de haber tenido estimulación sexual suficiente, lo cual causa sufrimiento personal, y 4) *trastorno de dolor sexual*: dolor persistente o reiterado en los genitales que surge con la estimulación sexual no coital y que causa sufrimiento personal. La clasificación nueva destaca el "sufrimiento personal" como un elemento inseparable de la disfunción y proporciona a los médicos un marco organizado para la valoración previa o simultánea a los métodos de orientación más tradicionales.

CUADRO 67-4 Factores de riesgo de disfunción sexual de la mujer

Enfermedades del sistema nervioso: apoplejía, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson
Traumatismos, operaciones en genitales, radiación
Endocrinopatías: diabetes, hiperprolactinemia
Insuficiencia renal y/o hepática
Enfermedades cardiovasculares
Factores psicológicos y trastornos de relaciones interpersonales: abuso sexual, factores estresantes
Fármacos
Antiandrógenos: cimetidina, espironolactona
Antidepresivos, alcohol, hipnóticos, sedantes
Antiandrógenos o antagonistas de GnRH
Antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas
Antihipertensivos: diuréticos, antagonistas de los conductos del calcio
Agentes alquilantes
Anticolinérgicos

Abreviatura: GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

ASPECTOS GENERALES

Es importante que la conversación sea franca, porque algunas parejas necesitan saber cuáles son las respuestas anatómicas y fisiológicas normales en los encuentros sexuales, incluido el orgasmo. Habrá que explicar los cambios funcionales propios del envejecimiento, las enfermedades o de ambos factores. A veces habrá que recordar a las parejas que es mejor la estimulación del clítoris que la penetración durante el coito.

El primer paso será la modificación conductual y las terapias no farmacológicas. El asesoramiento a la paciente y su pareja puede mejorar la comunicación y disminuir el estrés en la relación. Los cambios en el estilo de vida, incluidos factores de riesgo conocidos, son una parte importante del tratamiento. También hay que poner énfasis en la importancia de una buena salud física y de evitar prácticas nocivas (como el tabaquismo y el abuso de alcohol) o consumo de fármacos que muy probablemente originen FSD (cuadro 67-4). El empleo de lubricantes puede disminuir las molestias de la dispareunia y la sequedad. A veces es necesario modificar algunos fármacos que contribuyen con el problema, como los antidepresivos, y administrar medicamentos con menor trascendencia en la función sexual, disminuir dosis, cambiar a otros productos o abandonarlos por un tiempo.

TRATAMIENTO HORMONAL

En ocasiones es conveniente el tratamiento de sustitución estrogénica en las posmenopáusicas para combatir la atrofia vaginal, disminuir el dolor durante el coito y mejorar la sensibilidad del clítoris (cap. 413). El método preferido es la sustitución de estrógenos mediante su administración en forma de crema, de esta manera se evitan los efectos secundarios sistémicos. Las concentraciones de andrógenos en las mujeres disminuyen notablemente antes de la menopausia. Sin embargo, las concentraciones bajas de testosterona o deshidroepiandrosterona (DHEA) no constituyen un factor pronóstico eficaz de que se obtendrá un desenlace positivo con el tratamiento de andrógenos. La eficacia de los andrógenos exógenos no se ha corroborado en estudios publicados, salvo en circunstancias particulares (insuficiencia ovárica prematura o estados menopáusicos) y en trastornos secundarios de la excitación.

FÁRMACOS ORALES

La falta de eficacia de los inhibidores de PDE-5 en la FSD ha causado una gran desilusión porque se había propuesto que el óxido nítrico era muy importante en la respuesta sexual normal de la mujer. Es primordial no recurrir a los inhibidores de PDE-5 para la disfunción sexual de la mujer en tanto no haya pruebas de su eficacia.

DISPOSITIVO DE VACÍO PARA EL CLÍTORIS

En mujeres con problemas de excitación y de orgasmos puede probarse el uso de un dispositivo de vacío que se coloca en el clítoris. Este aparato de operación manual, que funciona con baterías, tiene una pequeña copa de plástico suave que aplica vacío en el clítoris estimulándolo, lo cual favorece el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos, congestión y lubricación vaginal.

68

Hirsutismo

David A. Ehrmann

El *hirsutismo*, que se define como una proliferación capilar excesiva dependiente de andrógenos y con un patrón masculino, afecta a cerca del 10% de las mujeres. La mayor parte de los casos es idiopático o es una consecuencia del exceso de andrógenos por síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*). Con menor frecuencia, es resultado de sobreproducción suprarrenal de andrógenos, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) no clásica (cuadro 68-1). En casos excepcionales es un signo de un trastorno grave subyacente. Entre las manifestaciones cutáneas que suelen

CUADRO 68-1 Causas de hirsutismo

Hiperandrogenismo gonadal
Hiperandrogenismo ovárico
Síndrome de ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo ovárico funcional
Bloqueos esteroidógenos ováricos
Síndromes de resistencia extrema a la insulina (p. ej., lipodistrofia)
Neoplasias de ovario
Hiperandrogenismo suprarrenal
Adrenarca prematura
Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
Hiperplasia suprarrenal congénita (no clásica y clásica)
Acción y metabolismo anormales del cortisol
Neoplasias suprarrenales
Otros trastornos endocrinos
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Producción excesiva de andrógeno en zonas periféricas
Obesidad
Idiopática
Hiperandrogenismo en el embarazo
Hiperreacción lútea
Tecoma del embarazo
Fármacos
Andrógenos
Anticonceptivos orales que contienen progestágenos andrógenos
Minoxidil
Difenilhidantoinato
Diazóxido
Ciclosporina
Hermafroditismo verdadero

asociarse al hirsutismo se encuentran el acné y la calvicie con patrón masculino (alopecia androgénica). Por otro lado, la *virilización* es un estado en el que las concentraciones de andrógenos son tan altas que ocasionan signos y síntomas como voz ronca, atrofia mamaria, aumento de la masa muscular, clitoromegalia y aumento de la libido; la virilización es un signo de mal pronóstico que sugiere la posibilidad de una neoplasia ovárica o suprarrenal.

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

El pelo puede clasificarse en *vello* (fino, suave y no pigmentado) o *terminal* (largo, áspero y pigmentado). El número de folículos pilosos no varía durante la vida de una persona, pero el tamaño folicular y el tipo de pelo pueden modificarse por efecto de múltiples factores, en especial los andrógenos, indispensables para el desarrollo del pelo terminal y de las glándulas sebáceas y que controlan la diferenciación de las unidades pilosebáceas (PSU, *pilosebaceous units*) en el interior del folículo piloso terminal o de la glándula sebácea. En el primer caso, los andrógenos transforman el vello en un pelo terminal; en el segundo caso, el componente sebáceo prolifera y el pelo permanece como vello.

El ciclo de crecimiento del pelo tiene tres fases: 1) *anágena* (fase de crecimiento), 2) *catágena* (fase involutiva) y 3) *telógena* (fase de reposo). Dependiendo de la zona corporal, la regulación hormonal desempeña una función importante en el ciclo de crecimiento del pelo. Por ejemplo, las cejas, las pestañas y el vello son insensibles a los andrógenos, en tanto que las zonas axilar y púbica son sensibles a concentraciones bajas de andrógenos. Para el crecimiento del pelo en la cara, el pecho, la parte superior del abdomen y la espalda se necesitan concentraciones más altas de andrógenos y, por consiguiente, es más característico del patrón típico masculino. El exceso de andrógenos en las mujeres produce un mayor crecimiento del pelo en casi todos los sitios sensibles a los andrógenos, excepto en la piel cabelluda, en donde hay pérdida del pelo porque los andrógenos provocan que el pelo de esta zona permanezca menos tiempo en la fase anágena.

Si bien en la mayor parte de los casos de hirsutismo hay un exceso de andrógenos subyacente, las concentraciones de andrógenos sólo guardan una relación moderada con el grado de crecimiento del pelo. Esto se debe a que el crecimiento del pelo en el folículo también depende de factores

locales y hay variabilidad en la sensibilidad del órgano final (la unidad pilosebácea). Los factores genéticos y los antecedentes étnicos también influyen en el crecimiento del pelo. En general, los individuos morenos suelen ser más hirsutos que los rubios o pelirrojos. Los asiáticos y los indígenas estadounidenses tienen relativamente poco pelo en las regiones sensibles a las concentraciones altas de andrógenos, en tanto que los individuos de ascendencia mediterránea son más hirsutos.

VALORACIÓN CLÍNICA

Entre los antecedentes importantes en la valoración del hirsutismo, se encuentran la edad de inicio y la rapidez con la que avanza el crecimiento del pelo, así como los síntomas y signos asociados (p. ej., acné). Dependiendo de la causa, el exceso de crecimiento del pelo suele apreciarse por primera vez durante el segundo y el tercer decenios de vida. El crecimiento suele ser lento, pero progresivo. La aparición repentina y el rápido avance del hirsutismo indican la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos, en cuyo caso pueden observarse datos de virilización.

Se debe establecer la edad de inicio de la menstruación (menarca) y el patrón del ciclo menstrual; cuando hay ciclos irregulares desde la menarquia, es más probable que el exceso de andrógenos sea de origen ovárico que de origen suprarrenal. Los síntomas asociados, como la galactorrea, deben valorarse sin dilación en busca de hiperprolactinemia (cap. 403) y posible hipotiroidismo (cap. 405). La hipertensión, la presencia de estrías, la formación de hematomas espontáneos, la obesidad centripeta y la debilidad sugieren un hiper cortisolismo (síndrome de Cushing; cap. 406). En ocasiones excepcionales, los pacientes con un exceso de hormona del crecimiento (es decir, acromegalia) padecen hirsutismo. El uso de fármacos como el difenilhidantoinato, el minoxidil y la ciclosporina puede asociarse a causas de exceso de crecimiento del pelo independientes de los andrógenos (es decir, hipertricosis). El antecedente familiar de infertilidad, hirsutismo o ambos, sugiere enfermedades como la CAH (cap. 406). La lipodistrofia a menudo se asocia al incremento de la producción de andrógenos ováricos que ocurre como consecuencia de resistencia a la insulina. Los pacientes con lipodistrofia tienen una distribución adiposa de predomino central junto con tejido adiposo subcutáneo escaso en las extremidades superiores e inferiores.

En la exploración física se deben medir la talla, el peso y el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*). Un BMI >25 kg/m² indica sobrepeso para la talla, y valores >30 kg/m² suelen asociarse a hirsutismo, tal vez resultado de una mayor conversión de precursores de andrógenos en testosterona. Debe ponerse atención en la presión arterial, ya que en la hipertensión puede haber causas suprarrenales. Entre los signos cutáneos que a veces acompañan al exceso de andrógenos y a la resistencia a la insulina están la acantosis pigmentaria (*acanthosis nigricans*) y los fibromas péndulos. También debe observarse la distribución de la grasa corporal.

Es esencial una valoración clínica objetiva de la cantidad y la distribución del pelo en toda mujer con hirsutismo. Esta valoración permite distinguir entre hirsutismo e hipertricosis y constituye un punto de referencia inicial para valorar la respuesta al tratamiento. Un método sencillo y muy utilizado para medir el crecimiento del pelo es la escala de Ferriman y Gallwey modificada (fig. 68-1), en la que a cada una de las nueve zonas sensibles a los andrógenos se le asigna un valor de 0 a 4. Alrededor del 95% de las mujeres de raza blanca tiene una puntuación <8 ; por eso, es normal que la mayoría de las mujeres presente cierto crecimiento del pelo en zonas sensibles a los andrógenos. Puntuaciones >8 sugieren un exceso de crecimiento del pelo mediado por andrógenos, dato que exige una valoración más profunda mediante valoración hormonal (véase más adelante). En los grupos raciales/étnicos que tienen menos probabilidad de presentar hirsutismo (p. ej., mujeres asiáticas), deben buscarse otros signos cutáneos del exceso de andrógenos, como acné pustulosa o pelo fino en el cuero cabelludo.

VALORACIÓN HORMONAL

Los andrógenos son secretados por los ovarios y por las glándulas suprarrenales en respuesta a sus hormonas estimulantes respectivas, la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Los principales esteroides circulantes que participan en el origen del hirsutismo son la androstenediona, la deshidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada, el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Normalmente, los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyen por igual a la producción de testosterona. Además, cerca del 50% de la testosterona total se origina por secreción glandular directa y el resto proviene de la conversión periférica de androstenediona y DHEA (cap. 411).

Si bien la testosterona es el andrógeno circulante más importante, es en efecto el penúltimo andrógeno implicado en la aparición de hirsutismo. La testosterona se convierte en una hormona más potente, la dihidrotestosterona (DHT), mediante la enzima reductasa 5 α , que se localiza en la unidad pilosebácea. La DHT tiene una afinidad mayor por los receptores androgénicos y se disocia de ellos con más lentitud. La producción local de DHT permite que actúe como un mediador primario de la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea. Hay dos isoenzimas de la reductasa 5 α : el tipo 2 se encuentra en la próstata y en los folículos pilosos, en tanto que el tipo 1 se localiza fundamentalmente en las glándulas sebáceas.

En la figura 68-2 se ilustra un método para la valoración del hirsutismo. Además de medir las concentraciones sanguíneas de testosterona y de DHEAS, también es importante conocer el valor de testosterona libre. La fracción de testosterona que no se liga a la proteína portadora (globulina de unión a la hormona sexual [SHBG, *sex-hormone binding globulin*]) queda disponible para su conversión biológica en DHT y para ligarse a receptores de andrógenos. La hiperinsulinemia o el exceso de andrógenos disminuyen la producción hepática de SHBG, con lo cual las concentraciones de testosterona totales quedan en el intervalo normal alto, al tiempo que ocurre un incremento mucho mayor de la hormona libre. Después de la menopausia decrece la producción ovárica de testosterona y la de estrógeno disminuye todavía más; además, la concentración de SHBG se reduce. Por tanto, aumenta la proporción relativa de testosterona libre y puede exacerbarse el hirsutismo después de la menopausia.

Una concentración basal de testosterona total en plasma >12 nmol/L (>3.5 ng/mL) suele indicar la existencia de un tumor virilizante, en tanto que una concentración >7 nmol/L (>2 ng/mL) despierta la sospecha de un tumor. Un valor de DHEAS basal >18.5 μ mol/L (>7000 μ g/L) sugiere un tumor suprarrenal. Si bien se ha propuesto el DHEAS como un "marcador" del exceso de andrógenos de predominio suprarrenal, es frecuente observar aumentos moderados de DHEAS en mujeres con PCOS. Se debe emplear la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para localizar una tumoración suprarrenal, y la ecografía transvaginal por lo general es suficiente para identificar una tumoración ovárica cuando la valoración clínica y los valores hormonales sugieran su presencia.

El PCOS es la causa más frecuente del exceso de andrógenos de origen ovárico (cap. 412). En las pacientes bien estudiadas con PCOS se observa de manera característica una mayor proporción entre LH y hormona foliculoestimulante. No obstante, por la naturaleza pulsátil de la secreción de las gonadotropinas, este dato no se identifica en 50% de estas pacientes. Por tanto, no es necesaria la medición de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH para establecer el diagnóstico de PCOS. La ecografía transvaginal por lo general muestra aumento del tamaño de los ovarios e incremento del estroma en mujeres con PCOS. Sin embargo, también pueden observarse ovarios quísticos en mujeres sin manifestaciones clínicas o de laboratorio de PCOS.

Se ha sugerido que la medición de las concentraciones circulantes de hormona antimülleriana (AMH) puede ayudar a establecer el diagnóstico de PCOS; sin embargo, esto es motivo de controversia. Las concentraciones de AMH reflejan la reserva ovárica y guardan relación con el número de folículos. La medición de AMH puede ser de utilidad cuando se piensa en insuficiencia ovárica prematura en mujeres que acuden con oligomenorrea, en cuyo caso puede haber concentraciones subnormales de AMH.

Dado que dosis bajas de glucocorticoides suprimen pronto los andrógenos suprarrenales, la prueba de supresión con dexametasona distingue si la superproducción de andrógenos tiene lugar en los ovarios o en las glándulas suprarrenales. Se extrae una muestra de sangre antes y después de la administración de dexametasona (0.5 mg por vía oral cada 6 h durante cuatro días). Una supresión de la testosterona libre en plasma en el intervalo normal sugiere un origen suprarrenal; una supresión incompleta sugiere un exceso de andrógenos de origen ovárico. La prueba de supresión en la que se aplica 1 mg de dexametasona por la noche y se cuantifica a las 8:00 a.m. el cortisol sérico, es útil si se tiene la sospecha clínica del síndrome de Cushing (cap. 406).

La CAH no clásica suele deberse a déficit de 21-hidroxilasa, pero también se origina por defectos autosómicos recesivos de otras enzimas esteroideas necesarias para la síntesis suprarrenal de corticosteroides (cap. 406). Debido al defecto enzimático, la glándula suprarrenal no puede secretar glucocorticoides de manera eficaz (en particular cortisol). Esto origina una menor inhibición de retroalimentación negativa de ACTH, lo cual causa hiperplasia suprarrenal compensatoria y acumulación de precursores de esteroides que después son transformados en andrógenos. El

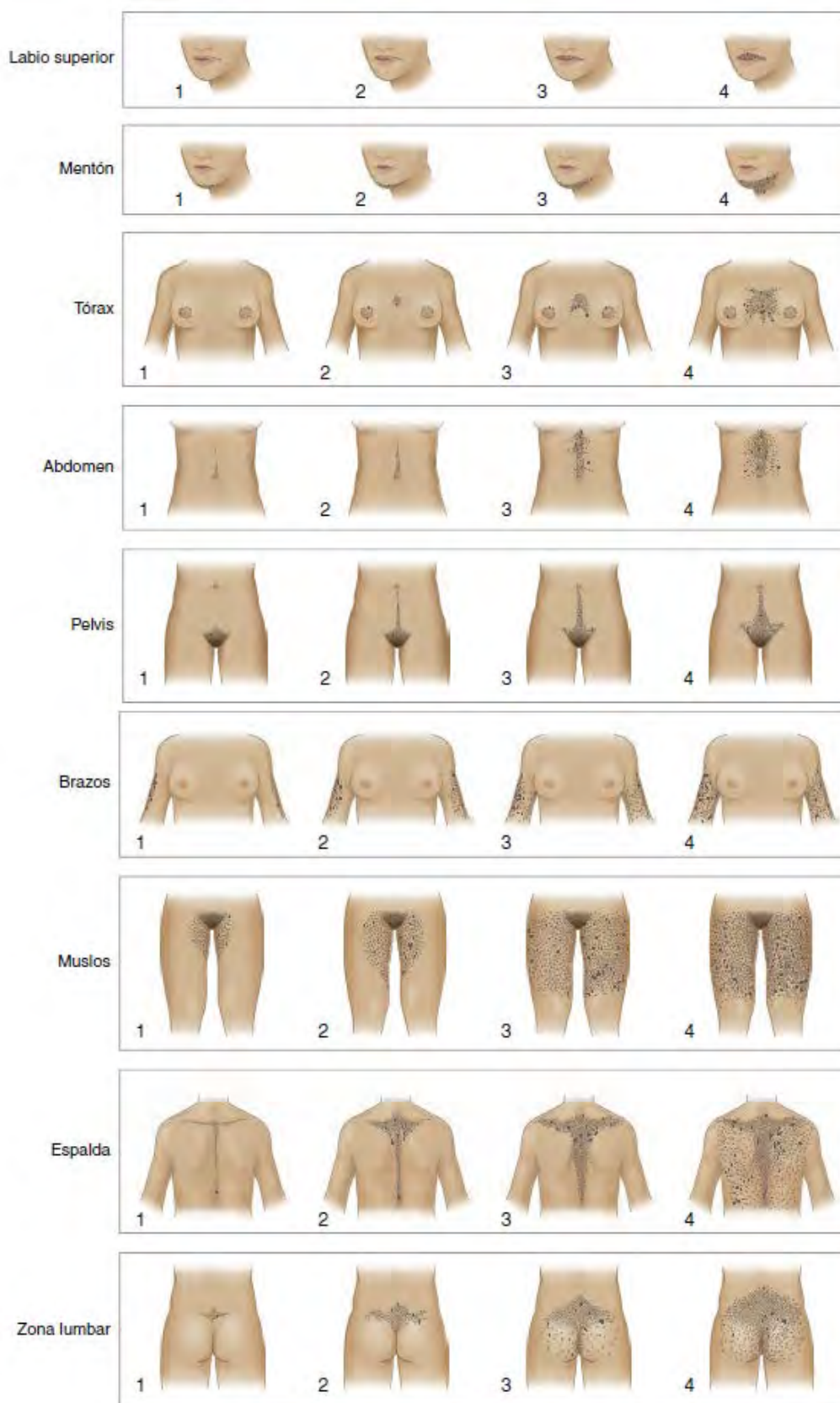


FIGURA 68-1. Escala de calificación del hirsutismo, de Ferriman y Gallwey. Se clasifican las nueve zonas corporales que tienen áreas sensibles a andrógenos, desde 0 (ningún cabello terminal) hasta 4 (francamente viril), y se obtiene una puntuación total. El hirsutismo normal tiene una puntuación <8 . (Modificada con autorización de DA Ehrmann et al.: *Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome*, en LJ DeGroot and JL Jameson [eds], *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.)

déficit de 21-hidroxilasa puede excluirse con seguridad si se determina un nivel de 17-hidroxiprogesterona por la mañana <6 nmol/L (<2 $\mu\text{g/L}$) (obtenido en la fase folicular). Otra forma de diagnosticar el déficit de 21-hidroxilasa consiste en la valoración de 17-hidroxiprogesterona 1 h después de administrar 250 μg de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa.

TRATAMIENTO HIRSUTISMO

El tratamiento del hirsutismo puede llevarse a cabo con fármacos o con técnicas mecánicas de eliminación del pelo. En todos los casos se deben considerar los tratamientos no farmacológicos, ya sea como único tratamiento o bien como tratamiento complementario.

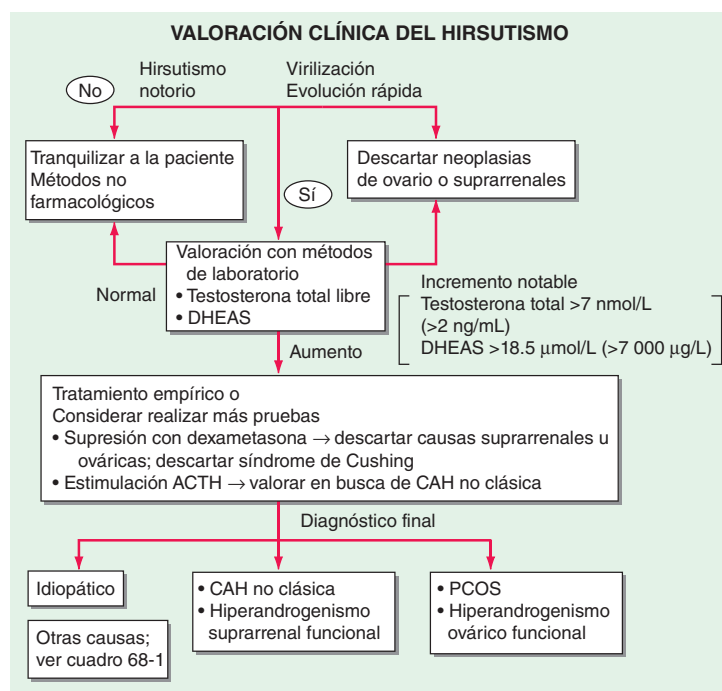


FIGURA 68-2. Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo. ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, forma sulfatada de deshidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

Entre los tratamientos no farmacológicos se encuentran: 1) aclaramiento del vello; 2) depilación (eliminación del pelo de la superficie de la piel), como el rasurado y los métodos químicos, o 3) métodos depilatorios en los que se elimina el pelo junto con la raíz, como el arrancamiento, la aplicación de cera, la electrólisis y el tratamiento con láser. A pesar de lo que puede parecer, el rasurado no aumenta la velocidad de crecimiento del pelo ni su densidad. Los tratamientos depilatorios químicos pueden ser útiles en el hirsutismo leve que afecta sólo algunas zonas, aunque en algunos casos irritan la piel. El tratamiento con cera elimina el pelo de manera temporal, pero es un tratamiento incómodo. La electrólisis resulta eficaz para eliminar el pelo de un modo más permanente, sobre todo si la realiza un electrólogo experto. La fototerapia con láser parece ser eficaz para eliminar el pelo; retrasa su reaparición y, en algunos pacientes, lo elimina de forma permanente. Se están evaluando los efectos y las complicaciones a largo plazo del tratamiento con láser.

El tratamiento farmacológico se dirige a interrumpir uno o más de los pasos de la vía de síntesis y acción de andrógenos: 1) supresión de la producción de andrógenos en el ovario, en las suprarrenales o en ambos; 2) incremento de proteínas plasmáticas fijadoras de andrógenos, en particular SHBG; 3) alteración de la conversión periférica de precursores de los andrógenos en andrógenos activos, y 4) inhibición de la acción de los andrógenos en los tejidos efectores. La disminución del crecimiento del pelo no suele ser evidente hasta los cuatro a seis meses después del inicio del tratamiento farmacológico y en la mayor parte de los casos es moderada.

El tratamiento que consiste en la combinación de estrógenos y progestágenos, en forma de anticonceptivos orales, suele ser el tratamiento endocrino preferente para el hirsutismo y el acné después de los métodos cosméticos y dermatológicos. El componente estrogénico de la mayor parte de los anticonceptivos orales utilizados en la actualidad es el etinilestradiol o el mestranol. La supresión de la LH hace que disminuya la producción de andrógenos en el ovario. La disminución de las concentraciones de andrógenos también induce un aumento de SHBG relacionado con la dosis, lo que reduce la fracción de testosterona plasmática libre. También se ha demostrado que el tratamiento combinado disminuye la DHEAS, quizá porque reduce las concentraciones de ACTH. Los estrógenos tienen un efecto supresor directo y dependiente de la dosis sobre la función de la célula sebácea.

El anticonceptivo oral específico se elige por el componente progestágeno, ya que éste varía en cuanto a su efecto supresor de la cantidad de SHBG y su potencial androgénico. El diacetato de etinodiol presenta

un potencial androgénico relativamente bajo, en tanto que progestágenos como el norgestrel y el levonorgestrel son especialmente androgénicos, a juzgar por el menor aumento de SHBG inducido por estrógenos. El norgestrel representa a la nueva generación de progestágenos que prácticamente carecen de efectos androgénicos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de drospirenona, un análogo de espironolactona que posee actividades antiminerlocorticoide y antiandrogénica, como agente progestacional en combinación con el etinilestradiol.

Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica y en pacientes con riesgo alto de padecer cáncer de mama u otras neoplasias malignas dependientes de estrógenos (cap. 413). El tabaquismo, la hipertensión o la migraña constituyen contraindicaciones relativas para el uso de anticonceptivos orales. En la mayor parte de los estudios, el tratamiento exclusivo con estrógenos y progesterona disminuye la extensión del acné en un máximo de 50 a 70%. Por lo contrario, el efecto en el crecimiento del pelo no se observa durante seis meses y para el efecto máximo se necesitan nueve a 12 meses debido a la duración del ciclo de crecimiento del pelo. En general, el hirsutismo mejora en 20% de los casos, pero puede ser que en el futuro se detenga el avance del crecimiento del pelo.

Los andrógenos suprarrenales son más sensibles que el cortisol a los efectos supresores de los glucocorticoides. Por consiguiente, los glucocorticoides constituyen la base principal del tratamiento de los pacientes con CAH. Si bien se ha comunicado que los glucocorticoides restablecen la función ovulatoria en algunas mujeres con PCOS, este efecto es muy variable. Debido a los efectos secundarios del exceso de glucocorticoides, deben utilizarse dosis bajas. Se debe administrar dexametasona (0.2 a 0.5 mg) o prednisona (5 a 10 mg) a la hora de acostarse para lograr la supresión máxima con la inhibición del aumento nocturno de ACTH.

El acetato de ciproterona es el antiandrogénico prototípico. Su mecanismo de acción consiste, principalmente, en la inhibición competitiva de la unión de testosterona y DHT a los receptores androgénicos. Además, puede potenciar la eliminación metabólica de testosterona mediante la inducción de enzimas hepáticas. Aunque no está aprobado su uso en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se utiliza mucho en Canadá, México y Europa. La ciproterona (50 a 100 mg) se administra en los días 1 a 15 del ciclo menstrual y el etinilestradiol (50 μg) en los días 5 a 26. Los efectos secundarios que puede producir el acetato de ciproterona son sangrado uterino irregular, náusea, cefalea, fatiga, aumento de peso y disminución de la libido.

La espironolactona, que por lo común se utiliza como un antagonista mineralocorticoide, también es un antiandrógeno débil. Resulta casi tan eficaz como el acetato de ciproterona cuando se administra en dosis suficientemente altas (100 a 200 mg/día). Se debe hacer un control periódico de los pacientes para detectar hiperpotasemia o hipertensión, aunque estos efectos secundarios son poco frecuentes. Debe evitarse el embarazo por el riesgo de feminización de los fetos masculinos. La espironolactona también puede producir irregularidades menstruales. Suele usarse en combinación con un anticonceptivo oral, que suprime la producción ovárica de andrógenos y ayuda a evitar la concepción.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que resulta eficaz en el tratamiento del hirsutismo, pero el temor a la inducción de disfunción hepatocelular ha limitado su uso. La finasterida es un inhibidor competitivo de la reductasa 5 α tipo 2. Se han observado efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, pero el predominio de reductasa 5 α tipo 1 en la unidad pilosebácea parece ser la causa de su poca eficacia. La finasterida también podría alterar la diferenciación sexual en los fetos varones, por lo que debe evitarse en mujeres que pudieran quedar embarazadas.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de la crema de eflornitina como un tratamiento nuevo del vello facial excesivo en las mujeres, pero no se ha definido su eficacia a largo plazo. Puede irritar la piel si se abusa de su empleo. Por último, la selección de cualquier agente específico debe adaptarse a las necesidades propias de la mujer en tratamiento. Como se señaló, la farmacoterapia contra el hirsutismo debe utilizarse en combinación con estrategias no farmacológicas. Es también conveniente revisar el patrón que sigue la distribución capilar en la mujer de la población normal, para evitar expectativas poco realistas.

69

Trastornos menstruales y dolor pélvico

Janet E. Hall

La disfunción menstrual puede indicar alguna anomalía subyacente con posibles consecuencias a largo plazo para la salud. Si bien el sangrado frecuente o prolongado casi siempre lleva a la mujer a buscar atención médica, el sangrado infrecuente o ausente parece menos problemático y es posible que la paciente no lo informe al médico. Por tanto, el interrogatorio centrado en los antecedentes menstruales es una parte esencial de toda entrevista con una paciente femenina. El dolor pélvico es un síntoma frecuente que puede relacionarse con una anomalía de los órganos reproductivos, pero también puede ser de origen gastrointestinal, urinario o musculoesquelético. Según la causa, el dolor pélvico puede ameritar atención quirúrgica urgente.

TRASTORNOS MENSTRUALES

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La *amenorrea* se refiere a la ausencia de periodos menstruales. La amenorrea se clasifica como *primaria* si nunca ha habido sangrado menstrual en ausencia de tratamiento hormonal, o *secundaria* si los periodos menstruales cesan por tres a seis meses. La amenorrea primaria es un trastorno poco frecuente que ocurre en <1% de la población femenina. Sin embargo, entre 3 y 5% de las mujeres experimenta al menos tres meses de amenorrea secundaria en algún año específico. No hay evidencia de que la raza o el grupo étnico influyan en la prevalencia de la amenorrea. No obstante, debido a la importancia de la nutrición adecuada para la función reproductiva normal, tanto la edad al momento de la menarquia como la prevalencia de amenorrea secundaria varían mucho en distintas partes del mundo.

La *oligomenorrea* se define como ciclos con duración >35 días o <10 menstruaciones al año. En la oligomenorrea, tanto la frecuencia como la

cantidad del sangrado vaginal son irregulares, con presencia variable de síntomas moliminales (sensibilidad mamaria premenstrual, antojos alimentarios, labilidad emocional), indicativos de ovulación. La anovulación también puede manifestarse con intervalos intermenstruales <24 días o sangrado vaginal >7 días. El sangrado irregular frecuente o abundante se denomina *hemorragia uterina disfuncional*, si se descartaron lesiones anatómicas del útero o la vía de salida, o una diátesis hemorrágica.

Amenorrea primaria La ausencia de menstruación a los 16 años de edad suele usarse para definir la amenorrea primaria. Sin embargo, otros factores como el crecimiento, desarrollo de caracteres sexuales secundarios, presencia de dolor pélvico cíclico y la tendencia a largo plazo de que la menarquia se presente a una edad menor, sobre todo en niñas estadounidenses de raza negra, también influyen en la edad en la que debe estudiarse la amenorrea primaria. Por eso, la valoración en busca de amenorrea debe iniciarse a los 15 o 16 años en presencia de crecimiento y caracteres sexuales secundarios normales; a los 13 años en ausencia de caracteres sexuales secundarios o si la talla es menor al 3^{er} percentil; a los 12 o 13 años en presencia de desarrollo mamario y dolor pélvico cíclico, o en los dos años siguientes al desarrollo mamario si la menarquia, definida como el primer periodo menstrual, no aparece.

Amenorrea u oligomenorrea secundaria La anovulación y los ciclos irregulares son relativamente frecuentes hasta dos años después de la menarquia y durante uno o dos años antes del último periodo menstrual. En los años intermedios, la duración del ciclo menstrual es ~28 días, con un intervalo intermenstrual normal de 25 a 35 días. La variabilidad de un ciclo a otro en una mujer particular con ovulación consistente casi siempre es de ± 2 días. El embarazo es la causa más frecuente de amenorrea y debe descartarse al principio de cualquier valoración de la irregularidad menstrual. Sin embargo, en muchas mujeres en ocasiones falta un periodo. La amenorrea secundaria por tres o más meses obliga a una valoración, al igual que los intervalos intermenstruales >35 días o <21 días, o el sangrado persistente >7 días.

DIAGNÓSTICO

Para valorar la disfunción menstrual es necesario conocer las interrelaciones entre los cuatro componentes esenciales del aparato reproductor: 1) hipotálamo, 2) hipófisis, 3) ovarios y 4) útero y trayecto de salida (fig. 69-1; cap. 412). Este sistema se mantiene por ciclos complejos de retroalimentación negativa y positiva en los que participan esteroides ováricos (estradiol y progesterona) y péptidos (inhibina B e inhibina A), así como las hormonas hipotalámicas (hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) e hipofisarias (hormona foliculoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]) que conforman este sistema (fig. 69-1).

Los trastornos de la función menstrual pueden clasificarse en dos categorías principales: trastornos del útero y trayecto de salida, y trastornos de la ovulación. Muchos de los trastornos que causan amenorrea primaria son congénitos, pero pasan desapercibidos hasta el momento de la pubertad normal (p. ej., anomalías genéticas, cromosómicas y anatómicas). Todas las causas de amenorrea secundaria también pueden ocasionar amenorrea primaria.

Trastornos del útero y el trayecto de salida Las alteraciones en el útero y la vía de salida casi siempre se manifiestan como amenorrea primaria. En pacientes con desarrollo puberal normal y vagina ciega, el diagnóstico diferencial incluye *obstrucción* por un tabique vaginal transversal o himen imperforado; *agenesia del conducto de Müller* (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), que se relaciona con mutaciones en el gen *WNT4*, y *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (AIS, *androgen insensitivity syndrome*), que es un trastorno recesivo ligado a X que causa ~10% de todos los casos de amenorrea primaria (cap. 411). Las personas con AIS tienen cariotipo 46,XY, pero debido a la falta de respuesta de los receptores androgénicos, los que tienen la forma completa del síndrome padecen una deficiencia grave de androgenización con genitales externos femeninos. La ausencia de vello púbico y axilar los distingue de pacientes con agenesia del conducto de Müller, al igual que la concentración alta de testosterona. El *síndrome de Asherman* se manifiesta como amenorrea secundaria o hipomenorrea y se debe a la obliteración parcial o completa de la cavidad uterina por adherencias que impiden el crecimiento y desprendimiento normales del endometrio. El legrado realizado por complicaciones del embarazo causa >90% de los casos; la tuberculosis genital es una causa importante en regiones donde la enfermedad es endémica.

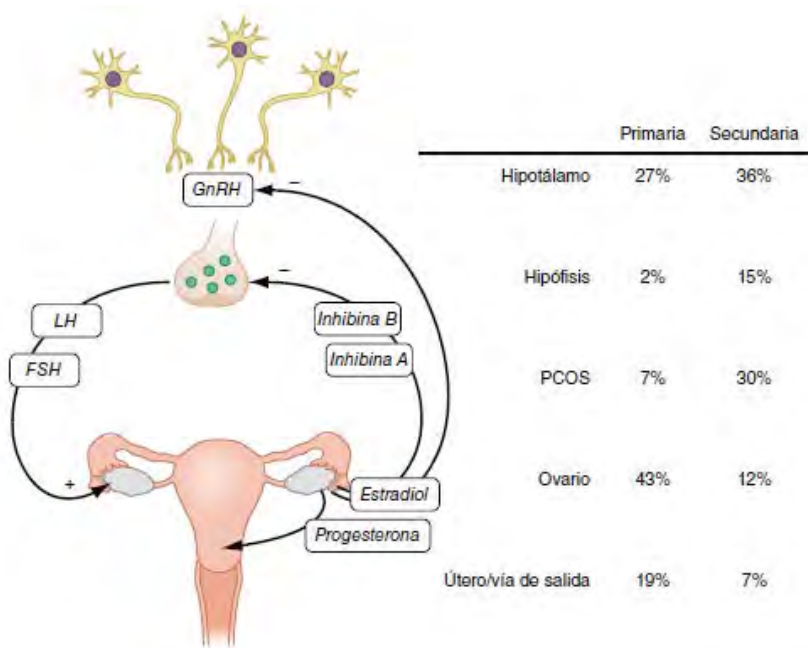


FIGURA 69-1. Importancia del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en la etiología de la amenorrea. La secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo estimula la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis para inducir el desarrollo folicular y esteroidogénesis ováricos. La secreción ovárica de estradiol y progesterona controla el desprendimiento de endometrio, lo que causa la menstruación y, junto con las inhibinas, ejerce la regulación por retroalimentación del hipotálamo y la hipófisis para controlar la secreción de FSH y LH. La prevalencia de amenorrea por anomalías en cada nivel del sistema reproductor (hipotálamo, hipófisis, ovario, útero y trayecto de salida) varía según la naturaleza primaria o secundaria de la amenorrea. PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

TRATAMIENTO

TRASTORNOS DEL ÚTERO O EL TRAYECTO DE SALIDA

La **obstrucción** del trayecto de salida amerita corrección quirúrgica. El riesgo de endometriosis aumenta con este trastorno, quizá por el flujo menstrual retrógrado. La **agenesia del conducto de Müller** también exige intervención quirúrgica para permitir el coito, aunque en algunas pacientes es suficiente con la dilatación vaginal. Como la función ovárica es normal, pueden usarse técnicas de reproducción asistida con una portadora sustituta. En el **síndrome de resistencia a los andrógenos** se necesita gonadectomía por el riesgo de gonadoblastoma en las gónadas disgenéticas. Existe controversia sobre si esto debe realizarse en la infancia temprana o cuando concluye el desarrollo mamario. Está indicada la sustitución estrogénica después de la gonadectomía y a veces es necesaria la dilatación vaginal para permitir el coito.

Trastornos de la ovulación Una vez que se descartan alteraciones del útero y el trayecto de salida, otras causas de amenorrea que se deben considerar son los trastornos de la ovulación. El diagnóstico diferencial se basa en los resultados de las pruebas iniciales, incluida una prueba de embarazo, la concentración de FSH (para determinar si la causa probable es ovárica o central) y valoración en busca de hiperandrogenismo (fig. 69-2).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO Se observan concentraciones bajas de estrógenos en combinación con cifras normales o bajas de LH y FSH en caso de anomalías anatómicas, genéticas o funcionales que interfieren con la secreción hipotalámica de GnRH o la capacidad normal de respuesta de la hipófisis a la GnRH. Si bien son relativamente infrecuentes, hay que considerar los tumores y enfermedades infiltrativas en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 403). Estos trastornos pueden manifestarse con amenorrea primaria o secundaria. Pueden ocurrir en relación con otras manifestaciones indicativas de disfunción hipotalámica o hipofisaria, como talla baja, diabetes insípida, galactorrea y cefalea. El hipogonadismo hipogonadotrópico también puede aparecer

después de radiación craneal. En el puerperio puede ser resultado de la necrosis hipofisaria (síndrome de Sheehan) o de la hipofisitis linfocítica. Como la disfunción reproductiva a menudo se relaciona con hiperprolactinemia causada por lesiones neuroanatómicas o fármacos, la prolactina debe medirse en todas las pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 403).

El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (IHH, *isolated hypogonadotropic hypogonadism*) ocurre en mujeres, aunque es tres veces más frecuente en varones. Por lo general, el IHH se presenta con amenorrea primaria, aunque 50% tiene cierto grado de desarrollo mamario y se describen una o dos menstruaciones en ~10%. El IHH se relaciona con anosmia en cerca del 50% de las mujeres (se conoce como síndrome de Kallmann). Se han identificado causas genéticas de IHH en ~60% de las pacientes (caps. 411 y 412).

La amenorrea hipotalámica (HA, *hypothalamic amenorrhea*) funcional se debe a la discrepancia entre el gasto y el consumo de energía. Estudios recientes sugieren que las variantes en los genes relacionados con IHH aumentan la susceptibilidad a estas señales ambientales, lo que explica en parte la variabilidad clínica de este trastorno. Es probable que la secreción de leptina participe en la transducción de señales de la periferia al hipotálamo en la HA. También es probable que participe el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Por lo general, el diagnóstico de HA puede hacerse con base en una anamnesis cuidadosa, exploración física y demostración de concentraciones bajas de gonadotropinas y normales de prolactina. Es preciso descartar de manera específica trastornos de la alimentación y enfermedad crónica. Los antecedentes atípicos, cefalea, signos de otra disfunción hipotalámica o la hiperprolactinemia, incluso leve, ameritan la solicitud de imágenes craneales por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para descartar una causa neuroanatómica.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO La insuficiencia ovárica se considera prematura cuando ocurre en mujeres <40 años y causa ~10% de la amenorrea secundaria. La **insuficiencia ovárica primaria** (POI, *primary ovarian insufficiency*) sustituyó a los términos **menopausia prematura**, e **insuficiencia ovárica prematura** para reconocer que este trastorno representa un continuo del deterioro de la función ovárica. La insuficiencia ovárica se relaciona con la pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa que se ejerce sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que aumenta las concentraciones de FSH y LH. La FSH es un mejor marcador de insuficiencia ovárica, ya que sus niveles son menos variables que los de la LH. La concentración de la hormona antimülleriana (AMH, *antimüllerian hormone*) también puede ser baja en pacientes con POI, pero el uso de este parámetro es más frecuente en el tratamiento de la infertilidad. Como ocurre en la menopausia natural, la POI puede tener recidivas y recuperaciones, y a veces es necesario hacer mediciones repetidas para establecer el diagnóstico.

Una vez que se establece el diagnóstico de POI, está indicada una valoración más completa porque puede acompañarse de otros problemas de salud. Por ejemplo, la POI ocurre en relación con diversas anomalías cromosómicas, como el síndrome de Turner, los síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria, exposición a radiación y quimioterapia, y galactosemia. Es importante saber que la insuficiencia ovárica temprana ocurre en portadoras de una premutación del síndrome de X frágil por el riesgo alto de retraso mental grave en los niños varones con mutaciones *FMR1*. En la mayor parte de los casos no se identifica la causa de la POI. Si bien hay cada vez más informes de mutaciones genéticas en personas y familias con POI, no se recomiendan las pruebas para otras anomalías cromosómicas ni mutaciones *FMR1*.

El hipogonadismo hipergonadotrópico es raro en otros trastornos, como mutaciones en los receptores de FSH y LH. La deficiencia de aromatasasa se relaciona con descenso del estrógeno y aumento de gonadotropinas; la deficiencia de 17 α -hidroxilasa, con hiperandrogenismo e hipertensión. Los tumores secretores de gonadotropinas en mujeres en edad reproductiva casi siempre se manifiestan con cifras altas de estrógeno, no bajas, y causan hiperestimulación ovárica o hemorragia disfuncional.

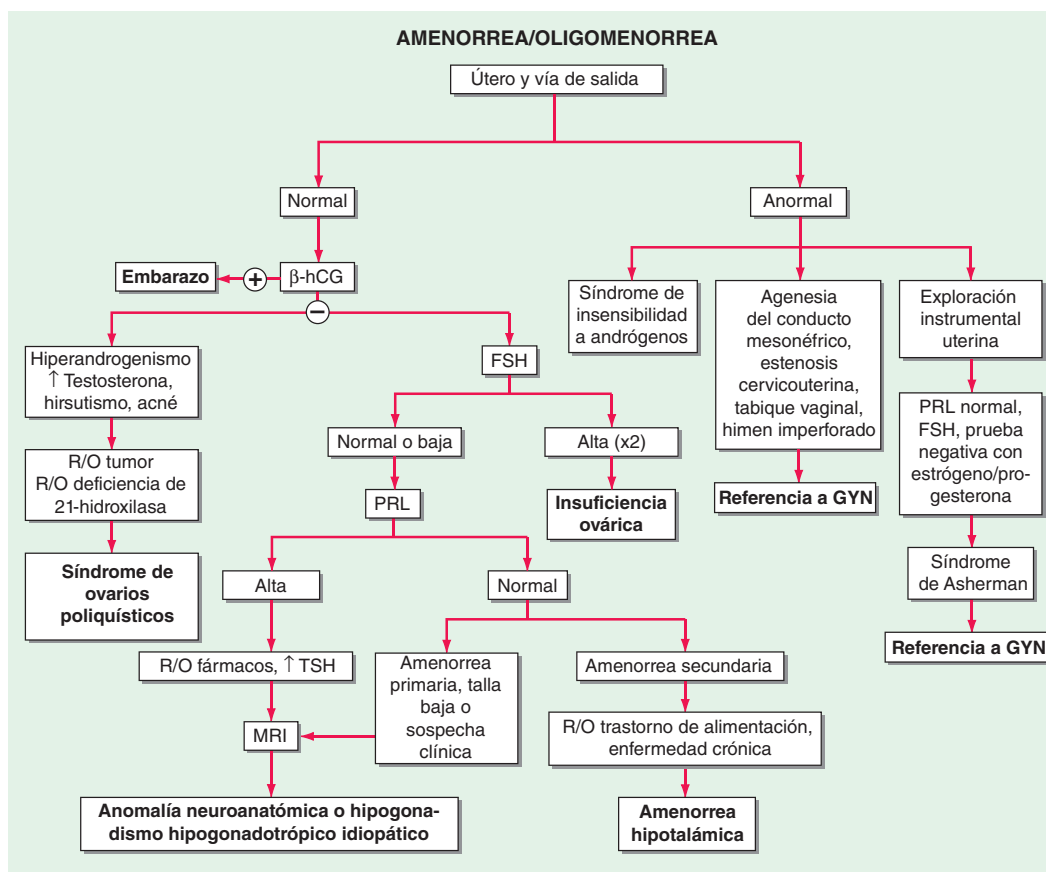


FIGURA 69-2. Algoritmo para valoración de la amenorrea. β-hCG, gonadotropina coriónica humana; FSH, hormona foliculoestimulante; GYN, ginecólogo; MRI, imagen por resonancia magnética; PRL, prolactina; R/O, descartar; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TRATAMIENTO**CAUSAS HIPOGONADOTRÓPICAS
E HIPERGONADOTRÓPICAS DE AMENORREA**

La amenorrea casi siempre se relaciona con concentraciones bajas crónicas de estrógeno, ya sea que la causa sea hipogonadismo hipogonadotrópico o insuficiencia ovárica. Para el desarrollo de caracteres sexuales secundarios se necesita un ajuste gradual de la sustitución de estradiol, con la adición final de progestina. Se recomienda la sustitución hormonal con regímenes de dosis bajas de estrógeno/progesterona o anticonceptivos orales hasta la edad habitual de la menopausia para proporcionar protección ósea y cardiovascular. Las personas con hipogonadismo hipogonadotrópico interesadas en la fecundidad necesitan tratamiento con FSH exógena combinada con LH o pulsos de GnRH. Las pacientes con insuficiencia ovárica pueden considerar la donación de oocitos, que tiene una tasa alta de éxito en esta población, aunque su uso en mujeres con síndrome de Turner está limitado por el alto riesgo cardiovascular materno.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (PCOS, POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME) El PCOS se diagnostica con base en la combinación de evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo, amenorrea u oligomenorrea, además de la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos. Casi la mitad de las pacientes con PCOS es obesa y son frecuentes las anomalías en la dinámica de la insulina, al igual que el síndrome metabólico. Los síntomas casi siempre comienzan poco después de la menarquia y progresan con lentitud. Las pacientes delgadas con oligoovulación y PCOS casi siempre tienen concentraciones altas de LH en presencia de cifras normales o bajas de FSH y estradiol. El cociente LH/FSH es menos marcado en pacientes obesas, en las que la resistencia a la insulina es una característica más prominente.

TRATAMIENTO**SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

Una anomalía importante en pacientes con PCOS es la falta de ovulación regular y predecible. Por eso, estas pacientes tienen riesgo de hemorragia disfuncional e hiperplasia endometrial debida a la exposición a estrógeno sin oposición. La protección endometrial puede lograrse con anticonceptivos orales o progestinas (acetato de medroxi-progesterona, 5 a 10 mg, o progesterona, 200 mg al día por 10 a 14 días de cada mes). Los anticonceptivos orales también sirven para tratar los síntomas de hiperandrogenismo, igual que la espironolactona y el acetato de ciproterona (no disponible en Estados Unidos), que actúan como bloqueadores débiles de los receptores androgénicos. El tratamiento del síndrome metabólico relacionado es adecuado para algunas pacientes (cap. 422). Para mujeres que desean ser fértiles, el primer paso crucial es el control del peso. El citrato de clomifeno es muy eficaz como tratamiento de primera línea y cada vez hay más evidencia de que el inhibidor de la aromataso letrozol también es efectivo. Los médicos experimentados pueden administrar gonadotropinas exógenas; el diagnóstico de ovarios poliquísticos en presencia o ausencia de anomalías menstruales aumenta el riesgo de hiperestimulación.

DOLOR PÉLVICO

Los mecanismos causantes de dolor pélvico son similares a los causantes de dolor abdominal (cap. 20) e incluyen inflamación del peritoneo parietal, obstrucción de víscera hueca, alteraciones vasculares y dolor originado en la pared abdominal. El dolor pélvico puede ser manifestación de una enfermedad pélvica, pero también puede ser reflejo de trastornos externos a la pelvis con dolor referido a la pelvis. Hasta en 60% de los casos, el dolor pélvico puede atribuirse a trastornos gastrointestinales, como apendicitis,

colecistitis, infecciones, obstrucción intestinal, diverticulitis y enfermedad intestinal inflamatoria. Los trastornos urinarios y musculoesqueléticos también son causa frecuente de dolor abdominal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor pélvico

Como con todos los tipos de dolor abdominal, la mayor prioridad es identificar trastornos que pongan en peligro la vida (choque, signos peritoneales) y ameriten tratamiento quirúrgico urgente. Debe determinarse la posibilidad de embarazo lo antes posible mediante los antecedentes menstruales y pruebas de laboratorio. La anamnesis minuciosa que abarca el tipo, localización, irradiación y factores que aumentan o disminuyen la intensidad del dolor ayudan a identificar la causa. En particular se buscan relaciones específicas con sangrado vaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimiento o ingestión de alimentos. La naturaleza aguda o crónica del dolor y si es cíclico o no permite dirigir la investigación (**cuadro 69-1**). Sin embargo, los trastornos que causan dolor cíclico a veces pueden causar dolor no cíclico, y también ocurre lo contrario.

DOLOR PÉLVICO AGUDO

La *enfermedad pélvica inflamatoria* por lo general se manifiesta con dolor abdominal bilateral. Casi siempre es de inicio reciente y se exacerba con el coito o movimientos incómodos. Casi la mitad de las pacientes tiene fiebre; un tercio presenta hemorragia uterina anormal. Puede haber secreción vaginal nueva, uretritis y escalofrío, pero son signos menos específicos. Los *trastornos de los anexos* pueden manifestarse de manera aguda y se deben a la rotura, hemorragia o torsión de quistes, o mucho menos a menudo a neoplasias del ovario, las trompas de Falopio o las regiones paraováricas. La torsión ovárica puede acompañarse de fiebre. El *embarazo ectópico* se acompaña de dolor abdominal inferior derecho o izquierdo; por lo general los signos clínicos aparecen seis a ocho semanas después del último periodo menstrual normal. Hay amenorrea en casi 75% de los casos y sangrado vaginal en alrededor de 50%. Es posible que haya signos ortostáticos y fiebre. Los factores de riesgo comprenden la presencia de enfermedad tubárica conocida, embarazos ectópicos previos, antecedente de infertilidad, exposición prenatal de la paciente a dietilstilbestrol (DES) y antecedente de infecciones pélvicas. La *amenaza de aborto* también puede manifestarse por amenorrea previa, dolor abdominal y sangrado vaginal. Si bien es más frecuente que el embarazo ectópico, es raro que se acompañe de signos sistémicos. La *patología uterina* incluye endometritis y, con menor frecuencia, leiomiomas (fibromas) en degeneración. La endometritis a menudo se relaciona con hemorragia vaginal y signos sistémicos de infección. Ocurre con antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, exploración instrumental uterina o infección puerperal.

CUADRO 69-1 Causas de dolor pélvico

	Agudas	Crónicas
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales <i>Mittelschmerz</i> Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia de quiste ovárico, endometrioma o torsión ovárica Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento agudo o degeneración de mioma uterino Amenaza de aborto	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión uterina Neoplasia maligna pélvica Vulvodinia Enfermedad inflamatoria pélvica crónica Salpingitis tuberculosa Antecedente de abuso sexual

Una prueba sensible de embarazo, biometría hemática completa con recuento diferencial, examen general de orina, pruebas para infecciones por clamidia y gonococo, así como la ecografía abdominal, ayudan a establecer el diagnóstico y dirigir el tratamiento.

TRATAMIENTO DOLOR PÉLVICO AGUDO

El tratamiento del dolor pélvico agudo depende de la causa sospechada, pero puede ameritar intervención quirúrgica o ginecológica. Es importante pensar en un tratamiento conservador en caso de quistes ováricos, si no hay sospecha de torsión, para evitar una cirugía pélvica innecesaria y el riesgo consecuente de infertilidad por adherencias. A veces es necesario el tratamiento quirúrgico en los embarazos ectópicos. Sin embargo, cerca del 35% de los embarazos ectópicos no están rotos y pueden tratarse con metotrexato, que es efectivo en ~90% de los casos.

DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

Algunas mujeres experimentan molestia al momento de la ovulación (*mittelschmerz*). El dolor puede ser intenso, pero casi siempre es transitorio. Se cree que el mecanismo consiste en la expansión rápida del folículo dominante, aunque también es posible que se deba a la irritación peritoneal por el líquido folicular liberado al momento de la ovulación. Muchas mujeres experimentan síntomas premenstruales, como molestia mamaria, antojos alimentarios y distensión o malestar abdominal. Estos síntomas moliminales constituyen un buen marcador de la ovulación previa, aunque su ausencia tiene menor utilidad.

Dismenorrea. La *dismenorrea* es el cólico abdominal inferior que comienza junto con el sangrado menstrual y disminuye de manera gradual en las 12 a 72 h siguientes. Puede acompañarse de náusea, diarrea, fatiga y cefalea, y ocurre en 60 a 93% de las adolescentes; comienza con el establecimiento de los ciclos ovulatorios regulares. Su prevalencia disminuye después del embarazo y con el uso de anticonceptivos orales.

La *dismenorrea primaria* se debe al aumento de las reservas de precursores de prostaglandinas, que se generan por la estimulación secuencial del útero por el estrógeno y la progesterona. Durante la menstruación, estos precursores se convierten en prostaglandinas, que causan contracciones uterinas intensas, disminución del flujo sanguíneo y aumento de la sensibilidad de nervios periféricos, lo que causa el dolor.

La *dismenorrea secundaria* es resultado de algún trastorno pélvico subyacente. La *endometriosis* se debe a la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera del útero. Estos depósitos de endometrio ectópico responden a la estimulación hormonal y causan dismenorrea, que comienza varios días antes de la menstruación. La endometriosis también puede acompañarse de dispareunia, evacuación intestinal dolorosa y presencia de nódulos sensibles en el ligamento uterosacro. La fibrosis y adherencias pueden desplazar el cuello uterino a un lado. La ecografía pélvica transvaginal es parte del estudio inicial y puede detectar un endometrioma en el ovario, nódulos rectovaginales o vesicales, o afectación ureteral. Es probable que la concentración de CA125 aumente, pero tiene bajo valor pronóstico negativo. El diagnóstico definitivo exige laparoscopia. La sintomatología no siempre predice la extensión de la endometriosis. La prevalencia es menor en las mujeres negras e hispanas que en las caucásicas y asiáticas. *Otra causa secundaria* de dismenorrea es la adenomiosis, un trastorno causado por la presencia ectópica de glándulas endometriales y estroma dentro del miometrio. La estenosis del cuello uterino puede ser resultado de traumatismo, infección o cirugía.

TRATAMIENTO DISMENORREA

La aplicación local de calor, la ingestión de lácteos, la administración de vitaminas B₁, B₆ y E, así como aceite de pescado, la acupuntura, el yoga y el ejercicio ofrecen cierto beneficio en el tratamiento de la dismenorrea. Los estudios con vitamina D₃ todavía no son suficientes para hacer una recomendación. Sin embargo, los antiinflamatorios no esteroideos son el tratamiento más efectivo, con tasas de respuesta sostenida >80%. El ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ácido mefenámico y nimesulida son superiores al placebo. El tratamiento debe iniciarse el día anterior al que se espera la menstruación y casi siempre se continúa dos a tres días. Los anticonceptivos orales también reducen los síntomas de la dismenorrea. Se ha sugerido el uso de tocolíticos, inhibidores

de la fosfodiesterasa y el magnesio, pero no hay datos suficientes para recomendarlos. La falta de respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales sugiere un trastorno pélvico, como en-

dometrisis, y debe considerarse la laparoscopia diagnóstica para guiar el tratamiento.

SECCIÓN 9 TRASTORNOS DE LA PIEL

70 Valoración del paciente con trastornos cutáneos

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

La dificultad para examinar la piel radica en distinguir entre datos normales y anormales, entre hallazgos significativos y triviales y en integrar los signos y síntomas pertinentes en un diagnóstico diferencial apropiado. El hecho de que el órgano más grande del cuerpo sea visible constituye tanto una ventaja como una desventaja para aquellos que lo examinan. Es una ventaja porque no se necesitan instrumentos especiales y porque puede obtenerse una biopsia de la piel con baja morbilidad. Sin embargo, el observador casual puede confundirse con diversos estímulos y pasar por alto signos sutiles e importantes de enfermedades sistémicas o de la piel. Por ejemplo, pueden ser difíciles de reconocer las diferencias menores en el color y la forma que diferencian el melanoma (fig. 70-1) de un nevo melanocítico benigno (fig. 70-2). Se han creado diversos términos descriptivos para identificar las lesiones cutáneas (cuadros 70-1, 70-2 y 70-3; fig. 70-3), que ayudan a interpretarlas y a formular el diagnóstico diferencial (cuadro 70-4). Por ejemplo, una pápula con descamación, que se observa en la psoriasis o en la dermatitis atópica, coloca al paciente en una categoría diagnóstica diferente que una pápula hemorrágica, la cual podría indicar vasculitis o septicemia (figs. 70-4 y 70-5, respectivamente). También es importante distinguir entre lesiones cutáneas primarias y secundarias. Si el explorador se centra en las erosiones lineales que se extienden sobre una zona de eritema y descamación, puede suponer de manera errónea que la erosión es la lesión primaria y que el eritema y la descamación son secundarios, aunque la interpretación correcta sería que el paciente padece una dermatitis eczematosa pruriginosa y las erosiones han sido producidas por el rascado.



FIGURA 70-1. Melanoma superficial que se extiende. Es el tipo de melanoma más frecuente. Estas lesiones por lo común tienen carácter asimétrico, irregularidad de bordes, diversidad de colores (negro, azul, pardo, rosa y blanco), >6 mm de diámetro y antecedentes de modificaciones (como aumento de tamaño o aparición de síntomas coexistentes, como prurito o dolor).

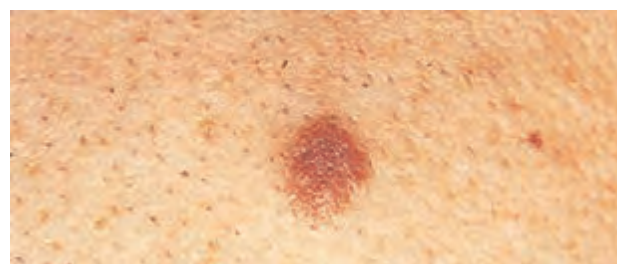


FIGURA 70-2. Nevo nevomelanocítico. Los nevos son proliferaciones benignas de nevomelanocitos, caracterizadas por máculas o pápulas hiperpigmentadas, con bordes regulares y color uniforme.

CUADRO 70-1 Descripción de lesiones primarias de la piel

Mancha o mácula: lesión hiperocrómica plana con diámetro <2 cm, que no sobresale de la superficie de la piel vecina. Uno de los prototipos de mácula hiperpigmentada es la efélide o peca

Placa: lesión plana >2 cm de diámetro, de color distinto del de la piel vecina. Difiere de la mácula sólo en tamaño

Pápula: lesión sólida pequeña, con diámetro <0.5 cm, que sobresale de la superficie de la piel vecina y es palpable (p. ej., comedón cerrado en acné)

Nódulo: lesión firme más grande (0.5-5.0 cm) que sobresale de la superficie de la piel vecina; difiere de la pápula sólo en tamaño (p. ej., nevo nevomelanocítico dérmico)

Tumor: neoplasia sólida sobresaliente, >5 cm de diámetro

Placa: lesión sobresaliente grande y aplanada (>1 cm); los bordes están bien definidos (como en la psoriasis) o se fusionan poco a poco con la piel vecina (como en la dermatitis eczematosa)

Vesícula: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, <0.5 cm de diámetro, que sobresale del plano de la piel vecina. Por lo regular contiene líquido y las lesiones suelen ser translúcidas (como las vesículas en el caso de la dermatitis alérgica por contacto causada por *Toxicodendron* [hiedra venenosa])

Pústula: vesícula llena de leucocitos. Nota: una pústula no significa forzosamente infección

Ampolla: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, a menudo translúcida >0.5 cm de diámetro

Roncha: pápula o placa edematosa eritematosa sobresaliente que suele denotar vasodilatación y vasopermeabilidad transitorias

Telangiectasia: dilatación de vasos superficiales

CUADRO 70-2 Descripción de las lesiones cutáneas secundarias

Liquenificación: engrosamiento de la piel que se caracteriza por acentuación de las marcas de pliegues cutáneos

Escama: acumulación excesiva del estrato córneo

Costra: exudado seco de líquidos corporales, que puede ser amarilla (costra serosa) o roja (costra hemorrágica)

Erosión: pérdida de epidermis sin que desaparezca la dermis

Úlcera: pérdida de epidermis y cuando menos una parte de la dermis subyacente

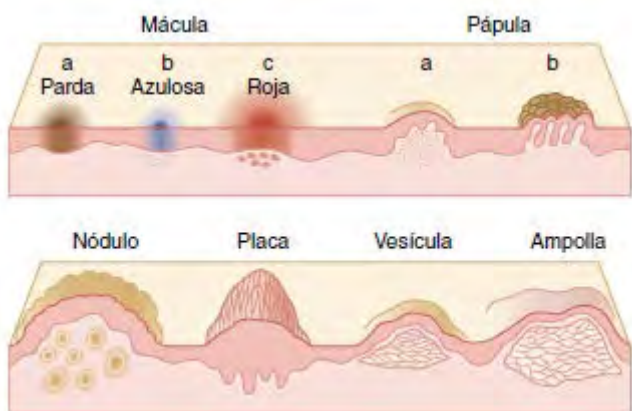
Excoriación: erosiones lineales y angulares que a veces están cubiertas de costra y son causadas por el rascado

Atrofia: pérdida adquirida de parénquima. En la piel asume a veces la forma de depresión con epidermis intacta (pérdida de tejido dérmico o subcutáneo) o como ocurre en sitios de lesiones brillosas, sensibles y con arrugas (atrofia epidérmica)

Cicatriz: cambio de la piel que es consecuencia de traumatismo o inflamación. Los sitios afectados pueden ser eritematosos, hipopigmentados o hiperpigmentados, según su tiempo de evolución o carácter. Los sitios en zonas pilosas se caracterizan a veces por destrucción de los folículos pilosos

CUADRO 70-3 Términos comunes en dermatología**Alopecia:** caída del cabello; puede ser parcial o completa**Anular:** lesiones en forma de anillo**Erupción liquenoide:** lesiones poligonales de color violeta a púrpura que se asemejan a las de líquen plano**Exantema sarampionoso:** máculas eritematosas pequeñas y generalizadas, con pápulas que asemejan lesiones como las del sarampión o sin ellas**Herpetiforme:** lesiones en grupos**Lesión policíclica:** configuración de lesiones cutáneas formada por la coalescencia de anillos o anillos incompletos**Milia:** pápulas pequeñas, firmes y blanquecinas llenas de queratina**Numular:** lesiones en forma de moneda**Poiquiloderma:** piel que muestra pigmentación variada, atrofia y telangiectasias**Prurito:** sensación que despierta el deseo de rascar. El prurito suele ser el síntoma predominante de dermatosis inflamatorias (como la dermatitis atópica o alérgica por contacto); suele acompañar a la xerosis y al envejecimiento de la piel. Algunos trastornos generales que a veces se acompañan de prurito son nefropatías crónicas, colestasis, embarazo, cánceres, tiroidopatías, policitemia verdadera e ideas delirantes de parasitosis**Quiste:** lesión blanda, sobresaliente y encapsulada llena de líquido o material semisólido**ESTUDIO DEL PACIENTE**
Trastornos de la piel

Al examinar la piel se aconseja valorar al paciente antes de elaborar una anamnesis detallada. Con este método se garantiza que se valorará toda la superficie cutánea y los hallazgos objetivos podrán integrarse con los recabados en la anamnesis. En la exploración física, se debe poner atención a cuatro características básicas de cualquier lesión cutánea: la *distribución* de la erupción, los *tipos* de lesión primaria y secundaria, la *forma* de cada lesión y la *disposición* de las lesiones. Lo ideal es valorar la piel, el cabello y las uñas, así como las membranas mucosas de la boca, los ojos, las vías nasales, la nasofaringe y la región anogenital. En la exploración inicial, es importante que el paciente se desnude tanto como sea posible para disminuir la posibilidad de pasar por alto lesiones cutáneas importantes y para que la distribución de las lesiones se valore de manera exacta. Primero se examinará al paciente desde una distancia de 1.5 a 2 m, a fin de evaluar el aspecto general de la piel y la distribución de las lesiones. De hecho, la distribución de las lesiones suele tener una relación cercana con el diagnóstico (fig. 70-6). Por ejemplo, es más probable que un paciente hospitalizado con un exantema eritematoso generalizado padezca una erupción por fármacos que otro individuo con un exantema similar restringido a las zonas de la cara expuestas al sol. Una vez que se conoce la distribución de las lesiones, es preciso identificar el tipo de lesión primaria. Por eso, cuando las lesiones se distribuyen por codos, rodillas y piel cabelluda, lo más probable, de acuerdo tan sólo con la distribución, es que se trate de una psoriasis o una dermatitis herpetiforme (figs. 70-7 y 70-8, respectivamente). La lesión primaria en la psoriasis consiste en una pápula descamativa que de inmediato forma placas eritematosas cu-

**FIGURA 70-3.** Esquema de algunas lesiones primarias y frecuentes de la piel (cuadro 70-1).

biertas por escamas blanquecinas, en tanto que la de la dermatitis herpetiforme es una pápula de urticaria que pronto se convierte en una pequeña vesícula. De esta forma, la identificación de la lesión primaria conduce al diagnóstico correcto. Las alteraciones secundarias de la piel también pueden ser muy útiles. Por ejemplo, la escama representa un exceso de epidermis, en tanto que la costra es el resultado de una capa de células epiteliales discontinua. La palpación de las lesiones cutáneas también ayuda a establecer el carácter de una erupción. Así, la presencia de pápulas rojizas en las extremidades inferiores que desaparecen con la presión puede ser una manifestación de muy diversas enfermedades, pero las pápulas rojas hemorrágicas que no desaparecen con la presión indican una púrpura palpable característica de las vasculitis necrosantes (fig. 70-4).

La forma de las lesiones también es importante. Las pápulas y las placas planas, redondas y eritematosas, son frecuentes en muchas enfermedades cutáneas. Sin embargo, las lesiones en forma de diana, constituidas en parte por placas eritematosas, son específicas del eritema multiforme (fig. 70-9). Asimismo, es importante la disposición de las lesiones. Las pápulas y las vesículas eritematosas pueden aparecer en múltiples procesos, pero su disposición lineal específica sugiere una causa externa, como un contacto alérgico (fig. 70-10) o una dermatitis irritante primaria. Por lo contrario, las lesiones generalizadas son frecuentes y sugieren una causa sistémica. Al igual que en otras ramas de la medicina, se realizará una anamnesis completa en la que se resalten las siguientes características:

1. Evolución de las lesiones
 - a. Lugar de aparición
 - b. Forma de avance o diseminación de la erupción
 - c. Duración
 - d. Periodos de resolución o mejoría en las erupciones crónicas
2. Síntomas relacionados con la erupción
 - a. Prurito, escozor, dolor, entumecimiento
 - b. Qué ha aliviado los síntomas, si se han aliviado
 - c. Momento del día en que los síntomas son más intensos
3. Fármacos actuales o recientes (con o sin receta médica)
4. Síntomas generalizados asociados (p. ej., malestar, fiebre, artralgias)
5. Enfermedades previas o actuales
6. Antecedentes de alergia
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Anamnesis por aparatos
9. Antecedentes familiares (tiene importancia especial en individuos con melanoma, atopia, psoriasis o acné)
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Muchas enfermedades cutáneas se pueden diagnosticar por su aspecto clínico macroscópico, aunque en ocasiones algunos métodos diagnósticos relativamente sencillos pueden ofrecer información valiosa. En la mayor parte de los casos se realizan a la cabecera del paciente con un mínimo de equipo.

Biopsia cutánea La biopsia cutánea es una sencilla intervención quirúrgica menor; sin embargo, es importante tomarla del lugar anatómico con más probabilidad de proporcionar información diagnóstica. Esta decisión exige experiencia sobre las enfermedades cutáneas y conocimiento de las estructuras anatómicas superficiales en determinadas zonas del organismo. En este procedimiento se anestesia una pequeña área de la piel con lidocaína al 1%, con o sin epinefrina. La lesión cutánea puede extirparse con un bisturí o extraerse con biopsia en sacabocado. En esta última técnica se presiona el sacabocado contra la superficie de la piel y se hace girar ejerciendo presión hasta que penetra en el tejido subcutáneo. A continuación se hace tracción de la biopsia cilíndrica con unas pinzas y su base se corta con unas tijeras. Algunas veces la herida de la biopsia necesita sutura, dependiendo de su tamaño y localización.

Preparación con KOH Cuando se sospecha un origen micótico se realiza una preparación con hidróxido potásico (KOH) sobre las lesiones cutáneas descamativas. Se raspa suavemente el borde de la lesión con una hoja de bisturí número 15 y las escamas obtenidas se colocan sobre un portaobjetos y se tratan con una o dos gotas de una solución de KOH al 10 a 20%. El KOH disuelve la queratina y facilita la observación de los hongos. El calentamiento breve del portaobjetos apremia la disolución de la querati-

CUADRO 70-4 Trastornos dermatológicos frecuentes selectos

Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología frecuente	Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología frecuente
Acné vulgar	Cara, mitad superior del dorso	Comedones abiertos y cerrados; pápulas eritematosas, pústulas, quistes	Queratitis seborreica	Tronco, cara	Placas pardas con escamas adherentes y grasientas; imagen de "apiñamiento"
Rosácea	Zona de rubefacción en carrillos, nariz, frente y mentón	Eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas	Foliculitis Impétigo	Cualquier zona pilosa Cualquier sitio	Pústulas foliculares Pápulas, vesículas, pústulas a menudo con costras meliséricas
Dermatitis seborreica	Piel cabelluda, cejas, zonas perinasales	Eritema con escamas amarilloparduscas grasientas	Herpes simple	Labios, genitales	Vesículas en grupos que evolucionan hasta la aparición de erosiones encostradas
Dermatitis atópica	Huecos del codo y poplíteo; puede diseminarse	Placas y zonas de eritema, exfoliación y liquenificación; prurito	Herpes zóster	Dermatomas, por lo común en el tronco, aunque puede afectar cualquier sitio	Las vesículas se circunscriben a un dermatoma (a menudo doloroso)
Dermatitis por estasis	Tobillos, piernas	Placas de eritema y exfoliación, contra un fondo de hiperpigmentación, acompañadas de signos de insuficiencia venosa	Varicela	Cara, tronco, indemnidad relativa de extremidades	Las lesiones aparecen en brotes y evolucionan pronto de máculas eritematosas a pápulas y vesículas y finalmente, pústulas y costras
Ponfólice	Palmas y plantas, caras laterales de dedos de manos y pies	Vesículas profundas	Pitiriasis rosada	Tronco (perfil en árbol de navidad); zona centinela, seguida de múltiples lesiones más pequeñas	Placas eritematosas simétricas con un collarite exfoliativo
Dermatitis alérgica por contacto	Cualquier sitio	Eritemas, vesículas y escamas circunscritas y prurito (dedos de mano, lóbulos de oreja, por níquel; cara dorsal del pie, por calzado; superficies al descubierto, hiedra venenosa)	Tiña versicolor	Tórax, dorso, abdomen, zona proximal de extremidades	Máculas exfoliativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas
Psoriasis	Codos, rodillas, piel cabelluda, mitad inferior del dorso, uñas de dedos (puede generalizarse)	Pápulas y placas cubiertas de escamas plateadas; las uñas tienen depresiones	Candidosis	Ingle, zona submamaria, vagina, cavidad bucal	Zonas eritematosas maceradas, con pústulas satélites; placas blanquecinas friables en las mucosas
Liquen plano	Muñecas, tobillos, boca (puede ser diseminado)	Pápulas y placas violáceas, algo umbilicadas	Dermatofitosis	Pies, ingle, barba o piel cabelluda	Varía con el sitio (como placa anular escamosa en la tiña del cuerpo)
Queratosis pilar	Caras extensoras de brazos y muslos, nalgas	Pápulas foliculares queratósicas con eritema periférico	Escabiosis	Ingle, axilas, pliegues interdigitales en manos y pies, zona submamaria	Pápulas excoriadas, túneles y prurito
Melasma	Frente, carrillos, sienes, labio superior	Zonas de color pardo a bronceado	Picadura de insectos	Cualquier sitio	Pápulas eritematosas con puntos centrales
Vitiligo	Zonas periorificiales, tronco, caras extensoras de extremidades, cara flexora de muñecas, axilas	Máculas blanquecinas	Hemangioma capilar Queloides Dermatofibroma	Tronco Cualquier sitio (zonas de lesiones previas) Cualquier sitio	Pápulas rojas con sangre Tumor firme, de colores rosa, violáceo o pardo Nódulo firme, de color rojo o pardo en que la piel suprayacente se hunde cuando se le comprime en sentido lateral
Queratosis actínica	Zonas expuestas al sol	Máculas o pápulas del color de la piel o rojo parduscas con escamas secas, ásperas y adherentes	Acrocordones (papiloma cutáneo)	Ingle, axila, cuello	Pápulas carnosas
Carcinoma basocelular	Cara	Pápulas con un borde perlado telangiectásico en la piel dañada por la luz	Urticaria	Cualquier sitio	Ronchas a veces con eritema vecino; prurito
Carcinoma espinocelular	Cara, especialmente labio inferior, orejas	Lesiones endurecidas y tal vez hiperqueratósicas que a menudo muestran úlceras o costras	Dermatitis acantolítica transitoria Xerosis	Tronco, en particular la cara anterior del tórax Cara extensora de extremidades, en particular las inferiores	Pápulas eritematosas Placas secas, eritematosas exfoliativas; prurito

na. Cuando se observa la preparación con el microscopio, las hifas refráctiles se verán con más claridad si se reduce la intensidad de la luz. Esta técnica puede servir para identificar hifas en las infecciones por dermatofitos, pseudohifas y esporas de levaduras en las infecciones por *Candida* y formas "en espagueti y albóndigas" en la pitiriasis versicolor. Se puede uti-

lizar la misma técnica para obtener las muestras de escamas para cultivo de determinados microorganismos patógenos.

Frotis de Tzanck Se trata de una técnica citológica que se utiliza muy a menudo en el diagnóstico de infecciones por virus herpéticos [virus de



FIGURA 70-4. Vasculitis necrosante. Pápulas purpúricas palpables en las piernas de un paciente que tiene vasculitis cutánea de vasos finos. (Por cortesía de Robert Swerlick, MD, con autorización.)

herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) o de varicela zóster (VZV, *varicella zoster virus*) (figs. 217-1 y 217-3). Se elimina la porción más alta de la vesícula inicial que no sea pústula ni lesión encostrada y se escarifica con suavidad la base de la lesión con la hoja de un bisturí. El material se coloca en una laminilla, se seca al aire y se tiñe con el método de Giemsa o de Wright. Las células gigantes epiteliales multinucleadas sugieren la presencia de HSV o VZV; para identificar el virus específico, deben llevarse a cabo cultivo o inmunofluorescencia, o la prueba genética.



FIGURA 70-5. Meningococemia. Ejemplo de meningococemia fulminante con placas purpúricas angulares extensas. (Por cortesía de Stephen E. Gellis, MD, con autorización.)

Diascopia Esta técnica permite valorar si la lesión de la piel palidecerá con la presión, por ejemplo, para saber si una lesión roja es hemorrágica o si sólo está llena de sangre. La urticaria (fig. 70-11) palidecerá con la presión, en tanto que una lesión purpúrica causada por vasculitis necrosante (fig. 70-4) no lo hará. Para realizar la diascopia se presiona un portaobjetos o una lupa contra la lesión y se observa el grado de desaparición que se produce. En la diascopia, los granulomas a menudo tienen aspecto de opaco a transparente y color pardo rosáceo como la “jalea de manzana”.

Luz de Wood La lámpara de Wood genera una luz ultravioleta (o “negra”) de 360 nm, que puede ayudar a valorar ciertos trastornos cutáneos. Por ejemplo, la lámpara de Wood hace que el eritrasma (una infección intertri-

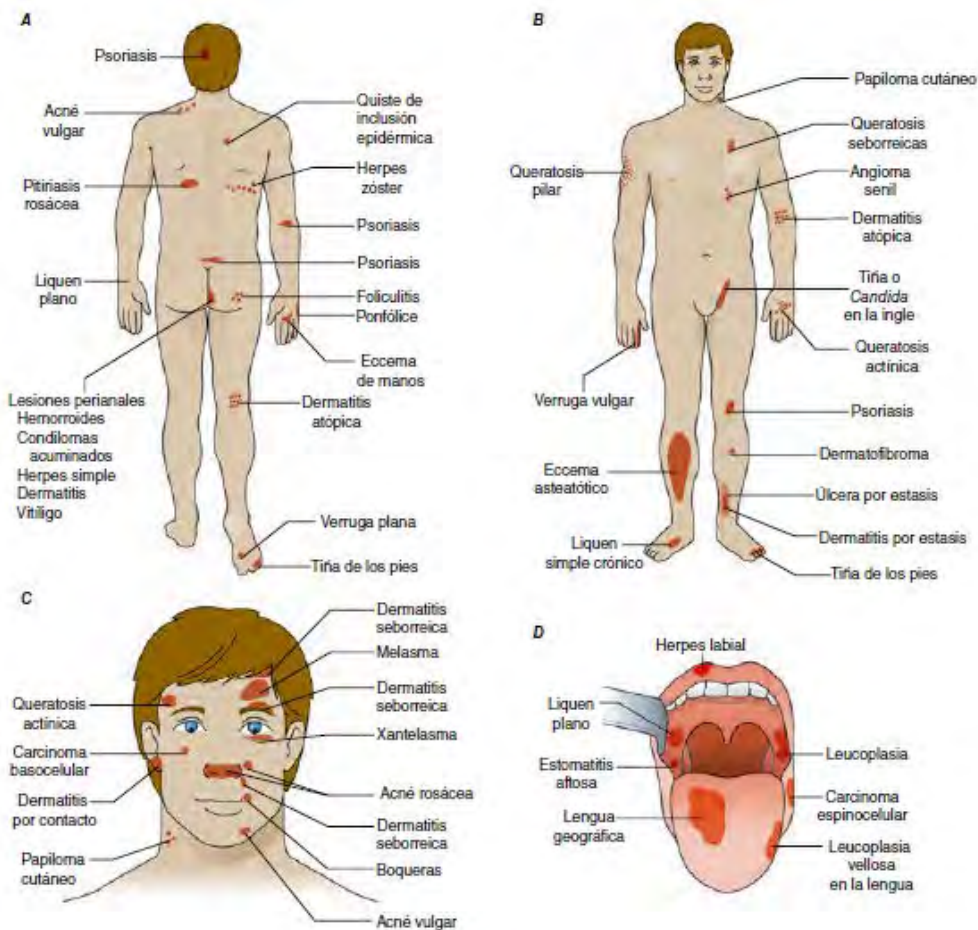


FIGURA 70-6. Distribución de algunas de las dermatosis y lesiones más comunes de la piel.



FIGURA 70-7. Psoriasis. Esta dermatopatía papuloescamosa se caracteriza por placas eritematosas pequeñas y grandes con escamas plateadas adherentes.



FIGURA 70-8. Dermatitis herpetiforme. Este trastorno consiste, en general, en pápulas y vesículas pruríticas y agrupadas en codos, rodillas, nalgas y nuca. Las vesículas suelen excoriarse por el prurito que las acompaña.

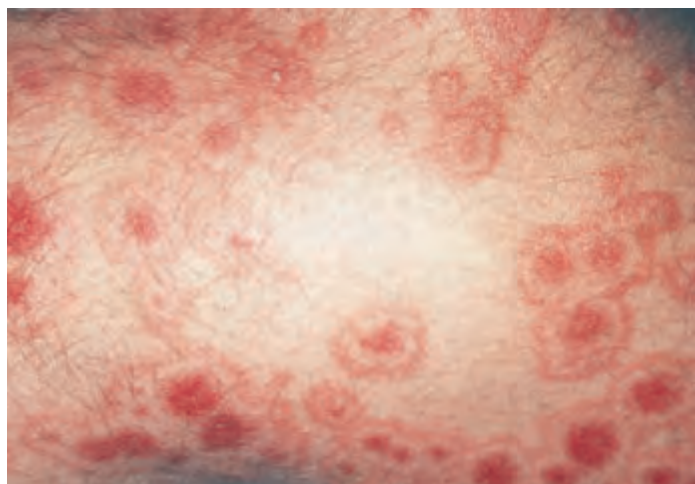


FIGURA 70-9. Eritema multiforme. Erupción caracterizada por múltiples placas eritematosas con morfología en iris o diana. Por lo común es una reacción de hipersensibilidad a fármacos (como sulfonamidas) o infecciones (como HSV). (Por cortesía de Yale Resident's Slide Collection, con autorización.)

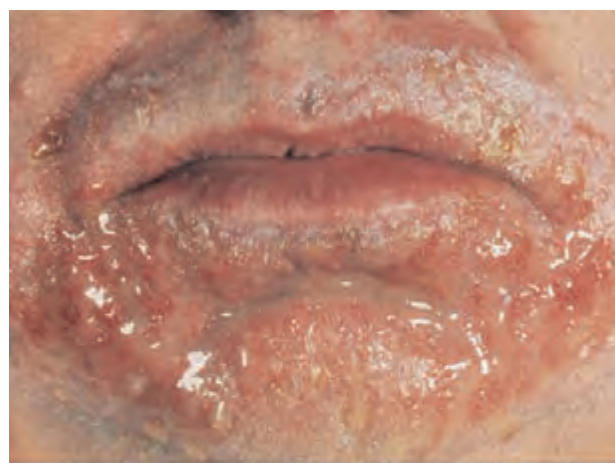


FIGURA 70-10. Dermatitis alérgica por contacto (ACD, allergic contact dermatitis). **A.** Ejemplo de ACD en fase aguda con placas perfectamente definidas, supurativas y eczematosas de distribución peribucal. **B.** ACD en fase crónica en que se observa una placa supurativa, liquenificada y eritematosa en la piel expuesta por largo tiempo al níquel de una hebilla metálica. (B, por cortesía de Robert Swerlick, con autorización.)

ginosa superficial producida por *Corynebacterium minutissimum*) muestre un color rojo coral característico y que las heridas colonizadas por *Pseudomonas* aparezcan de color azul pálido. La tiña de la piel cabelluda causada por ciertos dermatofitos como *Microsporum canis* o *M. audouinii* muestra una fluorescencia amarilla. Las lesiones pigmentadas de la epidermis, como las pecas, se acentúan con la luz de Wood, en tanto que los pigmentos dérmicos, como los de la hiperpigmentación posinflamatoria, pierden intensidad. El vitíligo (fig. 70-12) aparece totalmente blanco bajo



FIGURA 70-11. Urticaria. Pápulas y placas circunscritas y confluentes, edematosas y eritematosas características de esta erupción ampollosa.



FIGURA 70-12. Vitiligo. Las lesiones características están distribuidas en zonas periféricas, y la llamativa despigmentación es consecuencia de la pérdida de melanocitos.

la lámpara de Wood y a menudo se hacen evidentes zonas de afectación no sospechadas con anterioridad. La lámpara de Wood también puede ayudar al diagnóstico de pitiriasis versicolor y al reconocimiento de manchas en “hoja de fresno” en los pacientes con esclerosis tuberosa.

Pruebas con parches Se utilizan para diagnosticar la sensibilidad a un antígeno específico. Se aplican una serie de alérgenos sospechosos en la espalda del paciente bajo apósitos oclusivos, que se dejan en contacto con la piel durante 48 h. Después se retiran los apósitos y se examina la zona en busca de signos de hipersensibilidad retardada (p. ej., eritema, edema o papulovesículas). Lo mejor es que la apliquen médicos expertos en pruebas con parches. A menudo resulta útil para la valoración de pacientes con dermatitis crónica.

71 Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes

Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall y Thomas J. Lawley

ECCEMA Y DERMATITIS

El eccema es un tipo de dermatitis y los dos términos suelen utilizarse de manera indistinta (dermatitis o eccema atópico). El eccema es un patrón de reacción que surge con signos clínicos variables y es el signo histológico común de la *espongiosis* (edema intercelular de la epidermis). El eccema es la expresión común final de diversas enfermedades, incluidas las que serán expuestas en las secciones siguientes. Las lesiones primarias pueden consistir en máculas, pápulas y vesículas eritematosas que confluyen para formar placas y manchas. En el eccema grave, predominan a veces lesiones secundarias por infección o excoriación y se caracterizan por exudado y costras. En cuadros eccematosos crónicos, la imagen característica del eccema puede distorsionarse por *liquenificación* (hipertrofia cutánea e intensificación de las marcas normales de la piel).

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (AD, *atopic dermatitis*) es la expresión cutánea del estado atópico, que se caracteriza por el antecedente familiar de asma, rinitis alérgica o eccema. La prevalencia de AD ha aumentado a escala mundial. En el **cuadro 71-1**, se incluyen algunas de sus características. La causa de la dermatitis atópica sólo se ha determinado en parte, pero hay una predisposición genética evidente. Cuando los dos progenitores están afectados, >80% de sus hijos manifiesta la enfermedad. Cuando sólo un progenitor se encuentra afectado, la prevalencia desciende a poco más del 50%. Un defecto característico de la AD que contribuye

CUADRO 71-1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

1. Prurito y rascado
2. La evolución se caracteriza por exacerbaciones y remisiones
3. Las lesiones son típicas de dermatitis eczematosas
4. Antecedentes personales o familiares de atopias (asma, rinitis alérgica, alergias a alimentos o eccema)
5. Evolución clínica que dura >6 semanas
6. Liquenificación de la piel

a la fisiopatología es la alteración de la barrera epidérmica. En muchos pacientes la causa es una mutación en el gen que codifica la filagrina, una proteína estructural del estrato córneo. Los individuos con AD pueden presentar diversas alteraciones de la inmunorregulación, como aumento de la síntesis de IgE, elevación de la IgE sérica y trastornos de las reacciones de hipersensibilidad retrasada.

La presentación clínica a menudo varía con la edad. Hasta 50% de los pacientes con AD se presenta en el transcurso del primer año de vida y 80% en los primeros cinco años. Hasta 80% termina por expresar de modo simultáneo rinitis alérgica o asma en fases posteriores de la vida. En el lactante, la enfermedad se caracteriza por manchas inflamatorias exudativas y placas costrosas en cara, cuello y superficies extensoras. El patrón de la infancia y la adolescencia se distingue por dermatitis en las zonas de flexión, sobre todo en las fosas antecubital y poplítea (**fig. 71-1**). Las AD pueden mostrar involución espontánea, pero cerca del 40% de los sujetos que la padecieron en la infancia las presentará en la vida adulta. La distribución de las lesiones puede ser semejante a la que surgió en la infancia. Sin embargo, los adultos a menudo tienen enfermedad local que se manifiesta en la forma de eccema de la mano o liquen simple crónico (véase más adelante). En personas con la presentación local, puede sospecharse la presencia de dermatitis atópica por lo característico de los antecedentes clínicos personales o familiares, o por la presencia de los estigmas cutáneos que dejó la AD, como palidez peribucal, un pliegue cutáneo adicional debajo del párpado inferior (línea de Dennie-Morgan), intensificación de las líneas en la piel de las palmas de las manos y mayor incidencia de infecciones cutáneas, en particular por *Staphylococcus aureus*. Sean cuales sean las otras manifestaciones, el prurito es un signo característico e importante de la AD, y que se exagera con la sequedad de la piel. Muchos de los signos cutáneos en personas afectadas, como la liquenificación, son consecuencias del frotamiento y el rascado.

TRATAMIENTO DERMATITIS ATÓPICA

El tratamiento de la dermatitis atópica consiste en evitar los irritantes cutáneos, mantener una hidratación cutánea adecuada, aplicar con sensatez antiinflamatorios tópicos, y tratar pronto las lesiones cutáneas infectadas de manera secundaria. Se recomendará a los pacientes que se bañen con agua templada, pero no caliente, y que usen sólo jabón de baño neutro. Inmediatamente después del baño y con la piel aún húmeda, habrá que aplicar en las zonas con dermatitis un antiinflama-



FIGURA 71-1. Dermatitis atópica. Se observa hiperpigmentación, liquenificación y exfoliación en los huecos del codo en pacientes con dermatitis atópica. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)

torio en crema o en pomada base, y todas las demás zonas de la piel se lubricarán con un humectante. Se necesitan unos 30 g del fármaco tópico para cubrir toda la superficie corporal de un adulto promedio.

En casi todos los regímenes terapéuticos contra la dermatitis atópica, se administran glucocorticoides tópicos de potencia baja a intermedia. Motivos de preocupación constante son la atrofia cutánea y la posibilidad de absorción a nivel sistémico, en particular con los fármacos más potentes. Es importante elegir los glucocorticoides tópicos de poca potencia o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), para emplear en la cara y las áreas intertriginosas y así llevar al mínimo el peligro de atrofia de la piel. Hoy en día, se cuenta con dos NSAID, que son la pomada de tacrolimús y la crema de pimecrolimús. Son inmunodepresores macrólidos aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso local en dermatitis atópica. En las publicaciones, hay informes de su eficacia más amplia; no originan atrofia de la piel ni suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Sin embargo, en fecha reciente surgió preocupación de que aparezcan linfomas en pacientes tratados con los dos fármacos. Por esta razón, hay que tener gran cautela cuando se piense administrarlos. En la actualidad, también son más costosos que los glucocorticoides tópicos. Los productos de reparación de barrera que intentan restablecer la barrera epidérmica alterada son también fármacos no glucocorticoides que están ganando aceptación en el tratamiento de la AD.

La infección secundaria de la piel eczematosas puede ocasionar exacerbación de la dermatitis atópica. Las lesiones cutáneas exudativas y con formación de costras pueden infectarse con *S. aureus*. Cuando se sospeche infección secundaria, las lesiones eczematosas deben cultivarse y los pacientes deben recibir tratamiento con antibióticos sistémicos con actividad contra *S. aureus*. Se prefiere el uso inicial de penicilinas resistentes a la penicilinas o de cefalosporinas. La dicloxacilina o la cefalexina (250 mg cada 6 h por siete a 10 días) suele ser adecuada en adultos; sin embargo, la elección del antibiótico debe dirigirse con base en los resultados de los cultivos y de la respuesta clínica. Más del 50% de las cepas aisladas de *S. aureus* son resistentes a la metilicina en algunas comunidades. En la actualidad, el tratamiento recomendado para la infección con cepas de *S. aureus* resistente a la metilicina adquirida en forma extrahospitalaria (CA-MRSA) es trimetoprim con sulfametoxazol (una tableta con 800 mg de sulfametoxazol c/12 h), minociclina (100 mg c/12 h), doxiciclina (100 mg c/12 h) o clindamicina (300 a 450 mg c/24 h). La duración del tratamiento debe ser de siete a 10 días. La resistencia inducible puede limitar la utilidad de la clindamicina. Tal resistencia puede detectarse con las pruebas de difusión de doble disco, que deben ordenarse si la cepa es resistente a la eritromicina y sensible a la clindamicina. Como complemento, pueden ser útiles los lavados antibacterianos o baños con hipoclorito de sodio diluido (concentración de 0.005% de blanqueador) y mupirocina nasal intermitente.

El control del prurito es esencial para el tratamiento, porque la dermatitis atópica a menudo representa "un prurito que ocasiona exantema". Suelen administrarse antihistamínicos para el control del prurito. La difenhidramina (25 mg c/4 a 6 h), la hidroxizina (10 a 25 mg c/6 h) o doxepina (10 a 25 mg a la hora de acostarse) se utilizan principalmente por su acción sedante. A veces se necesitan dosis más altas de estos fármacos, pero la sedación puede ser incómoda. Es necesario advertir a los pacientes que no deben conducir automóviles ni operar maquinaria pesada después de tomar estos fármacos. Cuando se toman a la hora de acostarse, los antihistamínicos sedantes mejoran el sueño del paciente. Si bien son eficaces en la urticaria, los antihistamínicos no sedantes y los antagonistas H₂ selectivos se utilizan poco para el control del prurito en la AD.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se limitará a las exacerbaciones graves que no responden a la medida terapéutica tópica. En el paciente con AD crónica, el tratamiento con glucocorticoides sistémicos generalmente alivia la piel sólo un periodo breve, y si se interrumpe, siempre reaparece la dermatitis o se agrava. En los pacientes que no respondan a los tratamientos convencionales, se valora la realización de pruebas cutáneas, a fin de descartar una dermatitis por contacto alérgica (ACD, *allergic contact dermatitis*). No hay consenso en cuanto a la participación de los alérgenos alimentarios en la dermatitis atópica y son escasas las evidencias de que éstos puedan ser factores causales después de la lactancia, en la cual un pequeño porcentaje de pacientes con dermatitis atópica puede verse afectado por alérgenos alimentarios.

LIQUEN SIMPLE CRÓNICO

Puede constituir la etapa final de diversos trastornos pruríticos y eczematosos, como la dermatitis atópica. Consiste en una placa o placas circunscritas de piel liquenificadas por rascado o frotamiento por largo tiempo. Las áreas en que surge a menudo son la nuca, el dorso de los pies y los tobillos. El tratamiento del liquen simple crónico se orienta a romper el círculo vicioso de prurito y rascado crónico. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia son útiles en muchos casos, pero en los recalcitrantes se necesita a veces aplicar dichos fármacos bajo una compresa oclusiva o por vía intralesional.

DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis de contacto es una enfermedad cutánea inflamatoria causada por un elemento exógeno que lesiona de manera directa o indirecta la piel. En la dermatitis de contacto *irritante* (ICD), las lesiones son causadas por una característica inherente del compuesto (p. ej., compuestos ácidos o alcalinos concentrados). Las sustancias que causan ACD inducen una respuesta inmunitaria específica de antígeno (p. ej., dermatitis por hiedra venenosa). Las lesiones clínicas de la dermatitis de contacto pueden ser agudas (lesiones con edema y eccema) o crónicas (lesiones secas, engrosadas y con descamación), lo que depende de la persistencia del factor lesivo (fig. 70-10).

Dermatitis de contacto irritante La ICD por lo general está bien delimitada y a menudo se localiza en regiones con piel delgada (párpados, áreas intertriginosas) o en regiones donde ocurrió oclusión con el irritante. Las lesiones pueden variar de eritema cutáneo mínimo a regiones con edema importante, formación de vesículas y úlceras. No es necesaria la exposición previa a la sustancia agresora, y la reacción surge en minutos a horas. La dermatitis irritante crónica de baja intensidad es el tipo más común de ICD, y las regiones más afectadas son las manos (véase más adelante). Los irritantes más observados son el trabajo prolongado en entornos húmedos, con jabones y con detergentes. El tratamiento debe dirigirse a evitar el contacto con los irritantes y al empleo de guantes o ropa protectora.

Dermatitis de contacto alérgica La ACD es una manifestación de hipersensibilidad de tipo tardío mediada por linfocitos T de memoria en la piel. Es necesaria la exposición previa al elemento causal para que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad, la cual puede tardar de 12 a 72 h. La causa más frecuente de ACD es la exposición a las plantas, en concreto a los miembros de la familia Anacardiaceae, como el género *Toxicodendron*. La hiedra, el roble y el zumaque venenosos son miembros del género *Toxicodendron* que producen una reacción alérgica caracterizada por eritema, vesiculación y prurito intenso. El exantema suele ser lineal, correspondiente a las zonas de la piel que estuvieron en contacto con las plantas. El antígeno sensibilizante común a estas plantas es el urushiol, una oleoresina que contiene el ingrediente activo pentadecilcatecol. La oleoresina se puede adherir a la piel, la ropa, las herramientas o las mascotas; los artículos contaminados pueden provocar dermatitis inclusive después de un almacenamiento prolongado. El líquido de las ampollas no contiene urushiol y no induce exantema cutáneo en sujetos expuestos.

TRATAMIENTO DERMATITIS DE CONTACTO

Si se sospecha este padecimiento y se identifica y elimina el elemento causal, el exantema desaparece. Por lo general, el tratamiento con glucocorticoides tópicos de alta potencia es suficiente para aliviar los síntomas mientras la dermatitis sigue su evolución. Para las personas que necesitan tratamiento sistémico, basta prednisona oral diaria, con dosis inicial de 1 mg/kg, pero ≤60 mg/día suelen ser suficientes. Habrá que disminuir la dosis en un lapso de dos a tres semanas y cada fracción diaria se administra en la mañana, con alimentos.

La identificación de un alérgeno de contacto puede ser una tarea difícil y larga. Debe sospecharse dermatitis de contacto alérgica en pacientes con dermatitis que no responde a los tratamientos convencionales o con un patrón de distribución inusual. Se realiza una anamnesis cuidadosa acerca de las exposiciones laborales y los fármacos tópicos. Son sensibilizadores comunes los conservadores de los preparados tópicos, el sulfato de níquel, el dicromato potásico, el sulfato de neomicina, el timerosal, los perfumes, el formaldehído y los productos vulcanizadores. Las pruebas epicutáneas permiten identificar estos productos, pero no deben utilizarse en pacientes con dermatitis activa extensa o que estén en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.



FIGURA 71-2. Ecceema dishidrótrico. Este ejemplo se caracteriza por vesículas profundas y descamación de las palmas de las manos y cara lateral de los dedos; la enfermedad suele acompañarse de diátesis atópica.

ECCEMA DE LA MANO

El eccema de la mano es una dermatosis crónica muy frecuente en que intervienen de manera importante factores exógenos y endógenos; puede surgir junto con otros cuadros clínicos de la piel, como dermatitis atópica, y quizá participe el contacto con diversos agentes. Una proporción grande de los casos de dermatosis laborales lo compone el eccema de la mano. La exposición crónica excesiva al agua y detergentes puede iniciar o agravar el proceso. Se presenta en forma de sequedad y grietas de la piel de las manos junto con grados variables de eritema y edema. A menudo la dermatitis comienza debajo de los anillos, donde quedan retenidos el agua y los irritantes. Una variante de la dermatitis de las manos, el *eccema dishidrótrico*, se presenta con múltiples pápulas y vesículas pequeñas, muy pruriginosas, en las eminencias tenar e hipotenar y en las superficies laterales de los dedos (fig. 71-2). Las lesiones tienden a aparecer en brotes que lentamente forman costras y se curan.

La valoración del paciente con eccema de las manos comprende un análisis de las posibles exposiciones laborales. La anamnesis se dirige a identificar posibles exposiciones a irritantes o alérgenos.

TRATAMIENTO ECCEMA DE LAS MANOS

El tratamiento de la dermatitis de las manos consiste en eliminar los irritantes, identificar los posibles alérgenos de contacto, tratar la infección coexistente y aplicar glucocorticoides tópicos. Siempre que sea posible se protegerán las manos con guantes, preferiblemente de vinilo. El uso de guantes de caucho para proteger la piel se acompaña a veces de reacciones de hipersensibilidad a los componentes del material. Se pueden colocar compresas frías húmedas, para después aplicar un glucocorticoide tópico de potencia media o alta en crema o pomada base. Al igual que en la dermatitis atópica, el tratamiento de la infección secundaria por estafilococos o estreptococos es esencial para lograr un buen control. Además, en todos los individuos con eccema de las manos hay que descartar una posible infección por dermatofitos mediante una preparación de hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) y cultivo (véase más adelante).

ECCEMA NUMULAR

Éste se caracteriza por lesiones circulares u ovals “similares a monedas”, que comienzan en la forma de pequeñas pápulas edematosas que se encrostan y descaman. Se desconoce el origen del trastorno, pero quizá contribuya la sequedad de la piel. Entre los sitios frecuentes que ataca están el tronco o las caras extensoras de las extremidades, en particular las zonas pretibiales o el dorso de las manos. Se presenta más a menudo en varones y es más frecuente en la etapa media de la vida. El tratamiento es semejante al de la dermatitis atópica.

ECCEMA ASTEATÓTICO

Se le conoce también como *eccema xerótico* o “*dermatitis de invierno*”. Es un cuadro medianamente inflamatorio que surge en zonas de piel muy seca, en particular durante los secos meses del invierno. En términos clínicos, puede presentar muchas coincidencias con el eccema numular. Esta forma de eccema ocasiona un gran número de consultas al médico, por el prurito que la acompaña. En zonas de sequedad cutánea, en particular en la cara anterior de las extremidades inferiores en ancianos, se advierten finas grietas y escamas, con eritema y sin él. El eccema asteatótico responde a humectantes tópicos, y se debe evitar el contacto de irritantes con la piel. Lo exacerban el baño excesivo y el empleo de jabones demasiado alcalinos.

DERMATITIS Y ÚLCERAS POR ESTASIS

La dermatitis por estasis aparece en extremidades inferiores como consecuencia de insuficiencia venosa y edema crónico. El paciente puede tener el antecedente de trombosis venosa profunda y tal vez tenga datos de extracción de una vena o la presencia de venas varicosas. Los signos tempranos de la dermatitis por estasis consisten en eritema leve y exfoliación acompañada de prurito. El típico sitio inicial de afectación es la cara interna del tobillo, a menudo sobre una vena distendida (fig. 71-3).

La dermatitis por estasis puede mostrar inflamación aguda con costras y exudado; en tal estado, se le puede confundir fácilmente con celulitis. Los casos crónicos suelen acompañarse de fibrosis dérmica que se identifica clínicamente por el edema pardo y duro de la piel. Al evolucionar, muestra pigmentación progresiva por la extravasación de eritrocitos crónica, que permite el depósito de hemosiderina en la piel. Las infecciones secundarias y la dermatitis de contacto pueden complicar la dermatitis por estasis. La modalidad grave puede ser precursora de las úlceras por estasis.

TRATAMIENTO DERMATITIS Y ÚLCERAS POR ESTASIS

Es muy beneficioso para las personas con dermatitis y úlceras por estasis elevar las extremidades inferiores y usar de manera habitual medias compresivas, con un gradiente de presión de 30 a 40 mmHg, como mínimo. No son útiles las medias que ejercen menor compresión, como las usadas contra la embolia. Para tratar la dermatitis por estasis también es útil administrar emolientes o glucocorticoides tópicos de potencia media, además de evitar la exposición a irritantes. Para prevenir la aparición de úlceras es esencial proteger las extremidades inferiores de lesiones, como las causadas por rascado, así como controlar el edema crónico.

A veces se necesitan diuréticos para controlar de manera adecuada el edema crónico. Las úlceras por estasis son difíciles de tratar y su curación es lenta. Es muy importante elevar lo más posible la extremidad afectada. La úlcera debe conservarse limpia de material necrótico, por medio de desbridamiento suave, y debe cubrirse con un apósito semipermeable y otro apósito compresivo o una media con la misma función. Es mejor no aplicar glucocorticoides a las úlceras porque pueden retrasar la cicatrización; sin embargo, se puede aplicar a la piel vecina para controlar el prurito, el rascado y el traumatismo adicional. Las le-



FIGURA 71-3. Dermatitis por estasis. Un ejemplo de dermatitis por estasis en la que hay zonas eritematosas, descamativas y húmedas en la porción inferior de la pierna. También se advierten varias úlceras por estasis.



FIGURA 71-4. Dermatitis seborreica. Se observa en este paciente eritema central de la cara, cubierto de escamas grasientas amarillas. (Con autorización y por cortesía de Jean Bologna, MD.)

siones infectadas de modo secundario se tratan con los antibióticos orales apropiados, aunque es preciso señalar que en todas las úlceras habrá proliferación de bacterias y que el objetivo del tratamiento antibiótico no debe ser la eliminación de todo crecimiento bacteriano. Se tendrá cuidado de descartar causas corregibles de úlceras en extremidades inferiores (hipercoagulación, vasculitis) antes de comenzar el tratamiento de largo plazo que se ha descrito.

DERMATITIS SEBORREICA

Esta enfermedad es común y crónica, y se caracteriza por escamas grasientas sobre placas o zonas eritematosas. La induración y la descamación suelen ser menos intensas que en la psoriasis, pero ambas enfermedades comparten signos clínicos, como la llamada “sebopsoriasis”. El sitio que ataca con mayor frecuencia es la piel cabelluda, donde se le identifica en la forma de caspa intensa. En la cara, la dermatitis seborreica afecta cejas, párpados, glabella y pliegues nasolabiales (fig. 71-4). En este padecimiento, también es frecuente la descamación del conducto auditivo externo. Además, las zonas retroauriculares se tornan maceradas y dolorosas al tacto. Esta dermatitis también aparece en la zona central del tórax, las axilas, las ingles, los pliegues submamarios y el pliegue interglúteo. En raras ocasiones origina dermatitis generalizada. El prurito es variable.

La dermatitis seborreica puede aparecer durante las primeras semanas de vida y, en este contexto, se observa en piel cabelluda (“costra láctea”), cara o ingles. En ocasiones excepcionales se observa en los niños después de la lactancia, aunque se hace evidente de nuevo durante la vida adulta. Si bien se observa a menudo en individuos con enfermedad de Parkinson, apoplejías e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mayoría de las personas con dermatitis seborreica no padece ninguna enfermedad subyacente.

TRATAMIENTO DERMATITIS SEBORREICA

El tratamiento con glucocorticoides tópicos de poca potencia suele ser eficaz con un antimicótico local, como la crema de ketoconazol o ciclopirox. En las zonas de la piel cabelluda y la barba a veces son útiles los champús contra la caspa, que deben permanecer 3 a 5 min en esos sitios antes de enjuagarlos. Las soluciones tópicas de glucocorticoides de alta potencia (betametasona o clobetasol) son eficaces para controlar la afectación grave de la piel cabelluda. Ese tipo de glucocorticoides no debe aplicarse en la cara, porque su uso puede originar rosácea o atrofia inducida por esteroides.

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (CUADRO 71-2)

PSORIASIS

Ésta es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes y afecta hasta 2% de la población mundial. Es una enfermedad inmunitaria que se caracteriza clínicamente por pápulas eritematosas, bien delimitadas, y placas redondeadas cubiertas por descamación blanquecina, similar a la que se observa en infecciones micóticas. Las lesiones muestran prurito variable. Es frecuente la afectación de zonas que han sufrido traumatismos (fenómeno isomórfico o de Koebner). Hay otros factores externos que pueden exacerbar la psoriasis, como infecciones, estrés y fármacos (litio, bloqueadores β y antipalúdicos).

La variedad más común de psoriasis es la denominada *tipo placa*. Estos individuos presentan placas estables, de crecimiento lento, que permanecen básicamente sin cambios durante periodos prolongados. Las zonas que afecta con mayor frecuencia son codos, rodillas, pliegue interglúteo y piel cabelluda. La afectación tiende a ser simétrica. La psoriasis en placas casi siempre surge poco a poco y sigue una evolución inconstante. Pocas veces desaparece de modo espontáneo. La *psoriasis inversa* afecta las regiones intertriginosas, como axila, ingles, región submamaria y ombligo; también ataca a veces la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Cada lesión es una placa muy bien demarcada (fig. 70-7), pero según su sitio, pueden ser húmedas y sin exfoliación.

La *psoriasis eruptiva* (psoriasis goteada) es la más frecuente en niños y adultos jóvenes. Aparece de forma aguda en sujetos sin psoriasis o con psoriasis crónica en placas. Se presenta en forma de múltiples pápulas pequeñas eritematosas y descamativas, con frecuencia después de una infección de vías respiratorias altas por estreptococos hemolíticos β . El diagnóstico diferencial comprende pitiriasis rosada y sífilis secundaria.

En la *psoriasis pustular*, algunos pacientes tienen enfermedad localizada en las palmas de las manos y las plantas de los pies, o bien, puede ser generalizada. Independientemente de la extensión de la afectación, la piel es eritematosa, tiene pústulas y escamas de forma variable. Si se localiza en palmas de las manos y plantas de los pies, se puede confundir fácilmente con el eccema. En la modalidad generalizada, los episodios se caracterizan por fiebre de 39 a 40°C durante varios días, acompañada de erupción generalizada de pústulas estériles contra un “fondo” de eritema intenso; puede surgir después eritrodermia. Los episodios de fiebre y pústulas son repetitivos. Esta forma de psoriasis puede desencadenarse con irritantes locales, factores como embarazo, fármacos, infecciones y la interrupción de glucocorticoides sistémicos. En no embarazadas, el tratamiento más indicado lo constituyen los retinoides orales.

CUADRO 71-2 Trastornos papuloescamosos

	Manifestaciones clínicas	Otros datos notables	Datos histológicos
Psoriasis	Placas eritematosas muy bien demarcadas, con escamas similares a la mica; afecta de modo predominante codos, rodillas y piel cabelluda; las modalidades atípicas pueden afectar zonas intertriginosas; las presentaciones con exantema a veces acompañan a las infecciones	Puede agravarse con algunos fármacos e infecciones; las modalidades graves suelen aparecer en la infección por VIH	Acantocitosis, proliferación vascular
Liquen plano	Pápulas violáceas poligonales que generan intenso prurito; marcas blanquecinas como en encaje vinculadas en particular con lesiones de las mucosas	Algunos fármacos pueden inducir el liquen: tiazidas y antipalúdicos	Dermatitis de interfaz
Pitiriasis rosada	El exantema suele ser precedido por una placa heráldica; aparecen placas ovales o redondas con escamas en hilera que muy a menudo afectan el tronco, y el exantema aparece en pliegues de la piel, con lo cual surge una imagen “en abeto”; casi nunca afecta palmas de las manos ni plantas de los pies	Prurito variable; desaparece por sí solo en dos a ocho semanas; su aspecto puede ser imitado por la sífilis secundaria	Los datos patológicos suelen ser inespecíficos
Dermatofitosis	Imagen polimórfica que depende del dermatofito, el sitio corporal y la respuesta del hospedador; muy bien delimitada a placas exfoliativas mal demarcadas, con inflamación o sin ella; puede acompañarse de alopecia	En el preparado con hidróxido de potasio (KOH), se pueden advertir hifas ramificantes y es útil el cultivo	Presencia de hifas y neutrófilos en el estrato córneo

CUADRO 71-3 Tratamiento sistémico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) contra la psoriasis

Fármaco	Tipo de fármaco	Administración		Reacciones adversas (seleccionadas)
		Vía	Frecuencia	
Metotrexato	Antimetabolito	Oral	Semanal	Hepatotoxicidad, efectos tóxicos pulmonares, pancitopenia, mayor posibilidad de neoplasias malignas, estomatitis ulcerosa, náusea, diarrea, teratogenia
Acitretina	Retinoide	Oral	Diaria	Teratogénesis, hepatotoxicidad, hiperostosis, hiperlipidemia/pancreatitis, depresión, efectos oftalmológicos, pseudotumor cerebral
Ciclosporina	Inhibidor de calci- neurina	Oral	Dos veces al día	Disfunción renal, hipertensión, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia y mayor riesgo de neoplasias malignas

La afectación de las uñas, que tienen un aspecto punteado, engrosadas o con hiperqueratosis subungueal, tal vez constituya una pista para el diagnóstico de psoriasis cuando la presentación clínica no es clásica.

Según la *National Psoriasis Foundation*, hasta 30% de los pacientes con psoriasis tiene artritis psoriásica (PsA, *psoriatic arthritis*). Hay cinco subtipos de PsA: simétrica, asimétrica, de predominio interfalángico distal (DIP, *distal interphalangeal predominant*), espondilitis y artritis mutilante. La artritis simétrica se parece a la artritis reumatoide, aunque casi siempre es más leve. La artritis asimétrica puede afectar cualquier articulación y a veces se presenta como “dedos en salchicha”. La DIP es la forma típica, pero sólo ocurre en alrededor del 5% de los casos de PsA. La artritis mutilante es grave y deformante. Predomina en las articulaciones pequeñas de manos y pies. Causa menos del 5% de los casos de artritis psoriásica.

En pacientes con psoriasis se ha demostrado un incremento del riesgo de síndrome metabólico, incluida una mayor morbilidad y mortalidad por episodios cardiovasculares. Deben realizarse las pruebas de detección apropiadas. La causa de la psoriasis todavía no se conoce bien, pero hay un evidente componente genético. En diversos estudios, 30 a 50% de los pacientes con psoriasis refiere antecedentes familiares positivos. Las lesiones de psoriasis tienen infiltración de linfocitos T activados que al parecer elaboran las citocinas que causan la hiperproliferación de queratinocitos, lo que causa las manifestaciones clínicas características. En el tratamiento de la psoriasis grave (véase más adelante), suelen ser eficaces los fármacos que inhiben la activación de los linfocitos T, la expansión clonal o la liberación de citocinas proinflamatorias.

han sustituido en gran medida a otros fármacos de ese tipo, como el alquitrán, el ácido salicílico y la antralina.

La luz ultravioleta, natural o artificial, es una modalidad eficaz en muchos pacientes con psoriasis extensa. En la clínica se utilizan la luz ultravioleta B (UVB), la UVB de banda estrecha y la luz ultravioleta A (UVA) con psoralenos (PUVA) tópicos u orales. Las propiedades de inmunodepresión de la luz UV parecen explicar su actividad terapéutica en la psoriasis. También tiende a causar mutaciones, por lo que puede aumentar la incidencia de melanoma o cáncer distinto del melanoma. La fototerapia UV está contraindicada en personas que reciben ciclosporina, y se utiliza con enorme cautela en todas las personas inmunodeprimidas por el mayor peligro de que aparezcan neoplasias cutáneas.

En la enfermedad psoriásica grave y diseminada, cabe administrar otros fármacos (cuadro 71-3). No deben utilizarse los glucocorticoides orales en estos casos, por la posibilidad de que surja psoriasis pustulosa letal cuando se interrumpa su empleo. El metotrexato es un fármaco eficaz, en particular en casos de artritis psoriásica. El retinoide sintético acitretina es útil, en particular si se desea evitar la inmunodepresión; sin embargo, su empleo es frenado por sus efectos teratogénos.

Los datos que indican que la psoriasis es un trastorno mediado por linfocitos T han dirigido los intentos terapéuticos a la inmunoregulación. La ciclosporina y otros inmunodepresores pueden ser muy eficaces para tratar la enfermedad, y se ha prestado gran atención a la obtención de productos biológicos con propiedades inmunodepresoras más selectivas y mejores perfiles de seguridad (cuadro 71-4). Hay poca experiencia con dichos fármacos, pero no dejan de surgir datos sobre el uso de combinaciones y de efectos adversos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*) pueden empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y deben administrarse con cautela en personas con riesgo de padecerla. Además, ninguno de los inmunodepresores usados para combatir la psoriasis debe administrarse si la persona tiene una infección grave; en estos casos, hay que practicar todos los estudios sistemáticos para identificar tuberculosis. Hay informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionada con el tratamiento con inhibidores del TNF- α . Las neoplasias malignas, en particular el riesgo o los antecedentes de algunas de ellas, puede limitar el uso de estos fármacos sistémicos.

TRATAMIENTO PSORIASIS

El tratamiento de la psoriasis depende del tipo, la localización y la extensión de la enfermedad. Es preciso aconsejar a todos los pacientes que eviten la sequedad o la irritación excesiva de la piel y mantengan una hidratación cutánea adecuada. La mayoría de los individuos con psoriasis circunscrita en placas puede tratarse con glucocorticoides tópicos de potencia media, aunque su administración prolongada suele acompañarse de una pérdida de eficacia (taquifilaxia) y atrofia de la piel. Para combatir la psoriasis también son eficaces un retinoide (tazaroteno) y un análogo tópico de vitamina D (calcipotrieno), los cuales

CUADRO 71-4 Fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis o artritis psoriásica

Fármaco	Mecanismo de acción	Administración			Advertencias
		Indicación	Vía	Frecuencia	
Etanercept	Anti-TNF- α	Ps, PsA	SC	Una o dos veces por semana	Infecciones graves, hepatotoxicidad, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de incremento de neoplasias malignas
Adalimumab	Anti-TNF- α	Ps, PsA	SC	Cada dos semanas	Infecciones graves, hepatotoxicidad, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de incremento de neoplasias malignas
Infliximab	Anti-TNF- α	Ps, PsA	IV	Infusión inicial seguida de infusiones en las semanas 2 y 6, y después cada ocho semanas	Infecciones graves, hepatotoxicidad, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de incremento de neoplasias malignas
Golimumab	Anti-TNF- α	PsA	SC	Una vez al mes	Infecciones graves, hepatotoxicidad, CHF, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de incremento de neoplasias malignas
Ustekinumab	Anti-IL-12 y anti-IL-23	Ps	SC	Dos dosis con cuatro semanas de intervalo, y después cada 12 semanas	Infecciones graves, episodios neurológicos, posibilidad de incremento de neoplasias malignas

Abreviaturas: CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; IL, interleucina; IM, intramuscular; Ps, psoriasis; PsA, artritis psoriásica; SC, subcutánea; TNF, factor de necrosis tumoral.



FIGURA 71-5. Liquen plano. Un ejemplo de liquen plano donde se observan múltiples pápulas y placas violáceas aplanadas. Otro signo puede ser la atrofia ungueal, como se advierte en la uña del pulgar. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)



FIGURA 71-6. Pitiriasis rosada. En este paciente, se observan múltiples manchas eritematosas redondas u ovals con descamación central en líneas de tensión de la piel del tronco.

LIQUEN PLANO

El liquen plano es un cuadro clínico papuloescamoso que puede afectar piel, piel cabelluda, uñas y mucosas. Las lesiones cutáneas primarias son pápulas pruriginosas, poligonales, de superficie plana y violáceas. La revisión minuciosa de su superficie suele detectar una red de líneas grises (*estrías de Wickham*). Las lesiones cutáneas pueden surgir en cualquier zona, pero muestran predilección por muñecas, zona pretibial, área lumbar y genitales (**fig. 71-5**). La afectación de la piel cabelluda (*liquen planopilaris*) puede originar alopecia cicatrizal, y la de las uñas, deformidad permanente o pérdida de uñas de manos y pies. Un liquen plano suele afectar mucosas, en particular la vestibular en la boca, pero también puede manifestarse por alteraciones muy diversas que van de un exantema reticular blanquecino y leve de la mucosa, a estomatitis erosiva intensa. Esta última puede persistir durante años y se vincula con mayor riesgo de carcinoma epidermoide de la boca. Después de administrar innumerables fármacos, como diuréticos tiazídicos, sales de oro, antipalúdicos, penicilamina y fenotiazinas y en personas con lesiones cutáneas de la enfermedad crónica injerto contra hospedador, se han observado exantemas cutáneos cuyo aspecto se asemeja al liquen plano. Además, el liquen plano puede presentarse con infección por hepatitis C. La evolución de este último es variable, aunque la mayoría de los pacientes presenta remisiones espontáneas entre seis meses y dos años después del comienzo de la enfermedad. Los glucocorticoides tópicos constituyen la base del tratamiento.

PITIRIASIS ROSADA

La pitiriasis rosada es un exantema papuloescamoso de causa desconocida que aparece con mayor frecuencia en primavera y otoño. Su primera manifestación es la aparición de una lesión anular de 2 a 6 cm (la placa heráldica). Entre unos días y unas semanas después, aparecen muchas lesiones anulares o papulosas menores que se distribuyen sobre todo por el tronco (**fig. 71-6**). Las lesiones suelen ser ovaladas, con su eje mayor paralelo a las líneas de los pliegues cutáneos. Cada lesión tiene un color que va de rojo a marrón, con descamación posterior. La pitiriasis rosada comparte muchas características con el exantema de la sífilis secundaria, pero las lesiones en palmas de las manos y plantas de los pies son en extremo inusuales en la pitiriasis rosada y son frecuentes en la sífilis secundaria. El exantema tiende a ser poco pruriginoso y persiste por tres a ocho semanas. El tratamiento va dirigido en general a aliviar el prurito y consiste en antihistamínicos orales, glucocorticoides tópicos de potencia media y, en algunos casos, fototerapia con luz UVB.

INFECCIONES CUTÁNEAS (CUADRO 71-5)

IMPÉTIGO, ECTIMA Y FURUNCULOSIS

El *impétigo* es una infección bacteriana superficial frecuente en la piel causada muy a menudo por *S. aureus* (**cap. 172**) y, en algunos casos, por los estreptococos hemolíticos β del grupo A (**cap. 173**). La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma la característica costra meliérica de color amarillo pardusco (**véase fig. 173-3**). Las lesiones pueden

surgir en la piel normal (infección primaria) o en zonas afectadas por otra dermatosis (infección secundaria). Las lesiones causadas por los estafilococos pueden ser ampollas transparentes y tensas; esta forma menos frecuente del trastorno se denomina *impétigo ampollar*. Las ampollas se forman por la producción de una toxina exfoliativa por el fago de tipo II de *S. aureus*; es la misma toxina que origina el síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*), que a veces culmina en el desprendimiento impresionante de la epidermis por las ampollas. El SSSS es más frecuente en niños que en adultos; sin embargo, en personas con un cuadro clínico ampollar generalizado hay que pensar en él, junto con la necrólisis epidérmica tóxica y los exantemas intensos por fármacos. El *ectima* es una variante profunda no ampollar que causa lesiones ulcerosas en sacabocado. Más a menudo es causada por infección primaria y secundaria con *Streptococcus pyogenes*. El *ectima* es una infección más profunda que el *impétigo* típico y deja cicatrices cuando se cura. El tratamiento de una y otra entidades patológicas comprende el desbridamiento suave de las costras adheridas, lo cual se facilita con la aplicación de compresas húmedas y antibióticos tópicos, junto con los antibióticos orales adecuados.

La *furunculosis* también es causada por *S. aureus* y en los últimos 10 años este trastorno ha sobresalido por MRSA de origen extrahospitalario (CA-MRSA). El furúnculo es un nódulo eritematoso doloroso que puede aparecer en cualquier superficie cutánea. Las lesiones pueden ser solitarias, pero muy a menudo son múltiples. La persona suele pensar en una mordedura de araña o picadura de insecto. Parientes o contactos cercanos quizá también estén afectados. Los furúnculos se rompen y drenan de modo espontáneo o a veces se necesita incisión y drenaje, medida que puede ser adecuada en el caso de furúnculos solitarios pequeños sin celulitis ni síntomas generales. Siempre que sea posible, hay que enviar el material de la lesión al laboratorio para cultivo. Las recomendaciones actuales en caso de infecciones por microorganismos sensibles a metilicina incluyen los antibióticos lactámicos β . En párrafos anteriores, se describió el tratamiento de CA-MRSA (**véase "Dermatitis atópica"**). Otras medidas terapéuticas útiles son las compresas tibias y la mupirocina nasal. En algunas infecciones graves se necesitan antibióticos IV.

ERISPELAS Y CELULITIS

Véase capítulo 156.

DERMATOFITOSIS

Los dermatofitos son hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas; asimismo, pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* (**cap. 243**). La tiña del cuerpo, o la infección de la piel relativamente limpia, puede asumir un aspecto que varía con la magnitud de la reacción inflamatoria acompañante. Las infecciones típicas consisten en placas eritematosas y descamativas, con aspecto redondeado que explican la denominación común de "lesiones anulares". En algunas infecciones, hay nódulos inflamatorios o granulomas profundos, sobre todo en aquellas tratadas de manera inapropiada con glucocorticoides tópicos de po-

CUADRO 71-5 Infecciones frecuentes de la piel

	Manifestaciones clínicas	Microorganismo causal	Tratamiento
Impétigo	Pápulas encostradas meliséricas, placas o ampollas	Estreptococos del grupo A y <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibióticos sistémicos o tópicos contra estafilococos
Dermatofitosis	Placas descamativas anulares, inflamatorias o no inflamatorias; puede haber pérdida capilar; en caso de haber afectación de la ingle, no la hay del escroto; se identifican hifas en el preparado con hidróxido de potasio (KOH)	<i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> o especies de <i>Microsporum</i>	Azoles tópicos; griseofulvina, terbinafina o azoles sistémicos
Candidosis	Pápulas y placas inflamatorias con pústulas satelitales, a menudo en zonas intertriginosas; pueden abarcar el escroto; en el preparado con KOH, se observan pseudohifas	<i>Candida albicans</i> y otras especies de <i>Candida</i>	Nistatina o azoles tópicos; azoles sistémicos en enfermedad resistente al tratamiento
Tiña versicolor	Placas descamativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas en el tronco; en el preparado con KOH, se advierte la mezcla característica de hifas y esporas ("fideos con albondiguillas")	<i>Malassezia furfur</i>	Loción de sulfuro de selenio o azoles tópicos

tencia media o grande. La afectación de la ingle (tiña inguinal) es más frecuente en varones que en mujeres; aparece en la forma de un exantema eritematoso descamativo que no afecta el escroto. La infección del pie (tiña del pie) es la dermatosis más habitual y suele ser crónica; se caracteriza por signos variables, como eritema, edema, exfoliación, prurito y, a veces, vesículas. La infección puede ser muy amplia o localizada, pero por lo general se centra en el espacio interdigital (entre el cuarto y el quinto dedos del pie). La infección de las uñas (tiña de las uñas u onicomicosis) se observa en muchos sujetos con tiña del pie y se caracteriza por opacificación y engrosamiento de las uñas y residuos subungueales. La variante distal-lateral es la más frecuente. La onicomicosis subungueal proximal puede ser un marcador de la infección por VIH u otros estados de inmunodepresión. La infección de la piel cabelluda por dermatofitos (tiña de la cabeza) ha reaparecido en proporciones epidémicas; afecta sobre todo a niños de las zonas muy pobladas del centro de las ciudades, pero también afecta a los adultos. El microorganismo predominante es *T. tonsurans* que produce una infección relativamente inflamatoria, con exfoliación leve y pérdida capilar, difusa o circunscrita. *T. tonsurans* también puede originar una dermatosis muy inflamatoria, con edema y nódulos; este cuadro clínico es un *querión*.

El diagnóstico de la tiña se establece con material obtenido por raspado de piel, uñas o de cabello, por medio de cultivo o estudio microscópico directo con una preparación de KOH. Habrá que enviar los recortes de las uñas para estudio histológico y tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*).

TRATAMIENTO DERMATOFITOSIS

Para tratar la infección por dermatofitos, pueden administrarse tratamientos tópicos y sistémicos, según sea el lugar afectado y el tipo de infección. El tratamiento tópico suele ser eficaz en las tiñas del cuerpo e inguinal no complicadas y en la tiña del pie limitada. No surte efecto como monoterapia en la tiña de la piel cabelluda o la onicomicosis (véase adelante). Los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos pueden ser eficaces contra las dermatofitosis, pero la nistatina no es activa contra los dermatofitos. La aplicación casi siempre se hace dos veces al día y el tratamiento debe continuar una semana después de la eliminación clínica de la infección. Las tiñas del pie necesitan tratamientos más largos y a menudo reaparecen. A veces, se necesitan antimicóticos por vía oral en el caso de la tiña del pie o del cuerpo resistente al tratamiento.

Los antimicóticos orales se necesitan en infecciones dermatofíticas que afectan el cabello y las uñas y en otros casos que no mejoran con los fármacos tópicos. Es importante confirmar que los hongos son la causa del problema, para lo cual debe utilizarse directamente el microscopio o realizar cultivo antes de administrar o prescribir antimicóticos orales. Todos los fármacos de esta categoría pueden causar hepatotoxicidad. No deben administrarse en embarazadas ni en mujeres que amamantan.

La griseofulvina es el único fármaco oral aprobado en Estados Unidos contra dermatofitosis que afectan la piel, el cabello o las uñas. Si se utiliza, la dosis diaria de 500 mg en partículas micronizadas o 375 mg en partículas ultramicronizadas, administradas con comidas con grasa, es suficiente contra muchas de las dermatofitosis. En algunos casos de tiñas del pie o de la cabeza, se necesitan dosis más altas. La tiña extraordinariamente inflamada de la cabeza puede originar cicatrices y alopecia; para evitar tales secuelas, tal vez sirvan los glucocorticoides

sistémicos o tópicos. El tratamiento con griseofulvina puede durar dos semanas en casos no complicados de tiña del cuerpo, ocho a 12 semanas en el de tiña de la cabeza o incluso seis a 18 meses en el caso de la onicomicosis. Ante las altas tasas de recurrencia, la griseofulvina casi nunca se utiliza contra infecciones de las uñas. Entre sus efectos secundarios frecuentes están molestias digestivas, cefalea y urticaria.

En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de itraconazol oral contra la onicomicosis. El primer fármaco se administra de forma continua todos los días (200 mg/día) o de manera intermitente (200 mg dos veces al día durante una semana cada mes). En el caso de las uñas de las manos, se necesitan dos meses de administración ininterrumpida o dos ciclos intermitentes. En el caso de uñas de los pies, se necesitan tres meses de uso continuo o tres ciclos intermitentes. El itraconazol puede ocasionar interacciones graves con otros fármacos que utilizan el sistema de la enzima P450 para su metabolismo. El itraconazol no debe administrarse cuando hay datos de disfunción ventricular o en casos de insuficiencia cardíaca conocida. La terbinafina (250 mg/día) también es eficaz para la onicomicosis, y la preparación en gránulos se ha aprobado para el tratamiento de la tiña de la cabeza. El tratamiento con terbinafina se continúa seis semanas para infecciones ungueales y de la piel cabelluda, y 12 semanas para infecciones de las uñas de los pies. La terbinafina tiene menos interacciones con otros fármacos que el ketoconazol, pero debe administrarse con precaución en pacientes que reciben múltiples fármacos. Debe tenerse en cuenta la relación riesgo/beneficio cuando se trata una infección ungueal asintomática con fármacos de acción sistémica.

TIÑA VERSICOLOR

Este trastorno es causado por un hongo dimórfico no dermatofítico, *Malassezia furfur*, que se localiza normalmente en la piel. En la expresión de la infección, intervienen factores desencadenantes como calor y humedad. Las lesiones típicas comprenden máculas descamativas ovales, pápulas y placas en el tórax, los hombros y el dorso, pero rara vez en la cara o zona distal de extremidades. En personas de piel oscura, adoptan el aspecto de zonas hipopigmentadas, en tanto que en las de piel clara son un poco eritematosas o hiperpigmentadas. En el preparado de las escamas con KOH, se advierte confluencia de hifas cortas y esporas redondas ("como un plato de fideos con albondiguillas"). Las lociones o champús que contienen azufre, ácido salicílico o sulfuro de selenio, eliminan la infección si se utilizan todos los días durante una a dos semanas y, después, cada semana. Estos preparados son irritantes si quedan en contacto con la piel >10 min; por eso, es importante enjuagarlos por completo. También son eficaces algunos antimicóticos orales, pero sus resultados no son permanentes y no han sido aprobados por la FDA para tal indicación. Se han administrado ciclos muy cortos de ketoconazol, al igual que con itraconazol y fluconazol. El paciente debe sudar después de recibir el fármaco para que éste sea eficaz. La griseofulvina no es eficaz y la terbinafina no siempre es eficaz para la tiña versicolor.

CANDIDOSIS

La candidosis es una infección micótica causada por un grupo relacionado de levaduras, cuyas manifestaciones pueden circunscribirse a la piel y mucosas orales o, a veces, ocasionan infecciones sistémicas que ponen en riesgo la vida (cap. 240). El microorganismo causal suele ser *Candida albicans*. Estos microorganismos suelen ser saprófitos normales del tubo digestivo,

pero pueden proliferar por la administración de antibióticos de amplio espectro, diabetes mellitus o inmunodepresión y ocasionar enfermedades. La candidosis es una infección muy habitual en personas con VIH ([cap. 226](#)). Es frecuente la afectación de la cavidad bucal. Quizá se observen lesiones en la lengua o la mucosa de la mejilla (*muguet*), que aparecen como placas blanquecinas. Las lesiones fisuradas y maceradas de las comisuras labiales (boqueras) son frecuentes en los pacientes con prótesis dentales mal ajustadas y también pueden acompañarse de infección candidósica. Además, estas infecciones presentan afinidad por las zonas húmedas y maceradas de forma crónica y pueden aparecer alrededor de las uñas (onicólisis y paroniquia) y en zonas intertriginosas. Las lesiones intertriginosas son edematosas, eritematosas y descamativas, salpicadas de “pústulas satélites”. En los varones es frecuente la afectación del pene y el escroto, así como de la cara interna de los muslos. A diferencia de las infecciones por dermatofitos, las infecciones candidósicas se acompañan a menudo de una reacción inflamatoria marcada. El diagnóstico se basa en el patrón clínico y en la demostración de levaduras en los preparados con KOH o en los cultivos.

TRATAMIENTO CANDIDOSIS

El tratamiento consiste en eliminar los factores predisponentes, como el empleo de antibióticos o la humedad crónica, así como la administración de un tratamiento antimicótico tópico o sistémico apropiado. Entre los fármacos tópicos eficaces se encuentran la nistatina y los azoles tópicos (miconazol, clotrimazol, econazol o ketoconazol). La reacción inflamatoria que a menudo acompaña a la candidosis en la piel lampiña debe tratarse con una loción o crema de glucocorticoides suaves (hidrocortisona al 2.5%). El tratamiento sistémico se utiliza sólo en pacientes inmunodeprimidos o en sujetos con una enfermedad crónica o recurrente que no responden o no toleran el tratamiento tópico apropiado. Los fármacos orales aprobados para la candidosis son itraconazol y fluconazol. La nistatina oral es eficaz sólo en las candidosis del tubo digestivo. Son inútiles la griseofulvina y la terbinafina.

VERRUGAS

Las verrugas son neoplasias cutáneas causadas por virus de papiloma. Se han descrito más de 100 virus del papiloma humano (HPV, *human papilloma virus*). La verruga típica, que es la vulgar, es una excrescencia sésil, redondeada, que tiene aproximadamente 1 cm de diámetro. Su superficie es hiperqueratósica y comprende muchas prominencias filamentosas. El HPV, que causa la verruga vulgar típica, también puede originar verrugas típicas plantares, planas y filiformes. Las verrugas plantares son endofíticas y están cubiertas por queratina gruesa. En el corte, suele observarse un núcleo central de restos queratinizados y puntos hemorrágicos sangrantes. Las verrugas filiformes se aprecian casi siempre en la cara, el cuello y los pliegues cutáneos y se presentan como lesiones papilomatosas de base estrecha. Las verrugas planas hacen un pequeño relieve y su superficie es aterciopelada, no verrugosa; tienen predilección por la cara y las extremidades superiores e inferiores y a menudo se diseminan con el afeitado.

Las verrugas genitales comienzan como pequeños papilomas que pueden crecer hasta formar grandes lesiones vegetantes. En mujeres pueden afectar los labios, el perineo o la región perianal. Además, puede alterarse la mucosa de la vagina, la uretra y el ano, así como el epitelio cervical. En varones, las lesiones aparecen al principio en el surco balanoprepucial, pero pueden observarse también en el pene, el escroto, la piel perianal o la uretra.

Se han acumulado innumerables datos que sugieren que el HPV interviene en la génesis de neoplasias del cuello cervicouterino y la piel anogenital ([cap. 117](#)). Los tipos 16 y 18 del HPV han sido estudiados mucho y constituyen los principales factores de riesgo de neoplasia intraepitelial y carcinoma epidermoide de cuello uterino, ano, vulva y pene. El riesgo es mayor en personas inmunodeprimidas después de recibir un órgano sólido en trasplante y en sujetos infectados por VIH. Datos recientes también señalan la intervención de otros tipos. El estudio histológico de las muestras de biopsia de los sitios afectados puede revelar alteraciones correspondientes a las verrugas clásicas o datos típicos de carcinoma espinocelular (enfermedad de Bowen). También se han observado carcinomas espinocelulares vinculados con infecciones por virus del papiloma en zonas de piel extragenital ([cap. 105](#)), casi siempre en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante de órganos. Los sujetos sometidos a inmunodepresión prolongada deben ser vigilados para identificar la aparición de carcinoma espinocelular y otras neoplasias de la piel.

TRATAMIENTO VERRUGAS

En el tratamiento de las verrugas (salvo las anogenitales) se debe tener en cuenta la observación de que muchas de ellas en sujetos normales muestran involución espontánea en uno a dos años. Hay muchas formas de tratar las verrugas, aunque ninguna resulta eficaz en todos los casos. El tratamiento depende de la localización de la verruga, la extensión de la enfermedad, la edad y el estado inmunitario del paciente, así como del deseo de éste de recibir tratamiento. Quizás el método más útil y práctico para las verrugas de cualquier ubicación sea la crioterapia con nitrógeno líquido. El uso de queratolíticos, como el ácido salicílico en emplastos o soluciones, es igualmente eficaz, pero exige mayor colaboración por parte del enfermo. En el caso de verrugas genitales, la aplicación de solución de podofilina en el consultorio posee una eficacia moderada, pero puede acompañarse de reacciones locales importantes. Se cuenta con preparados de podofilina purificada diluida que se obtienen con prescripción y que se aplican en el hogar. Para combatir las verrugas genitales, se ha aprobado el imiquimod tópico, que es un inductor potente de la liberación de citocinas locales. También está disponible un nuevo compuesto tópico de extractos de té verde (sincatequinas). Los procedimientos quirúrgicos convencionales y con láser podrían ser necesarios para las verrugas resistentes al tratamiento. La recurrencia de las verrugas parece ser común con todas estas modalidades. La FDA aprobó una vacuna para HPV de gran eficacia, y al parecer reduce la incidencia de carcinoma anogenital y cervicouterino.

HERPES SIMPLE

Véase el capítulo 216.

HERPES ZÓSTER

Véase el capítulo 217.

ACNÉ

ACNÉ VULGAR

El acné vulgar suele ser un trastorno que se cura de manera espontánea, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, aunque quizá 10 a 20% de los adultos continúe experimentando alguna de sus modalidades. El factor que permite la expresión de la enfermedad en la adolescencia es el aumento de la producción de grasa por las glándulas sebáceas después de la pubertad. En los folículos pilosos se forman pequeños quistes, denominados *comedones*, debido a la obstrucción del orificio folicular por la retención de sebo y material queratósico. La actividad de la bacteria *Propionibacterium acnes* en el interior de los comedones segrega ácidos grasos libres del sebo, genera inflamación en el interior del quiste y rompe su pared. Debido a la salida de restos oleosos y queratósicos del quiste, surge una reacción inflamatoria a cuerpo extraño.

La principal característica clínica del acné vulgar es el comedón, que puede ser cerrado (*cabeza blanca*) o abierto (*cabeza negra*). Los comedones cerrados aparecen como pápulas blancas de 1 a 2 mm, con aspecto de guijarro, que se ven mejor al estirar la piel. Son los precursores de las lesiones inflamatorias del acné vulgar. El contenido de los comedones cerrados no es fácil de exprimir. Los comedones abiertos, que rara vez provocan lesiones acnéicas inflamatorias, presentan un gran orificio folicular dilatado y están repletos de restos oleosos oscuros, oxidados y fáciles de exprimir. Los comedones suelen acompañarse de lesiones inflamatorias: pápulas, pústulas o nódulos.

Las primeras lesiones que se observan en la adolescencia suelen ser comedones con inflamación leve o sin inflamación localizados en la frente. Luego surgen lesiones inflamatorias más típicas en mejillas, nariz y mentón ([fig. 71-7](#)). La localización más frecuente del acné es la cara, aunque no es inusual que se afecten las partes anterior y posterior del tórax. En la mayoría de los casos, la enfermedad es moderada y no produce cicatrices. Un pequeño número de pacientes presenta grandes quistes y nódulos inflamatorios, los cuales pueden drenar y ocasionar cicatrices importantes. Sea cual sea su gravedad, el acné puede afectar la calidad de vida de una persona; tratado de manera adecuada, puede tener sólo un efecto transitorio. Si el acné es grave y cicatricial, sus efectos pueden ser permanentes y profundos. En tales casos es esencial la intervención terapéutica temprana.

Los factores exógenos y endógenos alteran la expresión del acné vulgar. El trastorno puede surgir o agravarse con la fricción y el traumatismo (por



FIGURA 71-7. Acné vulgar. Un ejemplo de acné vulgar con pápulas, pústulas y comedones inflamatorios. (Con autorización y por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

bandas de la cabeza o la correilla del casco deportivo); aplicación de sustancias comedógenas (preparados cosméticos o capilares) o la exposición tópica prolongada a algunos compuestos industriales. También pueden desencadenarlo los glucocorticoides, tópicos o sistémicos en dosis altas. Otros fármacos sistémicos, como litio, isoniazida, esteroides androgénicos, halógenos, difenilhidantoinato y fenobarbital, pueden originar exantemas acneiformes o agravar un acné previa. Otras causas incluyen algunos factores genéticos y la enfermedad de ovario poliquístico.

TRATAMIENTO ACNÉ VULGAR

El tratamiento del acné vulgar se dirige a la eliminación de los comedones mediante la normalización de la queratinización folicular, la reducción de la actividad de las glándulas sebáceas, así como la disminución de la población de *P. acnes* y de la inflamación. Los casos mínimos a moderados, con poca inflamación, pueden responder de forma adecuada al tratamiento tópico solo. Si bien es importante conservar limpias las zonas de acné, el frotamiento demasiado intenso puede agravarlo, por la rotura mecánica de los comedones. Los productos tópicos, como el ácido retinoico, el peróxido de benzoilo o el ácido salicílico, modifican el patrón de descamación epidérmica, lo cual impide la formación de comedones y ayuda a eliminar los quistes preexistentes. Los antibacterianos tópicos, como el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico, la eritromicina tópica (con o sin cinc), la clindamicina o la dapsona, también son complementos útiles del tratamiento.

Las personas con acné moderada a grave con un componente inflamatorio importante se benefician de la adición de medidas sistémicas, como tetraciclina en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día. También puede ser útil la minociclina. Estos antibióticos al parecer muestran un efecto antiinflamatorio que no depende de su acción antibacteriana. Las mujeres que no mejoran con los antibióticos orales pueden beneficiarse de la hormonoterapia. La FDA ya aprobó varios anticonceptivos orales para el tratamiento del acné vulgar.

Los pacientes con acné nódulo-quístico grave que no mejoran con las medidas expuestas, pueden beneficiarse del empleo de isotretinoína, un retinoide sintético. La dosis se calcula con base en el peso del individuo y se administra una vez al día durante cinco meses. En sujetos elegidos de modo adecuado, los resultados son excelentes. Se han impuesto regulaciones rígidas a la utilización de dicho fármaco por la posibilidad de que genere efectos adversos graves, en particular teratógenos y depresión. Además, quien recibe isotretinoína presenta sequedad extrema de la piel y queilitis, y hay que vigilar la aparición de hipertrigliceridemia.

En la actualidad, los médicos deben participar en un programa elaborado para evitar el embarazo y efectos adversos en el lapso en que la paciente recibe isotretinoína. Estas medidas se han impuesto para asegurar que el personal que prescribe el fármaco conoce a detalle los peligros que conlleva su uso; es necesario que las mujeres muestren resultados negativos en dos pruebas de embarazo antes de emprender el tratamiento, más otra prueba negativa antes de repetir la prescripción, al tiempo que se le advierten todos los riesgos del fármaco.



FIGURA 72-8. Acné rosáceo. En esta paciente se observa eritema facial notorio, telangiectasias, pápulas dispersas y pápulas pequeñas. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)

ACNÉ ROSÁCEO

Conocido simplemente como rosácea, es un trastorno inflamatorio que afecta de manera predominante la porción central de la cara. Las personas caucásicas o descendientes de individuos nacidos en el norte de Europa son las más afectadas, pero la rosácea también aparece en personas de piel oscura. La rosácea es casi exclusiva de los adultos y muy pocas veces afecta a pacientes <30 años de edad. Es más común en mujeres, pero también hay varones con afectación grave. La rosácea se caracteriza por la presencia de eritema, telangiectasias y pústulas superficiales (fig. 71-8), pero no produce comedones. Sólo en raras ocasiones afecta la parte posterior o anterior del tórax.

Hay una relación entre la tendencia a la rubefacción facial y la aparición subsiguiente de acné rosáceo. A menudo, las personas con rosácea presentan al principio reacciones intensas de enrojecimiento facial que pueden aparecer por reacción a los estímulos emocionales, el alcohol, las bebidas calientes o los alimentos con especias. Al progresar la enfermedad, el enrojecimiento es cada vez más persistente y al final se torna permanente. A esta rubefacción se sobreañaden pápulas, pústulas y telangiectasias. El acné rosáceo de larga duración puede dar lugar a crecimiento excesivo del tejido conjuntivo, ante todo en la nariz (*rinofima*); también puede complicarse con diversos trastornos inflamatorios oculares, como queratitis, blefaritis, iritis y chalazión recurrente. Estos problemas oculares son potencialmente peligrosos para la visión y exigen una valoración oftalmológica.

TRATAMIENTO ACNÉ ROSÁCEO

El acné rosáceo puede tratarse con productos tópicos o sistémicos. La modalidad leve suele mejorar con el metronidazol, la sulfacetamida sódica local o el ácido azelaico. Para la enfermedad más grave se necesitan tetraciclinas orales en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día; doxiciclina, 100 mg dos veces al día, o minociclina, 50 a 100 mg dos veces al día. Las telangiectasias residuales quizá mejoren con la aplicación de láser. Es mejor no administrar glucocorticoides tópicos, en particular los más potentes, porque si se emplean por tiempo prolongado, pueden desencadenar rosácea. El tratamiento tópico de la piel no es eficaz en la afectación ocular de la enfermedad.

DERMATOSIS Y VACUNACIÓN ANTIVARIOLOSA

Si bien la vacuna para la viruela se interrumpió hace varias décadas para la población general, aún es necesaria para determinado personal militar y para personal de servicios de urgencia. Salvo en un ataque de bioterrorismo o una posible exposición real o potencial a la viruela, tal vacunación está contraindicada para personas con antecedentes de enfermedades cutáneas como dermatitis atópica, eccema y psoriasis, quienes pueden tener una mayor incidencia de eventos adversos por la vacunación contra la viruela. Si hay la posibilidad de dicha exposición, el riesgo de la infección por virus de viruela excede el de las reacciones adversas a la administración de la vacuna (cap. 261e).

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

En la medicina actual, se acepta de manera generalizada que en la piel pueden aparecer signos de enfermedades internas. Por eso, en los libros de texto de medicina se encuentra siempre un capítulo que aborda con detalle los principales procesos sistémicos que pueden identificarse por signos cutáneos. Dicho capítulo se incluye porque se da por hecho que el médico ha podido identificar el trastorno específico del paciente y sólo necesita estudiarlo en el libro. En realidad, establecer diagnósticos diferenciales concisos e identificar estos padecimientos es muy difícil para los que no son especialistas en dermatología porque no tienen experiencia en el reconocimiento de las lesiones cutáneas o de sus diversas presentaciones. Por tanto, el presente capítulo aborda este tema de medicina cutánea, pero no se centra en cada padecimiento por separado, sino que se describen los diversos signos y síntomas clínicos que apuntan a trastornos específicos. Se generarán diagnósticos diferenciales concisos en los cuales se distinguirán las enfermedades importantes de las anomalías cutáneas más frecuentes que tienen relevancia mínima o nula con respecto a enfermedades internas. Estos últimos trastornos se revisan a manera de cuadros y siempre deben descartarse cuando se consideran los primeros. Para encontrar una descripción detallada de cada una de las enfermedades, el lector debe consultar un libro de dermatología.

LESIONES CUTÁNEAS PAPULOESCAMOSAS

(Cuadro 72-1) Cuando un exantema se caracteriza por lesiones elevadas, pápulas (<1 cm) o placas (>1 cm), con descamación, se denomina *papuloescamoso*. Las enfermedades papuloescamosas más frecuentes (*psoriasis*, *tiña*, *pitiriasis rosada* y *liquen plano*) son trastornos cutáneos primarios (cap. 71). Cuando las lesiones psoriásicas conllevan artritis, debe considerarse la posibilidad de artritis psoriásica o artritis reactiva (antes conocida como síndrome de Reiter). Antecedentes de úlceras bucales, conjuntivitis, uveítis o uretritis sugieren este último diagnóstico. También se sabe que el litio, los bloqueadores β , la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una disminución rápida de glucocorticoides sistémicos exacerban la psoriasis. Las enfermedades concomitantes en pacientes con psoriasis incluyen trastornos cardiovasculares y síndrome metabólico.

Siempre que se establezca el diagnóstico de pitiriasis rosada o de liquen plano, es importante revisar la medicación del paciente, porque el exantema puede tratarse con sólo interrumpir la administración del fármaco nocivo. Los exantemas similares a la pitiriasis rosada causados por fármacos se observan con mayor frecuencia con los bloqueadores β , los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y el metronidazol, en tanto que los fármacos que pueden producir un exantema liquenoide son los antipalúdicos, las tiazidas, la quinidina, las fenotiazinas, las sulfonilureas y los inhibidores de la ACE. En algunas poblaciones es mayor la prevalencia de hepatitis C viral en sujetos con liquen plano. También se observan lesiones similares al liquen plano en la enfermedad de injerto contra hospedador crónica.

En sus primeros estadios, el *linfoma cutáneo de linfocitos T* (CTCL, *cutaneous T cell lymphoma*) puede confundirse con eccema o psoriasis, pero no suele responder al tratamiento apropiado para estas enfermedades inflamatorias. El CTCL tal vez surja en las lesiones de la parapsoriasis, caracterizadas por grandes placas, y su presencia la sugiere el incremento del espesor de estas lesiones. El diagnóstico de CTCL se realiza mediante biopsia cutánea, en la cual se observan acumulaciones de linfocitos T atípicos en la dermis y la epidermis. A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer tumores cutáneos y afectación de los ganglios linfáticos.

En la *sífilis secundaria*, hay pápulas pardas-rojizas diseminadas con descamación fina. El exantema suele afectar palmas de las manos y plantas de los pies y puede semejar una pitiriasis rosada. Para el diagnóstico son útiles los datos conexos, como placas anulares en la cara, alopecia no cicatricial, condilomas planos (de base ancha y húmedos) y placas mucosas, así como adenopatías, malestar, fiebre, cefalalgia y mialgia. El intervalo entre el chancro primario y el estadio secundario normalmente es de cuatro a ocho semanas y puede producirse la curación espontánea sin tratamiento.

ERITRODERMIA

(Cuadro 72-2) Se utiliza la denominación de *eritrodermia* cuando la mayor parte de la superficie cutánea es eritematosa (de color rojo). Puede

CUADRO 72-1 Causas particulares de lesiones papuloescamosas de la piel

1. Trastornos cutáneos primarios
 - a. Tiña^a
 - b. Psoriasis^a
 - c. Pitiriasis rosada^a
 - d. Liquen plano^a
 - e. Parapsoriasis, de placa pequeña y placa grande
 - f. Enfermedad de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*)^b
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
 - a. Lupus eritematoso, sobre todo lesiones subagudas o crónicas (discoides)^c
 - b. Linfoma cutáneo de linfocitos T, en particular micosis fungoides^d
 - c. Sífilis secundaria
 - d. Artritis reactiva (conocida antes como síndrome de Reiter)
 - e. Sarcoidosis^e

^a Se expone en detalle en el **capítulo 71**; la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico están emergiendo como trastornos concomitantes en la psoriasis; principalmente en Europa, el virus de hepatitis C se vincula con el liquen plano bucal. ^b Se relaciona más a menudo con exposición prolongada a la luz solar que al arsénico; en general, una o unas cuantas lesiones. ^c Véase también "Lesiones rojas" en el apartado de "Lesiones cutáneas papulonodulares". ^d También lesiones cutáneas de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto asociada a HTLV-1. ^e Véase también "Lesiones rojas-pardas" en "Lesiones cutáneas papulonodulares".

haber también descamación, erosiones o pústulas, así como pérdida de pelos y uñas. Entre las posibles manifestaciones sistémicas se encuentran fiebre, escalofríos, hipotermia, linfadenopatía reactiva, edema periférico, hipoalbuminemia e insuficiencia cardiaca con gasto alto. Las principales causas de la eritrodermia son: 1) enfermedades cutáneas, como la psoriasis y la dermatitis (cuadro 72-3); 2) fármacos; 3) enfermedades sistémicas, ante todo CTCL, y 4) idiopáticas. En los tres primeros grupos, la localización y la descripción de las lesiones iniciales, antes de la aparición de eritrodermia, ayudan al diagnóstico. Por ejemplo, antecedentes de placas descamativas eritematosas en codos y rodillas apuntaría a una psoriasis. También es importante explorar con todo cuidado la piel, buscando una migración del eritema y alteraciones secundarias vinculadas, como pústulas o erosiones. Las oleadas migratorias de eritema salpicadas de pústulas superficiales se observan en la *psoriasis pustulosa*.

La eritrodermia por fármacos (dermatitis exfoliativa) puede comenzar con un exantema morbiliforme (cap. 74) o aparecer como un eritema difuso. Los fármacos que pueden generar eritrodermia son penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, difenilhidantoinato y alopurinol. La fiebre y la eosinofilia periférica suelen acompañar al exantema y también puede haber edema facial, hepatitis, miocarditis, tiroiditis y nefritis intersticial alérgica; tal conjunto de signos y síntomas suele conocerse como *reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales* (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) o *reacción de hipersensibilidad inducida por fármacos* (DIHS, *drug-induced hypersensitivity reaction*). Además, estas reacciones, en particular a los anticonvulsivos aromáticos, pueden causar síndrome de pseudolinfoma (con adenopatía y linfocitos atí-

CUADRO 72-2 Causas de eritrodermia

1. Trastornos cutáneos primarios
 - a. Psoriasis^a
 - b. Dermatitis (atópica > contacto >> estasis [con autosensibilización] o seborreica)^a
 - c. Pitiriasis rubra pilar
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
 - a. Linfoma cutáneo de linfocitos T (síndrome de Sézary, micosis fungoides eritrodérmicas)
 - b. Otros linfomas
4. Idiopática (casi siempre en varones ancianos)

^a Se expone en detalle en el **capítulo 71**.

CUADRO 72-3 Eritrodermia (dermatosis primarias)

	Lesiones iniciales	Sitio de las lesiones iniciales	Otros signos	Elementos que facilitan el diagnóstico	Tratamiento
Psoriasis ^a	Escamas plateadas de color rojo-rosa perfectamente demarcadas	Codos, rodillas, piel cabelluda y área presacra, pliegue interglúteo	Distrofia ungueal, artritis y pústulas; síndrome de SAPHO, en especial con pustulosis palmoplantar	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, vitamina D; UV-B (banca estrecha) >PUVA; retinoide oral; MTX, ciclosporina, fármacos anti-TNF, Ab anti-IL-12/23
Dermatitis^a					
Atópica	Aguda: eritema, escamas finas, costras, bordes poco precisos, excoりaciones	Huecos del codo y popliteo, cuello y manos	Prurito Antecedente familiar de atopía que incluye asma, rinitis alérgica o conjuntivitis y dermatitis atópica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, tacrolímús, pimecrolímús, alquitrán y antipruriginosos; antihistamínicos orales; vendajes húmedos abiertos; UV-B ±UV-A > PUVA; glucocorticoides orales/IM (de corto plazo); MTX; mofetilo de micofenolato; azatioprina; ciclosporina
	Crónica: liquenificación (intensificación de las marcas de la piel), excoりaciones		Descartar infección secundaria por <i>S. aureus</i> o HSV Descartar alguna dermatitis sobreañadida por un irritante o alérgica por contacto		
Por contacto	Local: eritema, costras, vesículas y ampollas	Depende del agente etiológico	Irritante, el comienzo acaece en horas Alérgica, hipersensibilidad tardía; lapso de espera de 48 h	Prueba del parche; uso abierto de pruebas	Eliminar el irritante o el alérgico; glucocorticoides tópicos; antihistamínicos orales; glucocorticoides orales o IM en curso corto
	Sistémica: eritema, escamas finas y costras	Generalizada en comparación con zonas intertriginosas grandes (en especial área inguinal)	La persona tiene el antecedente de dermatitis alérgica por contacto a un fármaco tóxico y recibe un fármaco de acción sistémica con estructura similar, tiuram (piel), disulfiram (oral)	Prueba del parche	Igual que el tratamiento local
Seborreica (inusual)	Escamas grasientas de color rojo-rosa a rosa-naranja	Piel cabelluda, pliegues nasolabiales, cejas y zonas intertriginosas	Exacerbación con el estrés y la infección por VIH Vinculada con la enfermedad de Parkinson	Biopsia de piel	Glucocorticoides e imidazoles tópicos
Por estasis (con autosensibilización)	Eritema, costras y excoりaciones	Extremidades inferiores	Prurito, edema de extremidades inferiores Antecedente de úlceras venosas, tromboflebitis, celulitis o ambas Descartar celulitis Descartar dermatitis sobreañadida por contacto, como la causada por neomicina tópica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos; apósitos húmedos descubiertos; elevación de extremidades inferiores; medias compresivas; envolturas compresivas, si hay úlceras
Pitiriasis rubra pilar	Pápulas perifoliculares de color rojo-naranja (color salmón)	Generalizada, pero hay zonas características "indemnes" de piel normal	Queratodermia palmoplantar de tipo "céreo" Descartar linfoma de células T en piel	Biopsia de piel	Isotretinoína o acitretina; metotrexato, quizá Ab anti-IL-12/23, fármaco anti-TNF IV

^a Se expone en detalle en el capítulo 71.

Abreviaturas: Ab, anticuerpos; HSV, virus del herpes simple; IL, interleucina; IM, intramuscular; PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A light*); SAPHO, sinovitis, *acné*, pustulosis, hiperostosis y osteítis (también conocido como osteomielitis multifocal recurrente crónica); TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); UV-A, ultravioleta A; UV-B, ultravioleta B; IV, intravenosa; IM, intramuscular.

pícos circulantes), en tanto las reacciones al alopurinol pueden acompañarse de hemorragia de tubo digestivo.

La enfermedad maligna vinculada más a menudo con eritrodermia es el CTCL; en algunas series, hasta 25% de los casos de eritrodermia se debían a este último. El paciente puede evolucionar a partir de placas aisladas y tumores, pero casi siempre la eritrodermia está presente durante todo el curso de la enfermedad (síndrome de Sézary). En dicho síndrome, hay linfocitos T atípicos circulantes, prurito y adenopatías. En casos de eritrodermia sin causa evidente (idiopática), es obligada la vigilancia para controlar el posible surgimiento de CTCL. También se han registrado informes aislados de casos de eritrodermia consecutiva a algunos tumores sólidos: de pulmón, hígado, próstata, tiroides y colon, pero casi siempre en estadios avanzados.

ALOPECIA

(Cuadro 72-4) Las dos modalidades principales de alopecia son la cicatricial y no cicatricial. En la alopecia cicatricial hay fibrosis, inflamación y pérdida de folículos pilosos. En términos clínicos, suele observarse una piel cabelluda lisa, con disminución del número de orificios foliculares, aunque en algunos casos las alteraciones sólo se observan en muestras de biopsia de las zonas afectadas. En la alopecia no cicatricial, no hay tallo capilar o está miniaturizado, pero los folículos pilosos se conservan, lo que explica la naturaleza reversible de esta enfermedad.

Las causas más frecuentes de alopecia no cicatricial son el *efluvio telógeno*, las variantes *androgénica* y *areata*, la *tiña de la piel cabelluda* y la *alopecia traumática* (cuadro 72-5). En mujeres con alopecia androgénica, se puede encontrar un aumento de las concentraciones de andrógenos circulantes a causa de una disfunción o neoplasia ovárica o suprarrenal. Cuando hay signos de virilización, como voz grave o agrandamiento del clítoris, debe valorarse la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal.

La exposición a diversos fármacos también puede ocasionar una pérdida difusa del pelo, por lo regular debido a un efluvo telógeno. Una excepción es el efluvo anágeno que se observa con los antimetabólicos, como la daunorubicina. La alopecia es un efecto secundario de los siguientes fármacos: warfarina, heparina, propiltiouracilo, carbimazol, vitamina A, isotretinoína, acitretina, litio, bloqueadores β, interferones, colquicina y anfetaminas. Por fortuna, lo normal es la repoblación espontánea después de interrumpir el fármaco causante.

Menos a menudo, la alopecia no cicatricial guarda relación con el *lupus eritematoso* y con la *sífilis secundaria*. En el lupus sistémico, hay dos formas de alopecia: una es cicatricial, originada por lesiones discoides (véase más adelante) y la otra es no cicatricial. Esta última forma coincide con episodios de enfermedad sistémica y puede afectar toda la piel cabelluda o sólo la parte frontal, con la aparición de múltiples pelos cortos ("pelos lúpicos") como signo del inicio de nuevo crecimiento. En el estadio secundario de la sífilis, se observan manchas diseminadas y mal delimitadas de

CUADRO 72-4 Causas de alopecia

- I. Alopecia no cicatricial
 - A. Trastornos cutáneos primarios
 1. Alopecia androgénica
 2. Efluvio telógeno
 3. Alopecia areata
 4. Tiña de la cabeza
 5. Alopecia traumática^a
 - B. Fármacos
 - C. Enfermedades sistémicas
 1. Lupus eritematoso sistémico
 2. Sífilis secundaria
 3. Hipotiroidismo
 4. Hipertiroidismo
 5. Hipopituitarismo
 6. Deficiencias de proteínas, hierro, biotina, cinc y quizá hierro
- II. Alopecia cicatricial
 - A. Trastornos cutáneos primarios
 1. Lupus cutáneo (lesiones discoides crónicas)^b
 2. Liquen plano
 3. Alopecia cicatricial centrífuga central
 4. Foliculitis descálvante
 5. Esclerodermia lineal (morfea)
 - B. Enfermedades sistémicas
 1. Lesiones discoides en el sitio de lupus eritematoso sistémico^b
 2. Sarcoidosis
 3. Metástasis cutáneas

^a La mayoría de los pacientes con tricotilomanía, alopecia por presión, etapas tempranas de alopecia por tracción.

^b Aunque la mayoría de los pacientes con lesiones discoides sólo tiene afectación cutánea, estas lesiones representan uno de los 11 criterios del *American College of Rheumatology* (1982) para lupus eritematoso sistémico. ^c Puede afectar los músculos y estructuras óseas subyacentes.

alopecia, con un aspecto “carcomido”. El adelgazamiento difuso del pelo también se relaciona con hipotiroidismo e hipertiroidismo (cuadro 72-4).

La alopecia cicatricial casi siempre es consecuencia de un trastorno cutáneo primario como el *liquen plano*, la *foliculitis descálvante*, el *lupus cutáneo (discoide)* o la *esclerodermia lineal (morfea)*, más que un signo de enfermedad sistémica. Aunque pueden verse las lesiones cicatriciales del *lupus discoide* en pacientes con lupus sistémico, en la mayor parte de los casos el proceso de la enfermedad está limitado a la piel. Son causas menos frecuentes de alopecia cicatricial la *sarcoidosis* (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”) y las *metástasis cutáneas*.

En las primeras fases del lupus discoide, el liquen plano y la foliculitis descálvante, hay zonas delimitadas de alopecia. La fibrosis y la pérdida subsiguiente de folículos pilosos se observan sobre todo en el centro de estos parches alopécicos, en tanto el proceso inflamatorio es más prominente en la periferia. Las áreas de inflamación activa en el lupus discoide son eritematosas con escamas, en tanto que las áreas de inflamación previa a menudo están hipopigmentadas, con un borde de hiperpigmentación. En el liquen plano, las máculas perifoliculares en la periferia casi siempre son de color violeta. La exploración completa de la piel y la mucosa bucal, junto con una biopsia y examen microscópico con inmunofluorescencia directa de la piel inflamada ayudan a distinguir estas dos enfermedades. Las lesiones periféricas activas en la foliculitis descálvante son pústulas foliculares; estos pacientes pueden padecer artritis reactiva.

LESIONES CUTÁNEAS FIGURADAS

(Cuadro 72-6) En los *exantemas figurados*, las lesiones forman anillos y arcos que suelen ser eritematosos, aunque también pueden ser del color de la piel normal o marrones. Aquéllos casi siempre se deben a enfermedades cutáneas primarias, como *tiña*, *urticaria*, *eritema anular centrífugo* y *granuloma anular (caps. 71 y 73)*. En un segundo grupo, menos frecuente, de eritemas anulares migratorios se encuentra una enfermedad sistémica subyacente. Este grupo está constituido por *eritema gyratum repens*, *eritema migratorio*, *eritema marginado* y *eritema migratorio necrolítico*.

En el *eritema gyratum repens*, se observan centenares de arcos y ondas concéntricos móviles que recuerdan el dibujo de la madera. En los pacientes con este exantema, es obligado buscar un tumor maligno. El *eritema migratorio* es la manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causa-

CUADRO 72-5 Alopecia no cicatricial (trastornos cutáneos primarios)

	Manifestaciones clínicas	Patogenia	Tratamiento
Efluvio telógeno	Desprendimiento difuso de cabellos normales Surge después de un gran estrés (fiebre alta o infección grave) o cambios hormonales (posparto) Reversible sin tratamiento	El estrés origina sincronía de los ciclos de cabello individual que normalmente son asincrónicos en su crecimiento; como consecuencia, comienzan de manera simultánea la fase telógena o desvitalización de gran número de cabellos en crecimiento (fase anágena)	Observación; interrumpir cualquier fármaco que tenga como efecto secundario la alopecia; es importante descartar causas metabólicas ocultas, como hipotiroidismo o hipertiroidismo
Alopecia androgénica (tipo masculino; tipo femenino)	Miniaturización de cabellos en la línea media de la piel cabelluda Retroceso de la línea anterior de implante capilar en varones y algunas mujeres	Mayor sensibilidad de los cabellos afectados, a los efectos de la testosterona Mayores concentraciones de andrógeno circulante (de origen ovárico o suprarrenal en las mujeres)	Si no hay signos de un estado de hiperandrogenismo, aplicar minoxidil tópico; finasterida; ^a espironolactona (en mujeres), trasplante de cabello
Alopecia areata	Zonas circulares circunscritas de alopecia de 2-5 cm de diámetro En los casos extensos, la confluencia de lesiones y la afectación de otras superficies del cuerpo con pelo Hoyuelos o apariencia en liga de las uñas	Las zonas germinativas de los folículos pilosos están rodeadas de linfocitos T Enfermedades que a veces coexisten: hipertiroidismo, hipotiroidismo, vitiligo, síndrome de Down	Antralina tópica o tazaroteno; glucocorticoides intralesionales; sensibilizantes tópicos por contacto
Tiña de la cabeza	Varía desde exfoliación con alopecia mínima hasta zonas definidas con “puntos negros” (cabellos rotos) y placas laxas con pústulas (querión) ^b	Invasión de los cabellos por dermatofitos, con mayor frecuencia <i>Trichophyton tonsurans</i>	Griseofulvina o terbinafina por VO y, además, un champú con sulfuro de selenio al 2.5% o ketoconazol; revisar a familiares
Alopecia traumática ^c	Cabellos rotos, a menudo de distintas longitudes Perfil irregular	Tracción con rizadores, bandas de caucho o redes Exposición al calor o sustancias químicas (p. ej., alaciadores de cabello) Tensión mecánica (tricotilomanía)	Interrupción del uso de los productos para peinado o tratamientos químicos causantes; para establecer el diagnóstico de tricotilomanía es indispensable observar pelos cortados al rape (para buscar crecimiento) o biopsia, a veces seguida de psicoterapia

^a Hasta la fecha, sólo ha sido aprobada para varones en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA). ^b La alopecia por cicatrización puede presentarse en sitios de queriones.

^c También puede ser por cicatrización, sobre todo en las etapas avanzadas de la alopecia por tracción.

CUADRO 72-6 Causas de lesiones cutáneas “figuradas”

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Tiña
 - B. Urticaria (primaria en $\geq 90\%$ de los casos)
 - C. Eritema anular centrífugo
 - D. Granuloma anular
 - E. Psoriasis
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Migratorias
 1. Eritema migratorio (la definición de caso de los CDC es ≥ 5 cm de diámetro)
 2. Urticaria ($\leq 10\%$ de los casos)
 3. Eritema *gyratum repens*
 4. Eritema marginado
 5. Psoriasis pustulosa (generalizada)
 6. Eritema migratorio necrótico (síndrome de glucagonoma)^a
 - B. No migratorio
 1. Sarcoidosis
 2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo
 3. Sífilis secundaria
 4. Linfoma cutáneo de linfocitos T (en especial micosis fungoide)

^a Eritema migratorio con erosiones; se localiza en extremidades inferiores y zona de la cintura.

Abreviatura: CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

da por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. En la fase inicial (tres a 30 días después de la mordedura de la garrapata), suele observarse una sola lesión anular, que puede crecer hasta alcanzar ≥ 10 cm de diámetro. En unos días, hasta 50% de los pacientes presenta múltiples lesiones eritematosas menores en sitios alejados de la mordedura. Puede haber fiebre, cefalalgia, mialgia, fotofobia, artralgias y exantema malar. El eritema marginado se observa en los pacientes con fiebre reumática, en particular en el tronco. Las lesiones son de color rojo rosado, planas o un poco elevadas, y transitorias.

Hay otras enfermedades cutáneas que se presentan como exantemas anulares, pero carecen de un componente migratorio evidente. Entre ellas están el CTCL, el lupus cutáneo anular, llamado también lupus subagudo, la sífilis secundaria y la sarcoidosis (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”).

ACNÉ

(Cuadro 72-7) Además del acné vulgar y el acné rosáceo, que constituyen las dos principales modalidades de la enfermedad (cap. 71), hay fármacos y trastornos sistémicos que llegan a causar exantemas acneiformes.

Los pacientes con síndrome carcinoide tienen episodios de enrojecimiento de la cabeza, el cuello y, a veces, el tronco. Los cambios cutáneos

CUADRO 72-7 Causas de exantemas acneiformes

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Acné vulgar
 - B. Acné rosáceo
- II. Fármacos, como esteroides anabólicos, glucocorticoides, litio, inhibidores de EGFR,^a yoduros
- III. Enfermedades sistémicas
 - A. Mayor producción de andrógeno
 1. Origen en suprarrenales, como en el caso de enfermedad de Cushing; deficiencia de 21-hidroxilasa
 2. De origen ovárico, como en el síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo ovárico
 - B. Criptococosis diseminada
 - C. Infecciones por hongos dimórficos
 - D. Enfermedad de Behçet

^a EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor).

resultantes de la cara, en especial las telangiectasias, recuerdan el aspecto clínico del acné rosáceo.

LESIONES PUSTULOSAS

Los exantemas acneiformes (véase antes “Acné”) y la foliculitis constituyen las dermatosis pustulosas más frecuentes. Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta cuando se evalúan las pústulas foliculares es identificar el agente patógeno que las causa, es decir, si es flora normal, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (foliculitis “de la bañera”), *Malassezia* o dermatofitos (granuloma de Majocchi) y *Demodex* spp. Las formas no infecciosas de foliculitis son la foliculitis eosinofílica relacionada con VIH o inmunodepresión, y la foliculitis secundaria a fármacos como glucocorticoides e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La administración de dosis altas de glucocorticoides sistémicos puede dar lugar a un exantema generalizado de pústulas perifoliculares en tronco, caracterizado por lesiones en la misma fase de desarrollo. Con respecto a las enfermedades sistémicas subyacentes, las pústulas son un componente característico de la psoriasis pustulosa (estéril) y se pueden observar en los émbolos sépticos de origen bacteriano o fúngico (véase más adelante “Púrpura”). En pacientes con pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), cuya causa principal son los fármacos (p. ej., las cefalosporinas), se observan grandes áreas de eritema tachonadas con múltiples pústulas estériles, además de neutrofilia.

CUADRO 72-8 Causas de telangiectasias

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Lineales/ramificantes
 1. Acné rosáceo
 2. Piel con lesión actínica
 3. Hipertensión venosa
 4. Telangiectasia esencial generalizada
 5. Vasculopatía colagenosa cutánea
 6. Dentro de carcinomas basocelulares o linfoma cutáneo
 - B. Poiquidermia
 1. Radiación ionizante^a
 2. Parapsoriasis, de placa grande
 - C. Angioma aracniforme
 1. Idiopático
 2. Del embarazo
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Lineales/ramificantes
 1. Carcinoide
 2. Ataxia-telangiectasia
 3. Mastocitosis
 - B. Poiquidermia
 1. Dermatomiositis
 2. Micosis fungoide
 3. Xerodermia pigmentosa
 - C. En enrejado
 1. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
 - D. Periungueales/cuticular
 1. Lupus eritematoso
 2. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
 3. Dermatomiositis
 4. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
 - E. Papulosas
 1. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
 - F. Angioma aracniforme
 1. Cirrosis

^a Se ha vuelto menos frecuente.

TELANGIECTASIAS

(Cuadro 72-8) Para distinguir los distintos tipos de telangiectasias es importante analizar la forma y la configuración de los vasos sanguíneos dilatados. Las *telangiectasias lineales* se observan en la cara de los pacientes con *lesiones actínicas de la piel* y *acné rosáceo*, así como en las extremidades inferiores de los individuos con *hipertensión venosa* y *telangiectasia esencial generalizada*. Los individuos con una modalidad inusual de *mastocitosis (telangiectasia macularis eruptiva perstans)* y el *síndrome carcinoide* (véase antes “Acné”) también presentan telangiectasias lineales. Por último, se encuentran telangiectasias lineales en zonas de inflamación cutánea. Por ejemplo, las lesiones del lupus discoide a menudo presentan telangiectasias en su interior.

El término *poiquilodermia* se refiere a una zona de piel con: 1) hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada; 2) arrugas consecutivas a atrofia epidérmica, y 3) telangiectasias. El término *poiquilodermia* no se refiere a una sola entidad patológica: a pesar de que ha disminuido su frecuencia, se le identifica en la piel lesionada por *radiación ionizante* y en sujetos con enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo, en particular la *dermatomiositis* y algunas *genodermatosis inusuales* (p. ej., el síndrome de Kindler). En la *esclerosis sistémica (esclerodermia)*, los vasos sanguíneos dilatados poseen una configuración peculiar y se denominan *telangiectasias retiformes*. Las lesiones son manchas grandes, por lo común de 2 a 7 mm de diámetro; a veces son más grandes. Las telangiectasias retiformes son de forma poligonal u oval y su color eritematoso puede ser uniforme o el resultado de pequeñas telangiectasias. Las localizaciones más frecuentes de las telangiectasias retiformes son cara, mucosa bucal y manos, ubicaciones periféricas predisuestas a la isquemia intermitente. La forma restringida de la esclerosis sistémica, a menudo denominada CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) de la esclerodermia (cap. 382) tiene una evolución crónica y se relaciona con anticuerpos anticentrómero. Las telangiectasias en estriilla son un indicio importante para el diagnóstico de esta variante, así como de la forma difusa de esclerosis sistémica, porque pueden ser el único hallazgo cutáneo.

Las *telangiectasias periungueales* son signos patognomónicos de las tres principales enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo: *lupus eritematoso*, *esclerosis sistémica* y *DM*. Son fáciles de visualizar a simple vista y se encuentran al menos en dos tercios de estos pacientes. Tanto en la DM como en el lupus hay eritema del pliegue ungueal, y en la DM el eritema a menudo se acompaña de cutículas “deshilachadas” y sensibilidad en la punta de los dedos. Con una magnificación 10X, los vasos sanguíneos de los pliegues ungueales de pacientes con lupus son tortuosos y parecen “glomérulos”, en tanto que en la esclerosis sistémica y la DM se pierden asas capilares y las que permanecen están muy dilatadas.

En la *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Osler-Rendu-Weber), las lesiones casi siempre aparecen durante la adolescencia (mucosa) y edad adulta (cutánea) y son más frecuentes en las mucosas (nasal, bucolabial), cara y parte distal de las extremidades, incluso debajo de las uñas. Éstas manifiestan malformaciones arteriovenosas de la microvasculatura dérmica, son de color rojo oscuro y normalmente algo elevadas. Cuando se estira la piel sobre una lesión, se observa un punto excéntrico con prolongaciones irradiadas. Aunque el grado de afectación sistémica varía en esta enfermedad autosómica dominante (debida a mutaciones del gen de la endogлина o del gen de la cinasa análoga al receptor de activina), los principales síntomas son epistaxis y hemorragias recurrentes de tubo digestivo. El hecho de que estas telangiectasias mucosas sean realmente malformaciones arteriovenosas ayuda a explicar su tendencia a sangrar.

HIPOPIGMENTACIÓN

(Cuadro 72-9) Los trastornos de hipopigmentación se clasifican en difusos o circunscritos. El ejemplo clásico de *hipopigmentación difusa* es el *albinismo oculocutáneo* (OCA, *oculocutaneous albinism*). Las modalidades más comunes se deben a mutaciones del gen de la tirosinasa (tipo I) o del gen P (tipo II); algunos pacientes con OCA de tipo IA carecen por completo de actividad enzimática. Al nacer, las diferentes formas de OCA tienen un aspecto similar: pelo blanco, ojos de color gris azulado y piel blanca rosada. Sin embargo, los pacientes sin actividad de la tirosinasa mantienen este fenotipo, en tanto que quienes poseen una actividad disminuida o mutaciones del gen P, adquieren alguna pigmentación de ojos, pelo y piel con la edad. El grado de formación de pigmento depende de la raza del paciente, pero es fácil descubrir la dilución pigmentaria si se lo compara con sus familiares en primer grado. Los datos oculares en el OCA guardan

CUADRO 72-9 Causas de hipopigmentación

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Difusos
 1. Vitíligo generalizado^a
 - B. Circunscritos
 1. Hipomelanosis en gotas idiopática
 2. Estado posinflamatorio
 3. Tiña versicolor (pitiriasis)
 4. Vitíligo^a
 5. Leucodermia de origen químico o desencadenado por fármacos
 6. Nevo despigmentado
 7. Piebaldismo^a
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Difusas
 1. Albinismo oculocutáneo^b
 2. Síndrome de Hermansky-Pudlak^{b,c}
 3. Síndrome de Chédiak-Higashi^{b,d}
 4. Fenilcetonuria
 - B. Circunscritas
 1. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
 2. Leucodermia acompañada de melanoma, espontánea o inducida por inmunoterapia
 3. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
 4. Oncocercosis
 5. Sarcoidosis
 6. Linfoma cutáneo de linfocitos T (en especial micosis fungoide)
 7. Lepra tuberculoide e indeterminada
 8. Hipopigmentación nevoidea lineal (hipomelanosis de Ito)
 9. *Incontinentia pigmenti* (etapa IV)
 10. Esclerosis tuberosa
 11. Síndrome de Waardenburg y síndrome de Shah-Waardenburg

^a Ausencia de melanocitos.

^b Número normal de melanocitos.

^c Efecto en el almacenamiento de plaquetas y neumopatía restrictiva generada por depósitos de un material de tipo ceroides; una forma se debe a la mutación en la subunidad β de la proteína adaptadora 3, así como subunidades de la biogénesis del complejo de organelos relacionados con lisosoma (BLOC, *biogenesis of lysosome-related organelles complex*) 1, 2 y 3.

^d Granos lisosómicos gigantes e infecciones recurrentes.

^e Una minoría de pacientes en un entorno sin referencia de enfermos tiene anomalías sistémicas (musculoesqueléticas, del sistema nervioso central, oculares).

relación con el grado de hipopigmentación y consisten en disminución de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia y visión binocular.

El diagnóstico diferencial de las *hipomelanosis circunscritas* comprende los siguientes trastornos cutáneos primarios: *hipomelanosis en gotas idiopática*, *hipopigmentación posinflamatoria*, *tiña (pitiriasis) versicolor*, *vitíligo*, *leucodermia inducida por fármacos o productos químicos*, *nevo despigmentado* (véase más adelante) y *piebaldismo* (cuadro 72-10). En este grupo de enfermedades, la afectación consiste en manchas o placas con disminución o ausencia de pigmentación. Asimismo, los pacientes con vitíligo tienen una mayor incidencia de diversos trastornos autoinmunitarios, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, uveítis, alopecia areata, candidosis mucocutánea crónica y los síndromes autoinmunitarios poliendocrinos (tipos I y II). Las enfermedades tiroideas son las que se asocian con más frecuencia; se observan hasta en 30% de los pacientes con vitíligo. A menudo se encuentran autoanticuerpos circulantes, ante todo anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomas y contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides.

Hay cuatro enfermedades sistémicas que deben tenerse en cuenta ante un paciente con alteraciones cutáneas que indican vitíligo: *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada*, *esclerosis sistémica*, *oncocercosis* y *leucodermia relacionada con melanoma*. Antecedentes de meningitis aséptica, uveítis no traumática, acúfenos, pérdida de audición y disacusia apuntan al diagnós-

CUADRO 72-10 Hipopigmentación (trastornos cutáneos primarios circunscritos)

	Manifestaciones clínicas	Exploración con lámpara de Wood (UV-A; en longitud máxima de onda = 365 nm)	Muestras de biopsia cutánea	Patogenia	Tratamiento
Hipomelanosis en gotas idiopática	Aparece en la zona tibial y en las caras extensoras de los antebrazos	Menos intensificación que con el vitíligo	Disminución repentina del contenido de melanina epidérmica	Posibles mutaciones somáticas por el envejecimiento; exposición a UV	Ninguno
Hipopigmentación posinflamatoria	Puede surgir dentro de lesiones activas, como en lupus subagudo o después que disminuye la lesión, como en las dermatitis	Depende de la enfermedad particular Por lo general, menos intensificación que en el vitíligo	El tipo de infiltrado inflamatorio depende de la enfermedad específica	Bloqueo de la transferencia de melanina en melanocitos a queratinocitos, como fenómeno que es consecuencia de edema o disminución en el tiempo de contacto Destrucción de melanocitos si las células inflamatorias atacan la capa basal	Tratar la enfermedad inflamatoria primaria
Tiña versicolor (pitiriasis)	Trastorno frecuente Mitad superior del tronco y cuello Distribución "en chal" Adultos jóvenes Las máculas poseen una escama blanquecina y fina cuando son rascadas	Fluorescencia dorada	Hifas y levaduras en gemación en el estrato córneo	Invasión del estrato córneo por la levadura <i>Malassezia</i> La levadura es lipófila y produce ácidos dicarboxílicos de C ₉ y C ₁₁ , carbonos que inhiben <i>in vitro</i> la tirosinasa	Sulfuro de selenio al 2.5%; imidazoles tópicos; triazoles orales
Vitíligo	Adquirido; progresivo Zonas simétricas de pérdida completa del pigmento Periorificial: alrededor de boca, fosas nasales, ojos, pezones, ombligo, ano Otras zonas: cara flexora de muñecas y cara extensora de la porción distal de extremidades La forma segmentaria es menos frecuente: unilateral, como siguiendo a un dermatoma	Más manifiesto Zonas blancas con aspecto de tiza	Ausencia de melanocitos Inflamación leve	Posible fenómeno autoinmunitario que culmina en la destrucción de los melanocitos: al principio un mecanismo celular (auto-destrucción de linfocitos T circulantes)	Glucocorticoides tópicos; inhibidores de calcineurina tópicos; NBUV-B; PUVA; trasplantes si permanecen estables; despigmentación (MBEH tópico), si es amplia
Leucodermia por sustancias químicas	Imagen similar a la del vitíligo Suele comenzar en manos cuando se vincula con exposición química Lesiones satélite en zonas no expuestas a sustancias químicas	Más manifiestas Zonas blancas con aspecto de tiza	Menor número o ausencia de melanocitos	Exposición a sustancias químicas que destruyen selectivamente los melanocitos, en particular fenoles y catecoles (germicidas, adhesivos) o fármacos como imatinib La liberación de antígenos celulares y activación de linfocitos circulantes podría explicar el fenómeno satélite Posible inhibición del receptor KIT	Evitar la exposición a la sustancia nociva, luego tratar como el vitíligo La variante inducida por fármacos puede repigmentarse cuando se interrumpe el fármaco
Piebaldismo	Dominante autosómico Congénito, estable Mechón blanco en el cabello Zonas de hipomelanosis que contienen máculas con pigmentación normal e hiperpigmentadas, de diversos diámetros Afectación simétrica de la porción central de la frente, la cara ventral del tronco y las regiones medias de extremidades superiores e inferiores	Intensificación de leucodermia y máculas hiperpigmentadas	Áreas amelanóticas: pocos o ningún melanocito	Defecto en la migración de melanoblastos desde la cresta neural hasta la piel ventral o incapacidad de los melanoblastos para sobrevivir o diferenciarse en tales zonas Mutaciones dentro del protooncogén <i>c-kit</i> que codifica el receptor de tirosina cinasa, del factor de crecimiento de dermatoblastos (ligando kit)	Ninguna; en ocasiones trasplante

Abreviaturas: MBEH, éter monobencílico de hidroquinona (*monobenzyl ether of hydroquinone*); NBUV-B, (luz) ultravioleta B de banda estrecha (*narrow-band ultraviolet B*); PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A.

tico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. En estos pacientes, la cara y la piel cabelluda son las ubicaciones más frecuentes de pérdida de pigmentación. La leucodermia similar al vitiligo que se observa en los individuos con esclerosis sistémica tiene un aspecto clínico semejante al vitiligo idiopático que ha comenzado a repigmentarse por efecto del tratamiento; es decir, hay manchas perifoliculares de pigmentación normal dentro de las zonas despigmentadas. La base de esta leucodermia se desconoce; no hay signos de inflamación en las zonas afectadas, pero puede curarse si se inactiva la enfermedad del tejido conjuntivo subyacente. A diferencia del vitiligo idiopático, la leucodermia relacionada con melanoma suele comenzar en el tronco y si su aparición es espontánea, obliga a buscar metástasis. Se le observa también en personas que reciben inmunoterapia contra el melanoma, incluido ipilimumab, donde es posible que los linfocitos T citotóxicos reconozcan a los antígenos de superficie que son comunes a las células de melanoma y a los melanocitos, y se relaciona con mayor probabilidad de una respuesta clínica.

Se conocen dos trastornos sistémicos (neurocristopatías) que pueden presentar los signos cutáneos del piebaldismo (cuadro 72-9). Se trata del *síndrome de Shah-Waardenburg* y del *síndrome de Waardenburg*. Una posible explicación de ambos padecimientos es la migración o la supervivencia embrionaria anormales de dos elementos derivados de la cresta neural, los melanocitos y las otras células ganglionares mientéricas (lo cual conduce a la enfermedad de Hirschsprung en el síndrome de Shah-Waardenburg) o las células del nervio auditivo (síndrome de Waardenburg). Este último síndrome se caracteriza por hipoacusia neurosensoria congénita, distopía de los cantos (desplazamiento lateral de los cantos internos con distancia interpupilar normal), iris heterocromicos y raíz nasal ancha, además del piebaldismo. El dismorfismo facial puede explicarse por el origen en la cresta neural de los tejidos conjuntivos de la cabeza y cuello. Los pacientes con síndrome de Waardenburg tienen mutaciones en cuatro genes, incluidos *PAX-3* y *MITF*, todos los cuales codifican proteínas de unión con DNA, en tanto que los pacientes con enfermedad de Hirschsprung más manchas blancas tienen mutaciones en uno de los tres genes: endotelina 3, receptor de endotelina B y *SOX-10*.

En la *esclerosis tuberosa*, el primer signo cutáneo es la hipomelanosis macular, conocida como mancha en hoja de fresno. A menudo, estas lesiones están presentes en el nacimiento y suelen ser múltiples. Sin embargo, para detectarlas puede necesitarse una exploración con lámpara de Wood, sobre todo en personas de piel clara. El pigmento en su interior está disminuido, pero no ausente. El tamaño medio es de 1 a 3 cm y las formas más frecuentes son poligonal y lance-ovalada. Se recomienda explorar al paciente en busca de otros signos cutáneos, como adenoma sebáceo (angiofibromas múltiples de la cara), fibromas ungueales y gingivales, placas fibrosas en la frente y nevos del tejido conjuntivo (placas con textura de papel de lija). Es importante recordar que una mancha en “hoja de fresno” en la piel cabelluda produce una poliosis, la cual consiste en una placa circunscrita de cabello blanco grisáceo. Entre las manifestaciones internas se encuentran convulsiones, retraso mental, hamartomas del sistema nervioso central (SNC) y retinianos, angiomiolipomas renales y rabdomiomas cardiacos. Estos últimos pueden detectarse hasta en 60% de la población de niños (<18 años de edad) con esclerosis tuberosa mediante ecocardiografía.

El *nevo despigmentado* es una hipomelanosis estable, bien delimitada, presente desde el nacimiento. Casi siempre hay una sola lesión ovalada o rectangular, pero cuando existen múltiples lesiones es preciso considerar la posibilidad de esclerosis tuberosa. En la *hipopigmentación nevoidea lineal*, término que está sustituyendo a la hipomelanosis de Ito y al nevo despigmentado segmentario o sistémico, se observan estrías y espirales hipopigmentadas. Hasta un tercio de los pacientes en instituciones de atención especializada tiene alteraciones relacionadas en el sistema musculoesquelético (asimetría), el SNC (convulsiones y retraso mental) y los ojos (estrabismo e hipertelorismo). Se ha detectado mosaicismos cromosómico en estos pacientes, lo que respalda la hipótesis de que el patrón cutáneo es resultado de la migración de dos clones de melanocitos primordiales, cada uno con una capacidad pigmentaria distinta.

Con frecuencia se observan zonas circunscritas de hipopigmentación a causa de inflamación cutánea (cuadro 72-10) y también se han observado en la piel sobre lesiones activas de sarcoidosis (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”), así como en el CTCL. Las infecciones cutáneas también pueden aparecer como alteraciones de hipopigmentación y, en la *lepra tuberculoide*, hay algunas manchas asimétricas de hipomelanosis con anestesia, anhidrosis y alopecia. En las biopsias del borde palpable, se encuentran granulomas dérmicos sin *Mycobacterium leprae*.

HIPERPIGMENTACIÓN

(Cuadro 72-11) Los trastornos de hiperpigmentación también se dividen en dos grupos: circunscritos y difusos. Las formas circunscritas se deben a alteración epidérmica, proliferación de melanocitos o aumento de la producción de pigmento. Pertenecen a este primer grupo las queratosis seborreicas y la acantosis nigricans. Las *queratosis seborreicas* son lesiones frecuentes, pero hay un contexto clínico en el cual son signos de enfermedad sistémica y es la aparición súbita de lesiones múltiples, a menudo con una base inflamatoria y acompañadas de acrocordones (fibromas péndulos) y acantosis nigricans. Esto se denomina *signo de Leser-Trélat* y es indicio de un tumor maligno interno. La *acantosis nigricans* también puede ser manifestación de un tumor maligno interno, casi siempre del aparato digestivo, y aparece como una hiperpigmentación aterciopelada, fundamentalmente en las zonas de flexión. En la mayoría de los pacientes, la acantosis nigricans se acompaña de obesidad, lo cual quizás exprese una endocrinopatía, como acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico o diabetes mellitus resistente a la insulina (tipo A, tipo B y modalidades lipoatróficas).

La proliferación de melanocitos da lugar a las siguientes lesiones pigmentadas: *lentigo*, *nevo melanocítico (nevo celular)* y *melanoma* (cap. 105). En el adulto, la mayor parte de los lentigos se relaciona con la exposición solar, lo cual explica su distribución. Sin embargo, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome LEOPARD (lentigos; anomalías electrocardiográficas [ECG], ante todo trastornos de conducción; hipertelorismo ocular; estenosis valvular pulmonar y subaórtica; anomalías de los genitales [criptorquidia, hipospadias]; retraso del crecimiento e hipoacusia [*deafness*] [neurosensoria]), los lentigos son signos de enfermedad sistémica. En el *síndrome LEOPARD*, aparecen centenares de lentigos durante la infancia, distribuidos por toda la superficie corporal. Los lentigos en los pacientes con *síndrome de Peutz-Jeghers* se localizan principalmente alrededor de la boca y la nariz, en las manos y los pies, y dentro de la cavidad bucal. Aunque las manchas pigmentadas de la cara pueden borrarse con el tiempo, las lesiones bucales persisten. No obstante, también se observan lesiones intrabucales similares en la enfermedad de Addison, el síndrome de Laugier-Hunziker (manifestaciones no internas), y como dato normal en las personas de piel muy oscura. Los pacientes con este síndrome autosómico dominante (debido a mutaciones en un nuevo gen de la serotonina cinasa) tienen múltiples pólipos benignos en el aparato digestivo, tumores testiculares y ováricos, así como mayor riesgo de padecer tumores malignos del aparato digestivo (fundamentalmente del colon) y pancreáticos.

En el *complejo de Carney*, se identifican a veces múltiples lentigos pero vinculados con mixomas cardiacos; se conoce como síndrome *LAMB* a este trastorno dominante autosómico (*lentigos*, mixomas *auriculares*, mixomas *muco-cutáneos* y nevos azules [*blue*] o *NAME* (nevos, mixoma *auricular*, neurofibroma *mixoide* y *efélides*)). Los pacientes también tienen manifestaciones de hiperactividad endocrina, la modalidad del síndrome de Cushing (enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada) y acromegalia.

El tercer tipo de hiperpigmentación circunscrita se debe a un aumento local de la producción de pigmento, como ocurre en las *efélides* y las manchas “*café con leche*” (CALM, *café au lait macules*). Si bien se observa una sola CALM hasta en 10% de la población normal, la presencia de muchas de ellas o de gran tamaño genera la posibilidad de una genodermatosis relacionada, como neurofibromatosis (NF) o síndrome de McCune-Albright. Las CALM son planas, de color ocre uniforme y de tamaño que puede variar entre 0.5 y 12 cm. Alrededor del 80 a 90% de los pacientes adultos con *NF de tipo I* presentará seis o más CALM de diámetro ≥ 1.5 cm. En la sección sobre neurofibromas, se comentan otras alteraciones (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”). En comparación con la NF, las CALM de los pacientes con *síndrome de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica con pubertad precoz en mujeres, debida a mosaicismos para una mutación activadora en el gen de una proteína G [$G_s\alpha$]) suelen ser más grandes, de contornos más irregulares y tienden a no afectar la línea media.

En la incontinencia pigmentaria, la disqueratosis congénita y la pigmentación por bleomicina, las zonas de hiperpigmentación circunscrita tienen una configuración arremolinada en la primera, reticulada en la segunda y flagelada en la tercera. En la *disqueratosis congénita*, se observa hiperpigmentación reticular atrófica en el cuello, los muslos y el tronco, acompañada de distrofia ungueal, pancitopenia y leucoplasia de las mucosas bucal y anal. Esta última se transforma con frecuencia en un carcinoma

CUADRO 72-11 Causas de hiperpigmentación

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Circunscritos
 1. Alteración de la epidermis
 - a. Queratosis seborreica
 - b. Queratosis actínica pigmentada
 2. Proliferación de melanocitos
 - a. Lentigo
 - b. Nevo melanocítico (mola)
 - c. Melanoma
 3. Mayor producción de pigmento
 - a. Efélides (pecas)
 - b. Mancha "café con leche"
 - c. Hiperpigmentación posinflamatoria
 - B. Circunscritos y difusos
 1. Fármacos (p. ej., minociclina, hidroxycloquina, bleomicina)
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Circunscritas
 1. Alteración epidérmica
 - a. Queratosis seborreica (signo de Leser-Trélat)
 - b. Acantosis nigricans (trastornos endocrinos, paraneoplásicos)
 2. Proliferación de melanocitos
 - a. Lentigos (síndromes de Peutz-Jeghers y síndrome LEOPARD; xeroderma pigmentosa)
 - b. Nevos (complejo de Carney [síndromes LAMB y NAME])^a
 3. Mayor producción de pigmento
 - a. Manchas "café con leche" (neurofibromatosis, síndrome de McCune-Albright^b)
 - b. Urticaria pigmentosa^c
 4. Pigmentación de la dermis
 - a. *Incontinentia pigmenti* (etapa III)
 - b. Disqueratosis congénita
 - B. Difusa
 1. Endocrinopatías
 - a. Enfermedad de Addison
 - b. Síndrome de Nelson
 - c. Síndrome de ACTH ectópica
 - d. Hipertiroidismo
 2. Metabólicas
 - a. Porfiria cutánea tardía
 - b. Hemocromatosis
 - c. Deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico
 - d. Pelagra
 - e. Malabsorción, enfermedad de Whipple
 3. Melanosis consecutiva a melanoma metastásico
 4. Mecanismos autoinmunitarios
 - a. Cirrosis biliar
 - b. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
 - c. Síndrome POEMS
 - d. Síndrome de eosinofilia-mialgia^d
 5. Fármacos y metales (p. ej. arsénico)

^a También lentigos. ^b Displasia fibrosa poliostótica. ^c Véase también "Lesiones cutáneas papulonodulares". ^d Finales de la década de 1980.

Abreviaturas: LAMB, lentigos, mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos y nevos azules (*blue nevi*); LEOPARD, lentigos, anomalías del ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar y estenosis valvular subaórtica, genitales anormales, retraso del crecimiento e hipoacusia (*deafness*) (neurosensitiva); NAME, nevus, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efélides (pecas); POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatías; proteína M y cambios cutáneos (*skin*).

espinocelular. Además de la pigmentación flagelada (estrías lineales) en el tronco, los pacientes tratados con bleomicina presentan a menudo hiperpigmentación en los codos, las rodillas y las articulaciones pequeñas de las manos.

La hiperpigmentación circunscrita surge como efecto secundario de otros *fármacos sistémicos*, incluidos los que generan reacciones farmacológicas fijas (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*], sulfonamidas, barbitúricos y tetraciclinas) y los que pueden hacer complejos con melanina (antipalúdicos) o hierro (minociclina). Los exantemas fijos por fármacos recurren en la misma localización como zonas circulares de eritema que pueden transformarse en ampollas, para luego curar, dejando manchas de color marrón. El exantema suele aparecer a las pocas horas de la administración del fármaco causal y suele ubicarse en genitales, extremidades y región peribucal. La cloroquina y la hidroxycloquina producen una coloración gris-marrón o azul-negra de las regiones pretibiales, paladar duro y cara, en tanto que la administración prolongada de minociclina origina manchas azuladas en extremidades inferiores y zonas de inflamación. Los estrógenos de los anticonceptivos orales pueden originar cloasma (manchas marrones simétricas en la cara, en particular en las mejillas, el labio superior, el mentón y la frente). Se observan alteraciones similares en el embarazo y en pacientes que reciben difenilhidantoinato.

En las modalidades difusas de hiperpigmentación, el oscurecimiento de la piel puede ser de igual intensidad en todo el cuerpo o acentuarse en las zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa se pueden dividir en cuatro grupos: endocrinas, metabólicas, autoinmunitarias y por fármacos. Las endocrinopatías que suelen producir hiperpigmentación son: *enfermedad de Addison*, *síndrome de Nelson* y *síndrome de la hormona adrenocorticotrópica* (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) *ectópica*. En estas entidades patológicas, el aumento de pigmentación es difuso pero se acentúa en los pliegues palmares, en zonas de roce, las cicatrices y la mucosa bucal. La excesiva producción de hormonas hipofisarias, hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH, *melanocyte-stimulating hormone-alpha*) y ACTH, puede ocasionar mayor actividad de los melanocitos. Estos péptidos son productos del gen de la proopiomelanocortina y, por tanto, muestran homología; por ejemplo, el α -MSH y la ACTH comparten 13 aminoácidos. Una minoría de los pacientes con enfermedad de Cushing o hipertiroidismo presenta hiperpigmentación generalizada.

Las causas metabólicas de hiperpigmentación son: *porfiria cutánea tardía* (PCT, *porphyria cutanea tarda*), la *hemocromatosis*, el *déficit de vitamina B₁₂*, el *déficit de ácido fólico*, la *pelagra*, la *malabsorción* y la *enfermedad de Whipple*. En los pacientes con PCT (véase más adelante "Vesículas y ampollas"), el oscurecimiento de la piel se observa en las zonas expuestas al sol y es una manifestación de las propiedades fotorreactivas de las porfirinas. El aumento de la concentración de hierro en la piel de los individuos con hemocromatosis estimula la producción del pigmento melanina y origina el clásico color bronceado. Los pacientes con pelagra muestran una coloración marrón de la piel, ante todo en las zonas expuestas al sol, a causa del déficit de ácido nicotínico (niacina). En las zonas con aumento de pigmentación, se produce una descamación fina parecida al esmalte. Estas alteraciones se observan también en los sujetos con déficit de vitamina B₆, tumores carcinoides funcionantes (aumento del consumo de niacina) que toman isoniazida. Cerca del 50% de los pacientes con la enfermedad de Whipple presenta una hiperpigmentación generalizada acompañada de diarrea, pérdida de peso, artritis y adenopatías. En los pacientes con *melanosis consecutiva a melanoma metastásico*, se observa una coloración entre azul pizarrosa y marrón grisácea. El color refleja el depósito diseminado de melanina en la dermis a consecuencia de la concentración alta de precursores de melanina circulantes.

De las enfermedades autoinmunitarias que generan hiperpigmentación difusa, las más frecuentes son la *cirrosis biliar* y la *esclerosis sistémica* que, en ocasiones, se pueden observar en el mismo paciente. La piel es de color marrón oscuro, ante todo en las zonas expuestas al sol. En la cirrosis biliar, la hiperpigmentación se acompaña de prurito, ictericia y xantomas, mientras que en la esclerosis sistémica, se acompaña de esclerosis de las extremidades, la cara y, con menos frecuencia, el tronco. Otros datos para el diagnóstico de esclerosis sistémica son la presencia de telangiectasias, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud y úlceras distales (véase antes "Telangiectasias"). El diagnóstico diferencial de la esclerosis cutánea con hiperpigmentación debe hacerse con el síndrome POEMS (*polineuropatía; organomegalia* [hígado, bazo, ganglios linfáticos], *endocrinopatías* [impotencia, ginecomastia], *proteína M* y alteraciones cutáneas [*skin changes*]). Las alteraciones de la piel consisten en hiperpigmentación, engrosa-

miento cutáneo, hipertrichosis, angiomas, dedos hipocráticos y lipoatrofia facial.

La hiperpigmentación difusa debida a fármacos o metales puede ser consecuencia de alguno de los siguientes mecanismos: inducción de la formación de pigmento de melanina, formación de complejos del fármaco o sus metabolitos con la melanina, y depósitos del fármaco en la dermis. El busulfano, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el arsénico inorgánico estimulan la producción de pigmento. En pacientes tratados con minociclina, se observan complejos de melanina o hemosiderina con el fármaco o sus metabolitos, y un tono azul grisáceo difuso, de aspecto sucio, en las zonas expuestas al sol, además de pigmentación de mucosas, dientes, uñas, huesos y tiroides. La administración de amiodarona puede generar tanto un exantema fototóxico (quemadura solar excesiva) como una coloración marrón o azul grisácea en la piel expuesta al sol. La biopsia de esta última muestra gránulos de color marrón amarillento en los macrófagos dérmicos, que manifiestan acumulaciones intralisosómicas de lípidos, amiodarona y sus metabolitos. Se encuentran depósitos cutáneos reales de fármacos o metales en el caso de la plata (argiria), en que la piel adopta un color azul grisáceo; del oro (crisisis), en que la piel adquiere un tono entre marrón y azul grisáceo y de la clofazimina, donde la piel aparece de color rojizo marrón. La pigmentación se acentúa en las zonas expuestas al sol y se observan alteraciones del color de los ojos con el oro (esclerótica) y la clofazimina (conjuntiva).

VESÍCULAS

(Cuadro 72-12) Según su tamaño, las ampollas cutáneas se denominan *vesículas* (<1 cm) o *ampollas* propiamente dichas (>1 cm). Los trastornos ampollosos primarios son *pénfigo vulgar*, *pénfigo foliáceo*, *pénfigo paraneoplásico*, *penfigoide ampoloso*, *penfigoide gestacional*, *penfigoide cicatricial*, *epidermolisis ampollosa adquirida*, *enfermedad lineal por IgA* y *dermatitis herpetiforme* (cap. 73).

También se observan vesículas y ampollas en la *dermatitis por contacto*, tanto en las modalidades alérgicas como en las irritativas (cap. 71). Cuando las lesiones vesiculosas tienen una disposición lineal, debe sospecharse una causa exógena o herpes zóster. La enfermedad ampollar que es consecuencia de ingestión de fármacos puede asumir varias formas, como exantemas fototóxicos, ampollas aisladas, síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) (cap. 74). En términos clínicos, los exantemas fototóxicos son similares a una quemadura solar excesiva, con eritema difuso y ampollas en las zonas expuestas al sol. Los fármacos relacionados con mayor frecuencia con este trastorno son la doxiciclina, las quinolonas, las tiazidas, los NSAID, el voriconazol y los psoralenos. La aparición de un exantema fototóxico depende tanto de la dosis del fármaco como de la radiación ultravioleta (UV, *ultraviolet*) tipo A.

La *necrólisis epidérmica tóxica* (TEN) se caracteriza por ampollas que aparecen sobre extensas zonas de eritema y que a la larga se rompen, lo cual da lugar a extensas zonas de piel desnuda. La morbilidad concurrente (p. ej., septicemia) y la mortalidad son relativamente altas y están en función de la extensión de la necrosis epidérmica. Además, estos pacientes pueden mostrar también afectación de mucosas y del aparato digestivo. Los fármacos son la principal causa de TEN y los más frecuentes son anti-convulsivos aromáticos (difenilhidantoinato, barbitúricos, carbamazepina), sulfamidas, aminopenicilinas, alopurinol y NSAID. La enfermedad injerto contra hospedador aguda grave (grado 4), la LABD inducida por vancomicina y el síndrome agudo de panepidermolisis apoptótica (ASAP, *apoptotic panepidermolysis*) en pacientes con lupus también puede simular TEN.

En el *eritema multiforme* (EM), las lesiones primarias son unas máculas rosa-rojizas y pápulas edematosas, cuyos centros pueden volverse vesiculares. A diferencia del exantema morbiliforme, la clave para el diagnóstico de EM, y en particular de SJS, es la aparición de un color violeta "oscuro" en el centro de las lesiones. Las lesiones en escarapela también son características de EM y son resultado de centros y bordes activos combinados con extensión centrífuga. Sin embargo, no es necesario que haya lesiones en escarapela para hacer el diagnóstico de EM.

El EM se ha subdividido en dos grandes grupos: 1) EM menor por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) y 2) EM mayor por HSV, *Mycoplasma pneumoniae* o, en raras ocasiones, fármacos. En este último se afectan con mayor frecuencia las mucosas (bucales, nasales, oculares y genitales). Entre las características de EM mayor y SJS están las costras hemorrágicas de los labios y también en el pénfigo por herpes simple, vulgar y paraneoplásico. Antes del exantema o de manera simultánea pueden surgir fiebre, malestar general, mialgias, faringitis y tos. Las lesiones de EM

CUADRO 72-12 Causas de vesículas y ampollas

- I. Enfermedades cutáneas primarias
 - A. Enfermedades ampollosas primarias (autoinmunitarias)
 1. Pénfigo, foliáceo y vulgar^a
 2. Penfigoide ampoloso^b
 3. Penfigoide gestacional^b
 4. Penfigoide cicatricial^b
 5. Dermatitis herpetiforme^{bc}
 6. Enfermedad lineal por IgA^b
 7. Epidermolisis ampollosa adquirida^{bd}
 - B. Enfermedades ampollares secundarias
 1. Dermatitis por contacto^{ab}
 2. Eritema multiforme^e
 3. Síndrome de Stevens-Johnson^e
 4. Necrólisis epidérmica tóxica^e
 - C. Infecciones
 1. Por virus de varicela y zóster^{af}
 2. Por virus de herpes simple^{af}
 3. Por enterovirus, como la enfermedad mano-pie y boca
 4. Dermatitis exfoliativa estafilocócica^{ag}
 5. Impétigo ampollar^a
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Autoinmunitarias
 1. Pénfigo paraneoplásico^a
 - B. Infecciones
 1. Émbolos cutáneos^b
 - C. Metabólicos
 1. Ampollas de origen diabético^{ab}
 2. Porfiria cutánea tardía^b
 3. Porfiria mixta (variegata)^b
 4. Pseudoporfiria^b
 5. Dermatitis ampollosa de la hemodiálisis^b
 - D. Isquemia
 1. Ampollas de paciente comatoso

^a Intraepidérmica. ^b Subepidérmica. ^c Surge en casos de enteropatía por gluten. ^d Surge en casos de enfermedad intestinal inflamatoria. ^e La degeneración celular dentro de la capa basal de la epidermis puede dar la impresión de que la división es subepidérmica. ^f También es sistémica. ^g En adultos, coexiste con insuficiencia renal y estados de inmunodeficiencia.

muestran involución en un plazo de dos a cuatro semanas, pero pueden reaparecer, en particular cuando son causadas por el HSV. Además de este virus (las lesiones por él aparecen en siete a 12 días después del exantema viral), el EM puede manifestarse después de la aplicación de vacunas, radioterapia y exposición a toxinas ambientales, incluida la oleoresina de la hiedra venenosa.

Por lo general, la inducción de DJD se debe a fármacos, en particular sulfonamidas, difenilhidantoinato, barbitúricos, lamotrigina, aminopenicilinas, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (p. ej., nevirapina) y carbamazepina. Entre las características de tal síndrome están la presencia abundante de manchas oscuras y notable afectación de las mucosas; las lesiones de la piel pueden presentar desprendimiento epidérmico; de ser así, por definición, se limita a <10% del área de superficie corporal (BSA, *body surface area*). La afectación más amplia permite elaborar el diagnóstico de coexistencia de SJS y TEN (10 a 30% del BSA) o TEN (>30% del BSA).

Además de los trastornos ampollares primarios y las reacciones de hipersensibilidad, las infecciones bacterianas y virales pueden ocasionar vesículas y ampollas. Los microorganismos infecciosos más comunes son HSV (cap. 216), virus de varicela-zóster (cap. 217) y *S. aureus* (cap. 172).

La *dermatitis exfoliativa estafilocócica* (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) y el *impétigo ampolloso* son dos trastornos ampollosos relacionados con las infecciones estafilocócicas (grupo II de fago). En la SSSS, las alteraciones iniciales consisten en enrojecimiento e hiperestesia de la zona centrofacial, el cuello, el tórax y las zonas intertriginosas. A continuación aparecen ampollas flácidas que se rompen pronto con desprendimiento y exfoliación de la epidermis superficial. Aparecen luego zonas costrosas, de forma característica alrededor de la boca con un patrón radial. La SSSS se distingue de la TEN por las siguientes características: pacientes de menor edad, formación de las ampollas en una zona más superficial, ausencia de lesiones bucales, evolución más breve, menor morbilidad y mortalidad y relación con la toxina exfoliativa estafilocócica (“exfoliatina”), no con fármacos. Puede establecerse un diagnóstico diferencial rápido entre SSSS y TEN mediante un corte por congelación del techo de una ampolla o una citología exfoliativa de su contenido. En la SSSS, la infección estafilocócica suele ser extracutánea (conjuntivitis, rinorrea, otitis media, faringitis, amigdalitis) y las lesiones son estériles, mientras que en el impétigo ampolloso, las lesiones son el foco infeccioso. El impétigo está más circunscrito que la SSSS y suele presentar costras del color de la miel. En ocasiones, también se forman ampollas purulentas superficiales. *Émbolos cutáneos* por infecciones por gramnegativos pueden presentarse como ampollas aisladas, pero la base de la lesión es purpúrica o necrótica, y puede evolucionar a una úlcera (véase más adelante “Púrpura”).

Hay varias enfermedades metabólicas relacionadas con la formación de ampollas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal y porfiria. La hipoxia local consecutiva a la disminución del flujo sanguíneo cutáneo también puede producir ampollas, lo cual explica su presencia en los puntos de presión en los pacientes comatosos (ampollas del coma). En la *diabetes mellitus*, aparecen ampollas tensas con líquido viscoso transparente sobre una piel normal. Las lesiones pueden alcanzar un diámetro de 6 cm y se localizan en la parte distal de las extremidades. Hay varios tipos de porfiria, pero la modalidad más frecuente con alteraciones cutáneas es la *porfiria cutánea tardía* (PCT). En las zonas expuestas al sol (ante todo la cara y las manos), la piel es muy frágil, y los traumatismos producen erosiones y vesículas tensas. Dichas lesiones curan más tarde, con formación de cicatrices y quistes miliares; estas últimas lesiones son pápulas blancas o amarillas, firmes, de 1 a 2 mm, que representan quistes de inclusión epidermoides. Pueden encontrarse otras alteraciones, como hipertrichosis de la región malar lateral (varones) o de la cara (mujeres) y, en las zonas expuestas al sol, hiperpigmentación y placas escleróticas firmes. Una concentración alta de uroporfirinas en orina, debida a la disminución de la actividad de la uroporfirínogeno descarboxilasa, confirma el diagnóstico. La PCT puede exacerbarse con el alcohol, hemocromatosis y otras formas de sobrecarga de hierro, hidrocarburos clorados, infecciones por hepatitis C y VIH, y hepatomas.

El diagnóstico diferencial de PCT comprende: 1) la *porfiria variegata*; signos cutáneos de PCT más alteraciones sistémicas de porfiria aguda intermitente; la emisión fluorescente de porfirina plasmática a 626 nm es diagnóstica; 2) la *fotosensibilidad ampollosa por fármacos* (pseudoporfiria); los datos clínicos e histológicos son similares a los de la PCT, pero las porfirinas son normales; causada por naproxeno y otros NSAID, furosemida, tetraciclina y retinoides; 3) la *dermatitis ampollosa de la hemodiálisis* (el mismo aspecto que la PCT, pero con porfirinas casi siempre normales o a veces en el límite alto de la normalidad); los pacientes padecen insuficiencia renal crónica y están sometidos a hemodiálisis; 4) la PCT relacionada con los hepatomas, los carcinomas hepáticos y la hemodiálisis, y 5) la *epidermolisis ampollosa adquirida* (cap. 73).

EXANTEMAS

(Cuadro 72-13) Es característico el exantema generalizado agudo. Las dos presentaciones más frecuentes son manchas y pápulas eritematosas (morbiliforme) y eritema confluyente que desaparece con la presión (escarlatiniforme). Los *exantemas morbiliformes* suelen deberse a fármacos o a infecciones virales. Por ejemplo, hasta 5% de los pacientes tratados con penicilina, sulfonamidas, difenilhidantoinato o nevirapina presenta un exantema maculopapuloso. Entre los signos concurrentes puede haber prurito, fiebre, eosinofilia y linfadenopatías transitorias. Se observan lesiones maculopapulosas similares en los exantemas virales clásicos de la infancia, como: 1) el *sarampión*: pródromo de coriza, tos y conjuntivitis, seguido de la aparición de manchas de Koplik en la mucosa bucal; el exantema comienza detrás de las orejas, en la línea de implantación del cabello y en la frente y se extiende hacia abajo por el cuerpo, y a menudo se hace confluyente; 2) la *rubeola*: comienza en frente y cara, se extiende hacia abajo

CUADRO 72-13 Causas de exantemas

- I. Morbiliforme
 - A. Por fármacos
 - B. Virales
 1. Sarampión
 2. Rubeola
 3. Eritema infeccioso (eritema de mejillas, reticulado en las extremidades)
 4. Infecciones por virus de Epstein-Barr, echovirus, coxsackievirus, CMV, adenovirus, HHV-6/HHV-7,^a virus del dengue y virus del Nilo occidental
 5. Exantema por seroconversión de VIH (más ulceraciones mucosas)
- C. Bacterianas
 1. Fiebre tifoidea
 2. Sífilis secundaria temprana
 3. Rickettsiosis temprana
 4. Meningococemia temprana
 5. Ehrlichiosis
- D. Enfermedad aguda de injerto contra hospedador
- E. Enfermedad de Kawasaki
- II. Escarlatiniforme
 - A. Escarlatina
 - B. Síndrome de choque tóxico
 - C. Enfermedad de Kawasaki
 - D. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada incipiente

^a Infección primaria en lactantes y reactivación en caso de inmunodepresión.

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; HHV, virus del herpes humano; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

por el cuerpo, se cura siguiendo el mismo orden y se acompaña de adenopatías retroauriculares y suboccipitales, y 3) el *eritema infeccioso* (quinta enfermedad): eritema de las mejillas seguido de un eritema de patrón reticular en las extremidades; se debe a una infección por parvovirus B19 y, en los adultos, se observa artritis concurrente.

En adultos no vacunados se encuentra tanto sarampión como rubeola, en tanto que en los adultos inmunizados con vacuna antisarampionosa de virus muertos seguida al cabo de un tiempo por vacuna de virus vivos, se observa una forma atípica de sarampión. A diferencia del sarampión clásico, el exantema del sarampión atípico comienza en palmas de las manos, plantas de los pies, muñecas y tobillos, y las lesiones pueden llegar a ser purpúricas. El paciente con sarampión atípico puede tener afectación pulmonar y bastante gravedad. También se encuentran exantemas rubeoliformes y roseoliformes en infecciones por *virus de Epstein-Barr* (5 a 15% de los pacientes), *echovirus*, *coxsackievirus*, *citomegalovirus*, *adenovirus*, *del dengue* y *del Nilo occidental*. El diagnóstico puede hacerse con la detección de anticuerpos IgM específicos o los incrementos de cuatro veces en los anticuerpos IgG, pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se usa cada vez más en lugar de las pruebas serológicas. En ocasiones, una erupción maculopapular es reflejo de una infección viral subyacente. Por ejemplo, ~95% de los pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina desarrolla exantema.

Hay que notar que en la etapa temprana de las infecciones con *Rickettsia* y meningococo, antes del desarrollo de petequias y púrpura, las lesiones pueden ser máculas eritematosas y pápulas. Esto también ocurre en la varicela, antes que se formen las vesículas. Las erupciones maculopapulares se observan en la *infección por VIH*, *sífilis secundaria temprana*, *fiebre tifoidea* y *enfermedad aguda de injerto contra hospedador*. En esta última, las lesiones a menudo comienzan en el dorso de las manos y antebrazos; las manchas rosadas de la fiebre tifoidea afectan sobre todo la cara anterior del tronco.

La erupción *escarlatiniforme* prototípica se observa en la *fiebre escarlatina* y se debe a una toxina eritrógena producida por bacteriófagos que contienen estreptococos hemolíticos β del grupo A, por lo general en presencia de faringitis. Este exantema se caracteriza por eritema difuso, que comienza en el cuello y parte superior del tronco, con puntos rojos perifó-

liculares. Otros signos son la lengua de color blanco en frambuesa (cubierta blanca con papilas rojas), seguida de una lengua de color rojo en frambuesa (lengua roja con papilas rojas), petequias palatinas, enrojecimiento facial con palidez peribucal, petequias lineales en las fosas antecubitales y descamación de la piel afectada, palmas de las manos y plantas de los pies cinco a 20 días después del comienzo del exantema. Se observa una descamación similar de palmas de las manos y plantas de los pies en el síndrome del choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*), la enfermedad de Kawasaki y después de trastornos febriles graves. Algunas cepas de estafilococos generan también una eritrotoxina que causa las mismas alteraciones clínicas que la escarlatina estreptocócica, excepto que no aumentan los títulos de antiestreptolisina O ni los de DNasa B.

En el *síndrome de choque tóxico* (TSS), las infecciones estafilocócicas (grupo I de los fagos) producen una exotoxina (la TSST-1) que causa la fiebre y el exantema, así como enterotoxinas. Al principio, la mayor parte de los casos se publicó en mujeres que utilizaban tampones durante la menstruación. Sin embargo, la infección de otros sitios, como heridas y vaginitis, puede originar también el síndrome. El diagnóstico de TSS se basa en criterios clínicos (cap. 172) y tres de ellos incluyen sitios mucocutáneos (eritema difuso de la piel, descamación de palmas de las manos y plantas de los pies una a dos semanas después de haber comenzado la enfermedad, así como afectación de mucosas). Esta última afección se caracteriza por hiperemia de vagina, bucofaringe y conjuntivas. Se han descrito signos sistémicos semejantes en el *síndrome estreptocócico de choque tóxico* (cap. 173) y, aunque el exantema se observa con menor frecuencia que en el TSS por infección estafilocócica, la infección subyacente se localiza con frecuencia en los tejidos blandos (p. ej., celulitis).

Aunque el exantema cutáneo de la *enfermedad de Kawasaki* (cap. 385) es polimorfo, las dos variantes más frecuentes son morbiliforme y escarlatiniforme. Otros signos mucocutáneos comprenden hiperemia conjuntival bilateral, eritema y edema de manos y pies, seguidos de descamación, y eritema difuso de bucofaringe, lengua en fresa o frambuesa y labios secos con fisuras. El cuadro clínico se asemeja al del TSS y al de la escarlatina, pero entre los datos que orientan hacia la presencia de enfermedad de Kawasaki está la linfadenopatía cervical y la trombocitosis. El signo sistémico más grave que surge en esta enfermedad es el aneurisma coronario a causa de arteritis. También se observan erupciones escarlatiniformes en la fase temprana del SSSS (véase "Vesículas", antes), en adultos jóvenes con infección por *Arcanobacterium haemolyticum* y como reacciones farmacológicas.

URTICARIA

(Cuadro 72-14) La *urticaria* incluye lesiones transitorias compuestas de una pápula central rodeada de un halo eritematoso. Las lesiones individuales son redondas, ovales o con otras formas y suelen ser pruriginosas. La urticaria aguda y la crónica tienen causas alérgicas de muy diverso tipo y expresan la presencia de edema en la dermis. Las lesiones urticarianas a

veces surgen en individuos con mastocitosis (urticaria pigmentada), hipertiroidismo y artritis juvenil idiopática de comienzo sistémico (enfermedad de Still). En las dos modalidades de esta última (juvenil y del adulto), las lesiones coinciden con la mayor temperatura (aguja de fiebre), son transitorias y provienen de infiltrados de eosinófilos en la dermis.

Las *urticarias físicas* habituales corresponden a dermatografismo, urticaria solar, urticaria por frío y urticaria colinérgica. Los pacientes con *dermatografismo* muestran ronchas lineales después de presionar o arañar ligeramente la piel. Es un trastorno frecuente, que afecta a ~5% de la población. La *urticaria solar* ocurre de forma característica a los pocos minutos de la exposición al sol y es un signo cutáneo de una enfermedad sistémica, la protoporfiria eritropoyética. Además de la urticaria, estos pacientes presentan pequeñas cicatrices puntiformes en nariz y manos. La *urticaria por frío* es desencadenada por la exposición al mismo, por lo cual suele afectar zonas expuestas. En algunos casos, la enfermedad se acompaña de proteínas circulantes anormales, casi siempre crioglobulinas y, menos a menudo, criofibrinógenos y crioaglutininas. Otros síntomas sistémicos son sibilancias y síncope, por lo cual estos pacientes deben evitar la natación en agua fría. La urticaria por frío hereditaria con patrón autosómico dominante se acompaña de disfunción de la criopirina. La *urticaria colinérgica* es causada por calor, ejercicio o emoción y se caracteriza por pequeñas ronchas con eritemas grandes. En ocasiones, se acompaña de sibilancias.

Mientras que la urticaria es consecuencia de edema dérmico, el edema subcutáneo produce el cuadro clínico de *angioedema*. Las zonas afectadas son párpados, labios, lengua, laringe y aparato digestivo, así como el tejido subcutáneo. El angioedema aparece solo o en combinación con urticaria, como la vasculitis urticariana o las urticarias físicas. Hay formas adquiridas y hereditarias (autosómicas dominantes) de angioedema (cap. 376); en estas últimas, es inusual la aparición de urticaria, si es que alguna vez se observa.

La *vasculitis urticariana* es una enfermedad por inmunocomplejos que se puede confundir con la urticaria simple. A diferencia de ésta, las lesiones individuales tienden a durar >24 h y, en general, aparecen petequias centrales que se pueden observar incluso después de curada la fase de urticaria. El paciente puede quejarse también de sensación de escozor más que de prurito. En la biopsia, se observa una vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos sanguíneos dérmicos. Si bien muchos casos de vasculitis urticariana son idiopáticos, otros pueden ser reflejo de una enfermedad sistémica subyacente, como lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren o el déficit hereditario de complemento. Existe un espectro de vasculitis urticariana que va desde la afectación exclusivamente cutánea hasta la multisistémica. Los signos y los síntomas sistémicos más frecuentes son artralgias, artritis, nefritis y dolor tipo cólico, siendo menos frecuentes el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hay hipocomplementemia en 33 o 66% de los pacientes, incluso en los casos idiopáticos. Se puede ver también vasculitis urticariana en la infección por *hepatitis B* y *C*, la *enfermedad del suero* y los *trastornos similares a la enfermedad del suero* (p. ej., originada por cefaclor y minociclina).

LESIONES CUTÁNEAS PAPULONODULARES

(Cuadro 72-15) En las *enfermedades papulonodulares*, las lesiones están elevadas sobre la superficie de la piel y pueden confluir hasta formar placas. La localización, la consistencia y el color de las lesiones son los datos fundamentales para su diagnóstico. Esta sección está organizada con base en el color.

LESIONES BLANCAS

En la *calcinosis cutánea* hay pápulas firmes, de color blanco a blanco amarillento, con superficie irregular. Cuando se expulsa su contenido, se observa un material blanco cretáceo. La *calcificación distrófica* se observa en zonas de inflamación o lesión cutánea previas. Aparece sobre las cicatrices del acné, así como en la porción distal de las extremidades de los pacientes con esclerosis sistémica y en el tejido celular subcutáneo y los planos faciales intermusculares en la dermatomiositis (DM). Estas últimas son más extensas y se observan con mayor frecuencia en niños. Una elevación del producto calcio-fósforo, como en el hiperparatiroidismo secundario, puede generar nódulos de *calcinosis cutánea metastásica*, que suelen ser subcutáneos y periarticulares. Dicha modalidad a menudo se acompaña de calcificación de las arterias musculares, con la consiguiente necrosis isquémica (calcifilaxis). El *osteoma cutáneo*, en forma de pequeñas pápulas, ocurre casi siempre en la cara de personas con antecedente de acné vulgar,

CUADRO 72-14 Causas de urticaria y angioedema

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Urticaria aguda y crónica^a
 - B. Urticaria física
 1. Dermatografismo
 2. Urticaria solar^b
 3. Urticaria por frío^b
 4. Urticaria colinérgica^b
 - C. Angioedema (hereditario y adquirido)^{b,c}
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Vasculitis urticariana
 - B. Infección por hepatitis B o C
 - C. Enfermedad del suero
 - D. Angioedema (hereditario y adquirido)

^a Una pequeña minoría desarrolla anafilaxia. ^b También sistémico. ^c El angioedema adquirido puede ser idiopático, relacionado con un trastorno linfoproliferativo o secundario a un fármaco, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

CUADRO 72-15 Lesiones papulonodulares según los grupos de color

- I. Blancas
 - A. Calcinosis cutánea
 - B. Osteoma cutáneo (también del color de la piel o azulado)
- II. Del color de la piel
 - A. Nódulos reumatoides
 - B. Neurofibromas (enfermedad de Von Recklinghausen)
 - C. Angiofibromas (esclerosis tuberosa, síndrome de MEN tipo 1)
 - D. Neuromas (síndrome de MEN tipo 2b)
 - E. Tumores de anexos
 - 1. Carcinomas de células basales (síndrome de carcinoma nevoide de células basales)
 - 2. Tricolemomas (enfermedad de Cowden)
 - F. Osteomas (en el cráneo y mandíbula en el síndrome de Gardner)
 - G. Trastornos cutáneos primarios
 - 1. Quistes de inclusión epidérmicos^a
 - 2. Lipomas
- III. Rosas o translúcidas^b
 - A. Amiloidosis sistémica primaria
 - B. Mucinosis papulosa/escleromixedema
 - C. Reticulohistiocitosis multicéntrica
- IV. Amarillas
 - A. Xantomas
 - B. Tofos
 - C. Necrobiosis lipoídica
 - D. Pseudoxantoma elástico
 - E. Adenomas sebáceos (síndrome de Muir-Torre)
- V. Rojas^b
 - A. Pápulas
 - 1. Angioqueratomas (enfermedad de Fabry)
 - 2. Angiomatosis bacilar (de manera predominante en casos de sida)
 - B. Pápulas y placas
 - 1. Lupus cutáneo
 - 2. Linfoma cutáneo
- 3. Leucemia cutánea
- 4. Síndrome de Sweet
- C. Nódulos
 - 1. Paniculitis
 - 2. Vasculitis de vasos medianos (p. ej., poliarteritis cutánea nudosa)
- D. Trastornos cutáneos primarios
 - 1. Picaduras de artrópodos
 - 2. Hemangiomas en fresa
 - 3. Infecciones, como celulitis estreptocócica, esporotricosis
 - 4. Exantema polimorfo solar
 - 5. Linfocitoma cutáneo (pseudolinfoma)
- VI. Pardas-rojizas^b
 - A. Sarcoidosis
 - B. Urticaria pigmentosa
 - C. Eritema elevado persistente (*diutinum*) (vasculitis leucocitoplástica crónica)
 - D. Lupus vulgar
- VII. Azulosas^b
 - A. Malformaciones venosas (síndrome de hemangioma cavernoso azul)
 - B. Trastornos cutáneos primarios
 - 1. Lago venoso
 - 2. Nevo azul
- VIII. Violáceas
 - A. Lupus pernio (sarcoidosis)
 - B. Linfoma cutáneo
 - C. Lupus cutáneo
- IX. Moradas (púrpuras)
 - A. Sarcoma de Kaposi
 - B. Angiosarcoma
 - C. Púrpura palpable (cuadro 72-16)
- X. Pardas-negruzcas^c
- XI. De cualquier color
 - A. Metástasis

^a Si es múltiple con inicio en la infancia, considerar síndrome de Gardner. ^b Puede ser más oscuro en personas de piel más pigmentada. ^c Véase también "Hiperpigmentación".

Abreviatura: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

en tanto que las lesiones en placa aparecen en síndromes genéticos poco frecuentes (**cap. 82**).

LESIONES DEL COLOR DE LA PIEL

Hay varios tipos de lesiones que tienen el color de la piel normal, como quistes de inclusión epidérmicos, lipomas, nódulos reumatoides, neurofibromas, angiofibromas, neuromas y tumores anexiales, como los tricolemomas. Tanto los *quistes de inclusión epidérmica* como los *lipomas* son nódulos subcutáneos móviles muy frecuentes; los primeros son elásticos y compresibles y al corte dejan salir un material similar al queso (sebo y queratina). Los lipomas son firmes y algo lobulados a la palpación. Cuando aparecen muchos quistes de inclusión epidérmica faciales en la infancia o existen antecedentes familiares de estas lesiones, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de Gardner, como osteomas y tumores desmoides. Los *nódulos reumatoides* son nódulos firmes de 0.5 a 4 cm, que suelen localizarse alrededor de los puntos de presión, en especial en los codos. Se observan en ~20% de los pacientes con artritis reumatoide y en 6% de los sujetos con enfermedad de Still. Las biopsias de los nódulos muestran granulomas "en empalizada". En la fiebre reumática, se observan lesiones similares, aunque más pequeñas y de menor duración.

Los *neurofibromas* (tumores benignos de células de Schwann) son pápulas o nódulos blandos que muestran el signo del "ojal", es decir, se invaginan en la piel con la presión de modo similar a las hernias. Se observan lesiones solitarias en sujetos normales, pero los neurofibromas múltiples, por lo general en combinación con seis o más manchas "café con leche" (CALM) >1.5 cm (véase antes "Hiperpigmentación"), pecas axilares y

múltiples nódulos de Lisch, se observan en la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo I; **cap. 118**). En algunos pacientes, los neurofibromas son circunscritos y unilaterales debido a mosaicismo somático.

Los *angiofibromas* son pápulas de consistencia firme de color rosa o del propio tono de la piel, que miden 3 mm a varios centímetros de diámetro. Cuando hay múltiples lesiones en la porción central de las mejillas (adenoma sebáceo), la persona tiene esclerosis tuberosa o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 1. La primera es un trastorno autosómico causado por mutaciones de dos genes diferentes y los signos que lo constituyen se exponen en la sección de manchas en forma de hoja de fresno y en el **capítulo 118**.

Los *neuromas* (proliferación benigna de fibras nerviosas) son también pápulas firmes del color de la piel normal. Se encuentran con mayor frecuencia en los bordes de amputaciones y como dedos supernumerarios rudimentarios. Sin embargo, cuando hay múltiples neuromas en párpados, labios, porción distal de la lengua y mucosa bucal, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de MEN tipo 2b. Otras alteraciones son: hábito marfanoide, labios protuberantes, ganglioneuromas intestinales y carcinoma medular de tiroides (>75% de los pacientes; **cap. 408**).

Los *tumores anexiales* provienen de células pluripotenciales de la epidermis que pueden diferenciarse hacia pelo, glándulas sebáceas, apocrinas o ecrinas, o permanecer indiferenciadas. Los *carcinomas de células basales* (BCC, *basal cell carcinomas*) son ejemplos de tumores anexiales con pocos o ningún signo de diferenciación. En términos clínicos, son pápulas translúcidas con bordes elevados y redondeados, telangiectasias y erosión central. Los BCC suelen aparecer en la piel de cabeza, cuello y parte superior

del tronco dañada por el sol. Cuando un paciente presenta múltiples BCC, ante todo antes de los 30 años de edad, hay que valorar la posibilidad de síndrome del nevo basocelular. Se hereda como rasgo autosómico dominante y se acompaña de quistes de mandíbula, depresiones palmares y plantares, abombamiento frontal, meduloblastomas y calcificación de la hoz del cerebro y del diafragma de la silla turca. Los *tricolemomas* son también tumores anaxiales del color de la piel normal, pero que se diferencian hacia folículos pilosos y pueden tener un aspecto verrugoso. La presencia de tricolemomas múltiples en cara y mucosa bucal apunta al diagnóstico de enfermedad de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples), debido a mutaciones del gen *PTEN*. La afectación de órganos internos (en orden decreciente de frecuencia) se manifiesta por mastopatía fibroquística y carcinoma de mama, adenomas, así como carcinomas de tiroides y poliposis de la parte baja del tubo digestivo. También se observan queratosis de palmas de las manos, plantas de los pies y dorso de las manos.

LESIONES ROSADAS

Las lesiones cutáneas relacionadas con la *amiloidosis* sistémica primaria son de color rosado y translúcidas. Suelen localizarse en la cara, ante todo en las regiones periorbitaria y peribucal, así como en las zonas de flexión. En la biopsia, se encuentran depósitos homogéneos de amiloide en la dermis y en las paredes de los vasos sanguíneos; estos últimos dan lugar a mayor fragilidad vascular. Como consecuencia, aparecen petequias y púrpuras en la piel de aspecto normal, así como en la piel lesionada, después de pequeños traumatismos, de ahí el término *púrpura del pellizco*. También se observan depósitos de amiloide en el músculo estriado de la lengua, lo cual origina macroglosia.

Si bien sólo hay lesiones mucocutáneas específicas en ~30% de los pacientes con amiloidosis sistémica primaria (AL), el diagnóstico puede hacerse mediante el examen histológico de la grasa subcutánea abdominal, junto con una prueba de cadena ligera libre sérica. Con tinciones especiales, se observan depósitos alrededor de los vasos sanguíneos o de los adipocitos en 40 a 50% de los casos. Asimismo, hay tres modalidades de amiloidosis circunscritas a la piel que no se deben confundir con lesiones cutáneas de amiloidosis sistémica. Éstas son la amiloidosis maculosa (parte superior de la espalda), la amiloidosis liquenoide (por lo común extremidades inferiores) y la amiloidosis nodular. En las amiloidosis maculosa y liquenoide, los depósitos son de queratina epidérmica alterada. En fecha reciente, estos dos tipos de amiloidosis se han relacionado con el síndrome de MEN tipo 2a.

Los pacientes con *reticulohistiocitosis multicéntrica* también presentan pápulas y nódulos de color rosado en cara y mucosas, así como en las superficies de extensión de manos y antebrazos. Padecen una poliartrosis que puede parecerse clínicamente a la artritis reumatoide. En el análisis histológico, las pápulas tienen células gigantes características que no se observan en las muestras de biopsia de los nódulos reumatoides. En los pacientes con *mucinosi papulosa*, se observan pápulas rosadas o del color de la piel normal, de consistencia firme y de 2 a 5 mm de diámetro, a menudo en disposición lineal. Esta enfermedad se denomina también *liquen mixedematoso generalizado* o *escleromixedema*. Este último nombre procede de la induración leñosa de la cara y las extremidades que puede acompañar al exantema papular. En las muestras de biopsia de las pápulas se observa depósito localizado de mucina, y la electroforesis de proteínas plasmáticas más electroforesis por inmunofijación demuestra una espiga monoclonal de IgG, casi siempre con una cadena ligera λ .

LESIONES AMARILLAS

Varios trastornos sistémicos se caracterizan por pápulas o placas cutáneas de color amarillo: hiperlipidemia (xantomas), gota (tofós), diabetes (necrobiosis lipóidica), pseudoxantoma elástico y síndrome de Muir-Torre (tumores sebáceos). Los xantomas eruptivos son la forma más frecuente de *xantomas* y se relacionan con hipertrigliceridemia (sobre todo hiperlipoproteínemia tipos I, IV y V). Los grupos de pápulas amarillas y halos eritematosos se observan sobre todo en las superficies extensoras de las extremidades y nalgas, e involucionan de manera espontánea cuando descienden los triglicéridos séricos. Los tipos II y III producen uno o más de los siguientes tipos de xantoma: xantelasma, xantomas tendinosos y xantomas planos. El xantelasma se encuentra en los párpados, en tanto que los xantomas tendinosos se encuentran a menudo en el tendón de Aquiles y los tendones extensores de los dedos; los xantomas planos predominan en los pliegues palmares, cuello, parte superior del tronco y pliegues de flexión. A menudo, los xantomas tuberosos se relacionan con hipertrigliceridemia,

pero también se observan en pacientes con hipercolesterolemia y se localizan casi siempre sobre las grandes articulaciones o en las manos. La biopsia de los xantomas muestra acumulaciones de macrófagos llenos de lípidos (células espumosas).

Pacientes con diversos trastornos, entre ellos la cirrosis biliar, pueden presentar una forma secundaria de hiperlipidemia acompañada de xantomas tuberosos y planos. Sin embargo, los pacientes con mieloma presentan *xantomas planos normolipémicos*. Esta última forma de xantoma puede tener ≥ 12 cm de diámetro y casi siempre se localiza en la porción superior del tronco o la cara lateral del cuello. También es importante destacar que el contexto en que se encuentran con mayor frecuencia los xantomas exantematosos es la diabetes mellitus no controlada. El signo menos específico de hiperlipidemia es el xantelasma, ya que por lo menos 50% de los pacientes con este dato presenta perfiles normales de lípidos.

En la *gota tofácea*, hay depósitos de urato monosódico en la piel alrededor de las articulaciones, en particular las de las manos y los pies. Otros sitios de formación de *tofós* son el hélix de la oreja y las bolsas olecraneana y prerrotuliana. Las lesiones son firmes, de color amarillo y en ocasiones dejan salir un material cretáceo. Su tamaño va desde 1 mm hasta 7 cm, y para confirmar el diagnóstico se analiza con luz polarizada el material aspirado de una lesión. Las lesiones de la *necrobiosis lipóidea* se encuentran ante todo en la superficie anterior de la tibia (90%) y la mayoría de los pacientes tiene diabetes mellitus o la padece después. Son datos característicos el color amarillo central, la atrofia (transparencia), las telangiectasias y un borde eritematoso. También pueden aparecer ulceraciones en las placas. En la biopsia, se observa necrobiosis de la colágena e inflamación granulomatosa.

En el *pseudoxantoma elástico* (PXE, *pseudoxanthoma elasticum*), causado por mutaciones en el gen *ABCC6*, hay un depósito anormal de calcio sobre las fibras elásticas de la piel, el ojo y los vasos sanguíneos. En la piel, se afectan ante todo las zonas de flexión, como el cuello, las axilas, las fosas antecubitales y las ingles. Se observan pápulas amarillas que confluyen para formar placas reticuladas con un aspecto similar al de la piel de pollo desplumada. En la piel muy afectada, aparecen pliegues redundantes y colgantes. Las biopsias de la piel afectada muestran fibras elásticas hinchadas y agrupadas de manera irregular con depósitos de calcio. En el ojo, el calcio se deposita en la membrana de Bruch, lo cual da lugar a estrías angioides y coroiditis; en las arterias de corazón, riñón, aparato digestivo y extremidades, los depósitos producen angina, hipertensión, hemorragia digestiva y claudicación, respectivamente.

Los tumores anaxiales que se diferenciaron hacia glándulas sebáceas son el adenoma, el epiteloma, el carcinoma y la hiperplasia sebáceos. Excepto la última, que se observa con frecuencia en la cara, estos tumores son muy poco frecuentes. Los pacientes con síndrome de Muir-Torre presentan *adenomas sebáceos*, en la mayor parte de los casos múltiples. Estos individuos también pueden padecer carcinomas sebáceos e hiperplasia sebácea, así como queratoacantomas. Las manifestaciones internas del síndrome de Muir-Torre consisten en carcinomas *múltiples* del tubo digestivo (en particular, el colon), así como neoplasias malignas de laringe, aparato genitourinario y mama.

LESIONES ROJAS

Las lesiones cutáneas de color rojo tienen muy diversas causas y, en un intento por simplificar su identificación, se clasificarán en pápulas, pápulas-placas y nódulos subcutáneos. Las pápulas rojas más frecuentes son las *picaduras de artrópodos* y los *hemangiomas capilares*; estos últimos son pápulas pequeñas, de color rojo brillante, cupuliformes, que representan proliferaciones capilares benignas. En los enfermos de sida (cap. 226), la aparición de múltiples lesiones rojas similares a hemangiomas apunta a una angiomatosis bacilar y las biopsias muestran agrupaciones de bacilos que se tiñen positivamente con la tinción de Warthin-Starry; se han identificado microorganismos patógenos, como *Bartonella henselae* y *B. quintana*. La enfermedad visceral diseminada se observa principalmente en hospedadores inmunodeprimidos, pero puede aparecer también en sujetos sin trastornos inmunitarios.

Se observan *angioqueratomas* múltiples en la enfermedad de Fabry, una entidad patológica por depósito lisosómico recesiva ligada al cromosoma X debida a un déficit de galactosidasa- α A. Las lesiones son de color rojo o rojo-azuladas y pueden tener un tamaño bastante pequeño (1 a 3 mm), cuya localización más frecuente corresponde a la parte inferior del tronco. Otras alteraciones relacionadas son: insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica y opacidades corneales (córnea verticilada). En las fotomicrografías electrónicas de los angioqueratomas y de la piel clínicamente normal, se observan depósitos laminares de lípidos en los fibroblastos, los

pericitos y las células endoteliales, que son diagnósticos de la enfermedad. Los exantemas agudos diseminados de pápulas eritematosas se comentan en la sección de exantemas.

Se conocen diversas enfermedades infecciosas que se presentan como pápulas o nódulos eritematosos con un patrón esporotricóide, es decir, en disposición lineal a lo largo de los vasos linfáticos. Las dos causas más frecuentes son *Sporothrix schenckii* (esporotricosis) y la micobacteria atípica *Mycobacterium marinum*. Los microorganismos penetran a causa de un traumatismo y con frecuencia puede verse el sitio de inoculación primaria, además de los ganglios linfáticos. Otras causas incluyen *Nocardia*, *Leishmania* y otras micobacterias atípicas y hongos dimórficos; el cultivo de tejido de la lesión ayuda al diagnóstico.

Las enfermedades caracterizadas por placas eritematosas con escamas se revisan en la sección sobre trastornos papuloescamosos, y las diversas formas de dermatitis se describen en la sección sobre eritrodermia. Otros trastornos en el diagnóstico diferencial de pápulas/placas rojas son *celulitis*, *exantema polimorfo solar* (PMLE, *polymorphous light eruption*), *hiperplasia linfoide cutánea* (linfocitoma cutáneo), *lupus cutáneo*, *linfoma cutáneo* y *leucemia cutánea*. Las primeras tres enfermedades representan trastornos cutáneos primarios, aunque la celulitis puede acompañarse de bacteriemia. El PMLE se caracteriza por pápulas y placas eritematosas, ante todo en zonas expuestas al sol (dorso de la mano, superficie de extensión del antebrazo y parte superior del tronco). Las lesiones aparecen después de la exposición tanto a luz ultravioleta tipo B (UV-B) como UV-A y, en latitudes altas, el PMLE alcanza su mayor intensidad a finales de primavera y principios del verano. Con la exposición continua a los rayos UV, se produce una alteración denominada "endurecimiento" y el exantema desaparece, pero en los climas templados reaparece en la primavera siguiente. El PMLE debe diferenciarse del lupus cutáneo, lo cual se realiza mediante estudio histológico e inmunofluorescencia directa de las lesiones. La hiperplasia linfoide cutánea (pseudolinfoma) es una proliferación policlonal *benigna* de linfocitos en la piel que se presenta como pápulas y placas infiltradas de color rojo-rosadas a rojo-púrpura; asimismo, debe distinguirse del linfoma cutáneo.

En los pacientes con *lupus* sistémico, se encuentran diversos tipos de placas rojas: 1) placas urticarianas eritematosas en las mejillas y la nariz en el clásico exantema en "alas de mariposa"; 2) lesiones discoides eritematosas con descamación fina o en "clavos de tapicero", telangiectasias, hipopigmentación central, hiperpigmentación periférica, tapones foliculares y atrofia circunscrita en cara, superficies de extensión de extremidades superiores y parte superior del tórax, y 3) lesiones psoriasiformes o anulares del lupus subcutáneo con centros hipopigmentados circunscritos en la cara, las superficies extensoras de las extremidades superiores y la parte superior del tórax. Otras alteraciones cutáneas son: 1) eritema violáceo de la cara y de la "V" del cuello; 2) fotosensibilidad; 3) vasculitis urticariana (véase antes "Urticaria"); 4) paniculitis lúpica (véase más adelante); 5) alopecia difusa; 6) alopecia originada por lesiones discoides; 7) telangiectasias y eritema periungueales; 8) lesiones similares al eritema multiforme (EM) que pueden tornarse ampollas; 9) úlceras bucales, y 10) úlceras distales consecutivas a fenómeno de Raynaud, vasculitis o vasculopatía livedoide. Los pacientes que sólo presentan lesiones discoides suelen tener la forma de lupus circunscrita a la piel. Sin embargo, hasta 10% de estos pacientes termina por padecer lupus sistémico. La inmunofluorescencia directa de la piel afectada, en particular de las lesiones discoides, muestra depósitos de IgG o IgM y C3 con distribución granular en la unión dermoepidérmica.

En el *linfoma cutáneo*, hay una proliferación de linfocitos o histiocitos malignos en la piel y su aspecto clínico es similar a la hiperplasia linfoide cutánea: pápulas y placas infiltradas rosadas, rojas o púrpuras. El linfoma cutáneo puede aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, en tanto que las localizaciones predilectas de los linfocitomas son el borde malar, la punta de la nariz y los lóbulos auriculares. Los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan lesiones cutáneas específicas con mayor frecuencia que aquéllos con enfermedad de Hodgkin y, en ocasiones, los nódulos cutáneos preceden a la aparición del linfoma no Hodgkin extracutáneo o constituyen el único sitio afectado (p. ej., linfoma cutáneo primario de linfocitos B). A veces, se observan lesiones arciformes en los linfomas y linfocitomas cutáneos, así como en el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL). La *leucemia de linfocitos T* y el *linfoma del adulto* que surge junto con la infección por virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano de tipo 1 (HTLV-1, *human T lymphotropic virus type 1*) se caracteriza por "placas" ("manchas") cutáneas, hipercalcemia y linfocitos CD25+ circulantes. La *leucemia cutánea* tiene el mismo aspecto que el linfoma cutáneo. Se observan lesiones específicas con mayor frecuencia en las leucemias monocíticas

que en las linfoides o granulocíticas. Los cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos) pueden preceder a la aparición de blastos circulantes en la leucemia mielógena aguda, de manera que conforman una modalidad de leucemia cutánea aleucémica.

El *síndrome de Sweet* se caracteriza por placas edematosas de color rojo pardo, a menudo dolorosas y que se encuentran sobre todo en la cabeza, cuello y extremidades superiores (con menor frecuencia en las inferiores). Los pacientes también tienen fiebre, neutrofilia y un infiltrado neutrofilico denso en la dermis de las lesiones. En ~10% de los pacientes existe neoplasia maligna relacionada, por lo general leucemia mielógena aguda. También hay informes de síndrome de Sweet en enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico y tumores sólidos (sobre todo en el aparato genitourinario), y también por fármacos (p. ej., ácido retinoico todo *trans*, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]). El diagnóstico diferencial incluye hidradenitis ecrina neutrofilica, formas ampollares de piodermia gangrenosa y, a veces, celulitis. Entre los sitios de afectación extracutánea destacan articulaciones, músculos, ojos y riñones (proteinuria y, a veces, glomerulonefritis), así como en pulmones (infiltrados neutrofilicos). La forma idiopática del síndrome de Sweet se observa con mayor frecuencia en mujeres, después de una infección respiratoria.

Entre las causas más frecuentes de nódulos subcutáneos eritematosos se encuentran los quistes de inclusión epidérmica inflamados, los quistes de acné y los furúnculos. La *paniculitis*, una inflamación de la grasa, también se presenta como nódulos subcutáneos y suele ser un signo de enfermedad sistémica. Hay varias formas de paniculitis, como el eritema nudoso, el eritema indurado-vasculitis nodular, el lupus profundo, la lipodermatoesclerosis, la deficiencia de antitripsina α_1 , la paniculitis simulada y la necrosis grasa debida a enfermedad pancreática. En todos estos trastornos, excepto en el eritema nudoso, las lesiones pueden romperse y ulcerarse o curar y dejar una cicatriz. La localización más frecuente de los nódulos del eritema nudoso son las regiones pretibiales de las extremidades inferiores, mientras que las pantorrillas constituyen la localización más frecuente de las lesiones del eritema indurado. En el eritema nudoso, los nódulos son al principio rojos, pero después se vuelven de color azulado a medida que van curándose. Los pacientes con eritema nudoso, pero sin enfermedad sistémica subyacente, presentan fiebre, malestar general, leucocitosis, artralgias o artritis. Sin embargo, hay que descartar la posibilidad de un trastorno primario y las entidades patológicas que coexisten con mayor frecuencia son infecciones estreptocócicas, infecciones virales de las vías respiratorias altas, sarcoidosis y enfermedad intestinal inflamatoria, además de fármacos (anticonceptivos orales, sulfonamidas, penicilinas, bromuros y yoduros). Entre las otras enfermedades menos frecuentes están gastroenteritis bacteriana (*Yersinia*, *Salmonella*) y coccidioidomicosis, seguidas de tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis e infecciones por *Chlamydia pneumoniae* o *Chlamydia trachomatis*, *M. pneumoniae* o virus de hepatitis B.

El eritema indurado y la vasculitis nodular comparten un cuadro histológico similar y, según expertos, representan el espectro clínico de una sola entidad patológica; más adelante se separaron y esta última casi siempre es idiopática y la primera se vincula con la presencia de DNA de *M. tuberculosis*, según los datos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del interior de las lesiones de la piel. Las lesiones del lupus profundo se encuentran principalmente en la cara, la parte superior de las extremidades superiores y las nalgas (zonas de abundante grasa) y se observan tanto en las modalidades cutáneas como sistémicas de lupus. La piel suprayacente puede resultar normal, eritematosa o con alteraciones de lupus discoide. La necrosis grasa subcutánea que acompaña a la enfermedad pancreática probablemente esté generada por las lipasas circulantes y se observa en los pacientes con carcinoma pancreático y también en las pancreatitis aguda y crónica. En este trastorno, puede haber artritis, fiebre e inflamación de la grasa visceral. El estudio histológico de las muestras de biopsia profundas por incisión ayuda a diagnosticar el tipo de paniculitis.

Los nódulos subcutáneos eritematosos también se observan en la poliarteritis nudosa cutánea y como manifestación de *vasculitis sistémica* cuando hay afectación de vasos medianos, como en la poliarteritis nudosa sistémica, granulomatosis alérgica o granulomatosis con poliarteritis (de Wegener) (**cap. 385**). La poliarteritis nudosa cutánea se manifiesta con nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras dentro de un patrón de livedo reticular rojo púrpuro. Esto último se debe al flujo sanguíneo lento por el plexo venoso horizontal superficial. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y aunque la poliarteritis nudosa puede acompañarse de artralgias y mialgias, no hay evidencia de afectación sistémica. En las formas cutánea y sistémica de la vasculitis, las piezas

de biopsia cutánea de los nódulos muestran cambios característicos de una vasculitis necrosante e inflamación granulomatosa.

LESIONES PARDAS-ROJIZAS

Las lesiones cutáneas de la *sarcoidosis* (cap. 390) son clásicamente de color rojo a pardo rojizo y, mediante diascopia (compresión con una lámina de cristal), se observa un color residual amarillo pardo originado por el infiltrado granulomatoso. Las pápulas y las placas céricas pueden encontrarse en cualquier localización de la piel, pero la cara es la más frecuente. Casi nunca hay alteraciones de la superficie cutánea, aunque en ocasiones las lesiones presentan descamación. La biopsia de las pápulas muestra granulomas “desnudos” en la dermis, es decir, granulomas rodeados de un pequeño número de linfocitos. Otras alteraciones cutáneas de la sarcoidosis son lesiones anulares con centro atrófico o descamativo, pápulas en las cicatrices, pápulas y parches hipopigmentados, alopecia, ictiosis adquirida, eritema nudoso y lupus pernio (véase más adelante).

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis comprende granulomas por cuerpo extraño producidos por sustancias químicas como el berilio y el circonio, sífilis secundaria tardía y *lupus vulgar*. Este último es una forma de tuberculosis cutánea que se observa en personas infectadas y sensibilizadas con anterioridad. A menudo, hay una tuberculosis activa subyacente en otro órgano, por lo general los pulmones o los ganglios linfáticos. Las lesiones se encuentran sobre todo en la cabeza y el cuello; son placas pardas rojizas con un color amarillo pardusco en la diascopia. En estas placas, pueden aparecer cicatrices secundarias y epitelomas espinocelulares. Deben hacerse cultivos o análisis por PCR de las lesiones, además de una prueba de liberación de interferón γ en sangre periférica, ya que es raro que la tinción acidorresistente muestre bacilos dentro de los granulomas dérmicos.

En la modalidad de mastocitosis denominada *urticaria pigmentosa*, se observan manchas y pápulas de color rojo pardo con una distribución generalizada (cap. 376). Cada lesión representa una acumulación de mastocitos en la dermis, con hiperpigmentación de la epidermis suprayacente. Algunos estímulos, como el roce y el calor, generan la desgranulación de estas células, lo cual lleva a la aparición de una urticaria circunscrita (signo de Darier). La desgranulación de los mastocitos puede producir otros síntomas, como cefalalgia, rubor, diarrea y prurito. Los mastocitos infiltran también diversos órganos, como hígado, bazo y aparato digestivo; asimismo, la acumulación de mastocitos en los huesos tal vez origine alteraciones osteoescleróticas y osteolíticas en las radiografías. No obstante, en la mayoría de estos pacientes la afectación interna permanece asintomática. Un subtipo de vasculitis leucocitoclástica crónica, el *eritema elevado diutinum* (EED, *erythema elevatum diutinum*), también se presenta con pápulas de color rojo pardo. Las pápulas confluyen en placas en las superficies de extensión de las rodillas, los codos y las pequeñas articulaciones de las manos. Los brotes de EED se han relacionado con infecciones estreptocócicas.

LESIONES AZULES

Las lesiones de color azul son consecuencia de ectasias, hiperplasias y tumores vasculares, o de la presencia de pigmento de melanina en la dermis. Los *lagos venosos* (ectasias) son lesiones de color azul oscuro, compresibles, que se encuentran normalmente en la cabeza y el cuello. Las *malformaciones venosas* son también pápulas y nódulos compresibles de color azul que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, incluida la mucosa bucal. Cuando son múltiples y no lesiones congénitas aisladas, es posible que el paciente padezca el síndrome del angioma en “tetina de goma” o el síndrome de Mafucci. Los enfermos con el síndrome del angioma en “tetina de goma” también presentan anomalías vasculares del aparato digestivo que pueden sangrar, mientras que aquellos con síndrome de Mafucci padecen discondroplasia y osteocondromas vinculados. Los *nevus azules* (lunares) son grupos de nevocitos productores de pigmento situados en la dermis. Estas lesiones papulosas benignas tienen forma de cúpula y se observan ante todo en el dorso de las manos o de los pies o en la región de cabeza y cuello.

LESIONES VIOLÁCEAS

Se observan pápulas y placas violáceas en el *lupus pernio*, el *linfoma cutáneo* y el *lupus cutáneo*. El lupus pernio es un tipo particular de sarcoidosis que afecta la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas, con lesiones de color violáceo más que pardo rojizas. Esta modalidad de sarcoidosis está implicada con afectación de las vías respiratorias altas. Las placas del lin-

foma cutáneo y del lupus cutáneo pueden ser de color rojo o violáceo y ya se han comentado antes.

LESIONES PÚRPURAS

Se observan pápulas y placas de color púrpura en tumores vasculares, como el *sarcoma de Kaposi* (cap. 226) y el *angiosarcoma*, y cuando se produce extravasación de eritrocitos en la piel en relación con una inflamación, como ocurre en la *púrpura palpable* (véase más adelante “Púrpura”). Los pacientes con fistulas arteriovenosas congénitas o adquiridas e hipertensión venosa pueden presentar pápulas de color púrpura en las extremidades inferiores, que pueden parecerse en términos clínicos e histológicos al sarcoma de Kaposi, proceso denominado pseudosarcoma de Kaposi (angiodermatitis acral). El angiosarcoma se encuentra casi siempre en la piel cabelluda y la cara de los pacientes ancianos o en las zonas de linfedema crónico, y se manifiesta en forma de pápulas y placas de color púrpura. En la cabeza y el cuello, el tumor casi siempre rebasa los bordes aparentes y puede acompañarse de edema facial.

LESIONES PARDAS Y NEGRAS

Las pápulas pardas y negras se describen en el apartado “Hiperpigmentación” antes en este capítulo.

METÁSTASIS CUTÁNEAS

Se exponen en último lugar porque pueden tener gran variedad de colores. Casi siempre se presentan como nódulos subcutáneos firmes, del color de la piel normal, o como papulonódulos firmes, de color rojo a rojo pardo. Las lesiones del linfoma cutáneo varían de rojo-rosado a color ciruela, en tanto que el melanoma metastásico puede ser rosa, azul o negro. Las metástasis cutáneas surgen a partir de una diseminación hematogena o linfática, casi siempre originadas por los carcinomas primarios siguientes: en el varón, melanoma, bucofaringe, pulmón y colon; en la mujer, mama, melanoma y ovario. Estas lesiones metastásicas pueden ser la presentación inicial del carcinoma, ante todo cuando la localización primaria se halla en pulmón.

PÚRPURA

(Cuadro 72-16) Se observa *púrpura* cuando hay extravasación de eritrocitos en la dermis y, por tanto, las lesiones no desaparecen al comprimirlas. Sucede lo contrario en las lesiones eritematosas o de color violáceo originadas por vasodilatación circunscrita, que desaparecen al comprimirlas. La púrpura (≥ 3 mm) y las petequias (≤ 2 mm) se clasifican en dos grupos principales, palpables y no palpables. Las causas más frecuentes de petequias y púrpura *no palpables* son trastornos cutáneos primarios, como *traumatismos*, *púrpura solar* (actínica) y *capilaritis*. Son causas menos frecuentes la *púrpura esteroidea* y la *vasculopatía livedoide* (véase más adelante “Úlceras”). La púrpura solar se observa ante todo en la superficie de extensión de los antebrazos, mientras que la púrpura esteroidea, originada por glucocorticoides tópicos potentes o un síndrome de Cushing endógeno o exógeno, puede ser más diseminada. En ambos casos, existe una alteración del tejido conjuntivo de apoyo que rodea los vasos sanguíneos dérmicos. Por el contrario, las petequias que son consecuencia de una capilaritis, se ubican principalmente en las extremidades inferiores. En la capilaritis, hay una extravasación de eritrocitos a causa de inflamación linfocitaria perivascular. Las petequias son de color rojo brillante, de 1 a 2 mm y diseminadas dentro de los parches amarillos pardos. El color amarillo pardo se debe a los depósitos de hemosiderina dentro de la dermis.

Las causas sistémicas de púrpura no palpable se clasifican en varias categorías; en primer lugar se describen las generadas por trastornos de la coagulación y fragilidad capilar. En el primer grupo se encuentran la *trombocitopenia* (cap. 140), las *alteraciones de la función plaquetaria*, como la que se observa en la uremia, y los *defectos de factores de la coagulación*. La localización inicial de las petequias por trombocitopenia es la parte distal de las extremidades inferiores. La fragilidad capilar ocasiona púrpura no palpable en los pacientes con *amiloidosis* sistémica (véase antes “Lesiones cutáneas papulonodulares”) o los trastornos de la producción de colágena, como el *síndrome de Ehlers-Danlos*, así como en el *escorbuto*. En este último se observan pelos aplanados en espiral con hemorragia adyacente en extremidades inferiores, además de gingivitis. La vitamina C es un cofactor de la lisilo hidroxilasa, enzima implicada en la modificación ulterior a la traducción de la procolágena, necesaria para la formación de enlaces cruzados.

CUADRO 72-16 Causas de púrpura

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. No palpables
 1. Traumatismo
 2. Púrpura solar (actínica, senil)
 3. Púrpura por esteroides
 4. Capilaritis
 5. Vasculitis livedoide en la región de la hipertensión venosa^a
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. No palpables
 1. Trastornos de la coagulación
 - a. Trombocitopenia (incluida la ITP)
 - b. Función anormal de plaquetas
 - c. Defectos de factores de coagulación
 2. Fragilidad vascular
 - a. Amiloidosis (en piel de aspecto normal)
 - b. Síndrome de Ehlers-Danlos
 - c. Escorbuto
 3. Trombos
 - a. Coagulación intravascular diseminada
 - b. Necrosis inducida por warfarina (cumarínicos)
 - c. Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina
 - d. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
 - e. Crioglobulinemia monoclonal
 - f. Vasculopatía inducida por cocaína adulterada con levamisol
 - g. Púrpura trombocitopénica trombótica
 - h. Trombocitosis
 - i. Deficiencia de proteínas S o C homocigotas
 4. Émbolos
 - a. De colesterol
 - b. De grasa
 5. Posibles complejos inmunitarios
 - a. Síndrome de Gardner-Diamond (sensibilidad autoeritrocítica)
 - b. Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström
 - B. Palpable
 1. Vasculitis
 - a. Vasculitis cutánea de vasos pequeños, incluida la de las vasculitis sistémicas
 - b. Poliarteritis nudosa
 2. Émbolos^b
 - a. Meningococemia aguda
 - b. Infección gonocócica diseminada
 - c. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
 - d. Ectima gangrenoso

^a También se relaciona con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción o deficiencia de proteína C. ^b Bacteriana (incluidas rickettsias), micótica o parasitaria.

Abreviatura: ITP, púrpura trombocitopénica idiopática.

A diferencia del grupo anterior de trastornos, en los que la púrpura no palpable es consecuencia de la fragilidad capilar o de una alteración de la coagulación, la púrpura que se observa en el siguiente grupo de enfermedades guarda relación con la formación de trombos en el interior de los vasos. Es importante señalar que estos trombos se pueden demostrar en las biopsias cutáneas. En este grupo de trastornos, se encuentran la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), la crioglobulinemia monoclonal, la púrpura trombocitopénica trombótica y las reacciones a warfarina y heparina (trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina). La DIC se desencadena por diversos tipos de infecciones (gramnegativos, grampositivos, virus y rickettsias), así como por lesiones hísticas y neoplasias. Se observa púrpura diseminada e infartos hemorrágicos en la parte distal de las extremidades. Se encuentran lesiones similares en la púrpura fulminante, una modalidad de DIC

con fiebre e hipotensión que aparece casi siempre en los niños después de infecciones, como varicela, escarlatina o infección de las vías respiratorias altas. En ambos procesos, pueden aparecer ampollas hemorrágicas en la piel afectada.

La *crioglobulinemia monoclonal* se relaciona con discrasias de células plasmáticas, leucemia linfocítica crónica y linfoma. Estos pacientes presentan púrpura, sobre todo en las extremidades inferiores, e infartos hemorrágicos en los dedos de manos y pies y en las orejas. La exposición al frío y el aumento de la viscosidad sérica pueden exacerbar la actividad de la enfermedad. Las muestras de biopsia muestran precipitados de crioglobulina dentro de los vasos dérmicos. Se han observado depósitos similares en los pulmones, encéfalo y glomérulos renales. Los pacientes con *púrpura trombocitopénica trombótica* también pueden tener infartos hemorrágicos secundarios a trombosis intravasculares. Otros signos incluyen anemia hemolítica microangiopática y alteraciones neurológicas fluctuantes, en particular cefalea y confusión.

La administración de *warfarina* puede originar zonas dolorosas de eritema que se tornan purpúricas y después necróticas, con una escara oscura adherida; el cuadro se conoce como necrosis inducida por warfarina. Esta reacción se observa sobre todo en mujeres, en las zonas con abundante grasa subcutánea: mamas, abdomen, nalgas, muslos y pantorrillas. El eritema y la púrpura aparecen entre el tercero y el décimo días de tratamiento, muy probablemente por un desequilibrio transitorio entre las concentraciones de los factores anticoagulantes y procoagulantes dependientes de la vitamina K. La continuación del tratamiento no exagera las lesiones preexistentes y los pacientes con un defecto heredado o adquirido de la proteína C tienen mayor riesgo de sufrir esta reacción particular, así como de padecer una púrpura fulminante y calcifilaxia.

La púrpura consecutiva a las *embolias de colesterol* suele observarse en las extremidades inferiores de pacientes con vasculopatía aterosclerótica. A menudo, aparece después de un tratamiento anticoagulante o de una intervención vascular con penetración corporal, como una arteriografía, pero también puede aparecer de manera espontánea por desintegración de las placas de ateroma. Otras alteraciones concurrentes son *livedo reticularis*, gangrena, cianosis, nódulos subcutáneos y úlceras isquémicas. A veces, son necesarios múltiples cortes seriados de la biopsia para demostrar los émbolos de colesterol en los vasos. Las petequias también son un signo importante de *embolia grasa* y aparecen ante todo en la parte superior del cuerpo dos o tres días después de una lesión grave. Mediante fijadores especiales se pueden demostrar los émbolos en las biopsias de las petequias. Se observan embolias tumorales o trombos en los pacientes con mixomas auriculares y endocarditis marasmática.

En el *síndrome de Gardner-Diamond* (sensibilidad autoeritrocítica), las mujeres presentan grandes equimosis en zonas de eritema caliente y doloroso. Las inyecciones intradérmicas de eritrocitos isógenos o de fosfatidilserina derivada de la membrana de los eritrocitos puede reproducir la lesión en algunos pacientes; sin embargo, hay casos en que se observa una reacción en el sitio de inyección del antebrazo, pero no en la región media de la espalda. Este dato ha llevado a algunos observadores a considerar el síndrome de Gardner-Diamond como una manifestación cutánea de estrés emocional grave. En fecha reciente, se ha planteado la posibilidad de disfunción plaquetaria (tal como lo han señalado algunos estudios de agregación). La *púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström* es un trastorno crónico que se caracteriza por petequias en las extremidades inferiores. Hay complejos circulantes de moléculas IgG/anti-IgG y las exacerbaciones se relacionan con la bipedestación o la ambulación prolongada.

Las *púrpuras palpables* se subdividen a su vez en vasculíticas y embólicas. En el grupo de los trastornos vasculíticos, la *vasculitis leucocitoclástica* (LCV, *leukocytoclastic vasculitis*), llamada también vasculitis alérgica o vasculitis de pequeños vasos, es la que con mayor frecuencia conlleva púrpura palpable (**cap. 385**). Entre las causas subyacentes destacan fármacos (p. ej., antibióticos), infecciones (p. ej., hepatitis C) y enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus). La *púrpura de Henoch-Schönlein* (HSP) es un subtipo de LCV aguda que se observa más a menudo en niños y adolescentes después de una infección de vías respiratorias altas. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y las nalgas. Entre las manifestaciones sistémicas están fiebre, artralgias (ante todo en rodillas y tobillos), dolor abdominal, hemorragia de la parte baja del tubo digestivo y nefritis. El análisis con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos. La nefropatía es un motivo de preocupación particular en los adultos con púrpura de Henoch-Schönlein. En la *poliarteritis nudosa*, hay lesiones cutáneas específicas a causa de una vasculitis de los vasos arteriales y no de las vénulas poscapilares como en la

LCV. La arteritis genera isquemia de la piel, lo cual explica los contornos irregulares de la púrpura (véase más adelante).

Diversos tipos de embolia infecciosa pueden producir púrpura palpable. Estas lesiones embólicas suelen ser de contorno *irregular*, a diferencia de las lesiones de la LCV, que tienen forma *circular*. El contorno irregular indica infarto cutáneo, y el tamaño corresponde a la zona de piel que recibía su aporte sanguíneo de la arteriola o arteria afectada. La púrpura palpable en la LCV es circular porque los eritrocitos simplemente se difunden de forma regular a partir de las vénulas poscapilares a causa de la inflamación. Los émbolos infecciosos se deben casi siempre a cocos gramnegativos (meningococos, gonococos), bacilos gramnegativos (enterobacterias) y cocos grampositivos (estafilococos). Otras causas son *Rickettsia* y, en los pacientes inmunodeprimidos, *Aspergillus* y hongos oportunistas.

Las lesiones embólicas en la *meningococemia aguda* se encuentran ante todo en el tronco, las extremidades inferiores y los puntos de presión y a menudo adoptan un color gris metálico. Su tamaño varía entre 1 mm y varios centímetros y es posible cultivar los microorganismos con ellas. Otros datos relacionados son los antecedentes de infección de vías respiratorias altas, fiebre, meningitis, DIC y, en algunos pacientes, deficiencia de los componentes terminales del complemento. En la *infección gonocócica diseminada* (síndrome de artritis-dermatitis), se encuentran escasas pápulas inflamatorias y vesicopústulas con púrpura central o necrosis hemorrágica sobre las articulaciones de la porción distal de las extremidades. Otros síntomas son artralgias, tenosinovitis y fiebre. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar una tinción de Gram de estas lesiones. La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* es una enfermedad transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii*. El exantema cutáneo es precedido por varios días con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa y fotofobia. Las lesiones iniciales son manchas y pápulas eritematosas en muñecas, tobillos, palmas de las manos y plantas de los pies. Con el tiempo, las lesiones se diseminan en dirección centrípeta y se tornan purpúreas.

Las lesiones del *ectima gangrenoso* comienzan como pápulas o placas eritematosas y edematosas que más tarde desarrollan púrpura central y necrosis. En estas lesiones, también se forman ampollas y se encuentran con frecuencia en la zona de la cintura. El microorganismo relacionado de manera clásica con el ectima gangrenoso es *Pseudomonas aeruginosa*, aunque otros bacilos gramnegativos, como *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Serratia*, pueden producir lesiones similares. En los pacientes inmunodeprimidos, la lista de microorganismos patógenos potenciales se amplía con *Candida* y hongos oportunistas (p. ej., *Aspergillus*, *Fusarium*).

ÚLCERAS

El estudio de un paciente con una úlcera cutánea se muestra en el **cuadro 72-17**. Las enfermedades vasculares periféricas de las extremidades se revisan en el **capítulo 302**, al igual que el fenómeno de Raynaud.

La *vasculopatía livedoide* (atrofia difusa) representa una combinación de una vasculopatía con trombosis intravascular. Se encuentran lesiones purpúreas y *livedo reticularis* concomitante con úlceras dolorosas de las extremidades inferiores. Estas úlceras suelen curar en forma lenta y dejan cicatrices blancas de formas irregulares. La mayor parte de los casos se debe a hipertensión venosa, pero entre los posibles trastornos subyacentes se encuentra la criofibrinogenemia y los estados de hipercoagulabilidad, por ejemplo, el síndrome antifosfolípido (**caps. 142 y 379**).

En la *piodermia gangrenosa*, el borde de las úlceras tiene un aspecto característico con una orilla socavada azulada necrótica y un halo eritematoso periférico. Las úlceras suelen comenzar como pústulas que luego se expanden con rapidez, con aumento de tamaño hasta alcanzar incluso 20 cm. Aunque estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, pueden aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, incluidas las zonas de traumatismos (patergia). Se calcula que 30 a 50% de los casos es idiopático y los trastornos concurrentes más habituales corresponden a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, la piodermia gangrenosa acompaña a la artritis reumatoide seropositiva, la leucemia mielógena aguda y la crónica, la tricoleucemia y la mielofibrosis o una gammapatía monoclonal, casi siempre por IgA. Dado que la histología de la piodermia gangrenosa es inespecífica (infiltrado dérmico de neutrófilos cuando no se ha administrado tratamiento), el diagnóstico se hace clínicamente, con exclusión de las causas menos frecuentes de úlceras de aspecto similar, como vasculitis necrosante, úlcera de Meleney (infección sinergista en el lugar de un traumatismo o intervención quirúrgica), hongos dimórficos, amebosis cutánea, mordeduras de araña y úlceras simuladas. En los trastornos mieloproliferativos, las úlceras pueden ser más superficiales, con un borde pustuloampolloso; estas

CUADRO 72-17 Causas de úlceras mucocutáneas

- I. Trastornos cutáneos primarios
 - A. Vasculopatía periférica (**cap. 302**)
 1. Venosa
 2. Arterial^a
 - B. Vasculopatía livedoide en presencia de hipertensión venosa^b
 - C. Carcinoma espinocelular, como en cicatrices, carcinomas de células basales
 - D. Infecciones, como ectima por estreptococos (**cap. 173**)
 - E. Físicas, como traumatismo, presión
 - F. Fármacos, como hidroxiurea
- II. Enfermedades sistémicas
 - A. Extremidades inferiores
 1. Vasculitis de vasos pequeños y medianos
 2. Hemoglobinopatías (**cap. 127**)
 3. Crioglobulinemia,^c criofibrinogenemia
 4. Embolia de colesterol^f
 5. Necrobiosis lipóidica^d
 6. Síndrome antifosfolípido (**cap. 141**)
 7. Neuropática^e (**cap. 417**)
 8. Paniculitis
 9. Sarcoma de Kaposi, angiodermatitis acral
 10. Angiomatosis dérmica difusa
 - B. Manos y pies
 1. Fenómeno de Raynaud (**cap. 302**)
 2. Enfermedad de Buerger
 - C. Generalizada
 1. Piodermia gangrenosa, pero es más frecuente en extremidades inferiores
 2. Calcifilaxia (**cap. 424**)
 3. Infecciones, como hongos dimórficos, leishmaniosis
 4. Linfoma
 - D. Cara, sobre todo peribucal y anogenital
 1. Herpes simple crónico^f
- III. Mucosas
 - A. Síndrome de Behçet (**cap. 387**)
 - B. Eritema multiforme mayor, síndrome de Stevens-Johnson, TEN
 - C. Trastornos ampollares primarios (**cap. 73**)
 - D. Lupus eritematoso, liquen plano
 - E. Enfermedad intestinal inflamatoria
 - F. Infección aguda por VIH
 - G. Artritis reactiva (antes llamada síndrome de Reiter)

^a Aterosclerosis subyacente. ^b También relacionada con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción-deficiencia de proteína C, anticuerpos antifosfolípidos. ^c Se revisa en la sección sobre Púrpura. ^d Se revisa en la sección sobre Lesiones cutáneas papulonodulares. ^e Preferencia por la superficie plantar. ^f Signo de inmunodepresión.

Abreviatura: TEN, necrólisis tóxica epidérmica.

lesiones proporcionan una conexión entre la piodermia gangrenosa clásica y la dermatosis neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet).

FIEBRE Y EXANTEMA

Las principales consideraciones en los pacientes con fiebre y exantema son las enfermedades inflamatorias en contraposición con las enfermedades infecciosas. En el entorno hospitalario, el caso más frecuente es un paciente con un exantema por fármacos y fiebre consecutiva a una infección subyacente. Sin embargo, es preciso resaltar que una reacción a fármacos puede producir tanto el exantema cutáneo como la fiebre ("fiebre por fármacos"), en especial en caso de reacción farmacológica con eosinofilia y

síntomas sistémicos (DRESS), AGEP o reacción similar a enfermedad del suero. Entre las otras enfermedades inflamatorias que suelen vincularse con fiebre se encuentran la psoriasis pustulosa, la eritrodermia y el síndrome de Sweet. La enfermedad de Lyme, la sífilis secundaria y los exantemas virales y bacterianos (véase antes “Exantemas”) son ejemplos de enfermedades infecciosas que producen exantema y fiebre. Por último, es importante establecer si las lesiones cutáneas manifiestan o no émbolos sépticos (véase antes “Púrpura”). Tales lesiones suelen presentar signos de isquemia en forma de púrpura, necrosis o necrosis inminente (color gris metálico pavonado). Sin embargo, en los pacientes con trombocitopenia pueden verse lesiones purpúricas en reacciones inflamatorias, como los exantemas morbiliformes por fármacos y las lesiones infecciosas.

73 Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

Hoy en día, varias enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios y varios trastornos sistémicos inmunitarios con manifestaciones cutáneas se identifican como entidades distintas con características clínicas, histológicas e inmunopatológicas constantes. Clínicamente, estos trastornos se caracterizan por su morbilidad (dolor, prurito, desfiguración) y, en algunos casos, ocasionan la muerte (debida en gran medida a la pérdida de la función de barrera de la epidermis o a una infección secundaria). En este capítulo, se resumen las principales características de las enfermedades inmunitarias (cuadro 73-1) más frecuentes, así como los trastornos sistémicos autoinmunitarios con manifestaciones cutáneas.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNITARIAS

PÉNFIGO VULGAR

El *pénfigo* alude a un grupo de enfermedades intraepidérmicas que producen vesículas y que son mediadas por autoanticuerpos; se caracterizan por la pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas (un proceso denominado *acantólisis*). La presión manual en la piel de estos pacientes desencadena la separación de la epidermis (*signo de Nikolsky*). Este dato, si bien es característico del *pénfigo*, no es específico de este grupo de trastornos y también se observa en la necrólisis epidérmica tóxica, en el síndrome de Stevens-Johnson y en algunas otras enfermedades de la piel.

El *pénfigo vulgar* (PV, *pemphigus vulgaris*) es una enfermedad mucocutánea que origina vesículas y que predomina en pacientes >40 años de edad. En general, el PV comienza en las mucosas y a menudo avanza a una enfermedad mucocutánea en la cual las vesículas frágiles y flácidas se rompen y producen una denudación considerable de la piel (fig. 73-1). Es característico que el PV afecte boca, piel cabelluda, cara, cuello, axila, ingle y tronco. Este padecimiento se acompaña de dolor intenso en la piel; algunos pacientes experimentan también prurito. Las lesiones suelen cicatrizar sin fibrosis, excepto en los sitios complicados con infección secundaria o en las heridas dérmicas provocadas por factores mecánicos. Suele haber hiperpigmentación posinflamatoria durante algún tiempo en los sitios de lesiones cicatrizadas.

La biopsia de las lesiones tempranas demuestra la formación de vesículas intraepidérmicas originadas por la pérdida de cohesión entre las células epidérmicas (es decir, vesículas acantolíticas). Las cavidades vesiculares contienen células epidérmicas acantolíticas, con aspecto de células homogéneas redondas que contienen núcleos hiper cromáticos. Los queratinocitos basales se mantienen anclados a la membrana basal epidérmica, por tanto, la formación de vesículas está situada en la parte suprabasal de la epidermis. La piel de las lesiones puede contener acumulaciones locales de eosinófilos intraepiteliales en el seno de la cavidad vesicular; las alteraciones de la dermis son escasas y con frecuencia se limitan a un infiltrado leucocítico con predominio de eosinófilos. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones o la piel intacta del paciente muestra depósitos de IgG sobre la superficie de los queratinocitos; en

CUADRO 73-1 Enfermedades ampollas mediadas por factores inmunitarios

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Características histológicas	Características inmunopatológicas	Autoantígenos ^a
Pénfigo vulgar	Vesículas flácidas, piel desollada, lesiones en la mucosa bucal	Vesícula acantolítica formada en la capa suprabasal de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg3 (más Dsg1 en pacientes con afectación cutánea)
Pénfigo foliáceo	Costras y erosiones superficiales en piel cabelluda, parte central de la cara, parte superior y posterior del tórax	Vesícula acantolítica formada en la capa superficial de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg1
Pénfigo paraneoplásico	Estomatitis dolorosa con exantemas papuloescamosos o liquenoides que avanzan a vesículas	Acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de interfaz vacuolar	Depósitos de IgG y C3 en queratinocitos de la superficie celular (en forma variable) e inmunoreactivos similares en la BMZ epidérmica	Integrantes de la familia de proteínas de la plaquina y cadherinas desmosómicas (véanse detalles en el texto)
Penfigoide ampolloso	Vesículas tensas grandes en las superficies flexoras en el tronco	Vesículas subepidérmicas con infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	BPAG1, BPAG2
Penfigoide gestacional	Placas pruriginosas, urticarianas, bordeadas por vesículas y ampollas en el tronco y en las extremidades	Vesículas subepidérmicas en forma de lágrima en las papilas dérmicas; infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de C3 en BMZ epidérmica	BPAG2 (más BPAG1 en algunos pacientes)
Dermatitis herpetiforme	Pequeñas pápulas y vesículas en extremo pruriginosas en codos, rodillas, nalgas y parte posterior del cuello.	Vesícula subepidérmica con neutrófilos en las papilas dérmicas	Depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas	Transglutaminasa epidérmica
Enfermedad por IgA lineal	Pequeñas pápulas pruriginosas en las superficies extensoras; a veces vesículas más grandes arciformes	Vesícula subepidérmica con infiltrado rico en neutrófilos	Banda lineal de IgA en la BMZ epidérmica	BPAG2 (véanse detalles específicos en el texto)
Epidermolísis ampollosa adquirida	Vesículas, erosiones, cicatrices y milios en sitios expuestos a traumatismos; al principio puede haber vesículas tensas, diseminadas, inflamatorias	Vesícula subepidérmica que puede o no tener infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG o C3 en BMZ epidérmica	Colágena tipo VII
Penfigoide de las mucosas	Lesiones erosivas o ampollas de las mucosas y a veces, de la piel; cicatrices en algunos sitios	Vesícula subepidérmica que a veces contiene infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, IgA o C3 en la BMZ epidérmica	BPAG2, laminina 332 u otros

^a Los autoantígenos fijados por los autoanticuerpos de los pacientes se definen de la manera siguiente: Dsg1, desmogleína 1; Dsg3, desmogleína 3; BPAG1, antígeno penfigoide ampolloso 1; BPAG2, antígeno penfigoide ampolloso 2.

Abreviatura: BMZ, zona de membrana basal (*basement membrane zone*).



A



B

FIGURA 73-1. Pénfigo vulgar. **A.** Se observan ampollas flácidas que se rompen con facilidad y que ocasionan erusiones múltiples y placas encostradas. **B.** Puede haber afectación de la mucosa bucal, casi invariable, con erusiones en las encías, mucosa bucal, paladar, cara posterior de la faringe o la lengua. (B, por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)

cambio, es típico encontrar componentes del complemento en la piel de las lesiones, pero no en la piel no afectada. Los depósitos de IgG sobre los queratinocitos provienen de autoanticuerpos circulantes contra antígenos de la superficie celular. Se pueden demostrar tales autoanticuerpos circulantes con microscopía de inmunofluorescencia indirecta en 80 a 90% de los pacientes con PV; el sustrato óptimo para estos estudios es el esófago de mono. Los pacientes con PV tienen autoanticuerpos IgG contra las *desmogleínas* (Dsg), glucoproteínas transmembrana de los desmosomas que pertenecen a las moléculas de adhesión dependientes del calcio, incluidas en la familia de las cadherinas. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse con precisión con el enzimoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los individuos con pénfigo vulgar incipiente (es decir, enfermedad de la mucosa) sólo tienen autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3; los individuos con pénfigo vulgar avanzado (es decir, enfermedad mucocutánea) manifiestan autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3 y Dsg1. Estudios experimentales han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con pénfigo vulgar son patógenos (es decir, originan la formación de vesículas) y que su título se relaciona con la actividad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el perfil de autoanticuerpos anti-Dsg en los sueros de estos pacientes, así como la distribución de Dsg3 y Dsg1 en los tejidos, determina el sitio donde se formarán las vesículas en los individuos con pénfigo. La expresión concomitante de Dsg3 y Dsg1 por las células epidérmicas protege contra las IgG patógenas dirigidas contra la cadherina, pero no contra los autoanticuerpos patógenos dirigidos contra ambos.

El PV es potencialmente letal. Antes de disponer de glucocorticoides, la tasa de mortalidad variaba entre 60 y 90%; hoy en día, esta cifra se estima en ~5%. Son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad, la infección y

las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides. Entre los factores de mal pronóstico se cuentan edad avanzada, afectación extensa y necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin más inmunodepresores) para controlar la enfermedad. La evolución del PV en cada paciente es variable y difícil de pronosticar. Algunos sujetos logran la remisión, pero otros necesitan tratamiento de largo plazo o sucumben a causa de la enfermedad o de las medidas terapéuticas. La esencia del tratamiento son los glucocorticoides por vía sistémica. En los pacientes con enfermedad moderada o grave, suele empezarse el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona. Si siguen apareciendo lesiones nuevas transcurridas una o dos semanas de tratamiento, tal vez sea necesario incrementar la dosis o combinar la prednisona con inmunodepresores como azatioprina (2 a 2.5 mg/kg/día) o mofetilo de micofenolato (20 a 35 mg/kg/día) o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/día). Los pacientes con afectación grave, resistente al tratamiento mejoran con la plasmaféresis (seis intercambios de alto volumen [es decir, 2 a 3 L por sesión de intercambio] durante unas dos semanas), inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg durante tres a cinco días cada seis a ocho semanas) o rituximab (375 mg/m² por semana × 4 o 1000 mg en los días 1 y 15). Es importante controlar con rapidez la enfermedad grave o que progresa para atenuar la gravedad y duración de este trastorno. Por consiguiente, algunos autores sugieren administrar rituximab y glucocorticoides diariamente al principio del pénfigo vulgar para evitar una enfermedad resistente al tratamiento.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

El pénfigo foliáceo se distingue del PV en varios aspectos. En el primero, las ampollas acantolíticas se localizan en la parte alta de la epidermis, inmediatamente por debajo del estrato córneo. Por tanto, el pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa mucho más superficial que el PV. La distribución de las lesiones en los dos trastornos es muy parecida, salvo que en el pénfigo foliáceo casi nunca se observan lesiones en mucosas. Los pacientes con pénfigo foliáceo rara vez presentan ampollas intactas, pero tienen erusiones superficiales vinculadas con eritema, descamación y formación de costras. Los casos leves de pénfigo foliáceo son similares a la dermatitis seborreica; el pénfigo foliáceo grave puede provocar una extensa exfoliación. La exposición al sol (irradiación ultravioleta) puede agravar el cuadro.

El pénfigo foliáceo (PF) tiene características inmunopatológicas similares a las del pénfigo vulgar. De manera específica, el análisis con microscopía de inmunofluorescencia directa de la piel que rodea a las lesiones muestra IgG en la superficie de queratinocitos. Asimismo, los pacientes con pénfigo foliáceo tienen autoanticuerpos IgG en la circulación que se dirigen contra la superficie de los queratinocitos. En el pénfigo foliáceo, los autoanticuerpos se dirigen contra Dsg1, una cadherina desmosómica de 160 kDa. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse mediante ELISA. Como se ha señalado en el caso del PV, se piensa que el perfil de autoanticuerpos en los pacientes con pénfigo foliáceo (es decir, anti-Dsg1 IgG) y la distribución de este autoantígeno en el tejido normal (con baja expresión en la mucosa bucal que es compensada por la coexpresión Dsg3) explican la distribución de las lesiones en esta enfermedad.

Las formas endémicas de PF se observan en las zonas rurales del centro y sur de Brasil, donde la enfermedad se conoce como *fogo selvagem* (FS), así como en algunos sitios de Latinoamérica y Túnez. Al igual que otras formas de esta enfermedad, el PF está mediado por autoanticuerpos IgG contra Dsg1. Los cúmulos de FS se superponen con los de la leishmaniosis, una enfermedad transmitida por la picadura del tábano *Lutzomyia longipalis*. Estudios recientes mostraron que los antígenos salivales del tábano (en particular la proteína salival LJM11) son reconocidos por autoanticuerpos IgG de pacientes con FS (así como por anticuerpos monoclonales contra Dsg1 provenientes de esos individuos). Además, los ratones inmunizados con LJM11 producen anticuerpos contra Dsg1. Por tanto, estos hallazgos sugieren que cuando pican, los insectos pueden introducir antígenos salivales que inician una respuesta inmunitaria humoral cruzada, que puede conducir a FS en personas con susceptibilidad genética.

Si bien el pénfigo se ha relacionado con varias enfermedades autoinmunitarias, es muy notoria su relación con el timoma y la miastenia grave. Hasta la fecha, se han descrito >30 casos de timoma o miastenia grave vinculados con pénfigo, casi siempre con pénfigo foliáceo. Los pacientes también presentan pénfigo como consecuencia de exposición a los fármacos; el pénfigo provocado por fármacos suele parecerse al foliáceo más que al vulgar. Los medicamentos que contienen un grupo tiol en su estructura química (p. ej., penicilamina, captoprilo, enalaprilo) son los que más se relacionan con el pénfigo provocado por fármacos. Los medicamentos que no contienen un grupo tiol y que guardan relación con el pénfigo son penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. Se ha sugerido que los fármacos que contienen tiol y los

que no lo contienen desencadenan pénfigo por mecanismos bioquímicos e inmunitarios. De ahí que sea mejor el pronóstico cuando se interrumpen los fármacos en caso del pénfigo desencadenado por los que contienen tiol. Casos de pénfigo originado por fármacos persisten y necesitan tratamiento con glucocorticoides sistémicos o inmunodepresores.

El pénfigo foliáceo suele ser mucho menos grave y de mejor pronóstico que el PV. La enfermedad circunscrita se puede tratar de manera conservadora con glucocorticoides tópicos o intralesionales; los casos más activos se suelen controlar con glucocorticoides sistémicos. Los individuos con enfermedad grave resistente al tratamiento necesitan intervenciones más radicales, como las descritas antes para el PV grave.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico (PNP, *paraneoplastic pemphigus*) es una enfermedad mucocutánea autoinmunitaria acantolítica vinculada con una neoplasia oculta o demostrada. Es típico que los pacientes con PNP presenten lesiones erosivas dolorosas de mucosas relacionadas con exantemas papuloescamosos pruriginosos que a menudo evolucionan a ampollas. En estos pacientes es frecuente la afectación de palmas de las manos y plantas de los pies, lo cual suscita la posibilidad de que los casos de eritema multiforme aunado a neoplasia descritos en el pasado sean en realidad PNP no identificado. Las biopsias cutáneas de las lesiones de estos individuos muestran combinaciones variables de acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de la interfase vacuolar. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de los sujetos pone de manifiesto depósitos de IgG y complemento sobre la superficie de los queratinocitos (de forma variable) e inmunorreactivos similares en la zona de la membrana basal epidérmica. Los individuos con PNP poseen autoanticuerpos IgG contra proteínas citoplásmicas, integrantes de la familia de las plaquinas (p. ej., desmoplaquinas I y II, antígeno 1 del pénfigoide ampolloso [BPAG], envoplaquina, periplaquina y plectina), así como contra proteínas de la superficie celular pertenecientes a la familia de las cadherinas (p. ej., Dsg3 y Dsg1). Los estudios de transferencia pasiva han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con PNP son patógenos en modelos animales.

Las neoplasias predominantes relacionadas con PNP son linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, timoma, tumores de células fusiformes, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de Castleman; esta última es muy común en niños con PNP. Se han publicado algunos casos raros de pénfigo paraneoplásico seronegativo en pacientes con cáncer de linfocitos B que recibieron tratamiento previo con rituximab. Además de las lesiones cutáneas graves, muchos enfermos con PNP generan bronquiolititis obliterante que pone el peligro la vida. El PNP casi siempre es resistente a los tratamientos estándar (es decir, los del PV); uno que otro paciente mejora, o incluso experimenta remisión, tras la ablación o la resección de las neoplasias subyacentes.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El pénfigoide ampolloso (BP, *bullous pemphigoid*) es una enfermedad subepidérmica autoinmunitaria y polimórfica que produce ampollas y que por lo general se observa en los ancianos. Las lesiones iniciales pueden consistir en placas urticarianas; la mayoría de los pacientes tarde o temprano manifiesta ampollas tensas en la piel de aspecto normal o eritematoso (fig. 73-2). Las lesiones suelen distribuirse en la parte baja del abdomen, la ingle y la superficie flexora de las extremidades; en algunos casos se observan lesiones en la mucosa oral. Puede haber prurito grave o no haberlo en absoluto. A medida que evolucionan las lesiones, las ampollas tensas tienden a romperse y a ser remplazadas por lesiones flácidas o erosiones, que pueden estar revestidas de costra o no. Las ampollas no traumatizadas curan sin dejar cicatriz. En los pacientes con BP, es alta la prevalencia del alelo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DQB1*0301 de clase II del complejo principal de histocompatibilidad. A pesar de que se trata de informes aislados, varios estudios han demostrado que los sujetos con BP no tienen una incidencia mayor de neoplasias malignas que los testigos de la misma edad y género.

Las biopsias de las primeras lesiones muestran vesículas subepidérmicas y datos histológicos que guardan una cierta relación con las características clínicas de la lesión particular que se está analizando. Las lesiones de la piel de aspecto normal casi siempre muestran escaso infiltrado leucocítico perivascular con algunos eosinófilos; al contrario, las biopsias de las lesiones inflamatorias típicas evidencian un infiltrado con abundantes eosinófilos en la dermis papilar en los lugares de formación de vesículas y en zonas perivasculares. Además de los eosinófilos, las lesiones con abundantes células también contienen células mononucleares y neutrófilos. No siempre es posible distinguir entre BP y otras enfermedades ampollosas subepidérmicas con las técnicas histológicas habituales.

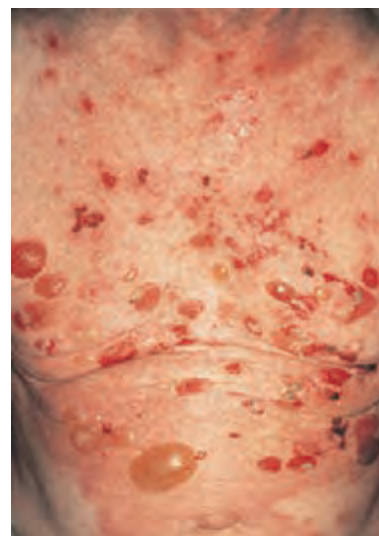


FIGURA 73-2. Penfigoide ampolloso con vesículas y ampollas tensas, sobre bases eritematosas urticarianas. (Por cortesía y con autorización de Yale Resident's Slide Collection.)

La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel normal de alrededor de la lesión muestra depósitos lineales de IgG o C3 en la membrana basal de la epidermis. Los sueros de ~70% de los pacientes contienen autoanticuerpos IgG circulantes que se unen a la membrana basal de la epidermis de la piel humana normal en la microscopia de inmunofluorescencia indirecta. La IgG de un porcentaje incluso más alto de individuos muestra reactividad al lado epidérmico de una piel dividida con 1 M de NaCl (otro sustrato para prueba de microscopio de inmunofluorescencia que se utiliza para distinguir los autoanticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal en pacientes con BP de los que se observan en individuos con enfermedades ampollosas subepidérmicas similares, pero a la vez diferentes [véase más adelante]). En el BP, los autoanticuerpos circulantes reconocen proteínas vinculadas con el hemidesmosoma de 230 y 180 kDa situadas en los queratinocitos basales (los antígenos del pénfigoide ampolloso [BPAG, *bullous pemphigoid antigen*] 1 y BPAG2, respectivamente). Se piensa que se desarrollan autoanticuerpos contra estos antígenos (de manera más específica, contra BPAG2 al principio), se depositan *in situ*, y activan el complemento que después produce la desgranulación de los mastocitos de la dermis y los infiltrados con abundantes granulocitos que provocan la lesión hística y la formación de ampollas.

El BP puede persistir meses o años, con exacerbaciones o remisiones. La lesión extensa puede causar erosiones diseminadas y afectar la integridad de la piel; esta enfermedad puede ser letal en ancianos y personas debilitadas. La base del tratamiento son los glucocorticoides sistémicos. En ocasiones, la enfermedad local o mínima puede controlarse con glucocorticoides tópicos solos; las lesiones más extensas casi siempre responden a glucocorticoides sistémicos, ya sean solos o combinados con inmunodepresores. Se suelen obtener respuestas con prednisona en dosis de 0.75 a 1 mg/kg al día. En algunos casos, se necesitan complementos: azatioprina (2 a 2.5 mg/kg al día), mofetilo de micofenolato (20 a 35 mg/kg al día) o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg al día).

PENFIGOIDE GESTACIONAL

El pénfigoide gestacional, conocido también como *herpes gestacional*, es una enfermedad ampollosa subepidérmica rara y no viral, que se da en el embarazo y el puerperio. Este padecimiento puede empezar en cualquier trimestre del embarazo o presentarse en el puerperio. Las lesiones suelen distribuirse en abdomen, tronco y extremidades; son excepcionales las lesiones de mucosas. Las alteraciones cutáneas de estas pacientes pueden ser bastante polimórficas y consisten en pápulas y placas urticarianas eritematosas, vesiculopápulas o verdaderas ampollas. Las lesiones son casi siempre muy pruriginosas. Las exacerbaciones graves del pénfigoide gestacional por lo general ocurren después del parto, casi siempre en 24 a 48 h. Esta enfermedad tiende a recurrir en los embarazos posteriores y con frecuencia aparece en las fases más tempranas de éstos. A veces hay exacerbaciones breves de la enfermedad cuando se reanuda la menstruación y aparece en mujeres que ingieren después anticonceptivos orales. De forma ocasional, los lactantes de las madres afectadas tienen lesiones cutáneas transitorias.

Las biopsias de piel afectada en fase temprana muestran que en las papilas dérmicas se forman vesículas subepidérmicas en forma de lágrima, acompañadas de un infiltrado leucocítico con abundantes eosinófilos. La diferenciación del penfigoide gestacional de otras enfermedades ampollas subepidérmicas mediante la microscopia óptica suele ser difícil. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia de la piel de alrededor de las lesiones en las pacientes con penfigoide gestacional pone de manifiesto el sello inmunopatológico del trastorno: depósitos lineales de C3 en la zona de la membrana basal de la epidermis. Estos depósitos surgen como consecuencia de la activación del complemento producida por los títulos bajos de autoanticuerpo IgG antimembrana basal dirigidos contra BPAG2, la misma proteína relacionada con el hemidesmosoma a la cual se dirigen los autoanticuerpos en pacientes con penfigoide ampolloso (BP), una enfermedad ampollosa subepidérmica que semeja al pénfigo gestacional en términos clínicos, histológicos e inmunopatológicos.

Los objetivos del tratamiento en las pacientes con penfigoide gestacional son evitar el surgimiento de nuevas lesiones, aliviar el intenso prurito y cuidar de las erosiones en los lugares de formación de las ampollas. La mayoría de las pacientes necesita tratamiento con dosis diarias moderadas de glucocorticoides (es decir, 20 a 40 mg de prednisona) en algún momento de su evolución. Los casos leves (o las exacerbaciones breves) pueden controlarse con el empleo agudo de glucocorticoides tópicos potentes. Aunque se pensaba que el penfigoide gestacional se acompañaba de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad fetales, los mejores datos con que se cuenta hoy en día indican que el único riesgo de estos lactantes es ser un poco prematuros o “pequeños para la edad gestacional”. Los datos actuales indican que no hay diferencias en la incidencia de nacidos vivos en las pacientes con penfigoide gestacional tratadas con glucocorticoides sistémicos respecto de las tratadas de manera más conservadora. Si se administran glucocorticoides sistémicos, los recién nacidos tienen riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal reversible.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme (DH, *dermatitis herpetiformis*) es una enfermedad cutánea papulovesiculosa, muy pruriginosa, caracterizada por lesiones distribuidas de forma simétrica por las superficies de extensión (es decir, codos, rodillas, nalgas, espalda, piel cabelluda y parte posterior del cuello) (fig. 70-8). Las lesiones primarias en este trastorno son pápulas, papulovesículas o placas urticarianas. Como el prurito es intenso, los pacientes se pueden presentar con excoriaciones y pápulas costrosas, pero sin lesiones primarias observables. Los enfermos describen con frecuencia que su prurito tiene un carácter ardoroso o de escozor; el inicio de estos síntomas locales es un anuncio fiable del surgimiento de lesiones clínicamente visibles 12 a 24 h después. Casi todos los sujetos con DH tienen una enteropatía sensible al gluten concurrente, por lo común subclínica (cap. 349) y >90% expresa los haplotipos HLA-B8/DRw3 y HLA-DQw2. La DH puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia; el inicio más frecuente es entre el segundo y el cuarto decenios de vida. Suele ser un proceso crónico.

La biopsia cutánea de las primeras lesiones revela infiltrados con abundantes neutrófilos en las papilas dérmicas. En la fase temprana, son característicos neutrófilos, fibrina, edema y formación de microvesículas en estos lugares. Las lesiones más evolucionadas pueden presentar características inespecíficas de ampolla subepidérmica o de pápula excoriada. Como los datos clínicos e histológicos de la enfermedad pueden ser variables y semejantes a otros trastornos ampollosos, el diagnóstico se confirma con microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a la lesión. Estos estudios demuestran depósitos granulares de IgA (con o sin componentes del complemento) en la dermis papilar y a lo largo de la zona de la membrana basal de la epidermis. Los depósitos de IgA de la piel no se alteran si se controla la enfermedad con fármacos, sin embargo, estos reactivos inmunitarios pueden disminuir de intensidad o desaparecer en los individuos que siguen una alimentación estricta exenta de gluten durante mucho tiempo (véase más adelante). Es típico que los individuos con depósitos granulares de IgA en la zona de la membrana basal de la epidermis carezcan de autoanticuerpos IgA contra la membrana basal y deben diferenciarse de los sujetos con depósitos lineales de IgA en esta ubicación (véase más adelante).

Si bien la mayoría de los sujetos con DH no describe síntomas digestivos manifiestos ni presenta datos de laboratorio que indiquen malabsorción, las biopsias de intestino delgado suelen revelar aplanamiento de las vellosidades y un infiltrado linfocítico en la lámina propia. Al igual que en los pacientes con celiaquía, esta anomalía del tubo digestivo puede revertirse con una alimentación sin gluten. Además, cuando se mantiene, esta alimentación por sí sola puede controlar la enfermedad cutánea y termi-

nar por eliminar los depósitos de IgA de la zona de la membrana basal epidérmica de estos pacientes. La posterior exposición al gluten de estos individuos altera la morfología del intestino delgado, provoca exacerbación de la enfermedad cutánea y conlleva reaparición de la IgA en la zona de la membrana basal epidérmica. Al igual que ocurre en pacientes con celiaquía, la sensibilidad al gluten alimentario en personas con DH se acompaña de la aparición de autoanticuerpos IgA contra el endomisio, que están dirigidos contra la transglutaminasa hística. Hay estudios que sugieren que los pacientes con esta forma de dermatitis también tienen autoanticuerpos de tipo IgA muy ávidos por la transglutaminasa 3 epidérmica y que esta última se localiza junto con los depósitos granulares de IgA, en las papilas dérmicas de individuos con este tipo de dermatitis. Los pacientes con DH también tienen mayor incidencia de anomalías tiroideas, aclorhidria, gastritis atrófica y autoanticuerpos contra las células parietales gástricas. Es probable que estas asociaciones guarden relación con la frecuencia alta del haplotipo HLA-B8/DRw3 en estos pacientes, ya que este marcador está ligado a menudo a trastornos autoinmunitarios. La clave del tratamiento de la DH es la dapsona, una sulfona. Los pacientes responden pronto (en 24 a 48 h) a la dapsona (50 a 200 mg/día), pero es indispensable una valoración cuidadosa previa al tratamiento y un seguimiento cercano para evitar o controlar las complicaciones. Todos los sujetos con >100 mg/día de dapsona tendrán cierto grado de hemólisis y metahemoglobinemia. Se trata de efectos secundarios farmacológicos esperados de este fármaco. Tal vez se necesiten muchos meses de restricción alimenticia para lograr un beneficio clínico. Es fundamental una asesoría dietética correcta por un dietista calificado.

ENFERMEDAD DE IgA LINEAL

Este padecimiento, que antes se consideraba una variante de la dermatitis herpetiforme, es en realidad una entidad patológica independiente y distinta. En términos clínicos, estos pacientes pueden parecerse a los casos clásicos de DH, penfigoide ampolloso u otras enfermedades ampollosas subepidérmicas. Las lesiones típicas son papulovesículas, ampollas o placas de urticaria, que predominan en las áreas extensoras (como sucede en la DH “clásica”), centrales o en las zonas de flexión. En algunos pacientes, está afectada la mucosa bucal. El intenso prurito es similar al de la DH. Los individuos con enfermedad de IgA lineal no tienen mayor frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 ni enteropatía asociada, por lo que no son elegibles para tratamiento con alimentación sin gluten.

Las alteraciones histológicas de las lesiones tempranas pueden ser prácticamente indistinguibles de las de la DH. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a las lesiones revela depósitos de IgA (y con frecuencia de C3) en la zona de la membrana basal epidérmica. La mayoría de los pacientes con enfermedad de IgA lineal tiene autoanticuerpos IgA circulantes contra la membrana basal dirigidos contra epítomos del dominio extracelular del BPAG2. Estos individuos responden en general al tratamiento con dapsona en dosis de 50 a 200 mg/día.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

Se trata de una enfermedad ampollosa subepidérmica poco frecuente, no hereditaria y polimórfica (la modalidad hereditaria se estudia en el cap. 427). Los pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida (EBA, *epidermolysis bullosa acquisita*) clásica o no inflamatoria presentan ampollas en la piel no inflamada, cicatrices atróficas, milios, distrofia ungueal y lesiones bucales. Debido a que las lesiones suelen producirse en lugares expuestos a traumatismos menores, la EBA clásica se considera una enfermedad mecanoampollosa. Otros pacientes con EBA tienen lesiones ampollosas extensas, inflamatorias, cicatriciales y afectación de la mucosa bucal parecida a un penfigoide ampolloso grave. La epidermólisis ampollosa adquirida puede evolucionar a la modalidad no inflamatoria clásica del padecimiento. En casos excepcionales, el cuadro clínico inicial son lesiones que predominan en las mucosas. El haplotipo HLA-DR2 aparece con frecuencia creciente en individuos con EBA. Estudios recientes sugieren que la enfermedad suele coexistir con enfermedad intestinal inflamatoria (en particular, la enfermedad de Crohn).

La histología de la piel de las lesiones varía con el carácter de la lesión estudiada. Las ampollas no inflamatorias presentan ampollas subepidérmicas con un escaso infiltrado leucocítico y son similares a las de los pacientes con porfiria cutánea tardía. Las lesiones inflamatorias consisten en vesículas subepidérmicas ricas en neutrófilos. Los individuos con EBA tienen depósitos continuos de IgG (y a menudo C3 al igual que otros componentes del complemento) en una distribución lineal dentro de la zona de la membrana basal epidérmica. Desde el punto de vista ultraestructural, estos inmunorreactivos se observan en la región de la sublámina densa

cerca de las fibrillas de anclaje. Cerca del 50% de los pacientes con EBA tiene en la circulación autoanticuerpos IgG antimembrana basal dirigidos contra colágena tipo VII, la especie de colágena que comprende las fibrillas de anclaje. Tales autoanticuerpos IgG se unen al lado dérmico de la piel dividida con 1 M de NaCl (a diferencia de los autoanticuerpos IgG observados en pacientes con BP). Hay estudios que demuestran que la transmisión pasiva de IgG experimental o clínica contra colágena tipo VII produce lesiones en los ratones que, en términos clínicos, histológicos e inmunopatológicos, semejan a las observadas en pacientes con EBA inflamatoria.

El tratamiento de EBA es en general insatisfactorio. Algunos individuos con EBA inflamatoria responden a los glucocorticoides sistémicos, solos o combinados con inmunodepresores. Otros casos (en especial los que tienen lesiones inflamatorias con abundantes neutrófilos) responden a la dapsona. La modalidad crónica, no inflamatoria de EBA es en gran medida resistente al tratamiento, aunque algunos pacientes responden a la ciclosporina, la azatioprina o la inmunoglobulina intravenosa.

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

El penfigoide de las mucosas (MMP, *mucous membrana pemphigoid*) es una enfermedad ampollosa subepitelial infrecuente, adquirida, que se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas y de la piel que producen cicatriz, por lo menos en algunos lugares. Son sitios frecuentes de afectación la mucosa bucal (en especial la encía) y la conjuntiva; otros lugares que pueden presentar lesiones son las mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica y anogenital. Las lesiones cutáneas (presentes en cerca de 33% de los pacientes) tienden a predominar en piel cabelluda, cara y parte superior del tronco y, en general, consisten en lesiones dispersas o ampollas tensas sobre una base eritematosa o urticariana. El MMP es de manera característica un trastorno crónico y progresivo. Se producen complicaciones graves a causa de las lesiones oculares, laríngeas, esofágicas o anogenitales. La conjuntivitis erosiva puede dar lugar a acortamiento de los fórnixes, simbléfaron, anquilobléfaron, entropión, opacidades corneales y, en casos graves, ceguera. De forma similar, las lesiones erosivas de la laringe pueden provocar ronquera, dolor y pérdida hística que, de ser pasadas por alto y no recibir tratamiento, terminan por destruir en su totalidad las vías respiratorias. Las lesiones esofágicas pueden provocar estenosis que ponen al paciente en peligro de aspiración. Las estenosis también pueden complicar la afectación anogenital.

Las biopsias del tejido de la lesión demuestran en general vesículas o ampollas subepiteliales y un infiltrado de leucocitos mononucleares. En las biopsias de las primeras lesiones, pueden observarse neutrófilos y eosinófilos; las lesiones más antiguas quizá muestren un infiltrado leucocítico escaso y fibrosis. La microscopia de inmunofluorescencia directa del tejido cercano a la lesión demuestra, de manera característica, depósitos de IgG, IgA y C3, en las membranas basales epiteliales. Como muchos de estos enfermos no presentan datos de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal, es importante el análisis de la piel circundante. Si bien se pensaba que el MMP era una sola entidad nosológica, hoy en día se considera, en gran medida, un fenotipo patológico que puede aparecer a causa de una reacción autoinmunitaria contra diversas moléculas de las membranas basales epiteliales (p. ej., BPAG2, laminina 332, colágena de tipo VII y otros antígenos todavía no caracterizados por completo). Hay estudios que sugieren que los pacientes con MMP que muestran autoanticuerpos antilaminina 332 tienen mayor riesgo relativo de cáncer. El tratamiento del MMP depende en gran medida de los lugares afectados. A causa de las complicaciones potencialmente graves, las anomalías ocular, laríngea, esofágica o anogenital exigen un tratamiento sistémico radical con dapsona, prednisona o esta última combinada con otro inmunodepresor (p. ej., azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o rituximab) o Ig intravenosa. Las presentaciones menos graves de la enfermedad se pueden tratar con glucocorticoides tópicos o intralesionales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DESTACADAS

DERMATOMIOSITIS

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis (cap. 388) suelen ser características, pero muchas veces se asemejan a las del lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) (cap. 378), la esclerodermia (cap. 382) u otras enfermedades del tejido conjuntivo que se superponen (cap. 382). La extensión y la gravedad de la enfermedad cutánea no siempre guardan relación con la extensión y la gravedad de la miositis. Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis son similares, independientemente



FIGURA 73-3. Dermatomiositis. El eritema violáceo periorbitario es el signo característico del clásico exantema en heliotropo. (Por cortesía y con autorización de James Krell, MD.)

de que aparezcan en niños o ancianos, excepto que la calcificación del tejido subcutáneo es una secuela tardía frecuente en la dermatomiositis infantil.

Los signos cutáneos de la dermatomiositis pueden preceder o seguir a la aparición de la miositis en un lapso de semanas o años. También se han descrito casos sin afectación muscular (es decir, *dermatomiositis sin miositis*). La manifestación más frecuente es una alteración rojo-violeta del color de los párpados superiores, a veces relacionada con descamación (eritema en “heliotropo”; fig. 73-3) y edema periorbitario. El eritema en las mejillas y la nariz con distribución en “alas de mariposa” puede parecerse al exantema del SLE. Son frecuentes las manchas eritematosas o violáceas con descamación en las partes anterosuperior del tórax y posterior del cuello, así como piel cabelluda y las superficies de extensión de extremidades superiores e inferiores y manos. El eritema y la descamación pueden destacar sobre todo en codos, rodillas y parte dorsal de las articulaciones interfalángicas. Cerca del 33% de los pacientes tiene pápulas violáceas, de superficie plana, patognomónicas de la dermatomiositis (pápulas de Gottron). Las pápulas y placas violáceas delgadas en codos y rodillas de enfermos con dermatomiositis se conocen como *signo de Gottron* (fig. 73-4). Estas lesiones pueden ser diferentes del eritema y la descamación del dorso de los dedos de algunos pacientes con SLE, en quienes está indemne la piel situada sobre las articulaciones interfalángicas. Pueden ser notorias las telangiectasias periungueales en pacientes con dermatomiositis. El eritema “encaje” o reticular puede acompañarse de una fina descamación sobre las superficies de extensión de los muslos y la parte superior de las extremidades superiores, en especial los de evolución prolongada, generan zonas de hipopigmentación, hiperpigmentación, atrofia leve y telangiectasia, lo cual se denomina *poiquilodermia*. Ésta es muy poco frecuente, tanto en el SLE como en la esclerodermia, por lo que puede ser el signo que distinga la dermatomiositis de estas dos enfermeda-



FIGURA 73-4. Pápulas de Gottron. La dermatomiositis suele afectar las manos en la forma de pápulas eritematosas aplanadas sobre los nudillos. También son evidentes las telangiectasias periungueales.

des. Las alteraciones cutáneas quizá sean similares en la dermatomiositis y otros síndromes que se superpongan, en los que se observa el engrosamiento y unión de la piel a las estructuras profundas en las manos (*esclerodactilia*), así como el fenómeno de Raynaud. Sin embargo, la presencia de miopatía grave, las pápulas de Gottron, el eritema en heliotropo y la poiquilodermia sirven para distinguir a los pacientes con dermatomiositis. La biopsia cutánea de las lesiones eritematosas descamativas de la dermatomiositis puede revelar sólo inflamación leve inespecífica, pero a veces se observan alteraciones indistinguibles de las del SLE, como atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, edema de la dermis superior y un leve infiltrado mononuclear. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión suele ser negativa, aunque en algunos pacientes se han descrito depósitos granulares de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal de la epidermis. El tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad sistémica. A veces son útiles los glucocorticoides tópicos. Estos individuos deben evitar la exposición a la luz ultravioleta y adoptar medidas radicales de fotoprotección, como los filtros solares.

LUPUS ERITEMATOSO

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE, *lupus erythematosus*) (cap. 378) se pueden dividir en agudas, subagudas y crónicas o discoides. El *LE cutáneo agudo* se caracteriza por eritema de la nariz y las eminencias malares con distribución en “alas de mariposa” (fig. 73-5A). El eritema suele ser de comienzo repentino, se acompaña de edema y de descamación fina y guarda relación con la afectación sistémica. Algunos pacientes tienen una afectación extensa de la cara, así como eritema y descamación de las superficies de extensión de las extremidades y la parte



FIGURA 73-5. Lupus eritematoso cutáneo agudo. **A.** Eritema malar descamativo importante. También es frecuente la afectación de otras zonas expuestas a la luz solar. **B.** Lupus eritematoso cutáneo agudo en la mitad superior del tórax, en el cual se observan pápulas y placas eritematosas brillantes y un poco edematosas. (B, por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)

superior del tórax (fig. 73-5B). Estas lesiones agudas, que a veces son evanescentes, suelen durar días y a menudo surgen en las exacerbaciones de la enfermedad sistémica. La biopsia cutánea de las lesiones agudas puede mostrar sólo un escaso infiltrado de la dermis por células mononucleares y edema dérmico. En algunos casos, destacan los infiltrados celulares en torno a los vasos sanguíneos y los folículos pilosos, al igual que la degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones a menudo revela depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal. El tratamiento se orienta al control de las manifestaciones generales de la enfermedad. Es muy importante la fotoprotección en ésta y otras modalidades del LE.

El *lupus eritematoso cutáneo subagudo* (SCLE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*) se caracteriza por un exantema fotosensible extenso, que no deja cicatriz. En la mayoría de los pacientes, no hay afectación renal ni del sistema nervioso central, o es leve. El SCLE puede manifestarse como una erupción papuloescamosa parecida a la psoriasis, o como lesiones anulares policíclicas semejantes a las del eritema multiforme. En la modalidad papuloescamosa, brotan pápulas eritematosas diferenciadas en las áreas posterior y anterior del tórax, los hombros, las superficies extensoras de las extremidades superiores y el dorso de las manos; las lesiones casi nunca afectan la cara o las superficies de flexión de las extremidades superiores, ni el área debajo de la cintura. Las pápulas, un poco descamativas, tienden a confluir en grandes placas, algunas de aspecto reticular. La modalidad anular afecta las mismas zonas y se presenta con pápulas eritematosas que evolucionan a lesiones ovales, circulares o policíclicas. Las lesiones del SCLE son más extensas, pero tienen menos tendencia a dejar cicatriz que las lesiones del LE discoide. La biopsia cutánea muestra un denso infiltrado de células mononucleares en torno a los folículos pilosos y los vasos sanguíneos de la dermis superficial, combinado con degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. En cerca del 50% de los casos, mediante microscopia de inmunofluorescencia directa, se encuentran depósitos de inmunoglobulina(s) en la zona de la membrana basal de la epidermis. Se ha relacionado con el SCLE un patrón en partículas de depósito de IgG por toda la epidermis. La mayoría de los pacientes con SCLE tiene anticuerpos anti-Ro. El tratamiento local suele ser infructuoso. Muchos necesitan tratamiento con aminoquinolonas antipalúdicas. A veces es necesario administrar glucocorticoides orales en dosis bajas; son muy importantes las medidas de fotoprotección contra las longitudes de onda ultravioleta A y B.

El *lupus eritematoso discoide* (DLE, *discoid lupus erythematosus*, también denominado *LE cutáneo crónico*) se caracteriza por lesiones circunscritas, que muy a menudo se encuentran en cara, piel cabelluda o en los oídos externos. Las lesiones son pápulas eritematosas o placas con una escama gruesa y adherente que ocluye los folículos pilosos (taponamiento folicular). Cuando se retira la escama, su lado inferior muestra excrescencias pequeñas que se relacionan con los orificios de los folículos pilosos (“aspecto de tachuela”), un dato relativamente específico del DLE. Las lesiones crónicas presentan atrofia central, cicatrización e hipopigmentación, pero a menudo tienen bordes eritematosos, a veces elevados (fig. 73-6). Estas lesiones persisten durante años y tienden a crecer con lentitud. Hasta 15% de los pacientes con DLE cumple los criterios del SLE del *American College of Rheumatology*. Sin embargo, a menudo se ven lesiones discoides típicas en individuos con SLE. En la biopsia de las lesiones de DLE se advierten hiperqueratosis, tapones foliculares y atrofia de la epidermis, degeneración de queratinocitos basales y un infiltrado a base de mononucleares junto a las membranas basales de epidermis, anexos y vasos finos. La microscopia de inmunofluorescencia directa demuestra depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal en ~90% de los casos. El tratamiento se centra en el control de la enfermedad cutánea y consiste fundamentalmente en fotoprotección y glucocorticoides tópicos o intralesionales. Si el tratamiento local resulta ineficaz, pueden estar indicadas las aminoquinolonas antipalúdicas.

ESCLERODERMIA Y MORFEA

Las alteraciones cutáneas de la esclerodermia (cap. 382) suelen empezar en las manos, los pies y la cara, con episodios de edema recurrente sin fovea. La esclerosos de la piel comienza en las puntas de los dedos (esclerodactilia) y se propaga en dirección proximal, casi siempre con resorción del hueso de las puntas de los dedos, que pueden tener úlceras en sacabocados, cicatrices estrelladas o zonas de hemorragia (fig. 73-7). De hecho, los dedos pueden disminuir de tamaño y asumir una forma de salchicha y, como las uñas suelen no estar afectadas, se pueden incurvar sobre la punta



FIGURA 73-6. Lupus eritematoso discoide. Son típicas las placas atróficas, hiperpigmentadas violáceas, a menudo con signos de taponamiento folicular que puede ocasionar cicatrices.

de los dedos. Suele haber telangiectasias periungueales, pero el eritema periungueal es infrecuente. En casos avanzados, las extremidades presentan contracturas y calcinosis cutánea. La afectación de la cara consiste en una frente lisa y sin arrugas, una piel tensa sobre la nariz, encogimiento de los tejidos en torno a la boca, con arrugas dispuestas radialmente alrededor de la boca (fig. 73-8). Son frecuentes las telangiectasias semejantes a una felpa, ante todo en la cara y las manos. La piel afectada está endurecida, lisa y adherida a las estructuras subyacentes; también son comunes la hiperpigmentación y la hipopigmentación. El fenómeno de Raynaud (es decir, palidez, cianosis e hiperemia reactiva inducidos por frío) está documentado en casi todos los pacientes, y puede preceder en muchos años al desarrollo de esclerodermia. La esclerodermia lineal es una forma limitada de la enfermedad con una presentación lineal, como una banda, que tiende a afectar las capas profundas y superficiales de la piel. La combinación de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia (*sclerodactyly*) y telangiectasia ha recibido el nombre de *síndrome de CREST*. Hay informes de anticuerpos contra centrómeros en un porcentaje muy alto de pacientes con síndrome de CREST, pero sólo en una pequeña minoría de aquellos con esclerodermia. La biopsia cutánea revela engrosamiento de la dermis y homogeneización de las fibras de colágena. La microscopia de inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas suele ser negativa.

La morfea se caracteriza por engrosamiento y esclerosis limitados a la piel y suele afectar a adultos jóvenes o a niños. La morfea empieza como placas eritematosas de color carne que se esclerosan, generan hipopigmen-



FIGURA 73-7. Esclerodermia que muestra esclerosis de zonas periféricas y úlceras focales en dedos.



FIGURA 73-8. La esclerodermia a menudo da lugar al desarrollo de una cara inexpresiva con aspecto de máscara.

tación central y tienen un borde eritematoso. En la mayor parte de los casos, los pacientes tienen una o algunas lesiones y la enfermedad recibe el nombre de *morfea circunscrita*. En algunos pacientes se observan lesiones cutáneas extensas, sin afectación sistémica (*morfea generalizada*). Muchos adultos con morfea generalizada padecen de manera simultánea de otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias. La biopsia cutánea de la morfea es indistinguible de la de la esclerodermia. Esta última y la morfea son bastante resistentes al tratamiento. Por esta razón, se aplica la fisioterapia, y a menudo resulta útil, para evitar contracturas articulares y preservar la función. Las opciones terapéuticas para la enfermedad incipiente y que progresa con rapidez son fototerapia (UVA1 o PUVA) o metotrexato, 15 a 20 mg por semana solo o combinado con glucocorticoides diariamente.

La *fascitis difusa con eosinofilia* es una entidad clínica que a veces se confunde con la esclerodermia. Casi siempre se produce tumefacción, induración y eritema de las extremidades, con frecuencia después de un esfuerzo físico importante. Las porciones proximales de las extremidades (brazos, antebrazos, muslos y piernas) se afectan con mayor frecuencia que las manos y los pies. Aunque la piel está endurecida, suele mostrar un aspecto leñoso, con depresiones o "pseudocelulítico", más que estar adherida a los planos profundos como en la esclerodermia; las contracturas pueden ser tempranas a causa de la afectación de las fascias. Asimismo, esta última quizás haga que se separen grupos musculares y que las venas parezcan deprimidas. Estos signos cutáneos conllevan eosinofilia en sangre periférica, aumento de la velocidad de eritrosedimentación y, a veces, hiper gammaglobulinemia. La biopsia profunda de las zonas de la piel afectadas revela inflamación y engrosamiento de la fascia profunda que reviste el músculo. Suele observarse un infiltrado inflamatorio compuesto de eosinófilos y células mononucleares. Los pacientes con fascitis eosinófila parecen tener más riesgo de padecer insuficiencia medular u otras anomalías hematológicas. Si bien la evolución final de la fascitis eosinófila es incierta, muchos pacientes responden de manera favorable al tratamiento con dosis de prednisona de 40 a 60 mg/día.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia*, un trastorno con proporciones epidémicas informado en 1989 y que se relacionó con la ingestión de L-triptófano elaborado por una sola compañía en Japón, es un trastorno multisistémico que se caracteriza por mialgias debilitantes y eosinofilia absoluta junto con diversas combinaciones de artralgias, síntomas pulmonares y edema periférico. En una fase posterior (es decir, de tres a seis meses después de los síntomas iniciales), estos pacientes manifiestan a menudo alteraciones cutáneas esclerodérmicas, pérdida de peso o neuropatía (cap. 382). Se desconoce la causa precisa de este síndrome, que puede parecerse a otras lesiones cutáneas escleróticas. Sin embargo, los lotes de L-triptófano implicados contenían el contaminante 1,1-etilideno bis[triptófano]. Este contaminante puede ser patógeno o un marcador de otra sustancia que provoque el trastorno.

Las reacciones cutáneas constituyen algunos de los efectos adversos más frecuentes a fármacos. Casi todas son benignas, pero unas cuantas pueden ser letales. La identificación inmediata de las graves, la interrupción del compuesto y las intervenciones terapéuticas apropiadas pueden reducir al mínimo sus efectos tóxicos. Este capítulo se ocupa de las reacciones a fármacos sistémicos; se exponen su incidencia, características, patogenia y lineamientos terapéuticos prácticos, identificación de causalidad, y administración futura de los fármacos.

USO DE FÁRMACOS DE PRESCRIPCIÓN EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos se emiten cada año más de 3 mil millones de prescripciones que abarcan más de 60 mil productos, entre ellos más de 2000 preparados activos diversos. Tan sólo los enfermos internados en hospitales reciben cada año 120 millones de ciclos de farmacoterapia y la mitad de los estadounidenses adultos recibe compuestos de prescripción extrahospitalaria constante. Muchas personas utilizan fármacos de venta libre que pueden desencadenar reacciones cutáneas adversas.

INCIDENCIA DE REACCIONES CUTÁNEAS

Algunos estudios grandes de cohortes establecieron que las reacciones cutáneas agudas a fármacos afectaban a casi 3% de los pacientes hospitalizados. Dichas reacciones aparecen por lo regular en algunos días a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento.

Muchos compuestos comunes producen 1 a 2% de erupciones, según estudios clínicos anteriores al mercadeo. El riesgo es mayor si los productos se utilizan en poblaciones generales no seleccionadas y puede ser de 3 a 7% con amoxicilina, sulfametoxazol, diversos anticonvulsivos y fármacos contra VIH.

Además de las erupciones agudas, el consumo prolongado de los compuestos induce o exacerba diversas dermatosis (como prurito, hiperpigmentación, trastorno de uñas o cabello, psoriasis, penfigoide ampolloso, fotosensibilidad e incluso neoplasias de la piel). Estas reacciones no son frecuentes, pero no se han valorado su incidencia ni su efecto en la salud pública.

En Estados Unidos, en una serie de 48 005 pacientes hospitalizados, en un lapso de 20 años, las reacciones cutáneas más frecuentes fueron la erupción morbiliforme (91%) y la urticaria (6%). Las reacciones graves son en realidad muy ocasionales para detectarse en las cohortes; pese a su rareza, las reacciones dérmicas a fármacos ejercen un efecto importante en la salud, dadas las secuelas graves que provocan, incluida la muerte. Las erupciones son las causas de hospitalización, permanencia hospitalaria prolongada y muerte. Algunas poblaciones están expuestas a un mayor riesgo de experimentar reacciones farmacológicas, entre ellas personas con conjuntivopatías, receptores de injertos de médula ósea e individuos con una infección aguda por virus de Epstein-Barr. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico que explica tal nexa, pero es posible la desregulación inmunitaria o mal funcionamiento inmunitario. El riesgo de alergia farmacológica, incluidas reacciones de hipersensibilidad intensas, aumenta en caso de infecciones por VIH; las personas con la fase avanzada de esta infección (p. ej., recuento de linfocitos T CD4 <200 células/ μ L) poseen un riesgo 40 a 50 veces mayor a reacciones adversas al sulfametoxazol (cap. 226).

PATOGENIA DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las respuestas cutáneas adversas a los fármacos surgen como consecuencia de mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.

REACCIONES NO INMUNITARIAS

Entre las respuestas secundarias a mecanismos no inmunitarios figuran los cambios pigmentarios por acumulación de fármacos o sus metabolitos; alteración de los folículos pilosos por antimetabolitos o inhibidores de señales, y lipodistrofia vinculada con defectos metabólicos de fármacos anti-VIH. Tales reacciones adversas son tóxicas en su mayor parte, prevenibles y algunas veces pueden evitarse, en parte con simples medidas preventivas.

REACCIONES INMUNITARIAS

Las pruebas sugieren que gran parte de los exantemas agudos por fármacos tiene bases inmunológicas. Las reacciones de este tipo pueden ser consecuencia de la liberación inmediata de mediadores preformados (p. ej., urticaria, anafilaxia); reacciones mediadas por anticuerpos, depósitos de complejos inmunitarios, y respuestas específicas de antígeno. Es posible obtener clones de linfocitos T específicos de fármaco de la sangre o lesiones cutáneas de individuos con diversas alergias a compuestos, lo cual sugiere con solidez que los linfocitos T intervienen en tales alergias con un mecanismo específico de antígenos. Se obtuvieron clones específicos con penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol, fenobarbital, carbamazepina y lamotrigina (que a menudo precipitan exantemas por fármacos). También se han obtenido clones con CD4 y CD8, aunque no se ha dilucidado del todo su participación específica en las manifestaciones de la alergia. La presentación del fármaco a los linfocitos T fue un mecanismo restringido por el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complex*), y en ella pudo participar el reconocimiento del complejo fármaco/péptido o receptores específicos de linfocitos T (TCR, *T cell receptors*).

Una vez inducida una reacción inmunitaria a un fármaco, el fenotipo final de la reacción depende tal vez de la naturaleza de los efectores: los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en las reacciones ampollasas y otras de hipersensibilidad, las quimiocinas en las reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos, y la colaboración con linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos para una reacción urticariana. En fecha reciente se han clasificado las reacciones inmunológicas en subtipos, lo cual constituye un esquema útil para catalogar las reacciones adversas con base en la participación de las vías inmunitarias específicas (cuadro 74-1).

Reacciones inmediatas Las reacciones inmediatas dependen de la liberación de mediadores de la inflamación por células cebadas tisulares o basófilos circulantes; dichos mediadores incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicininas, factor activador plaquetario, enzimas y proteoglicanos. Los fármacos desencadenan la liberación de mediadores de manera directa (reacción “anafilactoide”) o a través de anticuerpos IgE específicos. Las reacciones se manifiestan casi siempre en la piel y el tubo digestivo, las vías respiratorias y el aparato cardiovascular (cap. 376). Los síntomas y signos primarios comprenden prurito, urticaria, náusea, vómito, cólicos abdominales, broncoespasmo, edema laríngeo y en ocasiones choque anafiláctico con hipotensión y muerte. Surgen en término de minutos tras el contacto con el compuesto. Otras causas frecuentes de desgranulación directa de las células cebadas o de reacciones anafilactoides que algunas veces aparecen con el primer contacto son los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), incluido el ácido acetilsalicílico, y los medios de contraste radiográficos. Las penicilinas y los miorelajantes utilizados en la anestesia general son las causas más frecuentes dependientes de IgE a fármacos, pero necesitan sensibilización previa. La liberación de mediadores se activa cuando proteínas polivalentes de fármacos se conjugan con moléculas de IgE en enlaces cruzados, fijadas a células sensibilizadas. Algunas vías de administración facilitan la aparición de perfiles clínicos diferentes (p. ej., efectos gastrointestinales después de usar la vía oral y efectos circulatorios luego de la intravenosa).

Reacciones dependientes de complejos inmunitarios La enfermedad del suero es efecto del depósito de complejos inmunitarios circulantes en los tejidos, con consumo de complemento. Se caracteriza por fiebre, artritis, nefritis, neuritis, edema y urticaria, pápulas o lesiones purpúricas (cap. 385). Se describió de modo original después de administrar sueros no humanos y aparece a menudo en presencia de anticuerpos monoclonales y otros fármacos similares. En la enfermedad típica del suero, los síntomas aparecen seis días o más después del contacto con el compuesto; dicho periodo de latencia representa el tiempo necesario para la síntesis de anticuerpos. La vasculitis cutánea o sistémica, complicación farmacológica relativamente rara, también puede ser consecuencia de depósitos de complejos inmunitarios (cap. 385). La cefalosporina y otros fármacos que incluyen anticuerpos monoclonales como infliximab, rituximab y omalizumab pueden inducir reacciones clínicas similares a la de la “enfermedad del suero”. Se desconoce el mecanismo de tal reacción, pero no guarda relación con la activación del complemento ni con la formación de complejos inmunitarios.

Hipersensibilidad tardía La hipersensibilidad tardía es resultado de linfocitos T específicos de fármaco y, a pesar de que no se la conoce en detalle, es un mecanismo importante de muchas de las erupciones farmacológicas comunes, como las morbiliformes, y también formas raras y graves, como

CUADRO 74-1 Clasificación de las reacciones farmacológicas adversas con base en la vía inmunitaria

Tipos	Vía clave	Mediadores inmunitarios clave	Tipos de reacción farmacológica adversa
Tipo I	IgE	IgE	Urticaria, angioedema, anafilaxia
Tipo II	Citotoxicidad mediada por IgG	IgG	Hemólisis farmacoinducida, trombocitopenia (p. ej., penicilina)
Tipo III	Complejo inmunitario	IgG + antígeno	Vasculitis, enfermedad del suero, lupus farmacoinducido
Tipo IVa	Inflamación macrófaga mediada por linfocitos T	IFN- γ , TNF- α Células T _H 1	Reacción cutánea de tuberculina, dermatitis por contacto
Tipo IVb	Inflamación eosinófila mediada por linfocitos T	IL-4, IL-5, IL-13 Células T _H 2 Eosinófilos	Síndrome de hipersensibilidad farmacoinducida (DIHS) Erupción morbiliforme
Tipo IVc	Inflamación linfocítica T citotóxica, mediada por linfocitos T	Linfocitos citotóxicos T Granzima Perforina Granulinsina (síndrome de Stevens-Johnson [SJS]/necrólisis epidérmica tóxica [TEN])	SJS/TEN Erupción morbiliforme
Tipo IVd	Inflamación neutrofílica mediada por linfocitos T	CXCL8, IL-17, GM-CSF Neutrófilos	Pustulosis exantematosas generalizada aguda (AGEP)

Abreviaturas: GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*), también conocido como erupción medicamentosa con eosinofilia, y síntomas sistémicos (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), pustulosis exantematosas generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) (cuadro 74-1). Se han detectado en estos tipos de erupción linfocitos T específicos de fármaco; por ejemplo, se han identificado en las lesiones cutáneas de erupciones farmacológicas fijas y de TEN linfocitos T citotóxicos específicos. En la TEN, las lesiones cutáneas contienen linfocitos T y reaccionan a linfocitos autólogos y queratinocitos por una vía específica de fármaco, restringida a HLA y mediada por perforina/granzima.

Se desconoce el mecanismo por el cual los fármacos activan a los linfocitos T. Prevalecen dos hipótesis: en primer lugar, que los antígenos que activan dichas reacciones pueden ser el propio fármaco nativo o componentes suyos en complejos covalentes con proteínas endógenas, presentados junto con moléculas de HLA a los linfocitos T por la vía común de presentación de antígeno, o, en segundo, por medio de interacción directa del fármaco/metabolito, con el receptor de células T o HLA cargado de péptido (p. ej., interacción farmacológica de compuestos con receptores inmunitarios, o hipótesis p-i). Datos de cristalografía radiográfica recientes que definieron la unión entre moléculas específicas de HLA, con fármacos particulares que inducen reacciones conocidas de hipersensibilidad, identificaron alteraciones singulares del surco de unión péptido-MHC, lo cual sugiere que existe una base molecular para la activación de células T y la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

FACTORES GENÉTICOS Y REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

Los determinantes genéticos predisponen algunas veces a las personas a reacciones medicamentosas graves al afectar el metabolismo del fármaco o a respuestas inmunitarias a los compuestos. Los factores que pueden acentuar la susceptibilidad a efectos tóxicos farmacológicos o dosis bajas incluyen los polimorfismos en las enzimas del citocromo P450, acetilación o metilación de fármacos (como la actividad de la tiopurina metiltransferasa y la azatioprina) y otras formas de metabolismo (como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), lo cual destaca su importancia en los efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos diferenciales.

Los vínculos entre las hipersensibilidades farmacológicas y los haplotipos HLA también sugieren una participación decisiva de mecanismos inmunitarios. La hipersensibilidad al abacavir, fármaco contra el VIH, posee un vínculo notorio con HLA-B*57:01 (cap. 226). En Taiwán, dentro de una población china homogénea Han, se observó un nexo de 100% entre el SJS y la TEN (pero no DIHS), que provino de la carbamazepina y HLA-B*15:02. En la misma población se detectó otro vínculo de 100% entre SJS, TEN o DIHS con el alopurinol y HLA-B*58:01. Los vínculos mencionados muestran especificidad de fármaco y fenotipo, es decir, la estimulación de linfocitos T específicos de HLA por fármacos culmina en reacciones precisas y puede explicar por qué los perfiles de reacción son tan heterogéneos en clínica. Sin embargo, los vínculos sólidos observados

en Taiwán no se han reconocido en otros países con poblaciones más heterogéneas.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La confirmación de los vínculos de HLA con la hipersensibilidad medicamentosa se ha reconocido por las recomendaciones para someter a pruebas de detección a poblaciones de alto riesgo. Se ha convertido en una norma clínica mundial la identificación genética inicial de HLA-B*57:01 para evitar la hipersensibilidad al abacavir, que conlleva un valor predictivo negativo de 100% cuando lo confirma la prueba del parche y 55% del valor predictivo positivo que es posible generalizar de una raza a otra (número necesario para tratar = 13). En fecha reciente, la *U.S. Food and Drug Administration* exigió nuevas recomendaciones sobre la carbamazepina y planteó la necesidad de detectar HLA-B*15:02 en asiáticos antes de administrar por primera vez dicho fármaco. El *American College of Rheumatology* ha recomendado la identificación inicial de HLA-B*58:01 en pacientes de la etnia china Han a quienes se administraría alopurinol. Hasta la fecha, la identificación de HLA único (pero no haplotipos múltiples de HLA) en poblaciones específicas ha sido un procedimiento rentable.

Algunos investigadores han planteado que los haplotipos de HLA específicos vinculados con hipersensibilidad a fármacos desempeñan una función patógena; la estimulación de linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocyte*) específicos de carbamazepina en el contexto de HLA-B*15:02 induce la producción de un mediador supuesto de necrosis de queratinocitos en TEN. Otras investigaciones han identificado a CTL reactivos a la carbamazepina que utilizan repertorios altamente restringidos de TCR V- α y V- β en individuos con hipersensibilidad a la carbamazepina; éstos no se identifican en personas que toleran dicho fármaco. Algunos investigadores han sugerido la combinación de métodos genéticos para identificar haplotipos específicos de HLA y la detección funcional del repertorio TCR para identificar mejor a sujetos en peligro, aunque estos procedimientos no se practican en la atención clínica diaria.

CUADRO CLÍNICO INICIAL DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

REACCIONES CUTÁNEAS NO INMUNITARIAS

Exacerbación o inducción de enfermedades dermatológicas Diversos fármacos exacerbaban enfermedades preexistentes o en ocasiones inducen un trastorno que puede desaparecer o no una vez que se interrumpe el contacto con la sustancia inductora. Por ejemplo, NSAID, litio, antagonistas β , factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α , antagonista de citocina, interferón α (IFN, *interferon*) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) exacerbaban la psoriasis en placas, en tanto que los antipalúdicos y la interrupción de los glucocorticoides sistémicos empeoran la psoriasis pustulosa. El caso de los inhibidores de TNF- α es infrecuente porque esta categoría de fármacos se utiliza para tratar la psoriasis; sin embargo, en otros casos pueden inducir la misma enfermedad (en particular la forma plantar-palmar) en sujetos tratados por otras enfermedada-

des. El acné puede inducirse por el uso de glucocorticoides, andrógenos, litio y antidepresivos. Con los antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) aparecen con frecuencia erupciones papulosas foliculares o papulosas de la cara o el tronco, que algunas veces simulan el cuadro de acné. Para los antagonistas del receptor de EGF, la intensidad del exantema se relaciona con un mayor efecto antineoplásico. Puede aparecer impétigo secundario y a menudo no afecta áreas en que se aplicó radiación o es activa. Son útiles en tales casos antibióticos como la tetraciclina, corticosteroides tópicos y tratamientos tópicos contra el acné (como el peróxido de benzoilo y la loción de clindamicina).

Algunos fármacos inducen o exacerbaban enfermedades autoinmunitarias. La interleucina (IL) 2, IFN- α y anti-TNF- α se han relacionado con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) de inicio reciente. El lupus inducido por fármacos se caracteriza de manera característica por la presencia de anticuerpos contra factores nucleares e histona y, en algunos casos, contra DNA bicatenario (D-penicilamina, anti-TNF- α) o anticuerpos p-ANCA (minociclina). Esta última y los diuréticos tiazídicos exacerbaban al SLE subagudo; el pénfigo aparece por acción de la D-penicilamina e inhibidores de la ACE. La furosemida provoca algunas veces penfigoide ampolloso inducido por fármacos y la vancomicina se vincula con dermatitis ampollosa lineal por IgA, un cuadro ampolloso transitorio.

Otros fármacos pueden precipitar reacciones cutáneas muy selectivas. El uso de gadolinio como medio de contraste se ha relacionado con la fibrosis sistémica nefrótica, un cuadro de esclerosis cutánea con rara afectación de órganos internos; el deterioro renal avanzado puede constituir un factor importante de riesgo. El factor estimulante de colonias de granulocitos induce en ocasiones la aparición de algunas dermatosis neutrófilas, entre ellas el síndrome de Sweet y la piodermia gangrenosa. El uso de glucocorticoides sistémicos y tópicos genera diversos cambios atróficos de la piel, como atrofia y estrías, y en dosis suficientemente grandes puede entorpecer la cicatrización de heridas.

La hipótesis de que un fármaco puede ser el factor causal debe considerarse, sobre todo en casos con un cuadro inicial atípico. La resolución de la reacción cutánea puede ser tardía una vez que se interrumpe el consumo del fármaco (algunas veces es necesario que transcurran años para la disminución de las erupciones liquenoides medicamentosas).

Exantemas por fotosensibilidad Éstos aparecen con mayor intensidad en zonas expuestas a la luz solar, pero pueden abarcar áreas protegidas. El mecanismo casi siempre es la fototoxicidad. Las reacciones fototóxicas se asemejan a la quemadura solar y aparecen con el primer contacto con un fármaco. En la pseudoporfiria de origen medicamentoso surgen en ocasiones ampollas, casi siempre por NSAID (fig. 74-1). La intensidad de las reacciones depende de la concentración del fármaco en los tejidos, su eficacia como fotosensibilizador, y la magnitud de la exposición a las ondas activadoras de rayos ultravioleta (UV, *ultraviolet*) (cap. 75).

Entre los fármacos fotosensibilizantes orales utilizados más a menudo figuran las fluoroquinolonas y las tetraciclinas. Otros fármacos que intervienen con menor frecuencia son cloropromacina, tiacídicos y NSAID. El voriconazol produce algunas veces fotosensibilidad intensa, aceleración del envejecimiento fotoinducido y carcinogénesis cutánea en personas sometidas a trasplante de órganos.



FIGURA 74-1. Pseudoporfiria por consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Los rayos UV-A y la luz visible, que son los factores que provocan estas reacciones, no se absorben con facilidad a través de pantallas solares no opacas y se transmiten a través de vidrios de ventanas, razones por las cuales es difícil bloquear las reacciones de fotosensibilidad. Estas últimas ceden cuando se elimina el compuesto o la radiación UV, al utilizar pantallas solares bloqueadoras de luz UV-A y con el tratamiento de la reacción para una quemadura solar. De modo ocasional los pacientes desarrollan reactividad persistente a la luz que obliga a evitar la exposición solar por largo tiempo.

Cambios de pigmentación Los fármacos usados por vía sistémica o tópica causan algunas veces diversos cambios de pigmentación de la piel. Los anticonceptivos orales pueden inducir melasma. La minociclina, pefloxacinina y amiodarona usadas por largo tiempo pueden ocasionar una pigmentación gris azulosa. La fenotiazina, sales de oro y bismuto producen una pigmentación gris pardusca en áreas expuestas a la luz solar. Innumerables quimioterápicos pueden relacionarse con perfiles característicos de pigmentación (p. ej., bleomicina, busulfán, daunorrubicina, ciclofosfamida, hidroxiurea y metotrexato). La clofacimina causa una lipofuscinosis inducida por fármacos con un color típico pardo rojizo. Con los antipalúdicos surge pigmentación de la cara, las mucosas y las áreas pretibial y subungueal. La quinacrina produce una coloración amarillenta cutánea generalizada. Los cambios de pigmentación se observan en ocasiones en las membranas mucosas (busulfán, bismuto); las conjuntivas (cloropromacina, tioridazina, imipramina, clomipramina); las uñas (zidovudina, doxorubicina, ciclofosfamida, bleomicina, fluorouracilo, hidroxiurea), el cabello y los dientes (tetraciclina).

Necrosis cutánea por warfarina Esta reacción rara (0.01 a 0.1%) surge por lo regular entre el tercero y el décimo días de administrar la warfarina, casi siempre en mujeres. Los sitios frecuente son mamas, muslos y glúteos (fig. 74-2). Las lesiones están bien demarcadas e induradas, de eritematosas a purpúricas, y pueden evolucionar hasta formar grandes ampollas hemorrágicas con necrosis final y escaras que cicatrizan lentamente. Dichas lesiones pueden ser mortales. La aparición del síndrome no depende de la dosis del fármaco y su evolución no se modifica con la interrupción de su uso después del inicio de la erupción. La anticoagulación con warfarina, en caso de deficiencia heterocigota de proteína C, produce una disminución súbita de los valores circulantes de proteína C, lo cual da lugar a hipercoagulabilidad y trombosis en los vasos finos de la piel, además de aparición de zonas de necrosis. La necrosis inducida por heparina tiene quizá características clínicas similares, pero tal vez proviene de la agregación plaquetaria inducida por heparina con oclusión ulterior de vasos sanguíneos; puede afectar zonas junto al sitio de inyección o puntos distantes si se administra en venoclisis. La necrosis cutánea inducida por warfarina se trata con vitamina K, heparina, desbridamiento quirúrgico y cuidados intensivos de la herida. Puede ser útil también la administración de vitamina C. Nuevos compuestos como el dabigatrán etexilato pueden impedir la necrosis por warfarina en sujetos de alto riesgo.

Trastornos capilares inducidos por fármacos • ALOPECIA INDUCIDA POR FÁRMACOS Los fármacos pueden afectar los folículos pilosos en dos fases distintas de su ciclo de crecimiento: anagénicos (crecimiento) o telogénico (reposo). El *efluvio anagénico* surge en término de días tras administrar el compuesto, en particular antimetabolitos u otros quimioterápicos. A dife-



FIGURA 74-2. Necrosis por warfarina.

rencia de ello, en el *efluvio telogénico* hay dos a cuatro meses de intervalo después de comenzar el nuevo fármaco. Los dos cuadros asumen la forma inicial de alopecia difusa no cicatricial, a menudo reversible cuando se interrumpe la administración del fármaco lesivo. La prevalencia y la intensidad de la alopecia dependen del compuesto y también de la predisposición de cada persona.

Se ha informado que un número considerable de fármacos induce alopecia, entre ellos los antineoplásicos (alquilantes, bleomicina, alcaloides de la vinca y compuestos de platino), anticonvulsivos (carbamazepina, valproato), antihipertensivos (antagonistas β), antidepresivos, antitiroideos, IFN (en particular IFN- α), anticonceptivos orales e hipocolesterolemicos.

PROLIFERACIÓN CAPILAR INDUCIDA POR FÁRMACOS Los medicamentos también pueden causar proliferación capilar. El hirsutismo es el crecimiento excesivo de cabello terminal, con una distribución masculina en mujeres, muchas veces en la cara y el tronco, por la estimulación androgénica de folículos capilares hormonosensibles (esteroides anabólicos, anticonceptivos orales, testosterona o corticotropina). La hipertriosis constituye una disfunción precisa de la proliferación capilar, aunque no sigue un perfil masculino, situado típicamente en la región frontal y temporal de la cara. Entre los fármacos que ocasionan dicho cuadro figuran antiinflamatorios, glucocorticoides, vasodilatadores (diazóxido, minoxidilo), diuréticos (acetazolamida), anticonvulsivos (difenilhidantoinato), inmunodepresores (ciclosporina A), psoralenos y zidovudina.

Los cambios del color o la estructura del cabello constituyen efectos adversos poco comunes con el uso de fármacos. La discromía capilar surge algunas veces con cloroquina, IFN- α , quimioterápicos e inhibidores de la tirosina cinasa. Se han observado modificaciones de la estructura capilar en individuos que han recibido inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), inhibidores de tirosina cinasa (fig. 74-3) y acitretina.

ONICOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS Por lo general, los trastornos de esta categoría alteran las 20 uñas del cuerpo y es necesario que transcurran meses para que experimenten resolución una vez que cesa la administración del compuesto causal. La patogenia es con frecuencia de tipo tóxico. Los cambios inducidos por fármacos en la uña incluyen la línea de Beau (depresión transversal de la lámina ungueal); onicólisis (desprendimiento de la porción distal de la lámina ungueal); onicomadesis (desprendimiento de la zona proximal de la lámina ungueal); pigmentación y paroniquia (inflamación de la piel periungueal).

ONICÓLISIS Aparece con el empleo de tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas y psoralenos, así como en personas que consumen NSAID, captopril, retinoides, valproato sódico y muchos quimioterápicos como las antraciclinas o los taxanos, incluidos paclitaxel y docetaxel. El riesgo de onicólisis en individuos que reciben fármacos citotóxicos, tetraciclinas, quinolonas, fenotiazinas o psoralenos aumenta con la exposición a la luz solar.

ONICOMADESIS Es causada por la detención temporal de la actividad mitótica de la matriz ungueal. Entre los fármacos que a menudo inducen tal alteración están carbamazepina, litio, retinoides y quimioterápicos como ciclofosfamida y vincristina.

PARONQUIA La paroniquia y el granuloma piógeno múltiple (fig. 74-4) con abscesos periungueales progresivos y dolorosos de dedos de manos y

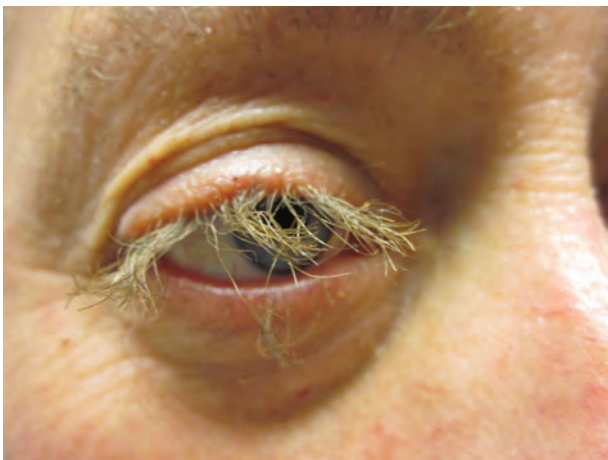


FIGURA 74-3. Pestañas dismórficas por consumo de erlotinib.



FIGURA 74-4. Granuloma piógeno por consumo de isotretinoína.

pies son reacciones adversas a retinoides sistémicos, lamivudina, indinavir y anticuerpos monoclonales contra EGFR (cetuximab, gefitinib).

DISCROMÍA UNGUEAL Algunos fármacos como antraciclinas, taxanos, fluorouracilo, psoralenos y zidovudina pueden inducir hiperpigmentación del lecho ungueal por medio de la estimulación de melanocitos. El trastorno es reversible al parecer y depende de la dosis.

Eritema tóxico por quimioterápicos y otras reacciones a los antineoplásicos

Muchos de los productos en la quimioterapia oncológica inhiben la división celular y por tanto son sensibles a sus efectos los elementos de proliferación rápida de la piel, entre ellos cabellos, membranas, mucosas y apéndice. Se han publicado diversos cuadros tóxicos cutáneos por quimioterápicos que incluyen hidradenitis ecrina neutrófila, celulitis estéril, dermatitis exfoliativa y eritema de pliegues (flexural); con anterioridad se las conocía como erupciones cutáneas singulares, pero la nomenclatura actual las clasifica como eritema tóxico por quimioterapia (TEC, *toxic erythema of chemotherapy*). La citarabina, doxorubicina, metotrexato, hidroxiurea y fluorouracilo pueden causar eritema de zonas distantes caracterizadas por disestesia y una erupción eritematosa y edematosa de palmas y plantas, que pueden desaparecer si se agrega piridoxina.

La introducción reciente de muchos anticuerpos monoclonales nuevos e inhibidores de señales de pequeñas moléculas para el tratamiento de cáncer se ha acompañado de efectos tóxicos en la piel y cabello; se mencionan sólo algunos de los más comunes. El cetuximab y otros antagonistas del EGFR inducen exantemas foliculares y toxicidad ungueal después de un intervalo promedio de 10 días, en la mayor parte de los enfermos. Con frecuencia se observan xerosis, erupciones eczematosas y acneiformes y prurito. El erlotinib se acompaña de notables cambios en la textura del cabello (fig. 74-3). El empleo de sorafenib, inhibidor de la tirosina cinasa, puede originar erupciones foliculares y palmoplantares ampollas, con disestesias (fig. 74-5). Los inhibidores de BRAF causan en ocasiones fotosensibilidad, una erupción disqueratósica (similar a la de Grover), neoplasias cutáneas benignas hiperqueratósicas y carcinomas espinocelulares similares al queratoacantoma. Se han notificado exantema, prurito y vitiligo despigmentado en relación con ipilimumab (anti-CTLA4).

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: COMUNES

Exantemas maculopapulosos Las erupciones morbiliformes o maculopapulosas (fig. 74-6) constituyen las reacciones inducidas por fármacos más comunes; muchas veces aparecen en el tronco o zonas intertriginosas y están compuestas por máculas y pápulas eritematosas, simétricas y confluentes. Pocas veces hay afectación de las mucosas; el exantema puede acompañarse de prurito o fiebre moderado o intenso. El diagnóstico rara vez se apoya en métodos de laboratorio. En la biopsia de piel se identifican a menudo cambios inflamatorios inespecíficos. La entidad principal a considerar en el diagnóstico diferencial es un exantema viral, en particular en niños; también debe considerarse la enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador). La ausencia de exantemas; la falta de síntomas de oídos, vías nasales, faringe y vías respiratorias altas, y el polimorfismo de las lesiones cutáneas orientan más hacia la aparición de una erupción farmacológica y no la producida por virus. Algunos fármacos tienen índices altísimos de erupción morbiliforme, como nevirapina y

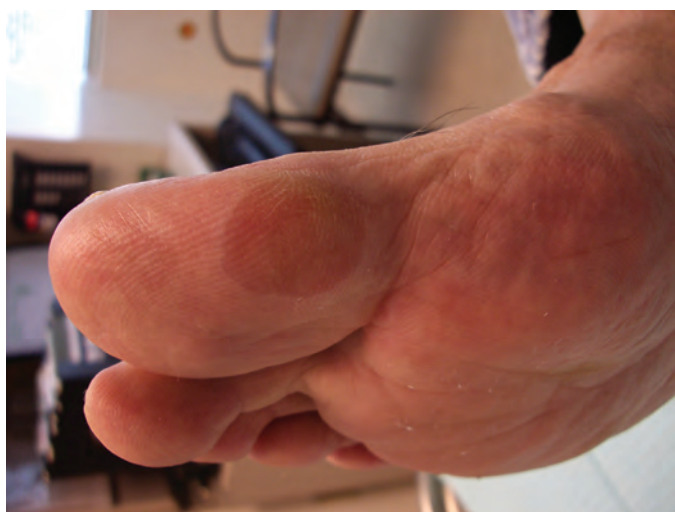


FIGURA 74-5. Síndrome de mano-pie por sorafenib.

lamotrigina, incluso sin que existan reacciones de hipersensibilidad. La erupción morbiliforme por lamotrigina se relaciona con dosis altas iniciales, incremento posológico rápido, empleo concomitante de valproato (que eleva los valores y la semivida de lamotrigina) y administración en niños, en particular contra trastornos convulsivos.

Las reacciones maculopapulosas aparecen casi siempre en una semana tras el inicio del tratamiento y duran un lapso menor de dos semanas. En ocasiones muestran resolución a pesar de continuar el empleo del fármaco nocivo. El exantema también puede empeorar y es preciso interrumpir el uso del producto, a menos que su administración sea esencial; debe señalarse que la erupción puede continuar su evolución durante unos días hasta una semana, incluso después de interrumpir el fármaco. El prurito puede aliviarse con antihistamínicos orales y emolientes. Ciclos breves de glucocorticoides tópicos potentes mitigan la inflamación y los síntomas. Rara vez está indicado el empleo sistémico de glucocorticoides.

Prurito Acompaña a casi todas las erupciones farmacológicas y en algunos casos constituye el único síntoma de una reacción cutánea adversa. Por lo regular lo alivian los antihistamínicos como la hidroxicina o la difenhidramina. El síntoma aparece casi siempre con fármacos específicos y puede obligar a un tratamiento específico; el prurito por opiáceos obliga algunas veces a usar antagonistas selectivos de dichos fármacos para obtener alivio. El prurito es una complicación frecuente de los antipalúdicos y se manifiesta hasta en la mitad de sujetos de raza negra que reciben cloroquina y puede alcanzar tal intensidad que obliga a interrumpir el compuesto. Es mucho más raro en individuos de piel blanca sometidos a este antipalúdico. El prurito intenso acompañado algunas veces de una erupción eczematosa puede afectar a 20% de los pacientes que reciben IFN y ribavirina contra la hepatitis C. La adición de telaprevir, un inhibidor de proteasa, puede incrementar su aparición en la mitad de los pacientes tratados.



FIGURA 74-6. Exantema farmacológico morbiliforme.

Urticaria/angioedema/anafilaxia La urticaria, que ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las reacciones cutáneas a fármacos, se caracteriza por la aparición de ronchas rojizas, pruriginosas, de diámetro variable, que pocas veces duran más de 24 h. Se la ha observado con casi todos los fármacos, pero más a menudo con inhibidores de la ACE, ácido acetilsalicílico, NSAID, penicilina y hemoderivados. Aún más, los fármacos no causan más de 10 a 20% de los casos agudos de urticaria. El edema profundo dentro de los planos dérmicos y subcutáneos se conoce como angioedema y puede afectar las membranas mucosas de vías respiratorias y tubo digestivo. La urticaria y el angioedema pueden ser parte de una reacción anafiláctica letal.

La urticaria inducida por fármacos puede presentarse por tres mecanismos: el primero depende de IgE, complejos inmunitarios circulantes (enfermedad del suero) y activación no inmunológica de vías eferentes. Las reacciones urticarianas que dependen de IgE aparecen por lo regular en término de 36 h tras el contacto con el fármaco, pero en ocasiones surgen en minutos. La urticaria inducida por complejos inmunitarios, que acompaña a reacciones similares a las de la enfermedad del suero, aparece casi siempre seis a 12 días después del primer contacto. En ese síndrome, la erupción urticariana (placas policíclicas) puede acompañarse de fiebre, hematuria, artralgias, disfunción hepática y síntomas neurológicos. Algunos fármacos como NSAID, inhibidores de la ACE, antagonistas de angiotensina II, medios radiográficos de contraste y opiáceos pueden inducir reacciones urticarianas, angioedema y anafilaxia, incluso sin la existencia de anticuerpos específicos de fármacos, por medio de desgranulación directa de células cebadas.

Los medios de contraste radiográficos constituyen una causa frecuente de urticaria, pero sólo de modo ocasional precipitan anafilaxia. Los medios de alta osmolaridad mostraron una propensión cinco veces mayor a inducir urticaria (1%) o anafilaxia respecto de los nuevos medios hiposmolales. Hasta 33% de las personas con reacciones leves en un contacto previo reaccionó al nuevo contacto. La administración previa de prednisona y difenhidramina reduce la frecuencia de las reacciones. Las personas que muestran una reacción a medios de contraste hiperosmolares pueden recibir los medios hiposmolares; se necesitan nuevos estudios con estas sustancias.

El tratamiento de la urticaria o el angioedema depende de la intensidad de la reacción. En casos graves, con disfunción respiratoria o cardiovascular, el elemento básico del tratamiento es la epinefrina, pero su efecto disminuye en individuos que utilizan antagonistas β . Es útil administrar por vía intravenosa glucocorticoides de acción sistémica. En el caso con urticaria sin síntomas de angioedema ni anafilaxia basta casi siempre interrumpir el uso del fármaco e iniciar el consumo de antihistamínicos orales. Se recomienda en el futuro evitar el fármaco; sólo en un entorno de cuidados intensivos se presentan casos de reestimulación, sobre todo en individuos con reacciones graves.

Reacciones anafilactoides La vancomicina se acompaña de la aparición del síndrome del hombre rojo, que es una reacción anafilactoide por histamínicos caracterizada por hiperemia, erupción maculopapulosa difusa e hipotensión. En casos raros puede surgir paro cardíaco por la venoclisis demasiado rápida del fármaco.

Dermatitis por contacto irritante/alérgica Las personas que consumen fármacos tópicos pueden presentar una dermatitis por contacto de tipo irritante o alérgica al propio fármaco o a un conservador u otro componente de la fórmula. Son frecuentes las reacciones a clorohexidina, sulfato de neomicina y polimixina B. De manera paradójica, algunas veces surge dermatitis alérgica por contacto con glucocorticoides tópicos, oculta de modo parcial por el efecto antiinflamatorio del propio fármaco. De forma típica, esta alergia muestra selectividad respecto de una de las cuatro clases de glucocorticoides que se subdividen de acuerdo con sus propiedades alérgicas. La prueba del parche es útil para determinar si la persona muestra alergia a los corticosteroides. La desoximetasona rara vez es alérgica.

Exantemas farmacológicos fijos Las reacciones menos frecuentes de este tipo se caracterizan por la aparición de una o más lesiones de color rojo oscuro o pardo bien definidas, en ocasiones con una ampolla central (fig. 74-7). Después de experimentar resolución la inflamación aguda se observa hiperpigmentación. Con un nuevo contacto con el fármaco, la reacción reaparece en el mismo sitio (es decir, es fija). Las lesiones abarcan por lo general labios, manos, piernas, cara, genitales y mucosa de la boca y pueden causar una sensación ardorosa. Muchos pacientes muestran múltiples lesiones. Las erupciones farmacológicas fijas se han vinculado con productos como pseudoefedrina (a menudo una reacción no pigmentada); fenofaleína (en laxantes); sulfonamidas, tetraciclinas, NSAID y barbitúricos.



FIGURA 74-7. Exantema farmacológico fijo.

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: RARAS Y GRAVES

Vasculitis La vasculitis o inflamación de vasos finos de la piel adopta a menudo la forma inicial de lesiones purpúricas palpables que pueden generalizarse o circunscribirse a extremidades pélvicas u otras zonas declives (cap. 385). También pueden aparecer lesiones pustulosas y ampollas hemorrágicas. La vasculitis puede afectar a otros órganos, incluidos hígado, riñones, cerebro y articulaciones. Se ha sostenido que los fármacos son la causa hasta de 10 a 15% de todos los casos de vasculitis de vasos finos. Las infecciones, cánceres y otras conjuntivopatías son los causantes de la mayor parte de los casos sin relación con fármacos.

El propiltiouracilo induce una vasculitis cutánea que se acompaña de leucopenia y esplenomegalia. Los cambios de inmunofluorescencia directos en estas lesiones sugieren el depósito de complejos inmunitarios. Entre los fármacos que intervienen con frecuencia en la vasculitis figuran alopurinol, tiacídicos, sulfonamidas, antibióticos y NSAID. La presencia de eosinófilos en el infiltrado perivascular del fragmento de la biopsia de la piel sugiere que el agente causal fue un fármaco.

Exantema pustuloso La pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*) es una reacción rara (3 a 5 casos por millón de personas por año) que a menudo depende del contacto con fármacos (fig. 74-8). Las pequeñas pústulas no foliculósicas sobre la piel eritematosa o edematosa aparecen muchas veces de modo inicial en la cara o áreas intertriginosas y pueden coalescer y causar erosiones superficiales. Puede ser difícil diferenciar este cuadro eruptivo de la TEN en sus etapas incipientes. La biopsia de piel es importante y en ella se identifican cúmulos de neutrófilos y queratinocitos necróticos escasos en la porción superior de la epidermis, en vez de la necrosis que abarca todas las capas de este órgano, característica de la TEN. La fiebre y la leucocitosis son frecuentes y en 33% de los pacientes hay eosinofilia. La principal entidad a considerar en el diagnóstico diferencial es la psoriasis pustulosa aguda. El

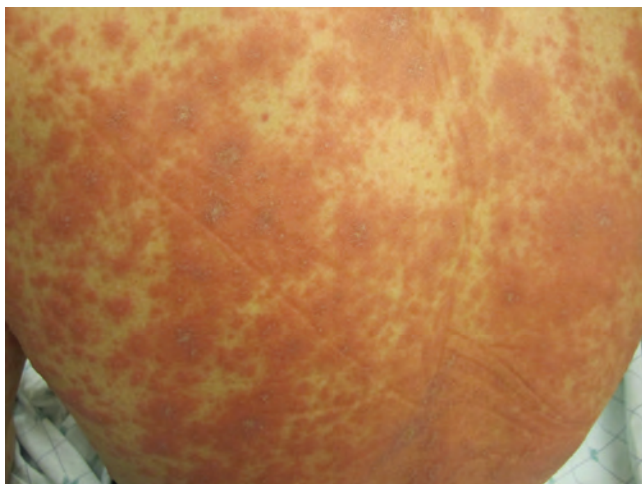


FIGURA 74-8. Pustulosis exantematosa generalizada aguda.

DIHS con características pustulosas es otra entidad que debe incluirse en clínica, aunque el inicio de este síndrome es diferente (mucho más tardío). La AGEP aparece por lo regular en término de días tras iniciar la farmacoterapia, en particular un antibiótico, pero en ocasiones surge siete a 14 días después de la institución del tratamiento. Con la AGEP se han vinculado fármacos diversos (anticonvulsivos, mercurio, medios de contraste radiológico), e infecciones (virus, *Mycoplasma*). La prueba del parche con el fármaco causal desencadena una erupción pustulosa localizada.

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos El DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*) es una reacción farmacológica de múltiples órganos, denominado con anterioridad DRESS (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos); dado que no siempre aparece eosinofilia, se prefiere en la actualidad el acrónimo DIHS. El alopurinol es el fármaco que causa con mayor frecuencia esta reacción. Aunque se lo administra con menor frecuencia, el abacavir provoca DIHS con una incidencia de 4 a 8%. Se manifiesta de modo inicial por una erupción eritematosa amplia que puede tornarse purpúrica, pustulosa o liquenoide y se acompaña de muchos de los signos siguientes: fiebre, edema facial, linfadenopatía, leucocitosis (a menudo con linfocitos atípicos y eosinofilia), hepatitis, miositis (incluida la miocarditis), y en ocasiones nefritis (con proteinuria) y neumonitis. Pueden observarse diferentes esquemas cronológicos de comienzo de afectación de órganos; el alopurinol induce por lo general DIHS con afectación de riñones. Es más común el compromiso del corazón y pulmones con la administración de minociclina; la afectación del tubo digestivo casi es exclusiva del abacavir y algunos fármacos no producen casi nunca eosinofilia (abacavir, dapsona, lamotrigina). La reacción cutánea empieza dos a ocho semanas después de comenzar el consumo del fármaco y dura más tiempo que las erupciones leves después de interrumpir su uso. Los signos y los síntomas pueden persistir semanas, en particular los vinculados con hepatitis. La erupción reaparece con el nuevo contacto con el fármaco nocivo y son frecuentes las reacciones cruzadas entre anticonvulsivos aromáticos, incluidos difenilhidantoinato, carbamazepina y barbitúricos. Otros productos que precipitan el síndrome son las sulfonamidas y otros antibióticos. En la patogenia del DIHS pueden participar la hipersensibilidad a metabolitos farmacológicos reactivos, a hidroxilamina en el caso del sulfametoxazol y al arenóxido en el de los anticonvulsivos aromáticos. Se ha referido con frecuencia en este síndrome la reactivación de virus herpéticos, en particular el herpes del virus 6 y el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), aunque no hay certeza de la participación causal de una infección viral. Datos de investigaciones recientes sugieren que los fármacos inductores pueden reactivar a virus herpéticos inactivos, con lo cual se expanden los linfocitos TCD8+ específicos de virus y más tarde hay daño de órgano terminal. La reactivación de virus puede empeorar el pronóstico clínico. Se han publicado cifras de mortalidad hasta de 10% y este aspecto alcanza su máximo si existe hepatitis. Hay que instituir glucocorticoides sistémicos (prednisona, 1 a 2 mg/kg al día) para disminuir con lentitud su dosis en el transcurso de ocho a 12 semanas. En casos de recidiva rápida, cuando se reduce la dosis de corticosteroides puede estar indicado un compuesto que ahorre corticosteroides, como el micofenolato mofetilo. En todos los casos es necesaria la interrupción inmediata del fármaco causal. Ante las complicaciones de largo plazo y graves de la miocarditis es necesario practicar una valoración cardíaca si se sospecha la afectación del corazón por la aparición de hipotensión o arritmia. Es necesario estrechar la vigilancia en los pacientes para corroborar la resolución de la disfunción orgánica y la aparición de tiroiditis autoinmunitaria de comienzo tardío (hasta seis meses).

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica El SJS y la TEN se caracterizan por la aparición de ampollas y desprendimiento de mucosa/epidermis como resultado de necrosis de todas las capas de la epidermis, en ausencia de una inflamación dérmica sustancial (fig. 74-9). El término *síndrome de Stevens-Johnson* describe los casos en que aparecen ampollas en las lesiones en "diana", máculas pardas o purpúricas en las que es notable la afectación de la mucosa y aparición de ampollas en toda la superficie corporal con desprendimiento final en <10% de los casos. Se utiliza el término *superposición del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica* para describir los casos en que hay desprendimiento de 10 a 30% y se emplea TEN para referirse a aquellos con desprendimiento >30 por ciento.

Otras erupciones ampollas con mucositis que aparecen con infecciones pueden confundirse con SJS/TEN. El eritema multiforme (EM) que surge por el virus del herpes simple se caracteriza por afectación de mucosa y lesiones en diana con distribución más distal y desprendimiento limitado de la piel. La infección por *Mycoplasma* en niños produce un cuadro inicial clínico singular con notable mucositis y ampollas limitadas; algu-



FIGURA 74-9. Necrólisis epidérmica tóxica. (Fotografía por cortesía de Lindy Peta Fox, MD, y Jubin Ryu, MD, PhD.)

nos especialistas piensan que esta entidad clínica es el síndrome que describieron de forma original Stevens y Johnson.

El cuadro inicial en las personas con SJS, SJS/TEN o TEN es el de lesiones cutáneas dolorosas de comienzo agudo, fiebre $>39^{\circ}\text{C}$, faringitis y conjuntivitis secundaria a las lesiones de mucosas. La afectación de intestinos y pulmones supone mal pronóstico, como en los casos de mayor desprendimiento epidérmico y senectud. Las personas afectadas por SJS y TEN mueren en 10 y 30% de los casos por la enfermedad, respectivamente. Entre los fármacos que más a menudo ocasionan los dos cuadros figuran sulfonamidas, nevirapina (riesgo de 1 en 1 000 de SJS o TEN), alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivos aromáticos y NSAID, en particular oxycam. La biopsia cutánea con corte por congelación puede posibilitar el diagnóstico rápido. No se cuenta hoy en día con un tratamiento eficaz para SJS y TEN. Los mejores resultados son consecuencia del diagnóstico oportuno, interrupción inmediata de cualquier fármaco causal, medidas de mantenimiento y atención meticulosa a las complicaciones oculares y la infección. En el inicio de la evolución del trastorno pueden ser útiles los glucocorticoides sistémicos (prednisona, 1 a 2 mg/kg), pero la administración sistémica a largo plazo de dichos fármacos se ha acompañado de mayor mortalidad. La ciclosporina puede ser un compuesto indicado contra SJS/TEN. Después del entusiasmo inicial por el empleo del concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) en el tratamiento de SJS/TEN, datos recientes objetan los posibles beneficios de IVIG en tales pacientes. No se dispone de estudios con asignación al azar para valorar de manera definitiva los posibles beneficios de los glucocorticoides sistémicos e IVIG, y son difíciles de realizar, aunque necesarios.

Síndrome de hipersensibilidad por superposición Un concepto nuevo importante en la conducta clínica para atender las erupciones farmacológicas intensas es la presencia de los síndromes superpuestos, en particular los que tienen características similares a DIHS y TEN; DIHS con erupción pustulosa (semejante a AGEP), y un cuadro con características de AGEP y TEN. En algunas series de casos de AGEP se observaron en la mitad de los pacientes características similares a TEN o DRESS y en 20% de los enfermos hubo afectación de mucosas similar a la de SJS/TEN. En una investigación, hasta 20% de todas las erupciones medicamentosas intensas mostró características de superposición o comunes, lo cual sugiere que AGEP, DIHS y SJS/TEN representan un espectro clínico con mecanismos fisiopatológicos comunes. Quizá no sea siempre posible, en casos de hipersensibilidad, establecer un diagnóstico único basado en la afectación cutánea y extracutánea.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EXANTEMA FARMACOLÓGICO

Existen cuatro preguntas principales que deben responderse en relación con una erupción:

1. ¿Es una reacción farmacológica?
2. ¿Es una erupción grave o el inicio de una forma que puede ser grave?
3. ¿De qué fármaco(s) se sospecha o cuál(es) debe(n) interrumpirse?
4. ¿Qué se recomienda para la administración futura de fármacos?

CUADRO 74-2 Datos clínicos y de laboratorio relacionados con signos clínicos cutáneos más graves inducidos por fármacos

Cutáneos

Eritema generalizado
Edema de la cara
Dolor de la piel
Púrpura palpable
Lesiones "en diana"
Necrosis cutánea
Ampollas o desprendimiento epidérmico
Signo de Nikolsky positivo
Erosiones de membranas mucosas
Urticaria
Hinchazón de la lengua

Generales

Fiebre alta ($>40^{\circ}\text{C}$)
Linfadenomegalias
Artralgias o artritis
Disnea, sibilancias, hipotensión

Resultados de laboratorio

Número de eosinófilos $>1\ 000/\mu\text{L}$
Linfocitosis con linfocitos atípicos
Anormalidades de las pruebas funcionales de hígado o riñones

Fuente: Adaptado con autorización de JC Roujeau, RS Stern: N Engl J Med 331:1272,1994.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE EXANTEMAS INTENSOS

Es de máxima importancia la identificación inmediata de las reacciones farmacológicas adversas que pueden agravarse o amenazar la vida. El **cuadro 74-2** incluye las características clínicas y de laboratorio que, en caso de estar presentes, sugieren una reacción grave. En el **cuadro 74-3** se incluyen manifestaciones clave de las reacciones adversas más graves de la piel. La intensidad de los síntomas y la evolución rápida de los signos deben plantear la sospecha de una erupción intensa. Cualquier duda obliga a solicitar una consulta con un dermatólogo, referir al paciente a un centro especializado o ambas medidas.

CONFIRMACIÓN DE LA REACCIÓN FARMACOLÓGICA

La probabilidad de una causa medicamentosa varía con las características de la reacción. Sólo las erupciones fijas son siempre inducidas por fármacos. Las erupciones morbiliformes son por lo regular virales en niños y se inducen por fármacos en adultos. Entre las reacciones graves, los fármacos representan 10 a 20% de la anafilaxia y la vasculitis, y 70 a 90% de los casos de AGEP, DIHS, SJS y TEN. La biopsia de piel es útil para definir la reacción, pero no puede orientar respecto del fármaco causal. Los recuentos hemáticos y las pruebas de función hepática y renal son importantes para valorar la afectación de órganos. La coexistencia del incremento leve de la cifra de enzimas hepáticas y el recuento elevado de eosinófilos es frecuente pero no específica de una reacción farmacológica. Son de gran importancia para identificar la causa los métodos hematológicos que permitan identificar otro origen; métodos para reconocer anticuerpos antihistonas (para descartar lupus inducido por fármacos) y las reacciones serológicas o en cadena de la polimerasa para identificar infecciones.

FÁRMACOS PROBABLES E INTERRUPCIÓN DE SU USO

Casi todos los casos de erupciones medicamentosas aparecen con el primer ciclo de farmacoterapia con el nuevo producto. Una excepción notable es la urticaria y la anafilaxia mediadas por IgE que necesitan presensibilización y surgen en minutos u horas después del nuevo contacto con el fármaco. Los lapsos característicos de comienzo hasta la reacción farmacológica son: cuatro a 14 días en el caso de erupciones morbiliformes; dos a cuatro días en AGEP; cinco a 28 días en el de SJS/TEN, y 14 a 48 días para DIHS. Un elemento básico en el diagnóstico para identificar al fármaco causal es un esquema que compile la información de todos los compuestos actuales y pasados/complementos, así como los horarios y fechas de administración en relación con la erupción. Entre los más probables figuran los fármacos que se utilizan por primera vez en el esquema cronológico importante. Los otros dos elementos necesarios para sospechar la causalidad en esta etapa son: 1) experiencia con el fármaco en la población y 2) otros elementos que pueden ser causas del problema.

CUADRO 74-3 Manifestaciones clínicas de reacciones farmacológicas cutáneas graves

Diagnóstico	Lesiones de mucosas	Lesiones cutáneas típicas	Signos y síntomas frecuentes	Otras causas no vinculadas con fármacos
Síndrome de Stevens-Johnson	Erosiones casi siempre en dos sitios o más	Ampollas pequeñas sobre máculas purpúricas oscuras o lesiones atípicas "en diana"; rara vez hay zonas de confluencia; desprendimiento $\leq 10\%$ de la superficie corporal	Fiebre en casi todos los casos	En 10 a 20% no se identifica la causa
Necrólisis epidérmica tóxica ^a	Laceraciones que surgen casi siempre en dos sitios o más	Lesiones individuales similares a las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson; eritema confluyente, separación fácil de la capa externa de epidermis de la capa basal, con presión lateral; capas grandes de epidermis necrótica; desprendimiento total $>30\%$ de la superficie corporal	Casi todos los casos comprenden fiebre, "insuficiencia aguda cutánea" y leucopenia	En 10 a 20% de los casos no se identifica una causa
Síndrome de hipersensibilidad	Poco frecuente	Erupción exantematosa grave (puede tornarse purpúrica), dermatitis exfoliativa, edema de la cara	En 30 a 50% de los casos hay fiebre, linfadenopatía, hepatitis, nefritis, miocarditis, eosinofilia, linfocitos atípicos	Linfoma cutáneo
Pustulosis exantematosa generalizada aguda	Alrededor de 20% corresponde a erosiones (boca, lengua)	Al inicio surgen pústulas pequeñas no foliculares sobre áreas de eritema edematoso que culmina algunas veces en erosiones superficiales	Fiebre, ardor, prurito, hinchazón facial, leucocitosis, hipocalcemia	Infección
Enfermedad del suero o reacciones similares	Ausente	Lesiones morbiliformes, en ocasiones con placas urticarianas (casi siempre policíclicas)	Fiebre, artralgias	Infección
Necrosis inducida por anticoagulantes	Poco frecuentes	Eritema al que siguen púrpura y necrosis, en particular de áreas grasas	Dolor en áreas afectadas	Coagulopatía intravascular diseminada, septicemia
Angioedema	Afectación frecuente	Urticaria o hinchazón de la zona central de la cara	Insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular	Picaduras de insectos, consumo de alimentos

^a La superposición del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica posee características de ambas, y algunas veces se produce desprendimiento en 10 a 30% de la superficie corporal.

Fuente: Adaptado con autorización de JC Roujeau, RF Stern: N Engl J Med 331:1272, 1994.

La decisión de continuar o interrumpir cualquier fármaco depende de la intensidad de la reacción y la enfermedad primaria, el grado de sospecha y la posibilidad de recurrir a otro tratamiento más seguro. En cualquier reacción farmacológica que pueda ser mortal, deben descartarse todos los posibles compuestos sospechosos o innecesarios. Algunas erupciones experimentan resolución cuando se combate la erupción benigna inducida por fármacos con la medida anterior. Sin embargo, la desaparición espontánea de la erupción es la excepción y la norma general consiste en interrumpir todo fármaco dudoso. Por otra parte, en ausencia de sospecha y cuando el fármaco es importante para el paciente (como los antihipertensivos), es importante en términos generales no interrumpir su uso de inmediato; tal decisión previene el rechazo de su uso futuro.

RECOMENDACIÓN PARA EL USO FUTURO DE FÁRMACOS

Los objetivos en estos casos son: 1) evitar que reaparezca el exantema farmacológico y 2) no poner en riesgo tratamientos futuros al "contraindicar" fármacos por lo demás útiles.

Se inicia con la valoración minuciosa de la posible causa. La causalidad en el caso de fármacos se valora con base en el momento de aparición de la reacción, la valoración de otras causas posibles, el efecto que tendría interrumpir o continuar el uso del compuesto y el conocimiento de fármacos que se acompañan de la reacción observada. La combinación de los criterios anteriores hace posible considerar la causalidad como definida, probable, posible, o improbable. El grupo RegiSCAR ha propuesto un algoritmo útil llamado "causalidad farmacológica en caso de necrólisis epidérmica" (ALDEN, *algorithm of drug causality for epidermal necrolysis*) para identificar la causalidad en relación con fármacos en casos de SJS/TEN. El compuesto con una causalidad "definida" o "probable" debe considerarse contraindicado, con una tarjeta de precaución o alerta médica (como una pulsera), y es preciso incluir una lista de los fármacos en el expediente clínico del paciente, en los aspectos de alergias.

El fármaco con una causalidad "posible" puede someterse a nuevas investigaciones de acuerdo con la necesidad prevista de utilizarlo en el futuro.

El compuesto con causalidad "poco probable" o cuyo uso se continuó cuando mejoró la reacción o se reinició sin reacción alguna puede administrarse sin impedimentos.

Es controversial la utilidad de estudios de laboratorio para identificar la causalidad. Se han ideado muchos métodos inmunológicos *in vitro*, pero no se ha validado su utilidad predictiva en alguna de las series de pacientes afectados; tales métodos se elaboraron más bien para fines de investigación y no clínicos.

En algunos casos, administrar otra vez el fármaco con fines diagnósticos puede ser una medida apropiada incluso en el caso de productos con una gran frecuencia de reacciones adversas. La desensibilización puede ser útil en individuos infectados por VIH, y con erupciones morbiliformes por sulfonamidas, pero ese procedimiento no se recomienda en ese mismo tipo de pacientes con eritrodermia manifiesta o una reacción ampullosa en respuesta a una exposición previa a sulfonamidas.

En individuos con antecedentes indicativos de reacciones inmediatas mediadas por IgE a las penicilinas, el método de punción cutánea con estos fármacos o cefalosporinas ha sido útil para identificar a las personas en peligro de experimentar reacción anafiláctica a ellas. Sin embargo, las propias pruebas cutáneas conllevan un pequeño riesgo de anafilaxia. La negatividad de las reacciones dérmicas no descarta del todo la reactividad mediada por IgE, pero el riesgo de anafilaxia como reacción a la penicilina administrada en individuos con dicha negatividad se acerca a 1%. A diferencia de ello, 66% de los pacientes con positividad a la reacción cutánea experimenta una respuesta alérgica al entrar en contacto de nueva cuenta con el fármaco.

En personas con hipersensibilidad tardía es más cuestionable la utilidad clínica de las reacciones dérmicas. La combinación "mínima" de varias pruebas (punción, parche e intradérmicas) muestra positividad en 50 a 70% de los pacientes con una reacción atribuida "definitivamente" a un solo fármaco. Dicha sensibilidad pequeña corresponde a la observación de que la nueva administración de fármacos con reacciones cutáneas negativas culminó en erupciones en 17% de los casos.

SENSIBILIDAD CRUZADA

Muchos médicos, ante la posibilidad de sensibilidad cruzada entre fármacos con similitudes bioquímicas, recomiendan no administrar el fármaco que indujo la reacción, incluidos todos los compuestos de la misma clase farmacológica.

75 Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz

Alexander G. Marneros, David R. Bickers

Se conocen dos tipos de sensibilidad cruzada. Con todos los fármacos que utilizan la misma vía fisiopatológica pueden surgir reacciones que dependen de la interacción farmacológica, con o sin semejanza estructural; es lo que ocurre en casos de angioedema por NSAID e inhibidores de la ACE. En tal situación, el riesgo de recidiva varía de un fármaco a otro de una clase particular; no obstante, por lo regular se recomienda no utilizar todos los productos de esa categoría. El segundo mecanismo por el cual se manifiesta la sensibilidad cruzada es el reconocimiento inmunitario de fármacos con similitudes estructurales. Un ejemplo típico es la hipersensibilidad a los antiepilépticos del tipo aromático (barbitúricos, difenilhidantoinato, carbamazepina), hasta en la mitad de las reacciones a un segundo compuesto en individuos que reaccionaron al primero. En cuanto a los demás fármacos, los datos *in vitro* e *in vivo* señalaron que ocurrió reactividad cruzada sólo entre compuestos con gran semejanza estructural química. Otras sulfonamidas antibacterianas pueden activar a los linfocitos con especificidad para el sulfametoxazol, pero no por los diuréticos, los anti-diabéticos o cualquier NSAID con acción contra COX2 con un grupo sulfonamídico. Alrededor de 10% de los pacientes con alergia a penicilina sufre al final este tipo de reacciones a los antibióticos cefalosporínicos.

Datos recientes sugieren que, a pesar de que el riesgo de una erupción farmacológica a otro compuesto aumentó en personas que tuvieron una reacción previa, es probable que no se debiera a la sensibilidad cruzada. Como ejemplo de lo anterior, los individuos con el antecedente de una reacción alérgica a la penicilina se expusieron a un mayor riesgo de activar una reacción a sulfonamidas antibacterianas, en comparación con las cefalosporinas.

Los datos anteriores señalan que la lista de fármacos que no deben utilizarse después de una reacción medicamentosa debe limitarse a los causales y a unos cuantos muy similares. Ante el cúmulo cada vez mayor de pruebas de que algunas reacciones cutáneas a los fármacos están vinculadas con genes de HLA, se recomienda que los parientes de primer grado de pacientes con reacciones cutáneas graves no entren en contacto ni utilicen tales fármacos causales; esto podría ser un punto muy importante en relación con las sulfonamidas y los antiepilépticos.

Cabe considerar la posibilidad de desensibilización en personas con el antecedente de reacciones a fármacos que deben administrarse otra vez. La eficacia de estos métodos se ha demostrado en casos de reacciones inmediatas a la penicilina y positividad en reacciones cutáneas, reacciones anafilácticas a la quimioterapia con compuestos de platino y reacciones tardías a las sulfonamidas en individuos con sida. Se cuenta con algunos protocolos que incluyen las vías oral y parenteral. La desensibilización por vía oral conlleva al parecer un mayor riesgo de causar reacciones anafilácticas graves. Sin embargo, la desensibilización implica el riesgo de anafilaxia, cualquiera que sea la forma en que se realice y debe practicarse en un entorno clínico con vigilancia, por ejemplo una unidad de cuidados intensivos. Después de la desensibilización muchos pacientes sufren reacciones no letales durante la administración del fármaco "nocivo".

NOTIFICACIÓN

Toda reacción grave a fármacos debe notificarse a un organismo regulador o compañías farmacéuticas (p. ej., MedWatch, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>). Son muy raras las reacciones graves para detectarlas en los estudios clínicos anteriores a la distribución comercial y por ello los informes espontáneos son de suma importancia para la identificación temprana de episodios inesperados letales. Para ser útil, la notificación debe incluir suficientes detalles que permitan valorar la gravedad y la causalidad del fármaco, de tal modo que sea posible identificar casos similares que puedan notificarse desde puntos de origen diferentes.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la contribución del Dr. Jean-Claude Roujeau en este capítulo en la 17a. edición.

RADIACIÓN SOLAR

La luz solar es la fuente más notable y evidente de bienestar en el ambiente. Entre los múltiples beneficios que aportan los rayos solares a la salud humana destacan su calor y su participación en la síntesis de vitamina D; sin embargo, la exposición aguda o crónica a los rayos del sol también tiene consecuencias nocivas. Se han identificado pocos efectos de la exposición a la luz solar además de los que afectan la piel, pero la exposición a esa forma de energía constituye la causa principal de cáncer cutáneo en el ser humano y también puede tener efectos inmunodepresores.

La energía actínica que llega a la superficie de la Tierra se limita a los componentes de la franja ultravioleta (UV), de la luz visible y parte del espectro infrarrojo. El límite en el extremo corto de la radiación UV se sitúa en alrededor de 290 nm, lo que debe atribuirse más bien al ozono de la estratosfera (formado por radiación ionizante de fuerte carga energética), el cual impide que penetre a la superficie terrestre la radiación solar de menor longitud de onda que, por su mayor carga energética, puede resultar más dañina. Por tal razón, la preocupación por la desaparición de la capa de ozono ocasionada por la liberación de clorofluorocarbonos en la atmósfera ha obligado a concertar acuerdos internacionales encaminados a reducir la producción de tales sustancias secundarias.

Las mediciones del flujo solar indican que hay variaciones regionales de hasta 20 veces en la cantidad de energía de 300 nm que alcanza la superficie de la Tierra. Esta variabilidad se relaciona en parte con efectos estacionales, con el recorrido de transmisión de la luz solar a través del ozono y del aire (aumento de 4% por cada 300 m de altitud), con la latitud (mayor intensidad a menor latitud) y con la cantidad de nubes, niebla y contaminación.

Los principales componentes del espectro de acción fotobiológica que pueden afectar la piel del ser humano son las longitudes de onda UV y visible comprendidas entre 290 y 700 nm. Además, las longitudes de onda >700 nm en el espectro infrarrojo emiten ante todo calor y, en determinadas circunstancias, pueden exacerbar los efectos patológicos de la energía de los espectros UV y visible.

La luz UV que alcanza al planeta representa <10% del total de la energía solar incidente, y se ha dividido de manera arbitraria en dos grandes sectores, luz UV-B y luz UV-A, que constituyen las longitudes de onda entre 290 y 400 nm. La longitud de onda de la luz UV-B está entre los 290 y 320 nm; esta parte del espectro fotobiológico es la más eficaz para producir eritema o enrojecimiento de la piel humana, y por eso a veces se denomina "espectro de quemadura solar". La luz UV-A incluye las longitudes de onda entre 320 y 400 nm y, en comparación con la luz UV-B, la posibilidad de que cause enrojecimiento de la piel es ~1 000 veces menor.

El ojo humano percibe la luz con longitudes de onda entre 400 y 700 nm. La energía fotónica del espectro visible no daña la piel, si no interviene alguna sustancia química fotosensibilizadora. Sin la absorción de energía por parte de una molécula, no se producirá fotosensibilización. Por tanto, el *espectro de absorción* de una molécula se define como el intervalo de longitudes de onda que absorbe, mientras que el *espectro de acción* para el efecto de la radiación incidente se define como el intervalo de longitudes de onda que produce la respuesta.

La fotosensibilidad tiene lugar cuando una sustancia química absorbente de fotones (*cromóforo*) presente en la piel absorbe la energía incidente, se excita y transfiere la energía absorbida a diversas estructuras o al oxígeno molecular.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel humana puede dividirse en dos grandes compartimientos: la epidermis, que sería la capa externa, formada de epitelio pavimentoso estratificado, y la dermis, en plano interno o inferior, donde abundan proteínas de matriz, como la colágena y la elastina. Los dos compartimientos pueden dañarse con la exposición a la luz solar. Ambos contienen algunos cromóforos que absorben la energía solar que reciben; por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, absorbe en grado importante la luz UV-B, de modo que <10% de las ondas de luz UV-B incidentes penetra de la epidermis a la dermis. Cerca del 3% de los rayos con longitud de onda <300 nm, 20% de los de

longitud de onda <360 nm y 33% de la radiación visible llegan a la capa de células basales en la piel humana no protegida por un tono oscuro. La luz UV-A penetra con facilidad en la dermis y puede alterar proteínas estructurales y de la matriz, lo que contribuye al fotoenvejecimiento de la piel que se expone al sol de forma crónica, sobre todo en los individuos de piel clara. Por eso, las longitudes de onda más larga pueden penetrar con mayor profundidad en la piel.

Objetivos moleculares de los efectos cutáneos provocados por la radiación ultravioleta (UVR, ultraviolet radiation) El DNA epidérmico, de predominio en queratinocitos y en células de Langerhans (LC, *Langerhans cells*), que son células dendríticas presentadoras de antígeno, absorben luz UV-B y experimentan cambios estructurales que incluyen la formación de dímeros de ciclobutano y 6,4-fotoproductos. Tales cambios estructurales pueden ser mutágenos y se encuentran en la mayoría de los carcinomas basocelulares (BCC, *basal cell carcinoma*) y carcinomas epidermoides (SCC, *squamous cell carcinoma*). Éstos pueden repararse por mecanismos celulares que conducen a su identificación y extirpación, con restauración de las secuencias de bases normales. La reparación eficaz de estas alteraciones estructurales es crucial, ya que los individuos con reparación anómala del DNA tienen un riesgo alto de generar cáncer de piel. Por ejemplo, los pacientes con xeroderma pigmentosa, un trastorno autosómico recesivo, tienen defectos variables en la reparación de los fotoproductos inducidos por los rayos UV. La piel de estos pacientes a menudo tiene la apariencia seca y gruesa de la piel con fotoenvejecimiento prematuro y se manifiesta con mayor frecuencia cáncer cutáneo desde los primeros dos decenios de edad. Los estudios en ratones transgénicos comprobaron la importancia de los genes funcionales que regulan estas vías de reparación para evitar el desarrollo de cáncer cutáneo inducido por UV. El daño en el DNA de las células de Langerhans quizá también contribuya a los efectos inmunodepresores conocidos de los rayos UV-B (véase más adelante “Fotoinmunología”).

Además del DNA, el oxígeno molecular también es un objetivo de la UVR solar incidente y estimula la generación de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*). Estos ROS dañan los componentes cutáneos, como los lípidos epidérmicos, ya sea los lípidos libres en el estrato córneo o los lípidos de la membrana celular. Asimismo, la UVR se dirige hacia las proteínas, situación que aumenta la formación de puentes y la degradación de las proteínas de la matriz en la dermis, así como acumulación de elastina dérmica anormal, lo cual provoca cambios de fotoenvejecimiento conocidos como *elastosis solar*.

Óptica y cromóforos cutáneos Los *cromóforos* son sustancias químicas endógenas o exógenas que pueden absorber energía física. Los cromóforos endógenos de la piel son de dos tipos: 1) sustancias químicas presentes de modo normal, como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y 7-deshidrocolesterol, el precursor de la vitamina D, y 2) sustancias químicas sintetizadas en otro sitio del organismo, como las porfirinas, que circulan por la corriente sanguínea y difunden hacia la piel. En condiciones normales, sólo hay rastros de porfirinas en la piel, pero en algunas enfermedades llamadas *porfirias* (cap. 430), las porfirinas se liberan a la circulación en grandes cantidades desde la médula ósea y el hígado, y se transportan a la piel, donde absorben la energía incidente de la banda Soret (alrededor de 400 nm; visible corta) y, en menor medida, en la porción roja del espectro visible (580 a 660 nm). Esta absorción de energía propicia la generación de ROS, que median el daño estructural de la piel, manifestado como eritema, edema, urticaria y vesículas. Es interesante observar que hoy día se están utilizando porfirinas fotoexcitadas para el tratamiento de los cánceres de piel no melanomatosos y sus lesiones precursoras, las queratosis actínicas. Aquéllas se conocen como *tratamiento fotodinámico* (PDT, *photodynamic therapy*) y generan ROS en la piel, lo que provoca muerte celular. Los fotosensibilizadores tópicos utilizados en el tratamiento fotodinámico son los precursores de las protoporfirinas, el ácido 5'-aminolevulínico (ALA, *aminolevulinic acid*) y el metilaminolevulinato (MAL, *methyl aminolevulinic acid*), que se convierten en porfirinas en la piel. Se cree que el tratamiento fotodinámico destruye con mayor selectividad las células tumorales que las células no neoplásicas adyacentes. Para que dicho tratamiento sea eficaz es importante aplicar MAL y ALA en la piel afectada en el momento correcto para después exponerla a las fuentes artificiales de luz visible. La luz azul intensa se ha utilizado con éxito para el tratamiento de las queratosis actínicas delgadas. La luz roja posee una longitud de onda más larga y penetra con mayor profundidad la piel, por lo que es mejor para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales.

Efectos agudos de la exposición a la luz solar Entre estos efectos se cuentan las quemaduras y las alteraciones en la síntesis de vitamina D.

QUEMADURA SOLAR La causa de este trastorno cutáneo doloroso es sobre todo la luz UV-B. En general, la capacidad de la persona para tolerar la luz solar guarda relación inversa con el grado de pigmentación con melanina. Esta última es un polímero complejo de tirosina, que sintetiza las células dendríticas epidérmicas especializadas, los *melanocitos*, y está empaquetado en *melanosomas* que, por medio de prolongaciones dendríticas, lo trasladan al interior de los *queratinocitos*, de modo que brinda fotoprotección, a la vez que oscurece la piel. La melanogénesis provocada por la luz solar es consecuencia del incremento de la actividad de tirosinasa en los melanocitos. El elemento central en la reacción de bronceado es el receptor para melanocortina 1 (MC1R, *melanocortin-1 receptor*) y las mutaciones en este gen contribuyen a una gran variación en el color de la piel y el pelo; las personas con pelo rojo y piel clara tienen poca actividad de MC1R. Los estudios genéticos descubrieron otros genes que influyen en la variación del color de la piel en los seres humanos, como el gen de la tirosina cinasa (*TYR*) y los genes *APBA2*[*OCA2*], *SLC45A2* y *SLC24A5*. El gen *MC1R* humano codifica un receptor acoplado con proteína G que se une con la hormona estimulante del melanocito α , secretada en la piel, sobre todo por los queratinocitos, como respuesta a la UVR. La expresión de esta hormona inducida por la luz UV se controla mediante el supresor tumoral p53, y la ausencia de p53 funcional atenúa la respuesta de bronceado. La activación del receptor para melanocortina aumenta el 5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) intracelular y la activación de la proteína cinasa A, lo cual incrementa la transcripción del factor de transcripción de microftalmia (MITF, *microphthalmia transcription factor*), que estimula la melanogénesis. Como el precursor de la hormona estimulante del melanocito α también es precursor de las endorfinas β , la UVR quizá no sólo aumente la pigmentación, sino también la síntesis de endorfinas β ; se propuso que este efecto favorece el comportamiento de búsqueda de la luz solar.

La clasificación de Fitzpatrick de la piel humana depende de la eficacia de la unidad epidermis-melanina, lo cual se puede averiguar al hacer dos preguntas a la persona: 1) ¿se quema después de exponerse al sol?, y 2) ¿se broncea después de tomar el sol? Según las respuestas a estas preguntas es posible dividir a la población en seis tipos cutáneos, desde el tipo I (siempre se quema, nunca se broncea) hasta el tipo VI (nunca se quema, siempre se broncea) (cuadro 75-1).

El eritema solar depende de la dilatación de los vasos de la dermis. Hay un lapso (cuatro a 12 h) entre la exposición cutánea a los rayos solares y la aparición de rubor visible. La franja del espectro que actúa en el caso del eritema solar incluye rayos UV-B y UV-A, aunque los UV-B son mucho más eficientes que los de la luz UV-A para desencadenar esa respuesta. Sin embargo, la luz UV-A puede contribuir al eritema solar hacia el mediodía, periodo en que aparece en el espectro actínico una mayor cantidad de luz UV-A que de luz UV-B. El eritema que acompaña a la respuesta inflamatoria provocada por la UVR es resultado de la liberación orquestada de citocinas, junto con factores de crecimiento o mediadores de lípidos y la generación de ROS. Además, se sabe que la activación del factor nuclear κ B (NF κ B, *nuclear factor κ B*), causada por luz UV y dependiente de la transactivación génica, intensifica la liberación de algunas citocinas proinflamatorias y mediadores vasoactivos. Estas citocinas y mediadores se acumulan localmente en la piel quemada por el sol y funcionan como factores quimiotácticos que atraen neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, los cuales originan una respuesta inflamatoria. La UVR también estimula la infiltración de células inflamatorias porque propicia la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina E y la molécula de adhesión intercelular 1, en las células endoteliales y queratinocitos. Asimismo, la UVR activa la fosfolipasa A₂, lo que aumenta los eicosanoides, como la prostaglandina E₂, poderoso inductor conocido del eritema por quemadura solar. La participación de los eicosanoides en esta reacción se confirmó en estudios donde se muestra que los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) pueden reducirla.

CUADRO 75-1 Tipo de piel y fotosensibilidad solar (clasificación de Fitzpatrick)

Tipo	Descripción
I	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Siempre se quema, a veces se broncea
III	A veces se quema, a veces se broncea
IV	A veces se quema, siempre se broncea
V	Nunca se quema, a veces se broncea
VI	Nunca se quema, siempre se broncea

Los cambios epidérmicos en la quemadura solar comprenden la inducción de “células de quemadura solar”, que son queratinocitos que sufren apoptosis sujeta al p53 a manera de defensa por la eliminación de las células que albergan daño estructural del DNA a causa de los rayos UV-B.

FOTOQUÍMICA DE LA VITAMINA D La exposición de la piel a la luz UV-B produce la fotólisis del 7-deshidrocolesterol de la epidermis, el cual se convierte en previtamina D₃, que después sufre una isomerización dependiente de la temperatura para formar la hormona vitamina D₃ estable. Este compuesto se difunde más tarde a los vasos dérmicos y la circulación sistémica, donde se convierte en la hormona funcional 1,25-dihidroxitamina D₃. Los metabolitos de la vitamina D procedentes de la circulación o los producidos en la propia piel pueden aumentar la señal de diferenciación epidérmica e inhibir la proliferación de queratinocitos. Estos efectos sobre estos últimos se utilizan con fines terapéuticos en la psoriasis con la aplicación tópica de análogos sintéticos de la vitamina D. Además, ésta tiene efectos favorables sobre otras enfermedades inflamatorias, y algunos datos indican que reduce el riesgo de padecer diversas neoplasias internas, además de sus efectos fisiológicos clásicos sobre el metabolismo del calcio y la homeostasis ósea. Existe controversia con respecto a la importancia de la exposición solar en la homeostasis de la vitamina D. Hoy día, es importante destacar que el empleo de protectores solares no disminuye de manera sustancial las concentraciones de dicha vitamina. Como el envejecimiento también reduce de manera notable la capacidad de la piel humana para sintetizar vitamina D₃ por mecanismos fotocatalíticos, el uso difundido de filtros solares que impiden el paso de los rayos UV-B generó la preocupación de que los ancianos se vuelvan susceptibles a la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la cantidad de luz solar necesaria para producir suficiente vitamina D es pequeña y no justifica los riesgos de cáncer cutáneo y otros tipos de daño por la luz vinculados con la exposición solar o la búsqueda del bronceado. La complementación nutricional de esta vitamina es una estrategia preferible en pacientes con hipovitaminosis D.

Efectos crónicos de la exposición solar: no malignos Las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento (*dermatoheliosis*) incluyen arrugas, manchas y telangiectasias y una apariencia áspera, irregular, “maltratada por el clima”.

La UVR es importante en la patogenia del fotoenvejecimiento de la piel humana y es probable que intervengan los ROS. La dermis y su matriz de tejido conjuntivo constituyen el principal sitio de lesión crónica relacionada con el sol, que se manifiesta como elastosis solar, un incremento masivo en las masas irregulares engrosadas de las fibras elásticas anormales. Las fibras de colágena también se encuentran apiñadas de manera alterada en la dermis más profunda de la piel dañada por el sol. Los cromóforos, los espectros de acción y los fenómenos bioquímicos específicos que coordinan estos cambios sólo se han dilucidado de forma parcial, aunque la luz UV-A al parecer tiene una participación importante. La piel con envejecimiento cronológico y protegida de la luz solar y la piel con fotoenvejecimiento comparten características moleculares importantes que incluyen el daño al tejido conjuntivo y el incremento de las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*). Las MMP son enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, y la luz UV-A induce la expresión de mRNA de MMP-1 y MMP-3, lo cual lleva a un aumento en la degradación de la colágena. Además, la luz UV-A reduce la expresión de mRNA de procolágena tipo I. Por tanto, la UVR crónica altera la estructura y la función de la colágena dérmica. Con base en estas observaciones, no resulta sorprendente que la fototerapia con dosis altas de rayos UV-A tenga efectos benéficos en algunos pacientes con enfermedades fibróticas circunscritas, como la esclerodermia localizada.

Efectos de la exposición solar crónica: malignos Una de las principales consecuencias conocidas de la exposición crónica a la luz solar es el cáncer de piel tipo no melanomatoso. Los dos tipos de este último cáncer son los BCC y los SCC (**cap. 105**). Hay tres pasos principales en la inducción del cáncer: inicio, promoción y avance. La exposición de la piel humana a la luz solar origina lo que se llama “*iniciación*” o *inducción*, una etapa en que los cambios estructurales (mutágenos) en el DNA desencadenan una alteración irreversible en la célula destinataria (queratinocito) que da comienzo a la cadena oncogénica. La exposición a un factor oncógeno como la luz UV-B, se considera un elemento necesario pero no suficiente en el proceso de formación de neoplasias malignas, porque las células cutáneas sometidas a inducción que no se han expuesto a factores oncógenos casi nunca producen cáncer. La segunda etapa en la génesis de los tumores es la *pro-*

moción, que consta de varias fases en que la exposición prolongada de las células a la luz solar desencadena cambios epigenéticos que culminan en la expansión clonal de las células inducidas, lo cual da lugar al surgimiento, muchos años después, de proliferaciones precancerosas denominadas *queratosis actínicas*, una proporción pequeña de las cuales puede evolucionar hasta la aparición de SCC. Como resultado de estudios extensos, parece claro que la luz UV-B es un *carcinógeno completo*, lo cual significa que puede actuar como iniciador y promotor tumorales. La tercera y última etapa en el proceso de formación de neoplasias malignas es la *conversión maligna*, en la que precursores benignos se convierten en lesiones malignas, un proceso que se piensa requiere más alteraciones genéticas.

En el ámbito molecular, se cree que la carcinogénesis cutánea se debe a la acumulación de mutaciones genéticas que tienen como resultado la desactivación de supresores tumorales, la activación de oncogenes o la reactivación de vías de señalización celular que normalmente se expresan sólo durante la embriogénesis epidérmica. Tanto en el SCC como en el BCC se ha observado la acumulación de mutaciones en el gen oncosupresor p53 por el daño que la luz UV ejerce en el DNA, y es probable que desempeñe una función importante en la estimulación de la carcinogénesis cutánea. De hecho, el cáncer cutáneo provocado por luz UV en seres humanos y ratones muestra mutaciones características en p53 (transiciones C → T y CC → TT). Algunos estudios en ratones demostraron que los filtros solares aminoran de forma considerable la frecuencia de estas mutaciones distintivas en p53 y que inhiben de modo importante la inducción de neoplasias.

Los BCC también incluyen mutaciones en el gen oncosupresor que se denomina *parchado*, con lo cual se activa la señalización en la proteína erizo (*hedgehog*) y aumenta la proliferación celular. Por tanto, estos tumores pueden manifestar mutaciones en genes supresores tumorales (p53 y *en parches*) o en oncogenes (*suavizados*). Hay nuevos datos que también vinculan las alteraciones en la vía de señalización de la Wnt/catenina β, la cual tiene una función esencial en el desarrollo del folículo piloso, con el cáncer cutáneo. Por consiguiente, las interacciones entre esta vía y la de señalización de la proteína erizo parecen participar en la oncogénesis cutánea y el desarrollo embrionario de la piel y los folículos pilosos.

El análisis clonal de modelos de ratón de BCC reveló que las células tumorales se originan de las células progenitoras de residencia prolongada en la epidermis interfolicular y el infundíbulo superior del folículo piloso. Estas células iniciadoras de BCC están programadas para semejar a las progenitoras de los folículos pilosos, cuya capacidad para iniciar un tumor depende de la activación de la vía de señalización de Wnt/catenina β.

El inicio del SCC ocurre en la epidermis interfolicular y en las poblaciones celulares primordiales que originan el folículo piloso. En modelos de ratón, la combinación de K-Ras y p53 mutantes es suficiente para inducir SCC invasores a partir de estas poblaciones celulares.

El factor de transcripción Myc es importante para la conservación de las células madre en la piel, y la activación oncogénica de Myc desempeña una función en la aparición de BCC y SCC. Por tanto, el cáncer cutáneo no melanomatoso implica mutaciones y alteraciones en múltiples genes y vías, las cuales se acumulan de manera crónica por la exposición a factores ambientales, como la UVR.

Los estudios epidemiológicos vinculan la exposición solar excesiva con mayor riesgo de cánceres no melanomatosos y melanoma cutáneo; los datos son mucho más directos para los cánceres cutáneos no melanomatosos (BCC y SCC) que para el melanoma. Cerca de 80% los cánceres de piel no melanomatosos surge en zonas del cuerpo expuestas al sol, como cara, cuello y manos. Los principales factores de riesgo incluyen género masculino, exposiciones solares en la infancia, edad avanzada, piel clara y residencia en latitudes cercanas al ecuador. Las personas con piel pigmentada más oscura tienen menor riesgo de cáncer cutáneo que las de piel clara. En Estados Unidos, más de dos millones de individuos terminan por mostrar cada año cáncer cutáneo no melanomatoso, y se ha calculado que el riesgo de que una persona de piel clara tenga alguna vez este tipo de neoplasias es de ~15%. En la población estadounidense, la incidencia de dicho cáncer aumenta a razón de 2 a 3% cada año. Una posible explicación es el empleo generalizado del bronceado en interiores. Se estima que en Estados Unidos cada año 30 millones de personas se broncean en interiores, lo cual incluye a más de dos millones de adolescentes.

La relación de la exposición a la luz solar con la aparición de melanoma es menos contundente, pero hay pruebas que apoyan una vinculación. Los factores de riesgo indudables abarcan antecedente familiar o personal de melanoma y múltiples nevos displásicos. Los melanomas pueden aparecer durante la adolescencia; la implicación es que el periodo latente de crecimiento tumoral es más breve que para otros cánceres de piel no melano-

matosos. Por razones que sólo se entienden en parte, los melanomas están entre las neoplasias malignas humanas cuyo aumento es más rápido (cap. 105). Los estudios epidemiológicos indican que el bronceado artificial es un factor de riesgo para el melanoma, lo cual puede contribuir a la incidencia creciente de esta neoplasia. Además, los estudios epidemiológicos sugieren que la vida en un clima soleado desde el nacimiento o la infancia aumenta el riesgo de generar melanoma. En general, el riesgo no se relaciona con la exposición solar acumulativa, sino con la duración y la extensión de la exposición en la infancia.

Sin embargo, en contraste con los cánceres cutáneos no melanomatosos, el melanoma a menudo se observa en la piel protegida del sol y es probable que las mutaciones oncogénicas en este cáncer no posean la firma de la UVR; estas observaciones sugieren que factores independientes a la UVR contribuyen al origen del melanoma. La actividad baja de MC1R conduce a la síntesis del pigmento feomelanina roja-amarilla en personas con pelo rojo y piel clara, mientras que la actividad intensa de MC1R deriva en una mayor síntesis de eumelanina negra-parda. Los experimentos en ratones sugieren que el contenido alto de feomelanina en la piel (como en personas pelirrojas y de piel clara) conduce a un aumento independiente de la UVR en el riesgo del melanoma por un mecanismo que incluye daño oxidativo. Por tanto, es probable que factores dependientes e independientes de la UVR contribuyan a la aparición del melanoma.

Fotoinmunología La exposición a la radiación solar induce inmunodepresión local (por inhibición de las respuestas inmunitarias a antígenos aplicados en el sitio radiado) e inmunodepresión generalizada (al impedir las reacciones inmunitarias a los antígenos aplicados en sitios remotos no expuestos). Por ejemplo, la exposición de la piel humana a dosis moderadas de rayos UV-B puede agotar las células epidérmicas presentadoras de antígenos, conocidas como células de Langerhans, situación que reduce el grado de sensibilización alérgica a la aplicación del poderoso alérgeno por contacto, el dinitroclorobenceno, en la piel expuesta.

Un ejemplo de los efectos inmunodepresores sistémicos de las dosis altas de UVR es el declive en la respuesta inmunitaria a los antígenos introducidos por vía epicutánea o intracutánea en sitios distantes al área radiada. Varios factores inmunomoduladores y células inmunitarias participan en la inmunodepresión sistémica causada por la UVR, incluidos el factor de necrosis tumoral α , las interleucinas 4 y 10, el ácido *cis*-urocánico y los eicosanoides. La evidencia experimental sugiere que la señal de la prostaglandina E_2 a través del subtipo 4 del receptor para prostaglandina E media la inmunodepresión sistémica que origina la UVR porque incrementa el recuento de linfocitos T reguladores, y este efecto puede inhibirse con NSAID.

Los cromóforos principales de la capa superior de la epidermis que inician la inmunodepresión mediada por luz UV son DNA, ácido *trans*-urocánico y diversos componentes de la membrana. El espectro de acción de la inmunodepresión provocada por la luz UV es muy parecido al espectro de absorción del DNA. Los dímeros de pirimidina en las células de Langerhans inhiben la presentación de antígenos. El espectro de absorción del ácido urocánico epidérmico semeja mucho el espectro de acción de la inmunodepresión que los rayos UV-B provocan. El ácido urocánico es producto metabólico del aminoácido esencial histidina y se acumula en la capa superior de la epidermis debido a la degradación de la proteína con abundante histidina filagrina a causa de la ausencia de su enzima catabolizadora en los queratinocitos. El ácido urocánico se sintetiza como isómero *trans* y la isomerización de este ácido en su modalidad *trans-cis* que provocan los rayos UV en el estrato córneo origina inmunodepresión. El ácido *cis*-urocánico puede ejercer sus efectos inmunodepresores a través de diversos mecanismos, incluido el de la inhibición de la presentación de antígenos mediante las células de Langerhans.

Una consecuencia importante de la exposición a largo plazo a la luz solar y la inmunodepresión resultante es el incremento del riesgo de que surja cáncer de la piel. En parte, la luz UV-B activa a los linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales por medio de la expresión de IL-10, mientras que en ausencia de una exposición considerable a los rayos UV-B, las células de Langerhans epidérmicas presentan antígenos tumorales e inducen inmunidad protectora, con lo cual inhiben la carcinogénesis cutánea. Uno de los principales factores moleculares que desencadena este efecto inmunodepresor es el daño del DNA que genera la luz UV.

Quizá la demostración más gráfica de la participación de la inmunodepresión en el aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanomatoso proviene de estudios en receptores de trasplante de órganos que requieren, de por vida, regímenes inmunodepresores contra el rechazo. Más de 50% de los receptores de trasplantes genera BSS y SCC, y tales cánceres son los tipos

de neoplasias malignas más comunes en estos pacientes. Los BSS y los SCC aumentan con la duración y la magnitud de la inmunodepresión. Lo ideal es realizar una detección antes del trasplante, mantener una vigilancia constante ulterior y apearse a medidas de fotoprotección rigurosas, incluido el uso de filtros solares y ropa protectora, además de evitar la exposición al sol. Resulta notable que los fármacos inmunodepresores dirigidos contra la vía de mTOR, como sirolimús y everolimús, reduzcan el riesgo de cáncer cutáneo no melanomatoso en receptores de trasplante orgánico en comparación con el relacionado con el uso de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), ya que esto puede contribuir a la aparición de cáncer cutáneo, no sólo por su efecto inmunodepresor, sino también por la supresión de las vías de envejecimiento de células cancerosas dependientes de p53, que no guardan vínculo alguno con la inmunidad del hospedador.

ENFERMEDADES POR FOTOSENSIBILIDAD

Para diagnosticar un cuadro de fotosensibilidad se necesita una anamnesis cuidadosa en la que se definan la duración de los signos y los síntomas, el intervalo entre la exposición a la luz solar y la aparición de los síntomas, así como las alteraciones visibles de la piel. También puede resultar útil diagnosticar la edad de aparición; por ejemplo, la fotosensibilidad aguda de la protoporfiria eritropoyética casi siempre comienza en la infancia, mientras que la fotosensibilidad crónica de la porfiria cutánea tardía (PCT, *porphyria cutanea tarda*) inicia de forma característica en el cuarto y quinto decenios de la vida. Los antecedentes de exposición a fármacos y sustancias químicas por vía tópica y sistémica pueden proporcionar información muy importante. Muchos fármacos pueden producir fotosensibilidad, tanto por fototoxicosis como por fotoalergia. Los perfumes, como el almizcle, presentes en múltiples sustancias cosméticas, son también poderosos fotosensibilizadores.

Asimismo, la exploración de la piel puede aportar datos importantes. Las zonas anatómicas protegidas de manera natural de la luz solar directa, como la piel cabelluda cubierta por cabello, los párpados superiores, y las zonas retroauriculares, infranasales y submentonianas, pueden seguir indemnes cuando las áreas expuestas presentan signos característicos del proceso patológico. Estos patrones de localización anatómica suelen ser útiles pero no infalibles para establecer el diagnóstico. Por ejemplo, hay sensibilizadores por contacto transportados por el aire que depositados sobre la piel pueden producir una dermatitis difícil de distinguir de la fotosensibilidad, a pesar de que estas sustancias tienen la capacidad de desencadenar una reactividad cutánea en zonas protegidas de la luz solar directa.

La luz causa o agrava múltiples trastornos cutáneos (cuadro 75-2). La función de la luz en la aparición de estas respuestas quizá dependa de alteraciones genéticas, las cuales abarcan desde los defectos bien conocidos en la reparación del DNA que aparecen en la xerodermia pigmentosa, hasta las alteraciones hereditarias en la síntesis del hemo que caracterizan a las porfirias. El cromóforo se ha identificado en algunas enfermedades que provocan fotosensibilidad, pero el agente que absorbe la energía se desconoce en la mayoría de los casos.

Exantema polimorfo solar Después de la quemadura solar, la enfermedad por fotosensibilidad más frecuente es el *exantema polimorfo solar* (PMLE, *polymorphous light eruption*). Muchas de las personas afectadas no acuden al médico porque el trastorno suele ser transitorio y se manifiesta al principio de la primavera con la exposición inicial al sol, pero desaparece de forma espontánea al continuar la exposición, fenómeno denominado "endurecimiento". Las principales manifestaciones del PMLE son las pápulas eritematosas, las cuales a menudo ocasionan prurito muy intenso y que confluyen para formar placas con distribución irregular en partes del tronco y antebrazos expuestas a la luz. El efecto suele ser menos intenso en la cara. Si bien estos datos morfológicos cutáneos siempre son similares en un mismo paciente con recurrencias ulteriores, es característico observar variaciones considerables de los signos cutáneos en los distintos pacientes (de ahí el nombre "polimorfo").

Una biopsia cutánea y procedimientos de prueba con exposición a la luz, en los que se expone la piel a múltiples dosis de rayos UV-A y UV-B causantes de eritema, pueden ayudar al diagnóstico. El espectro de acción para PMLE casi siempre se halla entre estas porciones del espectro solar.

El tratamiento de un episodio agudo de PMLE tal vez necesite glucocorticoides tópicos o sistémicos, pero las estrategias para prevenir esta enfermedad son importantes e incluyen el uso de filtros solares de amplio espectro con factor de protección solar (SPF, *sun protective factor*) alto y protección contra UV-A también alta, además de inducir el "endureci-

CUADRO 75-2 Clasificación de las enfermedades por fotosensibilidad

Tipo	Enfermedades	
Genéticas	Porfiria eritropoyética	
	Protoporfiria eritropoyética	
	Porfiria cutánea tardía: familiar	
	Porfiria variegada	
	Porfiria hepatoeritropoyética	
	Albinismo	
	Xerodermia pigmentosa	
	Síndrome de Rothmund-Thompson	
	Síndrome de Bloom	
	Síndrome de Cockayne	
	Síndrome de Kindler	
	Fenilcetonuria	
	Metabólicas	Porfiria cutánea tardía: esporádica
		Enfermedad de Hartnup
Kwashiorkor		
Pelagra		
Síndrome carcinóide		
Fototóxicas		
Internas	Fármacos	
Externas	Fármacos, plantas, alimentos	
Fotoalérgicas		
	Intermedias	Urticaria solar
	Tardías	Fotoalergia a fármacos Reacción lumínica persistente y dermatitis actínica crónica
Neoplásicas y degenerativas	Fotoenvejecimiento	
	Queratosis actínica	
	Melanoma y cáncer cutáneo no melanomatoso	
Idiopáticas	Exantema polimorfo solar	
	Hidroa estival	
	Prurigo actínico	
Fotoagravadas	Lupus eritematoso	
	Sistémico	
	Cutáneo subagudo	
	Discoide	
	Dermatomiositis	
	Herpes simple	
	Liquen plano actínico	
Acné vulgar (estival)		

miento” mediante la administración cautelosa de luz UV-B artificial (de banda ancha o banda estrecha), radiación UV-A o el uso de fotoquimioterapia mediante psoralenos con luz UV-A (PUVA, *psoralen with ultraviolet A light*) durante dos a cuatro semanas antes de la exposición solar inicial. Esta fototerapia profiláctica o fotoquimioterapia al principio de la primavera previene el PMLE durante el verano.

Fototoxicosis y fotoalergia Estos trastornos por fotosensibilidad guardan relación con la administración tópica o sistémica de fármacos y otras sustancias químicas. Ambas reacciones necesitan la absorción de energía por un fármaco o sustancia química que dé lugar a la producción de un fotosensibilizador en estado de excitación que pueda transferir la energía absorbida a una molécula intermedia o al oxígeno molecular y generar así sustancias químicas con capacidad de destrucción histica, incluidos los ROS.

La *fototoxicosis* es una reacción no inmunitaria causada por fármacos y sustancias químicas, algunas de las cuales se enumeran en el **cuadro 75-3**. Las manifestaciones clínicas habituales consisten en eritema que semeja una quemadura solar y que pronto se descama en unos días. Además, puede haber edema, vesículas y ampollas.

CUADRO 75-3 Fármacos que pueden inducir una reacción fototóxica

Fármaco	Acción tópica	Acción sistémica
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fenotiazinas		+
Fluoroquinolonas		+
5-Fluorouracilo	+	+
Furosemida		+
Nalidixico, ácido		+
Psoralenos	+	+
Retinoides	+/-	+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+
Tetraciclinas		+
Tiazidas		+
Vinblastina		+

La *fotoalergia* es mucho menos frecuente y se diferencia en que el sistema inmunitario participa en el proceso patológico. El fotosensibilizador en estado de excitación puede crear radicales libres hapténicos muy inestables que se unen por enlace covalente a macromoléculas para formar un antígeno funcional capaz de producir una respuesta de hipersensibilidad retrasada. Algunos de los fármacos y sustancias químicas que originan fotoalergia se presentan en el **cuadro 75-4**. Las manifestaciones clínicas en general se diferencian de las de fotosensibilidad en que tiende a predominar una dermatitis eczematosa muy pruriginosa que evoluciona a una piel liquenificada y engrosada, similar al cuero, en las zonas expuestas al sol. Un pequeño subgrupo (quizá 5 o 10%) de los pacientes con fotoalergia puede experimentar una hipersensibilidad intensa a la luz, incluso después de identificar y eliminar el fármaco o sustancia química desencadenante, un estado que se denomina *reacción lumínica persistente*.

Se llama *dermatitis actínica crónica* a un tipo muy raro de fotosensibilidad persistente que afecta casi siempre a ancianos varones con antecedente antiguo de dermatitis alérgica por contacto o fotosensibilidad. Los sujetos son en extremo sensibles a la radiación UV-B y UV-A y a la energía con longitud de onda de la luz visible.

La fototoxicidad y la fotoalergia a menudo pueden confirmarse con procedimientos de exposición a la luz. En los pacientes con supuesta fototoxicosis, la valoración de la dosis eritematogénica mínima (MÉD, *minimal erythema dose*), cuando el paciente está expuesto a la sustancia sospechosa, y su repetición después de interrumpir la administración de la sustancia pueden proporcionar datos sobre el fármaco o producto químico causante. Para confirmar el diagnóstico de fotoalergia pueden efectuarse pruebas de fotoparche. Esta última se trata de una variedad sencilla de las pruebas habituales de parche en la que diversos fotoalérgenos conocidos se aplican a la piel por duplicado, y en una mitad se irradia con una dosis

CUADRO 75-4 Fármacos que pueden inducir una reacción fotoalérgica

Fármaco	Acción tópica	Acción sistémica
Almizclena	+	
Aminobenzoico, ácido y ésteres	+	
Bitionol	+	
Cloropromazina		+
Diclofenaco		+
Fluoroquinolonas		+
Hipericina (hierba de San Juan)	+	+
6-Metilcoumarina	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Salicilanilidas halogenadas	+	
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+

de suberitema de luz UV-A. La aparición de alteraciones eczematosas en las zonas expuestas al sensibilizador y a la luz constituye un resultado positivo. La anomalía característica en los pacientes con reacción lumínica persistente es una disminución del umbral de eritema producido por luz UV-B. Los sujetos con dermatitis actínica crónica por lo general manifiestan un amplio espectro de hiporreactividad a la luz UV y necesitan fotoprotección rigurosa, la cual incluye evitar la exposición a la luz solar, utilizar filtros solares con SPF alto (>30) y, en casos graves, inmunodepresión general, de preferencia con azatioprina.

El tratamiento de la fotosensibilidad por fármacos consiste, en primer lugar y ante todo, en eliminar la exposición a las sustancias químicas que causan la reacción y reducir la exposición solar al mínimo posible. Los síntomas agudos de fototoxicosis pueden mejorar con compresas frías húmedas, glucocorticoides tópicos y NSAID por vía sistémica. En las personas con afectación grave, puede resultar útil un tratamiento con glucocorticoides sistémicos, con reducción rápida de la dosis. A veces se necesita la administración prudente de analgésicos.

En las reacciones fotoalérgicas, se necesitan técnicas terapéuticas similares. Además, las personas que sufren una reactividad persistente a la luz deben protegerse con todo cuidado de la exposición. En quienes los glucocorticoides generales en dosis alta administrados por periodos prolongados plantean riesgos inaceptables, es necesario el empleo de inmunodepresores, como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato mofetilo.

Porfiria (Cap. 430) Es un grupo de enfermedades que tienen en común diversas alteraciones de la síntesis del hemo. Este último hemo es un tetrapirrol que forma quelato con hierro, o porfirina, y las porfirinas que forman quelatos con no metales son poderosos fotosensibilizadores que absorben de manera intensa luz de las porciones corta (400 a 410 nm) y larga (580 a 650 nm) del espectro visible.

El hemo no puede reutilizarse y debe sintetizarse de forma continua. Los dos compartimientos corporales con mayor capacidad de producción son la médula ósea y el hígado. Como consecuencia, las porfirias se originan en uno de estos dos órganos, con la consecuencia final de una producción endógena excesiva de poderosos fotosensibilizadores, las porfirinas. Éstas circulan en la corriente sanguínea y difunden a la piel, donde absorben energía solar, se fotoexcitan, generan ROS y originan fotosensibilidad cutánea. Se sabe que el mecanismo de la fotosensibilización por porfirinas es una reacción fotodinámica o dependiente del oxígeno y que está mediada por ROS, como el oxígeno libre y los aniones superóxido.

La *porfiria cutánea tardía*, el tipo más frecuente de porfiria, conlleva disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Se conocen dos tipos básicos de PCT: 1) el esporádico o adquirido, que se observa por lo general en personas que ingieren etanol o que reciben estrógenos, y 2) el hereditario, en el cual se produce una transmisión autosómica dominante de la actividad enzimática deficiente. Ambas formas se vinculan con un aumento de los depósitos hepáticos de hierro.

En los dos tipos de porfiria cutánea tardía, la característica predominante es una fotosensibilidad crónica que se caracteriza por mayor fragilidad de la piel expuesta al sol, en particular en las zonas expuestas a traumatismos repetidos, como el dorso de las manos, los antebrazos, la cara y las orejas. Las lesiones cutáneas predominantes son vesículas y ampollas que se rompen y producen erosiones húmedas, a menudo con una base hemorrágica, y que curan de forma lenta con formación de costras y coloración púrpura de la piel afectada. Otras alteraciones concurrentes son la hipertrichosis, las anomalías moteadas de la pigmentación y la inducción de tipo esclerodermia. El diagnóstico puede confirmarse por medios bioquímicos con la medición de la eliminación urinaria de porfirina, la prueba de porfirina plasmática y el análisis de uroporfirinógeno descarboxilasa eritrocítica o hepática o ambos. Se han identificado muchas mutaciones del gen de la uroporfirinógeno descarboxilasa en las poblaciones humanas, entre ellas la omisión de exones y las sustituciones de bases. Algunas personas con PCT presentan también mutaciones en el gen *HFE* vinculado con la hemocromatosis; tales mutaciones pueden contribuir a la sobrecarga de hierro que se advierte en esta forma de porfiria, si bien el estado de dicho mineral en el cuerpo, medido por las concentraciones de ferritina sérica, hierro y saturación de transferrina, no difiere del observado en sujetos con PCT sin las mutaciones del gen *HFE*. Al parecer, la infección previa por virus de la hepatitis C constituye un factor independiente de riesgo de que surja PCT.

El tratamiento consiste en sangrías repetidas para disminuir los depósitos hepáticos excesivos de hierro, dosis bajas intermitentes de los antipalúdicos cloroquina e hidroxiclороquina, o ambos regímenes. Puede conseguirse una remisión prolongada de la enfermedad si el paciente evita las sustancias porfirinógenas y la exposición prolongada a la luz solar.

La *protoporfiria eritropoyética* se origina en la médula ósea y se debe a una disminución de la enzima mitocondrial ferroquelatasa, consecutiva a diversas mutaciones genéticas. La principal característica clínica es una fotosensibilidad aguda caracterizada por una sensación subjetiva de quemadura y pinchazos en la piel expuesta, que a menudo aparece durante la exposición o inmediatamente después de ella. Puede haber tumefacción cutánea concurrente y, luego de accesos repetidos, una cicatrización de aspecto céreo.

El diagnóstico se confirma con la demostración de una concentración alta de protoporfirina eritrocítica libre. La detección de un aumento de la protoporfirina plasmática ayuda a distinguir la protoporfiria eritropoyética de la intoxicación por plomo y de la anemia ferropénica, en las cuales hay un incremento de la protoporfirina eritrocítica en ausencia de fotosensibilidad cutánea y de aumento de la protoporfirina plasmática.

El tratamiento consiste en reducir la exposición al sol y en la administración oral del carotenoide caroteno β , que es un eficaz eliminador de radicales libres. Este fármaco aumenta la tolerancia a la exposición solar en muchas personas afectadas, aunque carece de efecto en el déficit de ferroquelatasa.

En la [figura 75-1](#), se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con fotosensibilidad.

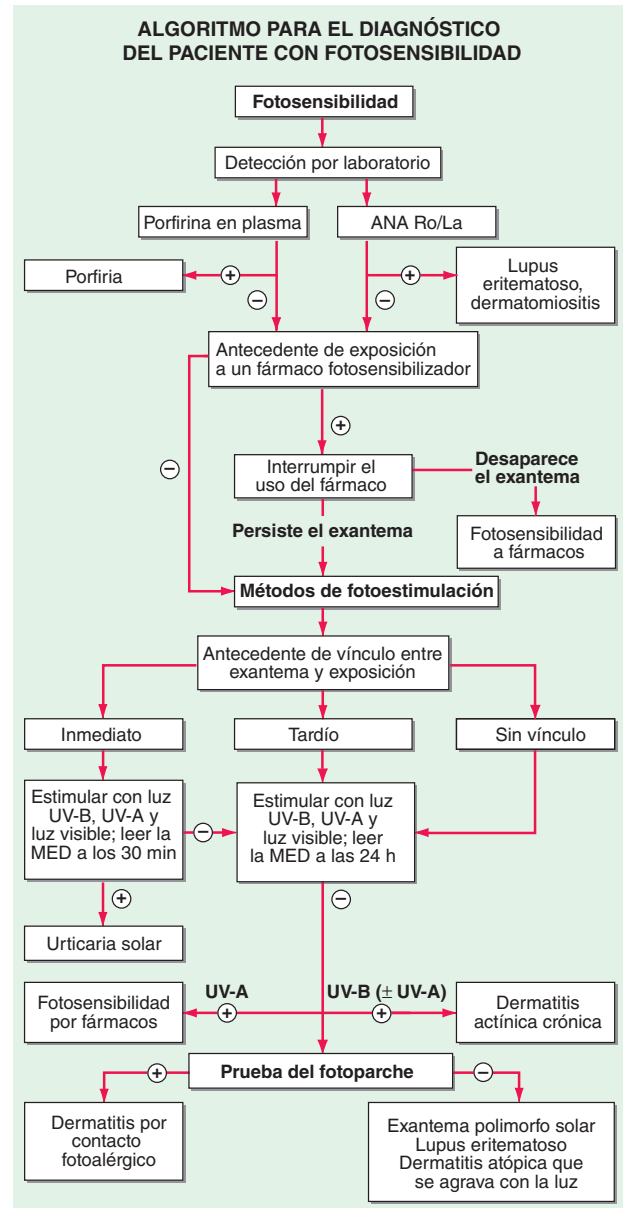


FIGURA 75-1. Algoritmo para el diagnóstico del paciente con fotosensibilidad. ANA (*antinuclear antibody*), anticuerpo antinuclear; MED, dosis eritematosa mínima; UV-A y UV-B, segmentos del espectro ultravioleta que incluyen longitudes de onda de 320 a 400 nm y 290 a 320 nm, respectivamente.

FOTOPROTECCIÓN

Como la sensibilidad cutánea a la luz se debe a la exposición al sol, se deduce que evitar de manera absoluta la luz solar eliminará estos trastornos. Sin embargo, los estilos de vida contemporáneos hacen que esto sea impráctico para la mayoría. Por tanto, se han buscado mejores estrategias para la protección contra la luz.

Las proteínas estructurales de la epidermis, en particular la queratina y la melanina, confieren una fotoprotección natural. La cantidad de melanina y su distribución en las células están reguladas de forma genética, y las personas de piel más oscura (tipos cutáneos IV a VI) tienen un riesgo menor de padecer una neoplasia maligna cutánea.

Otras formas de fotoprotección son las ropas y los filtros solares. Las prendas de tejido muy cerrado aportan una notable protección, sin importar su color. Los sombreros de ala ancha, las mangas largas y los pantalones reducen la exposición directa. Ahora, los filtros solares se consideran fármacos disponibles en mostrador y una monografía de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos reconoció la categoría I de ingredientes como segura y eficaz. Estos últimos se enumeran en el **cuadro 75-5**. Según su poder fotoprotector, los filtros solares se clasifican en cuanto a su SPF. Este factor es simplemente el cociente de dividir el tiempo necesario para que se produzca eritema solar cuando se ha aplicado el filtro, por el tiempo correspondiente cuando no se aplica. Por tanto, los SPF de los filtros reflejan la protección contra la luz UV-B, pero no contra la luz UV-A. En la monografía de la FDA, se estipula que los filtros solares deben clasificarse en una escala que va de mínima (SPF ≥ 2 y < 12), a moderada (SPF ≥ 12 y < 30) y alta (SPF ≥ 30 , que se rotula 30+).

Los filtros de amplio espectro contienen, además de sustancias químicas que absorben luz UV-B, productos químicos que absorben luz UV-A, como avobenzona y ecamsul (ácido tereftalilideno dicamfor sulfónico). Estas sustancias químicas absorben UVR y transfieren la energía absorbida a las células circundantes. Por el contrario, los bloqueadores físicos de los rayos UV (óxido de cinc y dióxido de titanio) diseminan o reflejan la UVR.

Además de la absorción de luz, un factor determinante del efecto fotoprotector sostenido de los filtros solares es su carácter impermeable al agua. La monografía de la FDA también define criterios de prueba estrictos que sustentan las afirmaciones de los fabricantes de filtros solares que declaran muy alta resistencia al agua.

Puede lograrse un cierto grado de fotoprotección si se reduce el tiempo de exposición durante el día. Dado que gran parte de la exposición solar total en la vida de una persona suele producirse antes de los 18 años de edad, es importante instruir a los padres y a los niños pequeños acerca de los riesgos de la luz solar. Es suficiente con eliminar la exposición en las horas del mediodía para reducir de forma sustancial la exposición a la UVR.

FOTOTERAPIA Y FOTOQUIMIOTERAPIA

La UVR también se puede utilizar con fines terapéuticos. La administración de luz UV-B, sola o en combinación con compuestos tópicos, puede producir remisiones en las dermatopatías, como la psoriasis y la dermatitis atópica. En particular, los tratamientos con luz UV-B de banda estrecha (focos fluorescentes que emiten radiaciones a ~ 311 nm) son más eficaces que la luz UV-B de banda ancha para el tratamiento de la psoriasis.

La fotoquimioterapia, en la que se combinan psoralenos, administrados por vía tópica o sistémica, junto con PUVA, también resulta eficaz para el tratamiento de la psoriasis y en las primeras fases del linfoma cutáneo de linfocitos T y del vitiligo. Los psoralenos son furocumarinas tricíclicas que, cuando se intercalan en el DNA y se exponen a la luz UV-A, forman uniones funcionales con las bases pirimidínicas y al final establecen entrecruzamientos con el DNA. Se cree que estos cambios estructurales disminuyen la síntesis de DNA y aminoran la psoriasis. Sólo se sabe de manera parcial el por qué la fotoquimioterapia con PUVA resulta eficaz en el linfoma cutáneo de linfocitos T, pero se ha demostrado que induce la apoptosis de los linfocitos T atípicos en la piel. Por consiguiente, el tratamiento directo de los linfocitos atípicos circulantes por medio de fotoquimioterapia extracorpórea (fotoféresis) se ha utilizado en el síndrome de Sézary y otros trastornos generalizados graves con linfocitos atípicos circulantes, como la enfermedad de injerto contra hospedador.

Además de sus efectos en el DNA, la fotoquimioterapia con PUVA estimula el engrosamiento epidérmico y la síntesis de melanina; esta última propiedad junto con sus efectos antiinflamatorios proporcionan las bases para el uso de PUVA en el vitiligo, una enfermedad con pérdida del pigmento. La administración oral de 8-metoxipsoraleno y la aplicación de luz UV-A parecen ser lo más eficaces a este respecto, aunque para conseguir una repigmentación importante quizá se necesiten hasta 100 aplicaciones terapéuticas en un intervalo de 12 a 18 meses.

No es de extrañar que los principales efectos adversos de la fototerapia a largo plazo con luz UV-B y la fotoquimioterapia con PUVA se parezcan a los observados en individuos con exposición prolongada, en particular la sequedad de la piel, la queratosis actínica y un mayor riesgo de cáncer cutáneo. A pesar de esos riesgos, el índice terapéutico de las dos modalidades sigue siendo excelente. Es importante elegir la fototerapia correcta para cada dermatopatía. Por ejemplo, se ha publicado que la luz UV-B de banda estrecha es tan eficaz como la fotoquimioterapia con PUVA en el tratamiento de la psoriasis, pero el riesgo de padecer cáncer cutáneo es menor.

CUADRO 75-5 Ingredientes de filtros solares (valorados en monografías de la categoría de la FDA^a)

Ingredientes	Concentración máxima (%)
p-Aminobenzoico, ácido (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinc, óxido de	25
Cinoxato	3
Dioxibenzona (benzofenona-8)	3
Ecamsula	15
Fenilbenzimidazol sulfónico, ácido	4
Homosalato	15
Metiltranilato	5
Octilmetoxicinamato	7.5
Octilsalicilato	5
Octocrileno	10
Oxibenzona (benzofenona-3)	6
Padimato O (PABA de octildimetilo)	8
Sulisobenzona (benzofenona-4)	10
Titanio, dióxido de	25
Trolamina, salicilato de	12

^a FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos.

76e Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas

Thomas J. Lawley, Calvin O. McCall, Robert A. Swerlick

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

En la práctica médica, casi todos los clínicos tienen que atender personas con enfermedades de la piel. Médicos de todas las especialidades cada día deben identificar la naturaleza y las consecuencias clínicas de las dermatopatías. En el caso de éstas, el médico debe resolver el dilema de si la anomalía en la piel se circunscribe a ella, si constituye un trastorno de la piel puro o si es una manifestación de algún padecimiento interno y guarda relación con la entidad clínica global. La valoración y el diagnóstico exacto de las dermatosis también tienen suma importancia, ante el incremento extraordinario en la frecuencia de melanoma y de cáncer cutáneo no melanótico. Los cuadros de dermatosis se clasifican y dividen de diversas formas y en este atlas se ha concentrado un grupo elegido de exantemas inflamatorios y padecimientos neoplásicos, de la manera siguiente: 1) enfermedades y lesiones frecuentes de la piel; 2) cáncer cutáneo no melanótico; 3) melanoma y lesiones pigmentadas; 4) enfermedades infecciosas y la piel; 5) dermatopatías por mecanismos inmunitarios, y 6) manifestaciones cutáneas de enfermedades internas.

77 Anemia y policitemia

John W. Adamson, Dan L. Longo

HEMATOPOYESIS Y BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

La *hematopoyesis* es el proceso a través del cual se producen los elementos formes de la sangre. Este proceso está regulado por una serie de etapas que se inician con las células madre hematopoyéticas, el cual tiene la capacidad de producir eritrocitos, todas las clases de granulocitos, monocitos y plaquetas, y las células del sistema inmunitario. No se conoce con detalle el mecanismo molecular exacto (sea por factores intrínsecos de las células madre o extrínsecos) que lleva a dicho tipo de célula a derivarse hacia una línea particular. Sin embargo, datos de experimentos en ratones sugieren que las células eritroides provienen de un progenitor eritroide/megacariocito común que no se desarrolla en ausencia de la expresión de los factores de transcripción GATA-1 y FOG-1 (cofactor de GATA-1) (cap. 89e). Después del compromiso o diferenciación con una línea celular, el hemocitoblasto y la célula precursora se hallan cada vez más bajo la influencia reguladora de factores de crecimiento y hormonas. Para la producción de eritrocitos, la hormona reguladora es la eritropoyetina (EPO), que es necesaria para conservar comprometidas a las células progenitoras eritroides; éstas, en ausencia de dicha hormona, entran en una fase de muerte programada (*apoptosis*). El fenómeno regulado de la producción de eritrocitos es la *eritropoyesis* y en la **figura 77-1** se muestran sus elementos básicos.

En la médula ósea, el primer precursor eritroide reconocible, en términos morfológicos, es el pronormoblasto. Esta célula puede experimentar cuatro a cinco divisiones celulares que dan lugar a la producción de 16 a 32 eritrocitos maduros. Con el incremento de la producción de EPO, o tras su administración exógena como fármaco, se amplifica el número de células progenitoras y, a su vez, aumenta el número de eritrocitos. La regulación de la producción de la propia EPO se relaciona con la disponibilidad de oxígeno.

En los mamíferos, el O_2 se transporta a los tejidos unido a la hemoglobina contenida en los eritrocitos circulantes. El eritrocito maduro tiene un diámetro de 8 μm , es anucleado, tiene forma de disco y posee una gran capacidad de plegamiento para poder atravesar la microcirculación; la integridad de su membrana se mantiene mediante la generación intracelular de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). La producción normal de eritrocitos hace posible la sustitución diaria de 0.8 a 1% de todos los eritrocitos circulantes en el organismo, dado que el eritrocito promedio tiene una vida de 100 a 120 días. El órgano encargado de la producción de eritrocitos se denomina *eritrón*. Éste es un órgano dinámico constituido por una reserva de rápida proliferación de precursores celulares eritroides de la médula ósea y una gran masa de eritrocitos maduros circulantes. El tamaño de la masa constituida por los eritrocitos refleja el equilibrio entre la producción y la destrucción de éstos. Las bases fisiológicas

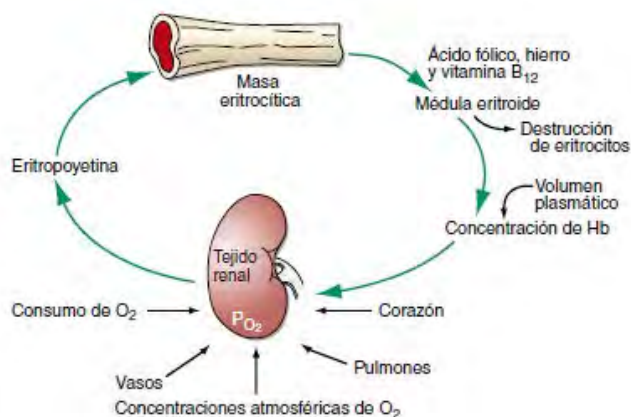


FIGURA 77-1. Regulación fisiológica de la eritropoyesis según la tensión de oxígeno hístico. Hb, hemoglobina.

de la producción y destrucción de los eritrocitos proporcionan el conocimiento de los mecanismos que pueden causar anemia.

El regulador fisiológico de la producción de eritrocitos, la hormona glucoproteínica EPO, se sintetiza y libera a partir de las células del revestimiento capilar peritubular en el riñón. Estas células constituyen un tipo de epitelio muy especializado. Una pequeña cantidad de EPO la producen los hepatocitos. El estímulo fundamental para la producción de EPO es la disponibilidad de O_2 para las necesidades metabólicas hísticas. Un factor decisivo en la regulación génica de EPO es el factor inducible por hipoxia (HIF, *hypoxia-inducible factor*)-1 α . En presencia de oxígeno, el HIF-1 α se hidroxila hasta una prolina clave, lo cual posibilita que se ubiquitine y degrade por medio de la vía del proteasoma. Si el O_2 disminuye, no sucede este importante paso de hidroxilación y ello provoca que HIF-1 α se una a otras proteínas, se transloque hacia el núcleo y estimule al gen EPO, entre otros fenómenos.

La disminución del aporte de O_2 al riñón puede dar lugar a una disminución de la masa de eritrocitos (*anemia*), una alteración de la capacidad de captación del O_2 por parte de la molécula de hemoglobina (*hipoxemia*) o, de manera infrecuente, una reducción del flujo sanguíneo que alcanza el riñón (estenosis de la arteria renal). La EPO controla la producción diaria de eritrocitos y sus concentraciones pueden cuantificarse en plasma mediante técnicas sensibles de inmunoanálisis (la concentración normal es de 10 a 25 U/L). Cuando la concentración de hemoglobina desciende por debajo de 100 a 120 g/L (10 a 12 g/100 mL), la concentración plasmática de EPO aumenta en proporción a la gravedad de la anemia (**fig. 77-2**). En la circulación, la EPO posee una semivida de eliminación de 6 a 9 h. La EPO actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, lo que induce su proliferación y maduración. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo de una a dos semanas, pero sólo en presencia de los nutrientes apropiados, en particular el hierro. Por tanto, la capacidad funcional del eritrón exige una producción renal normal de EPO, una médula eritroide funcional y un aporte apropiado de los sustratos necesarios para la síntesis de hemoglobina. Un defecto en cualquiera de estos componentes clave puede ocasionar anemia. Por lo general, esta alteración se diagnostica en el laboratorio cuando la concentración de hemoglobina o el hematocrito del paciente disminuyen por debajo de un valor esperado (el intervalo normal). La probabilidad y gravedad de la anemia se definen según sea la desviación que presenta la hemoglobina/hematocrito del paciente respecto de los valores esperados en las personas normales con edad y género similares. La concentración de hemoglobina en el adulto tiene una distribución gaussiana. El valor hematocrito medio en el varón adulto es de 47% (desviación es-

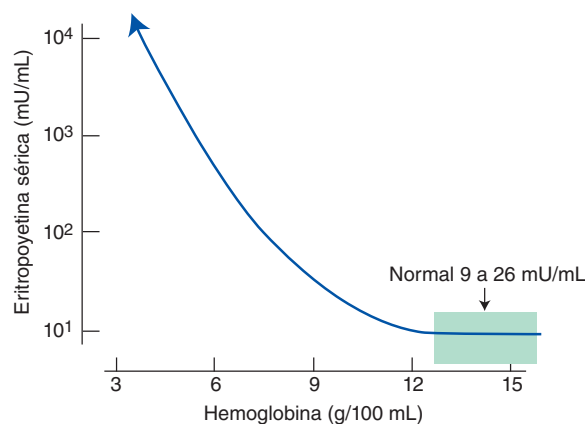


FIGURA 77-2. Concentraciones de eritropoyetina en respuesta a la anemia.

Si la concentración de hemoglobina disminuye a 120 g/L (12 g/100 mL), aumentan de modo logarítmico las concentraciones de eritropoyetina plasmática. En caso de nefropatías o inflamación crónica, los valores de EPO son de manera típica menores de lo que cabe esperar en relación con un grado particular de anemia. Al parecer, a medida que las personas envejecen, aumenta el valor de eritropoyetina necesario para conservar las concentraciones normales de hemoglobina. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

tándar [standard deviation, SD], $\pm 7\%$) y en la mujer adulta de 42% ($\pm 5\%$). Cualquier valor individual del hematocrito o la hemoglobina implica la posibilidad de una anemia concomitante. En consecuencia, un hematocrito $< 39\%$ en un varón adulto o $< 35\%$ en una mujer adulta representa una probabilidad de sólo 25% de ser normal. El hematocrito tiene menor utilidad que los valores de hemoglobina para valorar la anemia puesto que se determina más que cuantifica de forma directa. La sospecha de hemoglobina o hematocrito bajos se puede interpretar con mayor facilidad cuando existen valores anteriores del paciente con los que pueden establecerse comparaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como la cifra de hemoglobina < 130 g/L (13 g/100 mL) en varones y < 120 g/L (12 g/100 mL) en mujeres.

Los elementos esenciales de la eritropoyesis (producción de EPO, disponibilidad de hierro, capacidad proliferativa de la médula ósea y maduración eficaz de los precursores eritrocíticos) se utilizan para la clasificación inicial de la anemia (véase más adelante).

ANEMIA

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ANEMIA

Signos y síntomas Por lo regular, la anemia se diagnostica mediante pruebas de detección sistemática de laboratorio con valores anormales. Sólo de manera ocasional es necesario atender a los pacientes con anemia avanzada acompañada de signos y síntomas. La anemia aguda se debe casi siempre a hemorragia o hemólisis. Si la pérdida hemática es leve, el aumento del aporte de oxígeno se logra por cambios en la curva de disociación de O_2 -hemoglobina, mediada por la disminución de pH o el incremento de CO_2 (efecto de Bohr). Si la pérdida hemática es aguda, el cuadro clínico es dominado por la hipovolemia y el valor del hematocrito, y la hemoglobina no refleja el volumen sanguíneo perdido. Surgen signos de inestabilidad vascular si la pérdida aguda es de 10 a 15% del volumen sanguíneo total. En estos pacientes, el problema no es la anemia, sino la hipotensión y la menor perfusión a órganos. Cuando se pierde $> 30\%$ del volumen hemático de manera súbita, la persona no puede compensar tal situación con los mecanismos habituales de contracción vascular y cambios en el flujo sanguíneo regional. El individuo prefiere estar en decúbito y experimenta hipotensión postural y taquicardia. Si la pérdida de sangre es $> 40\%$ (> 2 L en el adulto de talla promedio), aparecen signos de choque hipovolémico que incluyen confusión, disnea, diaforesis, hipotensión y taquicardia (cap. 129). En este caso, el enfermo sufre un déficit notable de la perfusión a órganos vitales y necesita reposición de volumen inmediata.

En la enfermedad hemolítica aguda, los signos y síntomas dependen del mecanismo que activa la destrucción de los eritrocitos. La hemólisis intravascular con producción de hemoglobina libre se puede acompañar de dolor agudo en la espalda, presencia de hemoglobina libre en el plasma y la orina, e insuficiencia renal. Los síntomas que acompañan a la anemia de carácter más crónico o progresivo dependen de la edad del paciente y la suficiencia del aporte de sangre a los órganos más importantes. Los síntomas vinculados con la anemia de grado moderado son fatiga, sensación de debilidad, disnea y taquicardia (en particular al realizar ejercicio). No obstante, dados los mecanismos intrínsecos de compensación que regulan la curva de disociación O_2 -hemoglobina, en ocasiones la instauración gradual de la anemia, en particular en los pacientes jóvenes, no se acompaña de signos o síntomas hasta que el cuadro es grave [hemoglobina < 70 a 80 g/L (7 a 8 g/100 mL)]. Cuando la anemia se instaura en un periodo de días o semanas, el volumen total de sangre es normal o está ligeramente aumentado, y los cambios que se producen en el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional facilitan la compensación de la pérdida global y la capacidad de transporte de O_2 . Los cambios de la posición de la curva de disociación O_2 -hemoglobina explican parte de la respuesta compensatoria frente a la anemia. En los casos de anemia crónica aumenta la concentración intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, lo cual desplaza a la derecha la curva de disociación y facilita la descarga de O_2 . Este mecanismo de compensación hace posible mantener el aporte hístico de O_2 en valores normales sólo cuando el déficit de la concentración de hemoglobina es de 20 a 30 g/L (2 a 3 g/100 mL). Por último, otro mecanismo de protección del aporte de O_2 a los órganos vitales consiste en la derivación de sangre desde los órganos que tienen un aporte sanguíneo relativamente abundante, sobre todo el riñón, el intestino y la piel.

Ciertos trastornos se acompañan con frecuencia de anemia. Los cuadros de inflamación crónica (p. ej., infección, artritis reumatoide, cáncer) se relacionan con una anemia de grado leve a moderado, mientras que los procesos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica y algunas otras neoplasias de células B se pueden acompañar de una hemólisis autoinmunitaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Anemia

La valoración del paciente con anemia requiere una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Siempre se deben tener en cuenta los antecedentes nutricionales relacionados con la ingestión de fármacos o alcohol, así como los antecedentes familiares de anemia. Algunos orígenes étnicos o geográficos se vinculan con una mayor probabilidad de trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina o el metabolismo intermediario. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) y algunas hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en las personas originarias del Medio Oriente o África, incluidos los estadounidenses de raza negra que han tenido una elevada frecuencia de deficiencia de G6PD. Otra información que puede resultar útil es la exposición a determinados agentes o fármacos tóxicos y los síntomas relacionados con otras enfermedades que se acompañan por lo regular de anemia. Entre ellos figuran los síntomas y signos de hemorragia, fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso, sudación nocturna y otros síntomas generalizados. Los datos más útiles relativos a los mecanismos de la anemia puede aportarlos la exploración física mediante la detección de infección, sangre en heces, linfadenopatía, esplenomegalia o petequias. La esplenomegalia y la linfadenopatía sugieren la presencia de una enfermedad linfoproliferativa subyacente, mientras que las petequias señalan una disfunción plaquetaria. Para establecer el momento de inicio son útiles los estudios de laboratorio previos.

En el paciente anémico, la exploración física permite la detección del latido cardíaco vigoroso, pulsos periféricos intensos y un soplo sistólico "de flujo". La piel y las mucosas pueden presentar palidez cuando la hemoglobina es < 80 a 100 g/L (8 a 10 g/100 mL). Esta parte de la exploración física se debe centrar en aquellas zonas en las que los vasos se encuentran en la superficie, como las mucosas, los lechos ungueales y los surcos palmares. Si estos últimos tienen una coloración más clara que la piel adyacente cuando la mano está en hiperextensión, por lo general la concentración de hemoglobina es < 80 g/L (8 g/100 mL).

VALORACIÓN DE LABORATORIO

En el cuadro 77-1 se mencionan las pruebas utilizadas en el estudio diagnóstico inicial de la anemia. Como parte de la valoración es necesaria una biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*) que incluya la concentración de hemoglobina, el hematocrito y los índices eritrocíticos: volumen corpuscular medio (MCV, *mean cell volume*) en femtolitros, hemoglobina corpuscular media (MCH, *mean cell hemoglobin*) en picogramos por célula, y concentración media de hemoglobina corpuscular por volumen de eritrocitos (MCHC, *mean concentration of hemoglobin per volume of red cells*) en gramos por litro (y no en gramos por decilitro). Los índices eritrocíticos se calculan como se muestra en el cuadro 77-2, mientras que las variaciones normales de la hemoglobina y el hematocrito con respecto a la edad se incluyen en el cuadro 77-3. Diversos factores fisiológicos influyen en los valores de la CBC, como la edad, el género, el embarazo, el consumo de cigarrillos y la altitud. En los varones y las mujeres que viven en grandes altitudes o que fuman intensamente se pueden observar valores de hemoglobina en el límite alto de la normalidad. Las elevaciones de hemoglobina de los fumadores reflejan la compensación normal debida al desplazamiento del O_2 por el CO en su unión a la hemoglobina. Otra fuente importante de información la constituyen el recuento de reticulocitos y las mediciones del aporte de hierro que incluyen *hierro sérico*, *capacidad total de fijación de hierro* ([TIBC, *total iron-binding capacity*]; una medida indirecta de la concentración de transferrina) y la *concentración sérica de ferritina*. Por lo general, las alteraciones considerables en los índices eritrocíticos reflejan trastornos de la maduración o déficit de hierro. Es importante la valoración minuciosa de frotis de sangre periférica y los laboratorios clínicos suelen encargarse de la descripción de eritrocitos y leucocitos, el recuento diferencial y el número de plaquetas. En los pacientes con anemia grave y alteraciones de la morfología de los eritrocitos, o un recuento bajo de reticulocitos, el aspirado o la biopsia de la médula ósea pueden ser importantes para establecer el diagnóstico. Otras pruebas útiles en el diagnóstico de las anemias específicas se exponen en los capítulos correspondientes.

Los componentes de la CBC también son útiles para la clasificación de la anemia. La *microcitosis* se refleja por un MCV menor del normal

CUADRO 77-1 Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de anemia

- I. Biometría hemática completa (CBC)
 - A. Recuento eritrocítico
 1. Hemoglobina
 2. Hematocrito
 3. Recuento de reticulocitos
 - B. Índices eritrocíticos
 1. Volumen corpuscular medio (MCV)
 2. Hemoglobina corpuscular media (MCH)
 3. Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)
 4. Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW)
 - C. Índices leucocíticos
 1. Recuento diferencial
 2. Segmentación nuclear de neutrófilos
 - D. Recuento plaquetario
 - E. Morfología celular
 1. Tamaño de las células
 2. Contenido de hemoglobina
 3. Anisocitosis
 4. Poiquilocitosis
 5. Policromasia
- II. Estudios de aporte de hierro
 - A. Hierro sérico
 - B. Capacidad total de unión con hierro
 - C. Ferritina sérica
- III. Análisis medular
 - A. Material aspirado
 1. Cociente M/E^a
 2. Morfología celular
 3. Tinción de hierro
 - B. Biopsia
 1. Celularidad
 2. Morfología

^a Cociente M/E, cociente entre precursores mieloides y eritroides.

CUADRO 77-2 Índices eritrocíticos

Índice	Valor normal
Volumen corpuscular medio (MCV) = (hematocrito × 10)/ (recuento eritrocítico × 10 ⁹)	90 ± 8 fl
Hemoglobina corpuscular media (MCH) = (hemoglobina × 10)/(recuento eritrocítico × 10 ⁶)	30 ± 3 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media = (hemoglobina × 10)/hematocrito o MCH/MCV	33 ± 2%

CUADRO 77-3 Cambios en los valores de hemoglobina y hematocrito normales con la edad, el sexo y el embarazo

Edad y género	Hemoglobina en g/100 mL	Hematocrito, %
Recién nacido	17	52
Niño	12	36
Adolescente	13	40
Varón adulto	16 (±2)	47 (±6)
Mujer adulta (que menstrúa)	13 (±2)	40 (±6)
Mujer adulta (posmenopáusica)	14 (±2)	42 (±6)
Durante el embarazo	12 (±2)	37 (±6)

Fuente: RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.

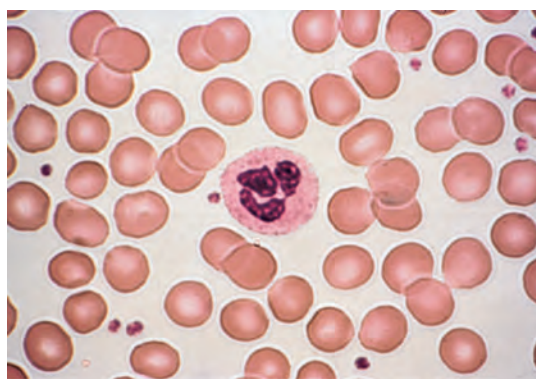


FIGURA 77-3. Frotis de sangre normal (tinción de Wright). El campo con gran aumento revela eritrocitos normales, un neutrófilo y escasas plaquetas. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

(<80), en tanto que las cifras altas (>100) indican *macrocitosis*. La MCH y la MCHC pueden reflejar defectos de la síntesis de hemoglobina (*hipocromía*). Los contadores celulares automáticos ofrecen la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red cell volume distribution width*). El MCV (que representa el nivel máximo de la curva de distribución) no es sensible a la aparición de poblaciones pequeñas de elementos macrocíticos o microcíticos. Un técnico de laboratorio experto es capaz de identificar poblaciones menores de células grandes o pequeñas, así como de células hipocrómicas, antes de que se modifiquen los índices eritrocíticos.

Frotis de sangre periférica El frotis de sangre periférica aporta información relevante relativa a los defectos de la producción de eritrocitos (cap. 81e). Como complemento a los índices eritrocíticos, el frotis sanguíneo también revela variaciones de tamaño (*anisocitosis*) y forma (*poiquilocitosis*) celulares. Por lo regular, el grado de anisocitosis se correlaciona con los aumentos de la RDW o el intervalo de tamaños celulares. La poiquilocitosis sugiere un defecto de la maduración de los precursores eritrocíticos en la médula ósea o una fragmentación de los eritrocitos circulantes. El frotis de sangre también puede descubrir una *policromasia*, es decir, la presencia de eritrocitos que son ligeramente mayores de lo normal y que poseen una coloración azul grisácea en la tinción de Wright-Giemsa. Estas células son reticulocitos que han salido de modo prematuro de la médula ósea, y su color se debe a la presencia de cantidades residuales de RNA ribosómico. Dichas células aparecen en la circulación como respuesta a la estimulación con EPO o cuando se ha producido una alteración estructural de la médula ósea (por fibrosis, infiltración por células malignas, etc.) que da lugar a su liberación desordenada desde la propia médula. La aparición de eritrocitos nucleados, cuerpos de Howell-Jolly, dianocitos, drepanocitos y otros puede aportar datos respecto de trastornos específicos (figs. 77-3 a 77-11).

Recuento de reticulocitos El recuento preciso de reticulocitos es clave para la clasificación inicial de la anemia. Los reticulocitos son eritroci-

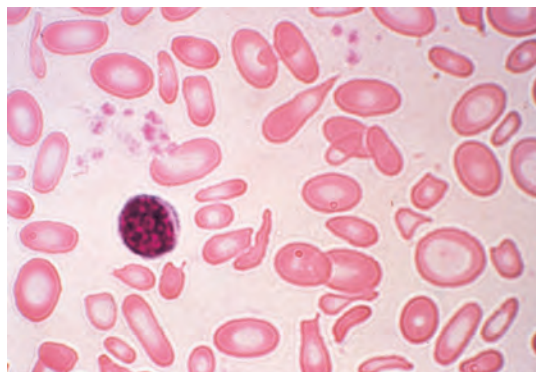


FIGURA 77-4. Anemia ferropénica grave. Presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos menores que el núcleo de un linfocito junto con variación notable de su tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis). (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

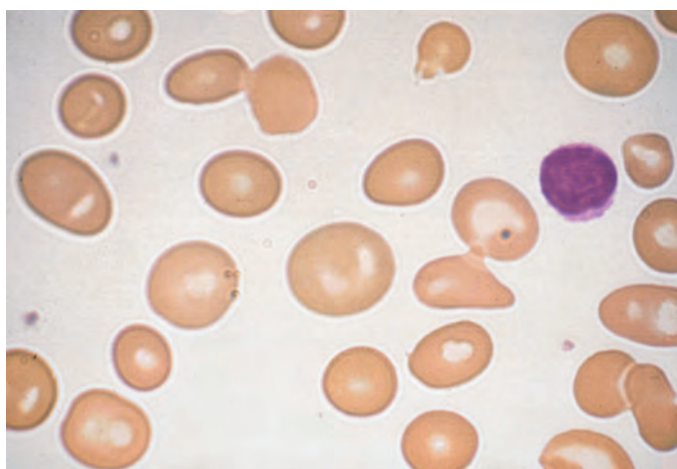


FIGURA 77-5. Macrocitosis. Los eritrocitos tienen mayor tamaño que un linfocito pequeño y una cantidad adecuada de hemoglobina. A menudo los macrocitos tienen forma oval y se los conoce como macroovalocitos.

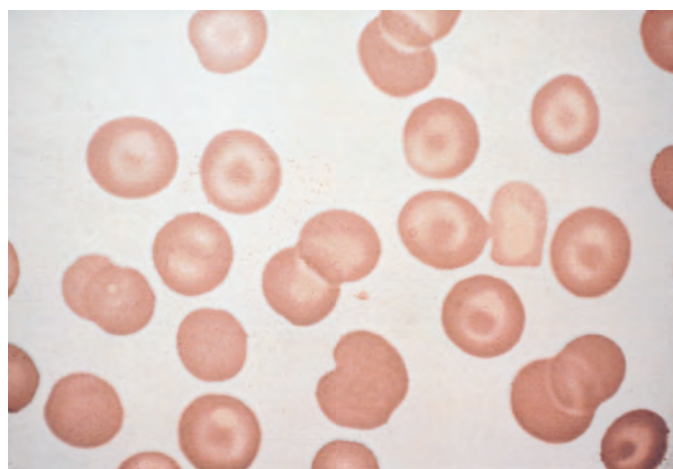


FIGURA 77-8. Dianocitos. El aspecto de estas células se asemeja a un "ojo de buey" y aparecen en la talasemia y las hepatopatías. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

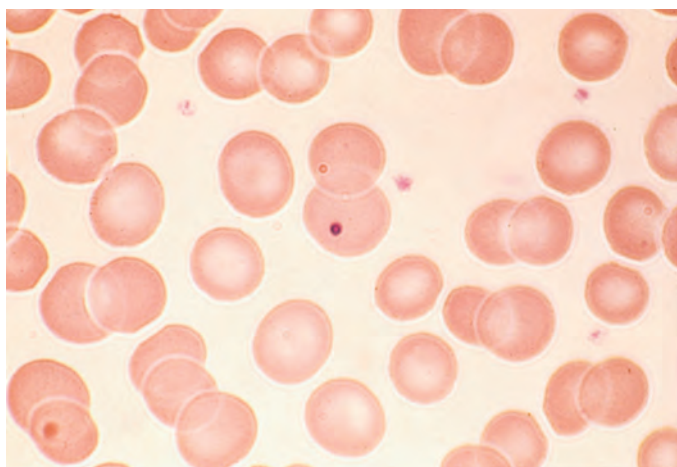


FIGURA 77-6. Cuerpos de Howell-Jolly. En caso de un bazo disfuncional, los restos nucleares no se separan de los eritrocitos y subsisten en forma de pequeñas inclusiones azules que se tiñen de manera homogénea con la tinción de Wright. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

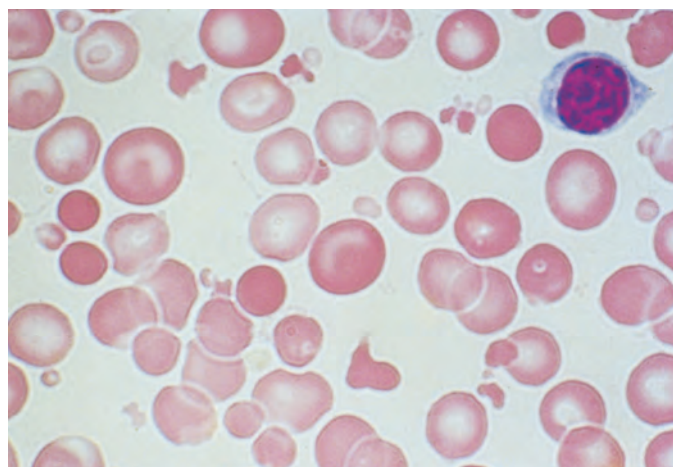


FIGURA 77-9. Fragmentación de eritrocitos. Los eritrocitos pueden fragmentarse en presencia de cuerpos extraños en la circulación, como válvulas cardíacas mecánicas o en casos de daño térmico. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

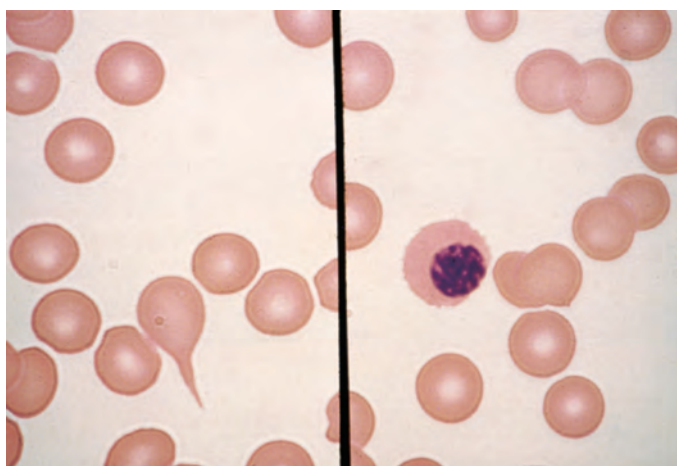


FIGURA 77-7. Cambios eritrocíticos en la mielofibrosis. La imagen de la mitad izquierda es la de un dacriocito. En la mitad derecha se observa un eritrocito con núcleo. Las dos formas aparecen en la mielofibrosis.

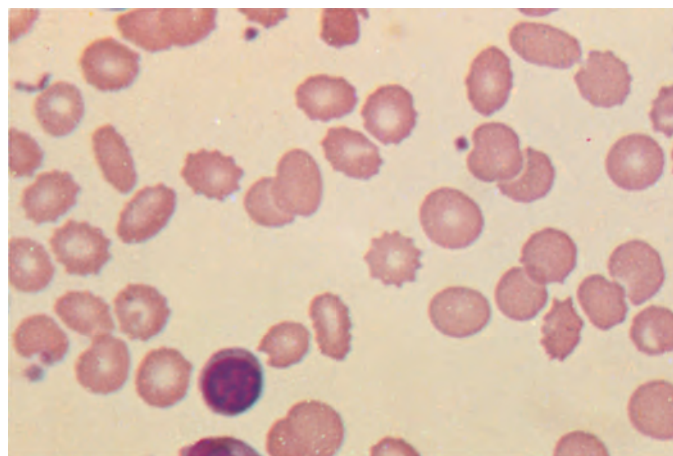


FIGURA 77-10. Uremia. En esta enfermedad, los eritrocitos pueden tener innumerables proyecciones de espaciado regular, a manera de pequeñas espinas. Tales células llamadas equinocitos pueden diferenciarse con facilidad de los acantocitos con espículas irregulares que se muestran en la figura 77-11.

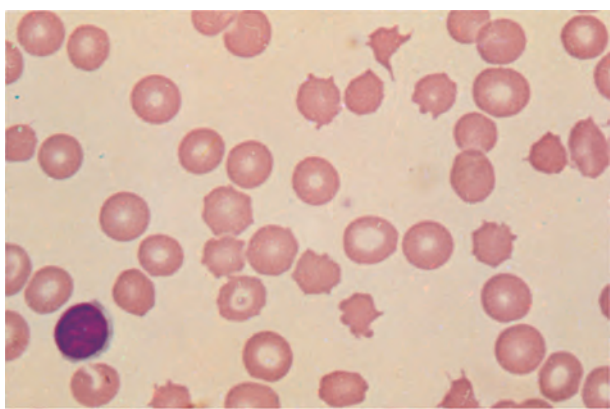


FIGURA 77-11. Acanthocitos. Estas células se identifican como eritrocitos deformes que contienen algunas proyecciones espiculares de distribución irregular. A las células con estas anomalías morfológicas se las denomina acanthocitos. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

tos que se han liberado recientemente de la médula ósea. Se identifican mediante la tinción con un colorante supravital que precipita el RNA ribosómico (fig. 77-12). Estos precipitados aparecen en la forma de manchas punteadas de color negruzco o azulado y pueden contarse en forma manual o, por lo regular, por emisión fluorescente de colorantes que se unen al RNA. Este RNA residual se metaboliza durante las primeras 24 a 36 h del ciclo vital del reticulocito en la circulación. En condiciones normales, el recuento de reticulocitos oscila entre 1 y 2% y refleja la sustitución diaria de 0.8 a 1.0% de la población eritrocítica circulante. Un recuento reticulocítico proporciona una medida confiable de la producción de eritrocitos.

En la clasificación inicial de la anemia, el recuento de reticulocitos del paciente se compara con la respuesta reticulocítica esperada. En general, si las respuestas de la EPO y la médula ósea eritroide a la anemia moderada [hemoglobina <100 g/L (10 g/100 mL)] son normales, el índice de producción de eritrocitos aumenta hasta dos o tres veces su valor normal durante los 10 días siguientes desde el inicio de la anemia. En un contexto de anemia establecida, la respuesta de los reticulocitos menor de dos o tres veces su valor normal indica una respuesta medular insuficiente.

Para poder utilizar el recuento de reticulocitos en la determinación de la respuesta medular son necesarias dos correcciones. La primera hace posible ajustar el recuento de reticulocitos al número reducido de eritrocitos circulantes. En la anemia puede estar aumentado el porcentaje de reticulocitos sin que se produzcan modificaciones de su número absoluto. Para corregir este efecto, se multiplica el porcentaje de reticulocitos por el cociente entre la hemoglobina o el hematocrito del paciente y la hemoglobina/hematocrito esperados, de acuerdo con la edad y el género (cuadro 77-4). Esta corrección proporciona un cálculo del recuento de reticulocitos corregido para considerar la anemia. Para convertir el recuento corregido de reticulocitos en un índice de

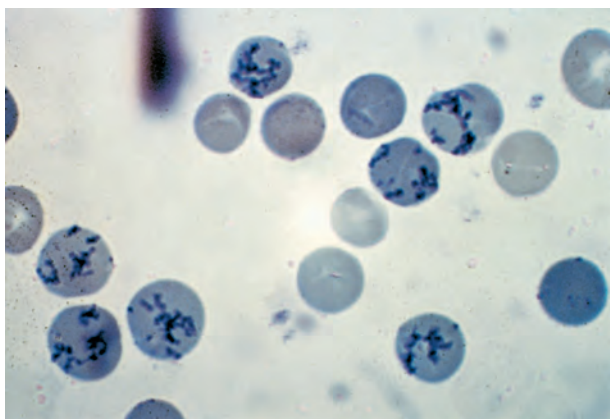


FIGURA 77-12. Reticulocitos. La tinción con azul de metileno revela residuos de RNA en los eritrocitos jóvenes. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

CUADRO 77-4 Cálculo del índice de producción de reticulocitos

Corrección No. 1 en anemia:

Esta corrección produce el recuento de reticulocitos corregido

En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 mL, hematocrito de 23%, el recuento absoluto es = $9 \times (7.5/15)$ [$0 \times (23/45)$] = 4.5%

Nota: esta corrección no se realiza si se expresa el recuento de reticulocitos en números absolutos (p. ej., 50 000/ μ L de sangre)

Corrección No. 2 para la vida más larga de los reticulocitos liberados de forma prematura en la sangre:

Esta corrección proporciona el índice de producción de reticulocitos

En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 mL y hematocrito de 23%, el índice de producción de reticulocitos es

$$= 9 \times \frac{(7.5/15)(\text{corrección de la hemoglobina})}{2(\text{corrección correspondiente al tiempo de maduración})} = 2.25$$

producción de la médula ósea es necesaria una corrección adicional, lo cual depende de si algunos de los reticulocitos en la circulación se han liberado de la médula ósea en forma prematura. Para esta segunda corrección se estudia el frotis de sangre periférica con objeto de comprobar si existen macrocitos policromatófilos.

Estas células, que son reticulocitos liberados de manera prematura, se denominan células "de cambio"; en la figura 77-13 se muestra la relación entre el grado de desplazamiento y su factor de corrección que es necesario. Esta corrección es imprescindible debido a que las células liberadas de forma prematura sobreviven como reticulocitos en la circulación durante >1 día, lo que da lugar de esta manera a un cálculo elevado falso de la producción diaria de eritrocitos. Si está aumentada la policromasia, el recuento de reticulocitos (ya corregido respecto de la anemia) se debe dividir de nuevo por un factor de dos para tener en cuenta el tiempo de maduración más prolongado de estas células. El segundo factor de corrección varía entre uno y tres, según sea la gravedad de la anemia. En general, se usa una corrección de dos. En el cuadro 77-4 se muestra una corrección adecuada. Cuando no se observan células policromatófilas en el frotis de sangre periférica, no resulta necesaria la segunda corrección. El recuento de reticulocitos con la doble corrección se denomina *índice de producción de reticulocitos* y proporciona una cuantificación de la producción de la médula ósea con respecto a la normalidad. En muchos laboratorios de hospitales, el recuento de reticulocitos se expresa como porcentaje y también en la forma de números absolutos. En tal caso, no se requiere corrección

Hematocrito (%)	Normoblastos y reticulocitos en médula (días)	Reticulocitos en sangre periférica (días)
45	3.5	1.0
35	3.0	1.5
25	2.5	2.0
15	1.5	2.5

Factor de corrección del "CAMBIO"

FIGURA 77-13. Corrección del recuento de reticulocitos. Para utilizar el número de reticulocitos como indicador de la producción eritroide eficaz es necesario corregir el porcentaje de estas células con base en el grado de anemia y la vida circulante de los reticulocitos. Se necesitan unos 4.5 días para que las células eritroides maduren. Con una concentración normal de hemoglobina, los reticulocitos pasan a la circulación y duran un día en esa forma. Sin embargo, en la anemia de diversos grados se liberan reticulocitos (e incluso células eritroides más inmaduras) prematuramente de la médula ósea. Casi todos los pacientes acuden al médico cuando su valor de hematocrito es ~20 y es por ello que suele utilizarse el factor de corrección de 2, dado que los reticulocitos observados viven dos días en la circulación antes de perder su RNA.

CUADRO 77-5 Respuesta normal de la médula ósea a la anemia

Hemoglobina	Índice de producción	Recuento de reticulocitos
15 g/100 mL	1	50 000/μL
11 g/100 mL	2.0-2.5	100-150 000/μL
8 g/100 mL	3.0-4.0	300-400 000/μL

para dilución. En el **cuadro 77-5** se muestra un resumen de la respuesta apropiada de la médula ósea a grados variables de anemia.

En condiciones normales, la liberación prematura de los reticulocitos se debe al incremento de la estimulación por la EPO. Sin embargo, cuando la integridad del proceso de liberación medular se pierde debido a una infiltración tumoral, fibrosis u otros trastornos, la aparición de eritrocitos nucleados o de macrocitos policromatófilos hace necesaria aún la segunda corrección de los reticulocitos. La corrección de desplazamiento siempre se debe aplicar cuando el paciente presenta anemia y un recuento de reticulocitos muy alto, para obtener un índice verdadero de la producción eficaz de eritrocitos. Los pacientes con anemia hemolítica crónica grave pueden incrementar su producción de eritrocitos hasta seis o siete veces. Por tanto, esta medición de manera aislada confirma el hecho de que el paciente presenta una respuesta apropiada a la EPO, una médula ósea cuyo funcionamiento es normal y una reserva suficiente de hierro para satisfacer las demandas impuestas por la formación de nuevos eritrocitos. Cuando el índice de producción de reticulocitos es <2 en una situación de anemia establecida, debe existir un defecto de la proliferación o la maduración de la médula eritroide.

Determinaciones del aporte y la reserva de hierro Las determinaciones analíticas que reflejan la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina son la concentración sérica de hierro, la TIBC y el porcentaje de saturación de la transferrina. Este último se obtiene al dividir la concentración sérica de hierro ($\times 100$) por la TIBC. La concentración sérica de hierro normal varía entre 9 y 27 $\mu\text{mol/L}$ (50 a 150 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$), mientras que la TIBC normal es de 54 a 64 $\mu\text{mol/L}$ (300 a 360 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$); la saturación de la transferrina fluctúa entre 25 y 50%. El cambio circadiano de la concentración sérica de hierro produce una variación del porcentaje de saturación de la transferrina. La concentración sérica de ferritina se utiliza para valorar la reserva corporal total de hierro. El varón adulto presenta una concentración sérica de ferritina promedio de casi 100 $\mu\text{g/L}$, correspondiente a una reserva de hierro de alrededor de 1 g. La mujer adulta tiene una concentración sérica de ferritina promedio de sólo 30 $\mu\text{g/L}$, en correspondencia con una reserva de hierro menor (casi de 300 mg). Una concentración sérica de ferritina de 10 a 15 $\mu\text{g/L}$ indica el agotamiento de la reserva corporal de hierro. No obstante, la ferritina es también un reactivo de fase aguda y, en situaciones de inflamación aguda o crónica, puede aumentar varias veces por encima de su concentración basal. Como norma, una concentración sérica de ferritina $>200\ \mu\text{g/L}$ indica que existe por lo menos algo de hierro en la reserva histica.

Estudio de médula ósea Los datos del aspirado de médula ósea y el frotis o la biopsia por punción son útiles en la valoración de algunos sujetos con anemia. En individuos con anemia hipoproliferativa y concentración de hierro normal, conviene analizar la médula ósea. Tal estudio permite diagnosticar mielopatías primarias como la mielofibrosis, alguna alteración en la maduración de eritrocitos o una enfermedad infiltrante (**figs. 77-14 a 77-16**). El aumento o la disminución de alguna de las líneas celulares (mieloide frente a eritroide) en comparación con las otras se puede detectar mediante el recuento diferencial de células nucleadas en un frotis de médula ósea (el cociente mieloide/eritroide [M/E]). Un paciente con anemia hipoproliferativa (véase más adelante) y un índice de producción de reticulocitos <2 debe presentar un cociente M/E de 2 o 3:1. Por el contrario, los pacientes con enfermedad hemolítica y un índice de producción >3 muestran un cociente M/E de por lo menos 1:1. Los trastornos de la maduración se identifican por la discrepancia existente entre un cociente M/E alto y un índice de producción de reticulocitos bajo (véase más adelante). La biopsia o el frotis de médula ósea se pueden teñir para estudiar la presencia de la reserva de hierro o del propio hierro en los eritrocitos en desarrollo. El hierro de reserva se halla en forma de ferritina o *hemosiderina*. En los frotis de médula ósea preparados de manera cuidadosa, por lo regular se pueden observar pequeños gránulos de ferritina en 20 a 40% de los eritroblastos en desarrollo. Estas células se denominan *sideroblastos*.

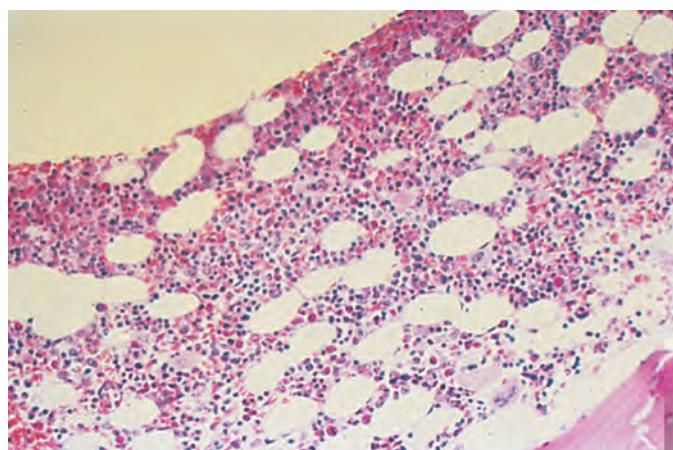


FIGURA 77-14. Médula ósea normal. Imagen con poco aumento de un corte de médula normal teñido con hematoxilina y eosina (H-E). Obsérvese que los elementos nucleados abarcan casi 40 a 50% y que la grasa (**zonas claras**) comprende casi 50 a 60% del área. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

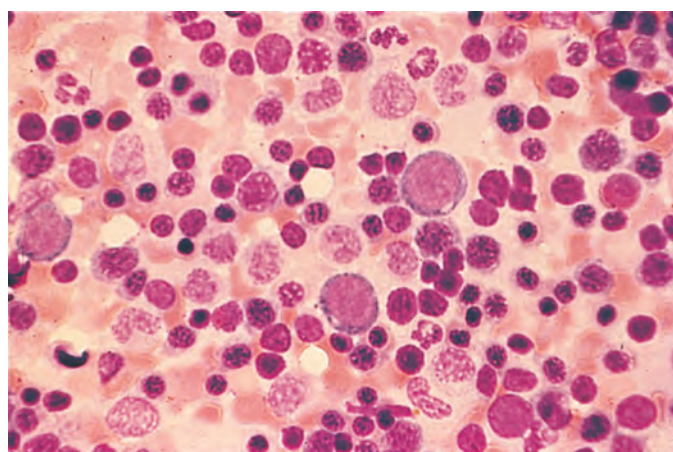


FIGURA 77-15. Hiperplasia eritroide. En esta imagen de médula se presenta un aumento de la fracción de células en la línea eritroide como puede observarse cuando la médula normal compensa un caso agudo de pérdida de sangre o hemólisis. El cociente mieloide/eritroide (M/E) es casi de 1:1. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

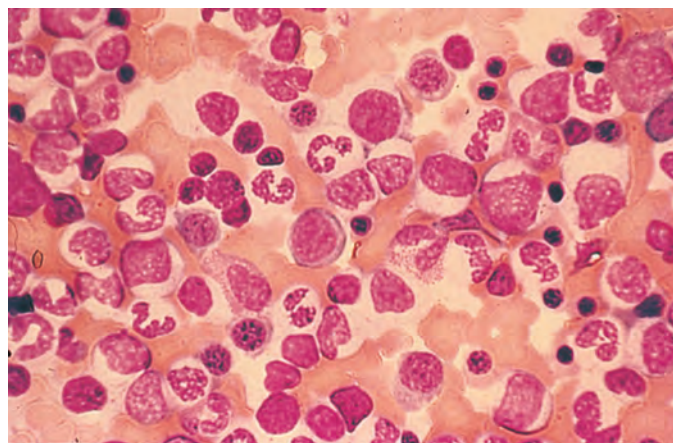


FIGURA 77-16. Hiperplasia mieloide. Imagen de médula que presenta un aumento de la fracción de células de la línea mieloide o granulocítica como se observaría en el caso de una respuesta medular normal ante una infección. El cociente mieloide/eritroide (M/E) es $>3:1$. (Tomado de RS Hillman et al.: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)

OTRAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Existen otras pruebas de laboratorio que pueden resultar útiles para confirmar diagnósticos específicos. **En los capítulos 126 a 130 se presentan los detalles de estas determinaciones y su indicación en procesos patológicos específicos.**

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA

Clasificación inicial de la anemia La clasificación funcional de la anemia la divide en tres categorías principales: 1) secundaria a alteraciones en la producción medular (*hipoproliferación*); 2) trastornos en la maduración de eritrocitos (*eritropoyesis ineficaz*), y 3) acortamiento de la vida de los eritrocitos (*pérdida hemática/hemólisis*). La clasificación se incluye en la **figura 77-17**. La anemia hipoproliferativa se observa de manera característica en los casos con un índice de producción de reticulocitos bajo, junto con modificaciones mínimas o ausentes de la morfología de los eritrocitos (anemia normocítica, normocromica) (**cap. 126**). De forma característica, los trastornos de la maduración conllevan una elevación ligera o moderada del índice de producción de reticulocitos junto con índices eritrocíticos macrocíticos (**cap. 128**) o microcíticos (**caps. 126 y 127**). El aumento de la destrucción de eritrocitos debido a hemólisis da lugar a un incremento del índice de producción de reticulocitos hasta por lo menos un valor tres veces superior al normal (**cap. 129**), a condición de que exista el hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. La anemia de origen hemorrágico no se acompaña casi nunca de índices de producción superiores de 2.0 a 2.5 veces el valor normal debido a las limitaciones que impone el aumento de la médula eritroide por la disponibilidad de hierro.

En la primera ramificación de la clasificación de la anemia, un índice de producción de reticulocitos >2.5 indica que lo más probable es una hemólisis. Un índice de producción de reticulocitos <2 señala una anemia hipoproliferativa o un trastorno de la maduración. A menudo, estas dos últimas posibilidades se pueden diferenciar mediante los índices eritrocíticos, bien por el estudio del frotis de sangre periférica o bien a través del estudio de la médula ósea. Cuando los índices eritrocíticos son normales, la anemia es casi con toda seguridad de tipo hipoproliferativo. Los trastornos de la maduración se caracterizan por una producción ineficaz de eritrocitos y un índice de producción de reticulocitos bajo, además de eritrocitos con formas extrañas (macrocitosis o microcitosis hipocromicas) en el frotis de sangre periférica. En los casos de anemia hipoproliferativa no se observa hiperplasia eritroide en la médula, mientras que aquellos con producción ineficaz de eritrocitos muestran hiperplasia eritroide y un cociente M/E $<1:1$.

Anemias hipoproliferativas Hasta 75% o más de todos los casos de anemia es de tipo hipoproliferativo. La anemia hipoproliferativa refleja un fracaso absoluto o relativo de la médula, en la que el componente eritroide no ha proliferado de modo adecuado con respecto al grado de anemia. La mayor parte de las anemias de tipo hipoproliferativo se debe a un déficit de hierro de grado leve a moderado, o bien a inflamación. La anemia hipoproliferativa puede deberse a lesión medular, déficit de hierro o estimulación insuficiente de la EPO. Esta última posibilidad puede representar una alteración de la función renal, una supresión de la producción de EPO por citocinas inflamatorias como la interleucina 1, o bien una disminución de las necesidades hísticas de O_2 debido a enfermedades metabólicas como el hipotiroidismo. Sólo en pocos casos la médula ósea es incapaz de producir eritrocitos en cantidad suficiente, una situación que es más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. En los casos de diabetes mellitus o mieloma, la deficiencia de EPO puede ser más intensa de la que cabría anticipar con base en el grado de insuficiencia renal. En términos generales, las anemias hipoproliferativas se caracterizan por la presencia de eritrocitos normocíticos y normocromicos, aunque en situaciones de déficit de hierro de grado leve o inflamación crónica de larga evolución se pueden observar células microcíticas e hipocromicas. Las determinaciones analíticas clave para distinguir las diferentes formas de la anemia hipoproliferativa son la concentración sérica de hierro y la capacidad de fijación de hierro, la valoración de las funciones renal y tiroidea, la biopsia o el aspirado de médula ósea para descartar una lesión medular o un proceso infiltrativo, y la concentración sérica de ferritina para cuantificar la reserva de hierro. En ciertas ocasiones es necesaria una tinción para la demostración de hierro en la muestra medular con objeto de establecer el modelo de distribución del hierro. Los pacientes con anemia secundaria a inflamación aguda o crónica muestran un modelo distintivo de concentración sérica de hierro (baja), TIBC (normal o baja), porcentaje de saturación de la transferrina (baja) y concentración sérica de ferritina (normal o alta). Tales cambios en las cifras de hierro se desencadenan por acción de la hepcidina, hormona reguladora del hierro, cuya cantidad aumenta en la inflamación (**cap. 126**). Se observa un modelo característico en las situaciones de deficiencia leve o moderada de hierro (concentración sérica de hierro baja, TIBC alta, porcentaje de saturación de transferrina bajo, concentración sérica de ferritina baja) (**cap. 126**). Por lo general, la lesión medular producida por un fármaco, los cuadros de tipo infiltrativo como la leucemia o el linfoma y los procesos de aplasia medular se pueden diagnosticar a través de las características morfológicas celulares observadas en el frotis de sangre periférica y la médula ósea. En los casos de enfermedad infiltrativa o fibrosis es necesaria casi siempre la biopsia medular.

Trastornos de la maduración La presencia de una anemia con índice de producción de reticulocitos bajo, macrocitosis o microcitosis en el frotis de sangre periférica, e índices eritrocíticos anómalos sugiere un trastorno de la maduración. Las alteraciones de la maduración se clasifican en dos categorías: defectos de la maduración nuclear que implican macrocitosis y alteración del desarrollo medular, y defectos de la maduración citoplásmica vinculados con microcitosis e hipocromía que se deben a problemas de la síntesis de hemoglobina. El índice inadecuadamente bajo de la producción de reticulocitos refleja la eritropoyesis ineficaz que es consecuencia de la destrucción intramedular de eritroblastos en desarrollo. El estudio de la médula ósea señala hiperplasia eritroide.

Los defectos de la maduración nuclear se deben a déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico, lesión producida por fármacos o mielodisplasia. Los fármacos que interfieren con el metabolismo del DNA celular, como el metotrexato o los compuestos alquilantes, pueden dar lugar a un defecto de la maduración nuclear. El alcohol, por sí mismo, también es capaz de causar macrocitosis y un grado variable de anemia, aunque por lo regular esta situación coincide con un déficit de ácido fólico. Las porciones de ácido fólico y vitamina B_{12} son muy importantes no sólo para identificar el déficit vitamínico específico, sino también debido a que representan mecanismos patógenos diferentes (**cap. 128**).

Los defectos de la maduración citoplásmica se deben a un déficit grave de hierro o alteraciones de la síntesis de la globina o el grupo hemo. El déficit de hierro ocupa una posición irregular en la clasificación de la anemia. Cuando la anemia por déficit de hierro es de grado leve a moderado, decrece la proliferación eritroide medular y la anemia se clasifica como hipoproliferativa. No obstante, si la anemia es grave y prolongada, la médula eritroide es hiperplásica a pesar del aporte de hierro insuficiente y, en consecuencia, la anemia se clasifica en el grupo de eritropoyesis ineficaz con defecto de la maduración citoplásmica. En cualquier caso, la disminución del índice de producción de reticulocitos, la microcitosis y un patrón típico de valores de hierro permiten establecer el diagnóstico y diferenciar el

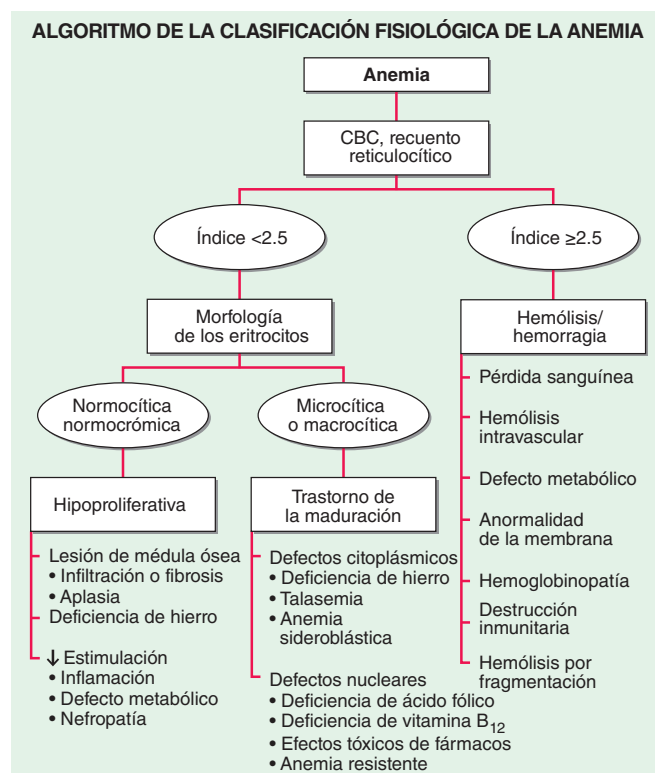


FIGURA 77-17. Clasificación fisiológica de la anemia. CBC, biometría hemática completa.

déficit de hierro con facilidad de otros defectos de la maduración citoplásmica como las talasemias. Los defectos de la síntesis del hemo, a diferencia de lo observado con las alteraciones de la síntesis de globina, son infrecuentes y pueden ser adquiridos o hereditarios (cap. 430). Las alteraciones de origen adquirido se relacionan casi siempre con mielodisplasia, pueden concurrir con anemia macrocítica o microcítica, y a menudo se vinculan con un exceso de hierro mitocondrial. En estos casos, las mitocondrias de las células eritroides en desarrollo captan el hierro, pero éste no se incorpora en el hemo. Las mitocondrias cargadas de hierro rodean al núcleo de la célula eritroide y forman un anillo. Mediante el descubrimiento característico de estos sideroblastos anulares en las tinciones para demostración de hierro sobre tejido medular es posible establecer el diagnóstico de anemia sideroblástica, que las más de las veces es efecto de una mielodisplasia. De nueva cuenta, los parámetros relativos al hierro son útiles en el diagnóstico diferencial y el tratamiento de estos pacientes.

Hemorragia y anemia hemolítica Al contrario de las anemias que se relacionan con un índice de producción de reticulocitos excesivamente bajo, la hemólisis se vincula con índices de producción ≥ 2.5 veces el valor normal. La eritropoyesis estimulada queda reflejada en el frotis de sangre periférica por la aparición de un número aumentado de macrocitos policromatófilos. El estudio de la médula ósea no está indicado cuando el índice de producción de reticulocitos se incrementa de forma apropiada. Los índices eritrocíticos son por lo regular normocíticos o ligeramente macrocíticos, lo que refleja el aumento del número de reticulocitos. La hemorragia aguda no se acompaña de un mayor índice de producción de reticulocitos, debido al tiempo que requiere el incremento de la producción de EPO y, por tanto, la proliferación medular. La hemorragia subaguda se puede relacionar con una reticulocitosis ligera. La anemia debida a una hemorragia crónica evoluciona como un déficit de hierro, más que como cuadro de una mayor producción de eritrocitos.

La valoración de la anemia por hemorragia es sencilla. La mayor parte de los problemas se plantea si un paciente presenta un mayor índice de producción eritrocítica tras un episodio de hemorragia aguda no diagnosticado. En ocasiones no es obvia la causa de la anemia y el aumento de la producción de eritrocitos. La confirmación del estado de recuperación puede requerir la observación del paciente durante un periodo de dos a tres semanas, a lo largo del cual se reconoce un incremento de la concentración de hemoglobina y una disminución del índice de producción de reticulocitos (cap. 129).

La enfermedad hemolítica, a pesar de ser impresionante, constituye una de las formas menos frecuentes de anemia. La posibilidad de que se conserve el índice elevado de producción de reticulocitos representa la capacidad de la médula eritroide para compensar la hemólisis y, en caso de hemólisis extravascular, el reciclado eficiente de hierro obtenido de eritrocitos destruidos, que sirve de apoyo para la producción de estas células. En el caso de hemólisis intravascular, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro puede limitar la respuesta medular. El grado de respuesta depende de la intensidad de la anemia y la naturaleza del cuadro patológico primario.

Las hemoglobinopatías, como la drepanocitosis y las talasemias, generan un cuadro mixto. El índice reticulocítico puede ser alto, pero es bajo en relación con el grado de hiperplasia de la médula eritroide (cap. 127).

Las anemias hemolíticas se presentan de formas diferentes. Algunas aparecen de manera súbita como episodios agudos y autolimitados de hemólisis intravascular o extravascular, un modelo de presentación que se observa a menudo en los pacientes con hemólisis autoinmunitaria o alteraciones hereditarias de la vía de Embden-Meyerhof o la vía de la glutatión reductasa. Los individuos con trastornos hereditarios en la molécula de hemoglobina o la membrana del eritrocito tienen con frecuencia antecedentes clínicos de larga evolución típicos del proceso patológico. Es posible que los pacientes con enfermedad hemolítica crónica, como la esferocitosis hereditaria, se presenten no con una anemia sino con alguna complicación debida al incremento sostenido de la destrucción de los eritrocitos, como una crisis litíásica vesicular de bilirrubina sintomática o esplenomegalia. Las personas con hemólisis crónica también son susceptibles de mostrar crisis aplásicas si algún proceso infeccioso interrumpe la producción de eritrocitos.

En el diagnóstico diferencial entre un problema hemolítico agudo y otro crónico es necesaria la integración cuidadosa de los antecedentes familiares, las características del cuadro clínico inicial y, si la enfermedad es congénita o adquirida, el estudio cuidadoso de un frotis de sangre periférica. Para el diagnóstico preciso se necesitan algunas veces estudios más especializados de laboratorio, como la electroforesis de hemoglobina o un método de detección en busca de enzimas eritrocíticas. Los defectos adquiridos

de la supervivencia de los eritrocitos están mediados por lo regular por mecanismos inmunitarios y requieren pruebas de antiglobulinas directas o indirectas o títulos de crioprecipitinas para identificar la presencia de anticuerpos hemolíticos o hemólisis mediada por el complemento (cap. 129).

TRATAMIENTO ANEMIA

Un principio terapéutico básico consiste en no instituir el tratamiento de la anemia de grado leve a moderado antes de establecer un diagnóstico específico. En casos poco frecuentes, la anemia aguda puede ser tan grave que se necesiten transfusiones antes de la determinación del diagnóstico definitivo. Si la anemia tiene un inicio agudo o gradual, la selección del tratamiento apropiado depende de la(s) causa(s) documentada(s) de la anemia. Muchas veces, la causa de la anemia puede ser multifactorial. Por ejemplo, un paciente con artritis reumatoide grave que ha consumido antiinflamatorios puede desarrollar una anemia hipoproliferativa relacionada con la inflamación crónica, así como una anemia por hemorragia crónica vinculada con una hemorragia del tubo digestivo intermitente. En todo caso es importante valorar la concentración del hierro en el paciente antes y durante el tratamiento de cualquier forma de anemia. **El tema de la transfusión se expone en el capítulo 138e; el tratamiento con hierro en el capítulo 126; el de la anemia megaloblástica en el capítulo 128; el tratamiento de otras enfermedades se describe en los capítulos respectivos (anemia drepanocítica, cap. 127; anemias hemolíticas, cap. 129; anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 130).**

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de las anemias han aumentado en un grado impresionante en los últimos 30 años. Hoy se dispone de un procedimiento terapéutico seguro del componente hemático. La epoyetina recombinante como complemento del tratamiento contra la anemia ha mejorado la vida de individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis y reducido la necesidad de transfusión en pacientes con anemia por cáncer que reciben quimioterapia. Por último, los individuos con trastornos hereditarios de la síntesis de la globina o mutaciones en el gen de la globina, como la drepanocitosis, pueden beneficiarse de la introducción de la genoterapia dirigida (cap. 91e).

POLICITEMIA

La *policitemia* se define como el incremento de la hemoglobina arriba de lo normal. Este aumento puede ser real o sólo aparente (policitemia falsa o relativa), debido a un menor volumen plasmático. Los términos *eritrocitosis* y *policitemia* se pueden utilizar de manera indistinta, aunque algunos autores establecen una diferencia entre ellos; la eritrocitosis implica la demostración del aumento de la masa eritrocítica, mientras que la *policitemia* se refiere a cualquier incremento del número de eritrocitos. A menudo, los pacientes con *policitemia* se reconocen por la observación incidental de una concentración elevada de hemoglobina o el hematocrito. La posibilidad de que la concentración de hemoglobina sea demasiado alta se sitúa en valores de 170 g/L (17 g/100 mL) en el varón y 150 g/L (15 g/100 mL) en la mujer. Las cifras de hematocrito $>50\%$ en el varón o $>45\%$ en la mujer pueden ser anormales; las $>60\%$ en el varón y $>55\%$ en la mujer se acompañan casi de forma invariable de una mayor masa de eritrocitos. Dado que el aparato que cuantifica los parámetros de los eritrocitos mide en realidad las concentraciones de hemoglobina y calcula el valor del hematocrito, los valores de la hemoglobina pueden ser un parámetro más confiable.

Los antecedentes más útiles para el diagnóstico diferencial son el hábito de fumar; la residencia en grandes altitudes, y los antecedentes de cardiopatía congénita, apnea del sueño o neumopatía crónica.

Los pacientes con *policitemia* tal vez sean asintomáticos o pueden presentar síntomas relacionados con el aumento de la masa de eritrocitos o el proceso patológico subyacente que da lugar al aumento de la producción de eritrocitos. Los principales síntomas observados tras el incremento de la masa eritrocítica se relacionan con el aumento de la viscosidad y la trombosis (venosa y arterial) debido a que la viscosidad de la sangre se acentúa de manera logarítmica para hematocritos $>55\%$. Las manifestaciones clínicas son variables, desde la isquemia en los dedos hasta el síndrome de Budd-Chiari con trombosis de la vena hepática. Son en particular frecuentes las trombosis abdominales. Pueden aparecer síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea y alteraciones visuales. Por lo regular existe hipertensión. Los pacientes con *policitemia verdadera* presentan prurito al contacto con el agua y síntomas relacionados con la hepatoesplenomegalia. Es posible que los pacientes sufran hematomas,

epistaxis o hemorragia del tubo digestivo. Es frecuente encontrar úlcera gastroduodenal. Los individuos con hipoxemia pueden desarrollar cianosis tras ejercicio de intensidad mínima, así como cefalea, disminución de la agudeza mental y fatiga.

La exploración física revela casi siempre una complexión rubicunda. La esplenomegalia hace más probable el diagnóstico de policitemia verdadera (cap. 131). La cianosis o la derivación de derecha a izquierda sugieren una cardiopatía congénita con presentación en el adulto, en particular tetralogía de Fallot o síndrome de Eisenmenger (cap. 236). El aumento de la viscosidad de la sangre eleva la presión en la arteria pulmonar; la hipoxemia puede dar lugar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. En conjunto, estos factores pueden causar cardiopatía pulmonar (corazón pulmonar).

La policitemia puede ser falsa (por una disminución del volumen plasmático; síndrome de Gaisbock) y su origen puede ser primario o secundario. Las causas secundarias son todas las relacionadas con un incremento de la concentración de EPO: una elevación por adaptación fisiológica secundaria a hipoxia hística (neumopatía, grandes altitudes, intoxicación por CO, hemoglobinopatías de alta afinidad), o una producción excesiva (quiste renal, estenosis de arteria renal, tumores con producción ectópica de EPO). Existe una forma familiar infrecuente de policitemia que implica concentraciones normales de EPO y que se debe a mutaciones que activan una reacción excesiva de los receptores de la eritropoyetina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Policitemia

Como se observa en la figura 77-18, el primer paso consiste en documentar la presencia de una mayor masa de eritrocitos mediante el principio de dilución isotópica con la administración de eritrocitos autólogos marcados con ^{51}Cr y radiactividad en la muestra de sangre tras un periodo de 2 h. Si la masa de eritrocitos es normal ($<36 \text{ mL/kg}$ en el varón, $<32 \text{ mL/kg}$ en la mujer), el paciente presenta una policitemia falsa o relativa. Si la masa de eritrocitos está aumentada ($>36 \text{ mL/kg}$ en el varón, $>32 \text{ mL/kg}$ en la mujer), es necesario cuantificar la concentración sérica de EPO. Si la concentración es baja o indetectable, lo más probable es que el paciente presente una policitemia verdadera. En 90 a 95% de individuos con policitemia verdadera se identifica una

mutación de *JAK2* (Val617Fe), miembro indispensable de la vía de señales intracelulares de citocinas. Muchos de los enfermos que carecen de la mutación particular *JAK2* tienen mutaciones en el exón 12. De forma práctica, pocos centros hospitalarios valoran la masa eritrocítica en casos de hematocrito incrementado. Un estudio diagnóstico breve consiste en medir las concentraciones de eritropoyetina, verificar las mutaciones de *JAK2* y realizar una ecografía abdominal para valorar el tamaño del bazo. Las pruebas para apoyar el diagnóstico de policitemia vera incluyen incremento del recuento de leucocitos, aumento del recuento de basófilos absolutos y trombocitosis.

En caso de que esté elevada la concentración sérica de EPO, es necesario distinguir si el aumento es una respuesta fisiológica a la hipoxia, o bien si se relaciona con una producción autónoma de EPO. Los pacientes con una saturación baja de O_2 arterial ($<92\%$) deben estudiarse para descartar algún trastorno cardíaco o pulmonar, si no residen en zonas de gran altitud. Los individuos con cifras normales de saturación de O_2 que consumen cigarrillos pueden presentar elevación de la concentración de EPO debido al desplazamiento del O_2 por el CO. Cuando la concentración de carboxihemoglobina (COHb) está elevada, se establece el diagnóstico "policitemia del fumador". Se debe pedir a estos sujetos que dejen de fumar. En aquellos en los que no es posible interrumpir el consumo de cigarrillos pueden requerirse sangrías para controlar la policitemia. Los pacientes con saturación de O_2 normal y que no fuman pueden presentar una hemoglobina anómala que no aporta el O_2 a los tejidos (lo cual se demuestra por la observación de una elevación de la afinidad O_2 -hemoglobina) o bien tienen alguna fuente de producción de EPO que no responde a una retroinhibición normal. La continuación del estudio diagnóstico guarda relación con el diagnóstico diferencial de los tumores productores de EPO. El carcinoma hepatocelular, el leiomioma uterino y el cáncer o los quistes renales se pueden detectar mediante una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominopélvica. Los hemangiomas cerebelosos pueden producir EPO, pero casi siempre dan lugar a signos y síntomas de localización neurológica más que a síntomas relacionados con la policitemia.

MÉTODO PARA DIAGNOSTICAR A PACIENTES CON POLICITEMIA

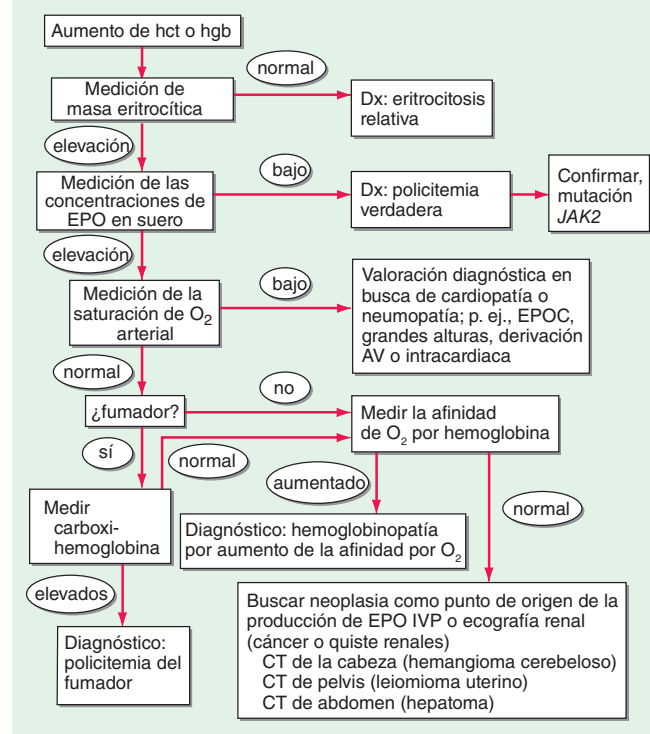


FIGURA 77-18. Diagrama para establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con elevación de la hemoglobina (policitemia probable). AV, aurículoventricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CT, tomografía computarizada; EPO, eritropoyetina; hct, hematocrito; hgb, hemoglobina; IVP, pielograma intravenoso; RBC, eritrocitos.

78 Hemorragia y trombosis

Barbara A. Konkle

El sistema hemostático del ser humano se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Los primeros incluyen la adhesión y la agregación plaquetarias, y la formación del coágulo de fibrina; los segundos comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis. En circunstancias normales, la hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos; sin embargo, también está preparada para coagular lo más pronto posible la sangre y detener su flujo para evitar la hemorragia. Una vez interrumpida en forma satisfactoria la hemorragia, este sistema remodela el vaso lesionado para que se restaure el flujo normal. Los componentes principales del sistema hemostático que actúan de manera concertada son: 1) las plaquetas y otros elementos formes de la sangre como los monocitos y los eritrocitos; 2) las proteínas plasmáticas (factores de coagulación) y elementos fibrinolíticos e inhibidores, y 3) la pared vascular.

FASES DE LA HEMOSTASIA NORMAL

FORMACIÓN DEL TROMBO PLAQUETARIO

Una vez lesionado el vaso, las plaquetas se adhieren al sitio dañado, que suele ser la superficie de la íntima al descubierto. La adhesión plaquetaria es mediada sobre todo por el factor de Von Willebrand (vWF, *Von Willebrand factor*), una gran proteína multimérica que está en el plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos, que actúa como el "adhesivo molecular primario", y genera potencia suficiente para soportar las grandes fuerzas de cizallamiento que actuarían para desprenderla con la corriente de sangre. La adhesión plaquetaria también es facilitada por la unión directa a la colágena subendotelial por los receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria.

La adhesión plaquetaria causa activación y agregación de los trombocitos; dicho proceso se intensifica y amplifica por mediadores humorales en el plasma (como la adrenalina y la trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (como el difosfato de adenosina y la serotonina) y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared del vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (como colágena o vWF). Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en la cual secretan su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cual se forma el llamado trombo blanco oclusivo, hecho de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.

El complejo de glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) es el receptor más abundante en la superficie de la plaqueta. La activación de los trombocitos transforma al receptor GpIIb/IIIa normalmente inactivo, en otra estructura activa que permite la unión al fibrinógeno y al vWF. La superficie de la plaqueta tiene unos 50 000 sitios de unión de fibrinógeno GpIIb/IIIa y por ello las innumerables plaquetas activadas reclutadas en el sitio de la lesión vascular forman con rapidez un "agregado" oclusivo por medio de una red densa de puentes de fibrinógeno intercelulares. El receptor es el mediador básico de la agregación plaquetaria y por ello se ha vuelto un "elemento" eficaz para ser modificado por medio de tratamiento antiplaquetario.

FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA

Las proteínas de coagulación (*factores de coagulación*) normalmente circulan inactivas en el plasma. La serie de reacciones de la proteína de coagulación que culminan en la formación de fibrina fue descrita originalmente como "cascada". Ya se describieron dos vías de coagulación de la sangre hace tiempo: la llamada vía extrínseca o de factor histórico, y la intrínseca o de activación por contacto. Se sabe ahora que la coagulación se inicia normalmente al exponerse y activarse el factor histórico (TF, *tissue factor*) por la vía extrínseca clásica, pero con la amplificación muy importante por la participación de elementos de la *vía intrínseca* clásica, como se ilustra en la *figura 78-1*. Tales reacciones tienen lugar en las superficies fosfolípidas, por lo común en el exterior de la plaqueta activada. Los métodos para valorar la coagulación en el laboratorio reflejan otros factores de influencia, por la naturaleza artificial de los sistemas *in vitro* usados (véase más adelante en este capítulo).

El elemento desencadenante inmediato de la coagulación es la lesión vascular, que expone al factor histórico que se expresa en forma constitutiva en las superficies de los componentes celulares del subendotelio de la pared, como las células de fibra lisa y los fibroblastos. El TF también aparece en micropartículas circulantes quizá desprendidas de células

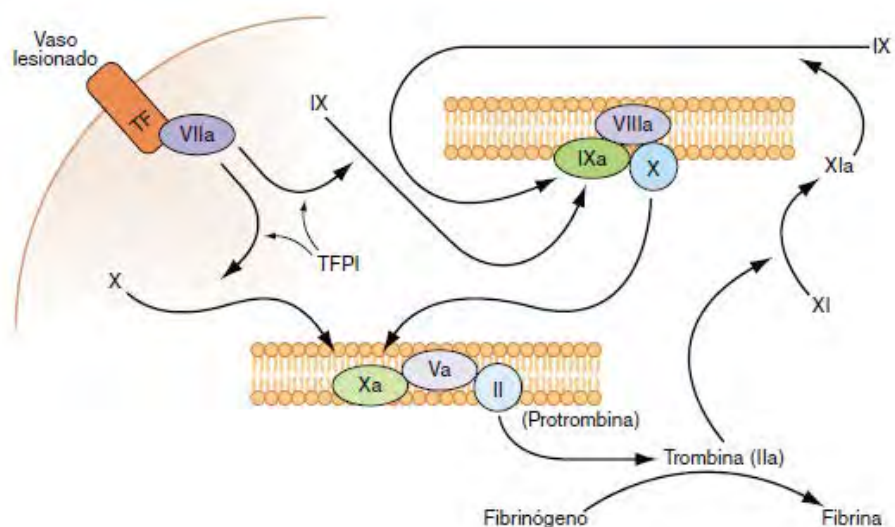


FIGURA 78-1. La coagulación se inicia con la exposición del factor histórico (TF) el cual, con el factor (F) VIIa, activa FIX y FX, que a su vez, usando como cofactores FVIII y FV, respectivamente, hace que se forme trombina; después el fibrinógeno se transforma en fibrina. La trombina activa los factores XI, VIII y V y amplifica la señal de coagulación. Una vez formado el complejo TF-FVIIa/FIXa, el inhibidor de la vía del factor histórico (TFPI) inhibe la vía de TF/FVIIa, de tal forma que la coagulación depende del asa de amplificación a través de FIX/FVIII. Para la coagulación se necesita calcio (no se muestra) y tiene lugar en las superficies fosfolípidas, en general en la membrana plaquetaria activada.

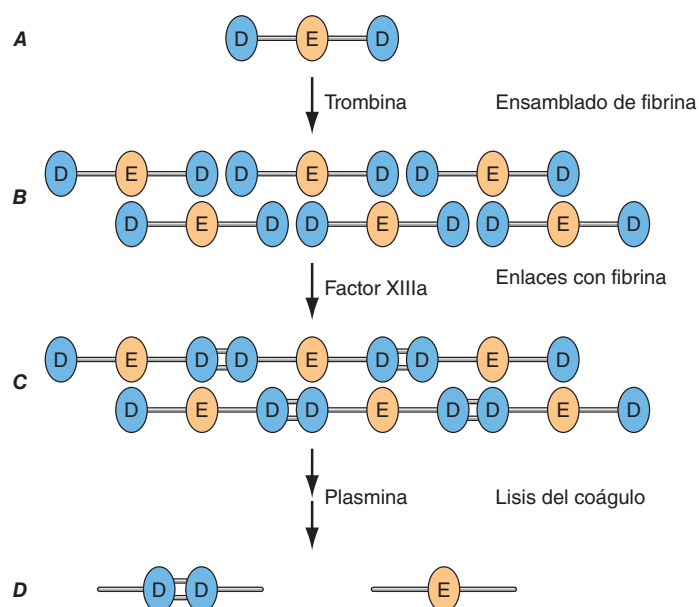


FIGURA 78-2. Formación y disolución de fibrina. **A.** El fibrinógeno es una estructura trínomico que consiste en dos dominios D y un dominio E. La activación de la trombina hace que de manera ordenada se produzca un ensamblado lateral de protofibrillas **B** con asociaciones no covalentes. FXIIIa establece enlaces con los dominios D de moléculas vecinas **C**. La lisis de la fibrina y el fibrinógeno (no se muestra) por parte de la plasmina se produce en sitios precisos y origina productos de degradación de fibrina o fibrinógeno intermedios (no se muestran). Los D-dímeros son el producto de la lisis completa de fibrina **D**, en que se conservan los dominios D unidos por enlaces.

como los monocitos y las plaquetas. Dicho factor se liga al factor VIIa de serina proteasa; el complejo activa el factor X y se transforma en Xa. Otra posibilidad es que el complejo active de manera indirecta el factor X e inicialmente transforme el factor IX en IXa, que luego activa el factor X. La participación del factor XI en la hemostasia no depende de su activación por el factor XIIa, sino más bien de su activación retroalimentaria positiva por parte de la trombina. De este modo, el factor XIa actúa en la propagación y amplificación y no en el desencadenamiento de la cascada de la coagulación.

El factor Xa, que se forma por las acciones del complejo de factor histórico/factor VIIa o el factor IXa (con el factor VIIIa como cofactor), transforma la protrombina en trombina, que es la proteasa fundamental del sistema de coagulación. El cofactor esencial de dicha reacción es Va. Semejante a su homólogo, el factor VIIIa, el factor Va es producido por la proteólisis limitada del factor V, inducida por trombina. La trombina es una enzima multifuncional que transforma el fibrinógeno plasmático soluble en una matriz insoluble de fibrina. La polimerización de la fibrina entraña un proceso ordenado de vínculos intermoleculares (*fig. 78-2*). La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizador de fibrina) hasta la forma de factor XIIIa, que se enlaza en forma covalente y con ello estabiliza el coágulo de fibrina.

El ensamblado de los factores de coagulación en las superficies activadas de la membrana celular acelera mucho la velocidad de sus reacciones, y también sirve para circunscribir la coagulación a los sitios de lesión vascular. Los fosfolípidos ácidos, componentes fundamentales de la membrana celular, no están expuestos normalmente a las superficies de la membrana de la célula en reposo. Sin embargo, cuando las plaquetas se activan por medio de lesiones vasculares o estímulos inflamatorios, los radicales procoagulantes de los fosfolípidos de la membrana aniónica sufren traslocación a las superficies de estas células o se liberan como parte de micropartículas, dejándolas disponibles para que apoyen y favorezcan las reacciones de coagulación en el plasma.

Varios mecanismos antitrombóticos fisiológicos actúan en forma concertada, en circunstancias normales, para evitar la coagulación. Tienen como finalidad conservar la fluidez de la sangre y limitar su coagulación a los sitios específicos de lesión vascular. Las células endoteliales ejercen muchos efectos antitrombóticos; producen prostaciclina, óxido nítrico y ectoADPasa/CD39, que inhibe la unión, la secreción y la agregación plaquetarias. Las células de endotelio producen factores anticoagulantes que incluyen proteoglicanos como el heparano; antitrombina; inhibidor de la vía de TF, y trombomodulina. También activan mecanismos fibrinolíticos por medio de la producción del activador 1 de plasminógeno histórico, la urocinasa, el inhibidor del activador de plasminógeno y la anexina 2. En la **figura 78-3** se incluyen los sitios de acción de las principales vías antitrombóticas fisiológicas.

La antitrombina (o antitrombina III) es el principal inhibidor proteásico de trombina en el plasma y de los demás factores de coagulación. La antitrombina neutraliza la trombina y otros factores de coagulación activados mediante la formación de un complejo entre el sitio activo de la enzima y el centro reactivo de la antitrombina. La velocidad de formación de estos complejos inactivadores aumenta en un factor de miles en presencia de heparina. La inactivación de trombina por antitrombina, y de otros factores activados de coagulación, se realiza por mecanismos fisiológicos en las superficies vasculares, en las cuales están presentes glucosaminoglucanos, como los sulfatos de heparano, que catalizan estas reacciones. Las deficiencias de antitrombina cuantitativas o cualitativas de tipo hereditario ocasionan una predisposición permanente a la tromboembolia venosa.

La proteína C es una glucoproteína plasmática que se transforma en sustancia anticoagulante cuando es activada por la trombina. La activación de la proteína C inducida por la trombina ocurre por mecanismos fisiológicos en la trombomodulina, un sitio de unión de proteoglicano transmembrana para la trombina en la superficie de la célula endotelial. La unión de la proteína C con su receptor en las células endoteliales la coloca muy cerca del complejo de trombina-trombomodulina, y de este modo intensifica su eficiencia activadora. La proteína C activada actúa como an-

ticoagulante al escindir e inactivar los factores V y VIII activados. Dicha reacción es acelerada por un cofactor, la proteína S que, a semejanza de la proteína C, es una glucoproteína que experimenta modificaciones postraduccionales que dependen de la vitamina K. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de una y otra proteína (C o S) o la resistencia a la acción de la proteína C activada por una mutación específica en su sitio de escisión predeterminado en el factor Va (factor V de Leiden), causa estados de hipercoagulabilidad.

El inhibidor de la vía del factor histórico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) es una proteasa plasmática inhibidora que regula la vía de coagulación extrínseca inducida por TF. El TFPI inhibe el complejo TF/FVIIa/FXa, de manera que impide que TF/FVIIa comience la coagulación, la que depende, entonces, del "asa de amplificación", vía la activación de factores XI y VIII por parte de la trombina. El TFPI está unido a la lipoproteína y también puede ser liberado por la heparina desde las células endoteliales, sitio en que está unido a los glucosaminoglucanos, y también desde las plaquetas. La liberación de TFPI mediada por heparina puede intervenir en los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular.

EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La trombina que escapa a los efectos inhibidores de los sistemas anticoagulantes fisiológicos queda disponible para transformar el fibrinógeno en fibrina. En respuesta, el sistema fibrinolítico endógeno es activado para disponer de la fibrina intravascular y con ello conservar o restablecer el libre tránsito de la circulación. De la misma forma que la trombina es la proteasa fundamental del sistema de coagulación, la plasmina lo es en el sistema fibrinolítico, al digerir la fibrina y generar sus productos de degradación. El esquema general de la fibrinólisis se incluye en la **figura 78-4**.

Los activadores de plasminógeno, que son el activador de tipo histórico (tPA, *tissue type plasminogen activator*) y el de tipo urocinasa (uPA, *urokinase type plasminogen activator*), separan Arg560-Val561 unida al plasminógeno, para generar la plasmina, enzima activa. Los sitios de unión a lisina presentes en la plasmina (y el plasminógeno) le permiten unirse a la fibrina, de tal manera que la fibrinólisis fisiológica es "fibrino-específica". El plasminógeno (por medio de sus sitios de unión a lisina) y tPA poseen afinidad específica por la fibrina, y por tanto se unen de manera selectiva a los coágulos. El ensamblado de un complejo ternario que consiste en fibrina, plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y tPA, y acelera en gran medida la activación de plasminógeno y su transformación en plasmina. Además, la degradación parcial de la fibrina por parte de la plasmina deja al descubierto nuevos sitios de plasminógeno y de unión con tPA en los residuos de lisina de la terminación carboxilo de los fragmentos de fibrina, para intensificar todavía más tales reacciones. De esa manera, el organismo cuenta con un mecanismo extraordinariamente eficiente para generar en forma local plasmina en el coágulo de fibrina, y de ese modo se transforma en sustrato de plasmina

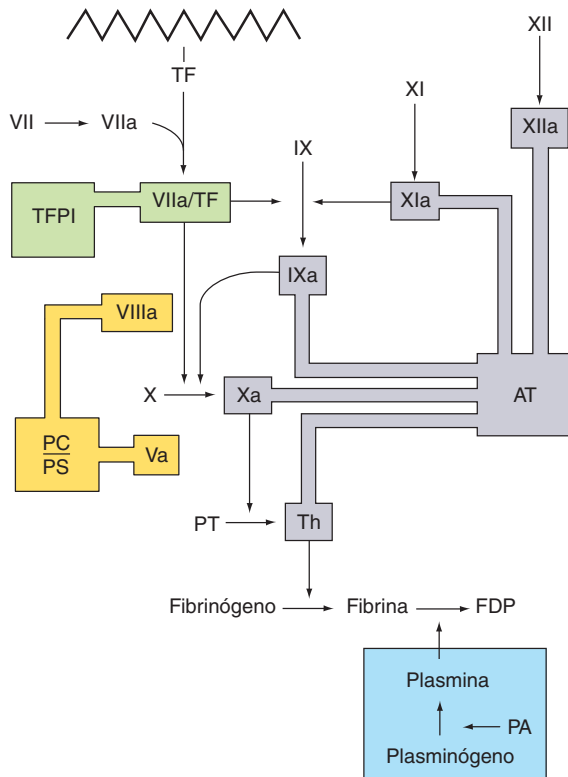


FIGURA 78-3. Sitios de acción de las cuatro principales vías antitrombóticas fisiológicas: antitrombina (AT); proteína C/S (PC/PS); inhibidor de la vía del factor histórico (TFPI), y sistema fibrinolítico que consiste en plasminógeno, activador de plasminógeno (PA, *plasminogen activator*) y plasminas. PT, protrombina; Th, trombina (*thrombin*); FDP, productos de degradación de fibrina y fibrinógeno (*fibrin [ogen] degradation products*). [Modificado de BA Konkle, AI Schafer, en DP Zipes et al. (eds): *Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005.*]

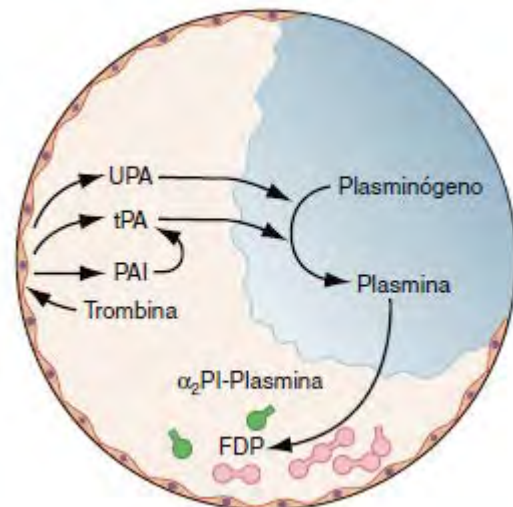


FIGURA 78-4. Esquema del sistema fibrinolítico. Las células endoteliales liberan activador de plasminógeno histórico (tPA), que se une al coágulo de fibrina y logra la activación del plasminógeno en plasmina. La plasmina degrada el exceso de fibrina hasta formar productos precisos de degradación (FDP). Cualquier cantidad de plasmina libre es unida en complejos de antiplasmina α_2 (α_2 PI). PAI, inhibidor del activador de plasminógeno; UPA, activador de plasminógeno de tipo ureasa.

para la digestión, hasta la aparición de productos de degradación de la fibrina.

La plasmina degrada la fibrina en sitios precisos de su molécula, lo que genera los característicos fragmentos de fibrina en el proceso de fibrinólisis (fig. 78-2). Los sitios de degradación son los mismos que los del fibrinógeno. Sin embargo, cuando la plasmina actúa en la fibrina con uniones covalentes, quedan en libertad los dímeros D; en consecuencia, es posible medirlos en el plasma como un índice de la degradación de fibrina relativamente específico (en vez de medirlos con fibrinógeno). Las mediciones de dímero D se pueden utilizar como marcador sensible de la formación de coágulos, y algunos han sido validados para empleo en clínica con el fin de descartar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) y embolia pulmonar en poblaciones escogidas. Además, tales mediciones pueden utilizarse para estratificar a los pacientes, en particular a mujeres, para el riesgo de tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) recurrente cuando se mide un mes después de interrumpir los anticoagulantes administrados para el tratamiento del evento idiopático inicial. Las concentraciones de dímero D pueden encontrarse elevadas en ausencia de VTE en personas de edad avanzada.

La regulación fisiológica de la fibrinólisis tiene lugar más bien en tres niveles: 1) los inhibidores del activador de plasminógeno (PAI, *plasminogen activator inhibitors*), en particular PAI1 y PAI2, inhiben a los activadores de plasminógeno fisiológicos; 2) el inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) limita la fibrinólisis, y 3) la antiplasmina α_2 inhibe a la plasmina. El PAI1 es el inhibidor principal de tPA y uPA en plasma. El TAFI fragmenta los residuos de lisina N-terminales de la fibrina, que ayudan a circunscribir la actividad de la plasmina. La antiplasmina α_2 es el principal inhibidor de la plasmina en el plasma de los seres humanos e inactiva cualquier plasmina no vinculada con el coágulo de fibrina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hemorragia y trombosis

PRESENTACIÓN INICIAL

Los trastornos de la hemostasia pueden ser hereditarios o adquiridos. El elemento básico para identificar el carácter crónico de los síntomas es la anamnesis detallada de tipo personal y familiar, pues señala la posibilidad de que el problema sea hereditario y también aporta datos de cuadros ocultos o primarios que hayan contribuido a la hemorragia o al estado trombótico. Además, la anamnesis aporta pistas del origen al esclarecer: 1) el sitio de hemorragia (mucosas, articulaciones o ambas) o de trombosis (arterias, venas o ambas) y 2) si alguna tendencia hemorrágica o de coagulación primaria aumentó por otro trastorno médico o por la introducción de fármacos o complementos alimenticios.

Antecedentes de hemorragia El antecedente de hemorragia es el factor más importante para anticipar cualquier peligro en este sentido. Al valorar a la persona en busca de algún trastorno hemorrágico, se analizan los antecedentes de situaciones de peligro, como la respuesta a cirugías anteriores. Se interroga a la persona para saber si hay antecedente de hemorragia espontánea, por traumatismos o inducida por cirugía. Las hemartrosis espontáneas son el signo que define la deficiencia moderada y profunda de factores VIII y IX, y en circunstancias excepcionales, de deficiencias de otros factores de coagulación. Las manifestaciones de hemorragia en mucosas sugieren más bien alguna trombocitopatía primaria o la enfermedad de Von Willebrand (vWD, *Von Willebrand disease*), calificadas como *trastornos de la hemostasia primaria o de la formación del trombo blanco*. En el **cuadro 78-1** se incluyen las enfermedades que afectan la hemostasia primaria.

La calificación hemorrágica ha sido una herramienta validada para predecir la probabilidad de que un paciente tenga enfermedad de Von Willebrand tipo 1 (*International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool* [www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf]). Ésta es una herramienta de mayor utilidad para descartar el diagnóstico de trastorno hemorrágico, con lo que se evitan pruebas innecesarias. Un estudio encontró que una calificación hemorrágica baja (≤ 3) y un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) bajo tienen un valor predictivo negativo de 99.6% para el diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand. Los síntomas hemorrágicos que parecen ser más frecuentes en los pacientes con trastornos de la coagulación son hemorragia prolongada durante las cirugías, procedimientos y extracciones dentales o traumatismos, menorragia

CUADRO 78-1 Trastornos hemostáticos primarios (trombo blanco o plaquetario)

Defectos de la adhesión plaquetaria

Enfermedad de Von Willebrand
Síndrome de Bernard-Soulier (ausencia o disfunción de Gp Ib-IX-V)

Defectos de la agregación plaquetaria

Tromboastenia de Glanzmann (ausencia o disfunción de [Gp] IIb/IIIa)
Afibrinogenemia

Defectos de la secreción plaquetaria

Disminución de la actividad de ciclooxigenasa
Efecto inducido por fármacos (ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos)
Defectos hereditarios
Defectos del almacenamiento intraplaquetario de gránulos
Hereditarios
Adquiridos
Defectos inespecíficos de secreción de origen hereditario
Defectos inespecíficos de origen farmacológico
Uremia
Recubrimiento de plaquetas (como en el caso de paraproteínas o penicilina)

Defectos de la actividad coagulante de plaquetas

Síndrome de Scott

o hemorragia puerperal y equimosis grandes (a menudo se describen con abultamientos).

Muchos pacientes con y sin trastornos hemorrágicos manifiestan formación fácil de equimosis y menorragia. La aparición pronta de equimosis pudiera ser un signo de cuadros médicos en que no exista alguna coagulopatía identificable; en vez de ello, los problemas son causados por alguna anomalía de vasos sanguíneos o de los tejidos de apoyo. En el síndrome de Ehlers-Danlos puede surgir hemorragia post-traumática, y puede haber el antecedente de hiperextensibilidad articular. El síndrome de Cushing, el consumo de esteroides por largo tiempo y el envejecimiento causan modificaciones de la piel y del tejido subcutáneo y surge hemorragia en este último en respuesta a traumatismos pequeños; la situación anterior ha sido llamada *púrpura senil*.

La epistaxis es un signo común, en particular en niños y en climas secos, y quizá no refleje la presencia de algún problema hemorrágico primario. Sin embargo, constituye la manifestación más frecuente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria y en niños varones con vWD. Los datos que señalan que la epistaxis evidencia un problema hemorrágico subyacente son la ausencia de variaciones con las estaciones y la hemorragia que obliga a valoración médica o tratamiento, incluida la cauterización. En niños con problemas hemorrágicos más graves, como hemofilia moderada e intensa ocurre hemorragia al salir los dientes primarios. Es poco frecuente en menores con trastornos hemorrágicos leves. Los individuos con trastornos de la hemostasia primaria (adhesión plaquetaria) muestran hemorragias mayores después de limpieza dental y otros métodos en que hay manipulación de las encías.

La *menorragia* se define en términos cuantitativos como la pérdida >80 mL de sangre por ciclo menstrual, con base en la cantidad necesaria para producir anemia ferropénica. El síntoma de menstruación abundante es subjetivo y no guarda una relación precisa con la pérdida excesiva de sangre. Entre los factores que pronostican menorragia están la hemorragia que culmina en anemia ferropénica o la necesidad de transfusión de sangre, la salida de coágulos >2.5 cm de diámetro y la necesidad de cambiar la toalla sanitaria o el tampón antes de 1 h. La menorragia es un síntoma frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios y se reporta en la mayoría de mujeres con vWD, con deficiencia del factor XI y en portadoras sintomáticas de hemofilia. Es muy probable que las mujeres con problemas hemorrágicos primarios tengan otros síntomas de hemorragia, como la que ocurre después de extracciones dentales, la posoperatoria y la posparto, y es mucho más probable que tengan hemorragia desde el comienzo de la menarquia, en comparación con mujeres que tienen menorragia por otras causas.

La hemorragia posparto es una manifestación frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios. La hemorragia posparto puede retrasarse en las mujeres con vWD tipo 1 y en las portadoras sintomáticas de hemofilia en quienes las concentraciones de vWF y factor

VIII casi siempre se normalizan durante el embarazo. Las mujeres con antecedentes de hemorragia posparto tienen mayor riesgo de padecer recurrencias en los embarazos ulteriores. También se han publicado casos de rotura de quistes ováricos con hemorragia intraabdominal en las mujeres con trastornos hemorrágicos.

La amigdalectomía constituye una situación en que se ponen a prueba los principales mecanismos hemostáticos porque es esencial que estén intactos para evitar una hemorragia excesiva del lecho amigdalino. La hemorragia puede aparecer de manera temprana después de la operación o luego de unos siete días de realizada, cuando se desprende la escara del sitio operado. También se observa hemorragia tardía similar después de extirpación de pólipos en el colon por medio de cauterio. La hemorragia de tubo digestivo y la hematuria por lo común son consecuencia de enfermedades primarias y deben establecerse métodos para identificar y tratar el sitio sangrante, incluso en individuos con enfermedades hemorrágicas identificadas. La vWD, en particular los tipos 2 y 3, se ha vinculado con angiodisplasia de intestinos y hemorragia de tubo digestivo.

Las hemartrosis o los hematomas espontáneos en músculos son signos característicos de la deficiencia congénita grave o moderada de los factores VIII o IX. La situación también aparece en las deficiencias moderadas o graves de fibrinógeno, protrombina y de factores V, VII y X. Las hemartrosis espontáneas surgen rara vez en otras enfermedades hemorrágicas, excepto en caso de vWD grave, en que las concentraciones de factor VIII son <5%. Las hemorragias en músculos y partes blandas también son frecuentes en la deficiencia adquirida del factor VIII. El paso de sangre al interior de la articulación causa dolor e hinchazón intensos y también pérdida de la función, pero rara vez surgen manchas equimóticas periarticulares. Los sitios cruciales donde la hemorragia puede ser letal son la orofaringe (la sangre puede obstruir la vía respiratoria), el sistema nervioso central (SNC) y el plano retroperitoneal. La hemorragia del SNC es la causa principal de muertes vinculadas con ese problema en individuos con deficiencias graves y congénitas de factores de coagulación.

Efectos prohemorrágicos de fármacos y complementos alimenticios El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), que inhiben la ciclooxigenasa 1 antagonizan con los componentes de la hemostasia primaria y pueden exacerbar la hemorragia de otras causas o incluso desenmascarar una hemorragia leve que había estado oculta, como en el caso de vWD. Sin embargo, todos los NSAID desencadenan hemorragia de tubo digestivo, que pueden ser más intensas cuando hay problemas hemorrágicos subyacentes. El efecto del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria, valorado con la agregometría, puede persistir incluso siete días, aunque más a menudo se normaliza a las 72 h de haber consumido la última dosis. El efecto de otros NSAID es más breve, porque se revierte el efecto inhibitorio una vez que se interrumpe el uso del fármaco. Las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP y, al igual que los NSAID, algunas veces precipitan o exacerban los síntomas hemorrágicos.

Muchos complementos herbolarios pueden afectar la función hemostática (cuadro 78-2). Algunos se han vinculado de modo más convincente que otros con el riesgo de hemorragia. El aceite de pescado o los complementos concentrados del ácido graso omega 3 entorpecen la activación plaquetaria y alteran la bioquímica plaquetaria para producir más PGI₂, que es un inhibidor plaquetario más potente que la prostaciclina (PGI₁) y más que el tromboxano A₂, un activador menos potente de plaquetas que el tromboxano A₂. De hecho, los alimentos que tienen abundancia natural de ácidos omega 3 pueden resultar en la prolongación del tiempo de hemorragia y anomalías en los estudios de agregación plaquetaria, pero no se ha dilucidado el riesgo real de hemorragia. La vitamina E al parecer inhibe la agregación plaquetaria mediada por proteína cinasa C y la producción de óxido nítrico. En personas con la aparición inexplicada de equimosis o de hemorragia, se deben revisar todos los nuevos fármacos y complementos que reciben e interrumpir aquellos que pudieran asociarse a hemorragia.

Enfermedades sistémicas primarias que originan o exacerban una tendencia hemorrágica En general, los cuadros hemorrágicos adquiridos son consecuencia o acompañan a alguna enfermedad sistémica. Por tanto, la valoración de una persona con tendencia hemorrágica debe incluir una revisión minuciosa en busca de manifestaciones de enfermedad subyacente u oculta. En las hepatopatías, la disfunción renal grave, el

CUADRO 78-2 Complementos herbolarios que pueden intensificar las hemorragias

Plantas con actividad antiplaquetaria potente

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)
Ajo (*Allium sativum*)
Arándano (*Vaccinium myrtillus*)
Jengibre (*Zingiber officinale*)
Angélica (*Angelica sinensis*)
Matricaria (*Tanacetum parthenium*)
Ginseng asiático (*Panax ginseng*)
Ginseng americano (*Panax quinquefolius*)
Ginseng siberiano/eleuterio (*Eleutherococcus senticosus*)
Cúrcuma (*Curcuma longa*)
Filipendula (*Filipendula ulmaria*)
Sauces (variedades de *Salix*)

Plantas medicinales que contienen coumarina

Cardiaca (*Leonurus cardiaca*)
Manzanilla (*Matricaria recutita*, *Chamaemelum mobile*)
Castaña de Indias (*Aesculus hippocastanum*)
Trébol rojo (*Trifolium patense*)
Fenogreco (*Trigonella foenum-graecum*)

hipotiroidismo, las paraproteinemias o la amiloidosis y en trastornos que originan insuficiencia de médula ósea, surgen con facilidad hematomas o hemorragias de mucosas. El hígado sintetiza todos los factores de coagulación y por ello su insuficiencia causa una combinación de deficiencias en tales elementos; la situación suele complicarse por trombocitopenia debida a esplenomegalia causada por hipertensión portal. Los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z dependen de la vitamina K para su modificación postraduccional. Si bien la vitamina K se necesita para procesos procoagulantes y anticoagulantes, el fenotipo de la deficiencia de vitamina K o el efecto que tiene la warfarina en la coagulación es la hemorragia.

El número normal de plaquetas en la sangre es de 150 000 a 450 000 células/μL; cuando hay disminución de éstas o aumenta su destrucción, o hay secuestro, o los tres factores, ocurre trombocitopenia. El riesgo de hemorragia varía en cierta forma con la causa de la trombocitopenia, pero rara vez se pierde sangre en casos de trombocitopenia aislada si hay <50 000 células/μL, y por lo regular sólo cuando disminuye a <10 000 a 20 000/μL. Las coagulopatías coexistentes, como las que se observan en la insuficiencia hepática o la coagulación diseminada, infecciones, el uso de fármacos que inhiben la acción de plaquetas y enfermedades subyacentes, pueden agravar el peligro de hemorragia en el individuo trombocitopénico. Casi todas las intervenciones quirúrgicas se pueden realizar en sujetos con 50 000 plaquetas/μL. El número necesario de ellas para cirugía mayor depende del tipo de operación y del cuadro médico primario, aunque quizá sea suficiente un recuento aproximado de 80 000 células/μL.

ANTECEDENTE DE TROMBOSIS

El peligro de trombosis, a semejanza del de hemorragia, es producto de la influencia de factores genéticos y ambientales. El principal factor de riesgo de trombosis arterial es la aterosclerosis, en tanto que en el peligro de trombosis venosa intervienen factores como inmovilidad, operaciones, enfermedades subyacentes (como neoplasias malignas), fármacos (hormonas), obesidad y predisposición genética. En el cuadro 78-3 se incluyen los factores que agravan los riesgos de trombosis venosas, arteriales y de ambos tipos.

El aspecto más importante en los antecedentes vinculados con la trombosis venosa es dilucidar si el problema trombótico fue idiopático (que denota que no hubo un factor desencadenante claro) o fue un trastorno desencadenado secundario. En personas sin una neoplasia maligna subyacente, la aparición de un problema idiopático es un elemento importante que anticipa la reaparición de la tromboembolia venosa (VTE). En individuos con antecedentes poco precisos de trombosis, el hecho de haber recibido warfarina sugiere que antes tuvieron trombosis venosa profunda. La edad es un factor importante para el peligro de trombosis venosa; el riesgo de DVT aumenta con cada decenio. Al inicio de la niñez la incidencia aproximada es de 1/100 000 al año, en tanto que en personas octogenarias es de 1/200 al año. Los antecedentes familiares permiten saber si existe alguna predisposición genética y la

CUADRO 78-3 Factores de peligro de trombosis

Venosa	Venosas y arteriales
Hereditarios	Hereditarias
Factor V de Leiden	Homocistinuria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficiencia de antitrombina	Mixtas (hereditarias y adquiridas)
Deficiencia de proteína C	Hiperhomocisteinemia
Deficiencia de proteína S	Adquiridas
Mayor nivel de FVIII	Neoplasias malignas
Adquiridas	Tratamiento de sustitución hormonal
Envejecimiento	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Trombosis previa	Policitemia verdadera
Inmovilización	Trombocitemia esencial
Cirugía mayor	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Embarazo y posparto	Púrpura trombocitopénica trombótica
Hospitalización	Trombocitopenia inducida por heparina
Obesidad	Coagulación intravascular diseminada
Infección	
Resistencia APC, no genética	
Tabaquismo	
Desconocidos^a	
Mayor nivel de factores II, IX y XI	
Mayores niveles de TAFI	
Niveles bajos de TFPI	

^a No se sabe si el riesgo es hereditario o adquirido.

Abreviaturas: APC, proteína C activada (*activated protein C*); TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*); TFPI, inhibidor de la vía del factor hístico.

intensidad que tiene. La trombofilia genética, que confiere un riesgo pequeño relativamente mayor, como ser heterocigoto respecto a la protrombina G20210A o la mutación del factor V de Leiden, puede ser un determinante relativamente pequeño de riesgo en el anciano a quien se realice una cirugía de alto riesgo. Como se muestra en la **figura 78-5**, un episodio trombotico a menudo tiene varios factores contribuyentes. El médico debe valorar con gran cuidado los factores predisponentes para cuantificar el riesgo de trombosis repetitiva, y con base en el riesgo de hemorragia, fijar el periodo en que se administrarán anticoagulantes. Hay que prestar la misma consideración para identificar la necesidad de buscar en el paciente y su familia trombofilias genéticas.

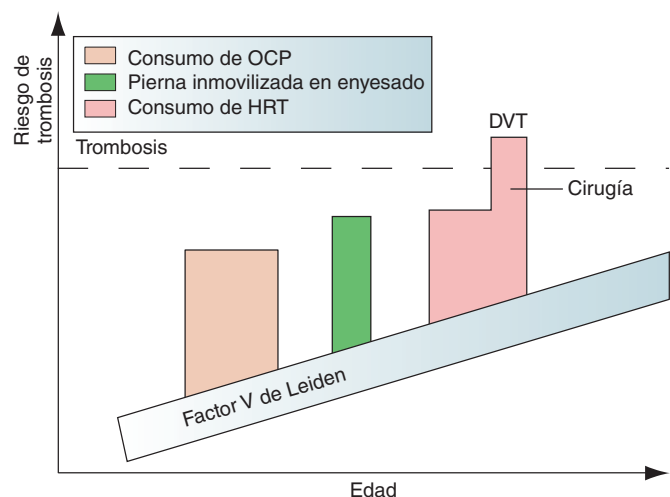


FIGURA 78-5. Riesgo de trombosis en un marco cronológico. En el esquema se ilustra el riesgo de trombosis al que está expuesto una persona con el transcurso del tiempo. Una mutación subyacente del factor V de Leiden hace que “en teoría” haya siempre y de manera constante mayor riesgo. El riesgo de trombosis aumenta con el envejecimiento y de manera intermitente con el consumo de anticonceptivos orales (OCP, *oral contraceptive*) o el tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement*); otros hechos pueden agravar todavía más dicho riesgo. En algún momento el riesgo acumulado puede llegar al “umbral” para que surja trombosis y ocasionar trombosis venosa profunda (DVT). Nota: la magnitud de la activación del riesgo señalada en la figura sirve sólo de ejemplo y no refleja con precisión el riesgo relativo calculado por un estudio clínico. (Con autorización de BA Konkle, A Schafer, en DP Zipes et al.: (eds): Braunwald’s Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005; y de FR Rosendaal: Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999.)

VALORACIÓN DE LABORATORIO

La anamnesis y la exploración clínica cuidadosa son componentes esenciales en la valoración del riesgo de hemorragia y de trombosis. Las pruebas de laboratorio para cuantificar los parámetros de coagulación no sustituyen a la valoración clínica. Tampoco ningún método de laboratorio sustituye a la valoración global de la hemostasia. El tiempo de hemorragia es utilizado para valorar el peligro de hemorragia; sin embargo, no permite conocer con anticipación el peligro de hemorragia con operaciones, y por ello no se le recomienda para tal indicación. El PFA-100, instrumento que mide la coagulación que depende de plaquetas en una situación de flujo, es más sensible y específico en el caso de trastornos plaquetarios y vWD que el tiempo de hemorragia; sin embargo, no tiene la sensibilidad suficiente para descartar cuadros hemorrágicos primarios leves. Los tiempos de cierre de PFA-100 se encuentran prolongados en pacientes con algunos trastornos plaquetarios hereditarios, aunque no en todos. Tampoco se ha establecido su utilidad como elemento de predicción de riesgo de hemorragia.

En las pruebas sistemáticas preoperatorias y antes de procedimientos, las alteraciones en el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) pueden detectar alguna hepatopatía y deficiencia de vitamina K que no se habían advertido. Los estudios no han confirmado la utilidad del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) en la valoración preoperatoria de individuos que no tienen antecedentes de hemorragia. La indicación primaria de las valoraciones de la coagulación es confirmar la presencia y tipo de problema hemorrágico en una persona que por la anamnesis aportó datos sospechosos.

Dadas las características de las cuantificaciones de la coagulación, es muy importante la obtención y manejo adecuado de la muestra para obtener resultados válidos. En pacientes con pruebas de coagulación anormales, sin el antecedente de hemorragia, la repetición de los estudios con atención a tales factores a menudo culmina en la obtención de cifras normales. Muchas de las cuantificaciones de la coagulación se realizan en plasma con citrato de sodio como anticoagulante, que es recalcificado en la práctica del método. El anticoagulante es una solución líquida y necesita añadirse a la sangre en proporción al volumen plasmático, razón por la cual si los tubos de ensayo no tienen el volumen preciso o no hay mezcla adecuada de la sangre, se obtendrán resultados erróneos. Los tubos Vacutainer deben llenarse con >90% del volumen recomendado, el cual suele indicarse con una línea en el exterior. El hematocrito alto (más de 55%) puede originar una cifra falsa, porque disminuye la proporción entre el plasma y el anticoagulante.

Métodos de detección Las pruebas de detección más utilizadas son PT, aPTT y recuento plaquetario. El PT cuantifica los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X (**fig. 78-6**); también cuantifica el tiempo para que el plasma citratado forme un coágulo después de recalcificación y adición de tromboplastina, una mezcla de TF y fosfolípidos. La sensibilidad de la prueba varía con la fuente de la tromboplastina. La relación entre los defectos de la hemostasia secundaria (formación de fibrina) y las anomalías en las pruebas de coagulación se muestran en el **cuadro 78-4**. Para hacer ajustes conforme a dicha variabilidad, en la actualidad la sensibilidad global de diferentes tromboplastinas a la reducción de los factores de coagulación que dependen de vitamina K II, VII, IX y X en individuos que reciben anticoagulantes, se expresa en la forma del índice internacional de sensibilidad (ISI, *International Sensitivity Index*). Existe una relación inversa entre el ISI y la sensibilidad a la tromboplastina. Como paso siguiente se valora el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) con base en la fórmula $INR = (PT_{paciente} / PT_{media normal})^{ISI}$.

El INR fue un medio creado para valorar la anticoagulación por la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K; sin embargo, éste se utiliza para valorar a sujetos con hepatopatías. Aunque permite la comparación entre laboratorios, la sensibilidad de los reactivos utilizados para establecer el ISI no es la misma en las hepatopatías que en la anticoagulación con warfarina. Además, la insuficiencia hepática progresiva se acompaña de cambios variables en los factores de coagulación; la magnitud de la prolongación del PT o del INR sólo permite prever de manera aproximada el riesgo de hemorragia. Se ha demostrado que la generación de trombina es normal en muchas personas con disfunción leve o moderada del hígado. Como el PT sólo mide un aspecto de la hemostasia afectada por la disfunción hepática, es muy probable que se sobreestime el riesgo de hemorragia en caso de que haya incremento mínimo del INR en tal situación.

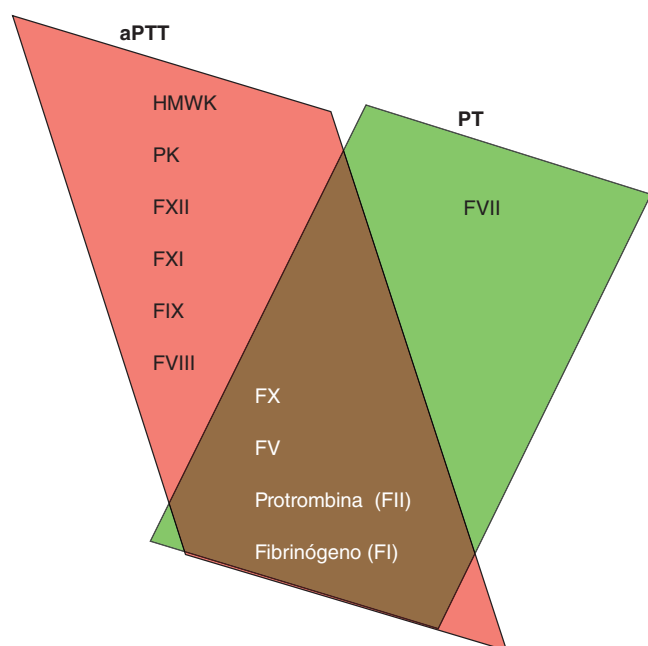


FIGURA 78-6. Actividad del factor de coagulación valorado por medio del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que se muestra en **rojo**; el tiempo de protrombina (PT) en **verde** o **ambos colores**. HMWK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular-weight kininogen*); PK, precalicreína (*prekallikrein*); F, factor.

CUADRO 78-4 Trastornos de la hemostasia y anomalías en las pruebas de coagulación

Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)

No hay hemorragia clínica: disminución de factores XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína

Hemorragia variable, pero en general de poca intensidad: disminución del factor XI y disminución leve de FVIII y FIX

Hemorragia frecuente e intensa: deficiencias graves de FVIII y FIX

Heparina e inhibidores directos de la trombina

Prolongación del tiempo de protrombina (PT)

Deficiencia del factor VII

Deficiencia (fase temprana) de vitamina K

Anticoagulación con warfarina

Inhibidores directos de Xa (rivaroxabán, apixabán)

Prolongación del aPTT y el PT

Deficiencia de los factores II, V o X o de fibrinógeno

Deficiencia de vitamina K (fase tardía)

Inhibidores directos de trombina

Prolongación del tiempo de trombina

Inhibidores de heparina o similares a heparina

Inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán, argatroban, bivalirudina)

Hemorragia leve o ausente: disfibrinogenemia

Hemorragias frecuentes e intensas: afibrinogenemia

Prolongación del PT, y del aPTT (o ambos) que no se corrige con la mezcla con plasma normal

Hemorragia: inhibidor del factor específico

No hay síntomas o coagulación y pérdida de embarazos, o ambas situaciones: anticoagulante lúpico

Coagulación intravascular diseminada

Heparina o inhibidor directo de trombina

Solubilidad anormal del coágulo

Deficiencia del factor XIII

Inhibidores o defectos en los enlaces cruzados

Lisis rápida del coágulo

Deficiencia de antiplasmina α_2 o del inhibidor 1 del activador de plasminógeno

Tratamiento con fibrinolíticos

El aPTT permite valorar la vía de coagulación intrínseca y la común, los factores XI, IX, VIII, X, V, II, el fibrinógeno; la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular y el factor XII (fig. 78-6). El reactivo del aPTT contiene fosfolípidos provenientes de animales o vegetales que actúan como un sustituto plaquetario en las vías de coagulación, y comprende un activador del sistema de coagulación intrínseco, como el ácido eláxico o los activadores en partículas de caolín, celita o silicio micronizado.

La composición de fosfolípidos de los reactivos del aPTT es variable, lo cual influye en la sensibilidad de cada reactivo a la deficiencia de factores de coagulación y también a inhibidores como la heparina y los anticoagulantes lúpicos. Por lo señalado, los resultados del aPTT varían con el laboratorio, y se deben utilizar sus rangos de límites normales del laboratorio en donde se practicó la prueba. Los laboratorios locales pueden relacionar los valores del aPTT que obtengan con la anticoagulación terapéutica con heparina mediante la correlación de las cifras del aPTT con mediciones directas de la actividad de dicho anticoagulante (valoración de anti-Xa o protamina) en muestras de individuos que reciben heparina, si bien es muy pequeña e inadecuada la correlación entre tales cuantificaciones. El reactivo del aPTT muestra variaciones en su sensibilidad a deficiencias de factores individuales y cuando estas últimas son de 30 a 50 por ciento.

Estudios de mezcla Los estudios de este tipo se utilizan para valorar la prolongación del aPTT o con menor frecuencia el PT, para distinguir entre la deficiencia de algún factor y un inhibidor. En este estudio se mezclan en partes iguales el plasma normal y el del paciente, y se calculan de inmediato el aPTT o PT y después de incubación a 37°C por lapsos variables como serían 30, 60 y 120 min. En el caso de deficiencias aisladas de un factor, la mezcla corrige el aPTT y permanecerá corregida con la incubación. En el caso de prolongación del aPTT por la presencia del anticoagulante lúpico, con la mezcla y la incubación no se produce la corrección. En el caso de anticuerpos adquiridos contra el factor de neutralización como el inhibidor adquirido del factor VIII, la primera cuantificación tal vez se corrija de inmediato (o no) después de la mezcla, pero se prolongará o permanecerá prolongada con la incubación a 37°C. Si la mezcla no logra la corrección, también puede haber otros inhibidores o sustancias de interferencia como heparina, productos de degradación de fibrina y paraproteínas.

Métodos para factores específicos Las decisiones de practicar métodos para valorar factores de coagulación específicos dependen de la situación clínica y de los resultados de los estudios de detección de coagulación. El diagnóstico preciso y el tratamiento eficaz de deficiencias hereditarias y adquiridas de la coagulación obligan a cuantificar los factores importantes. Si la hemorragia es intensa se necesitan cuantificaciones específicas urgentes que orienten el tratamiento apropiado. Las mediciones de factores individuales por lo común se realizan como modificaciones del estudio de mezclas, en el cual el plasma del enfermo se mezcla con el plasma en que hay deficiencia del factor que se estudia; esta maniobra corrige >50% de las deficiencias de algún factor y de este modo, el retraso (prolongación) de la formación del coágulo por deficiencia de un factor depende del factor faltante, en el plasma que se agregó.

Estudio en busca de anticuerpos antifosfolípidos El enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) detecta anticuerpos contra fosfolípidos (cardiolipina) o contra proteínas que se unen a ellos (microglobulina β_2 y otras). Cuando tales anticuerpos interfieren en estudios de coagulación que dependen de fosfolípidos, reciben el nombre de *anticoagulantes lúpicos*. El aPTT muestra sensibilidad variable a dichos anticoagulantes, y ello depende en parte de los reactivos utilizados para medir el aPTT. La técnica que utiliza un reactivo sensible se llama *LA-PTT*. La prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (dRVVT, *dilute Russell viper venom test*) y el tiempo de tromboplastina histórica (TTI, *tissue thromboplastin time*) son modificaciones de métodos habituales en que se reduce el reactivo fosfolípido y así aumenta la sensibilidad a anticuerpos que interfieren en el componente fosfolípido. Sin embargo, estos métodos no detectan de manera específica anticoagulantes lúpicos, porque deficiencias de algún factor u otros inhibidores pueden resultar en prolongación. Documentar la presencia del anticoagulante lúpico necesita que se prolongue una cifra de una prueba de coagulación que depende de fosfolípidos, y también que no tenga lugar la corrección cuando se mezcla con plasma anormal, y haya corrección cuando se agregan membranas plaquetarias activadas o algunos fosfolípidos, como la fase hexagonal.

Otras pruebas para valorar la coagulación El tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa miden la conversión de fibrinógeno a fibrina y muestran prolongación cuando es bajo el nivel de fibrinógeno (por lo común <80 a 100 mg/100 mL), hay anomalías cualitativas, como las que se observan en disfibrinogenemias hereditarias o adquiridas, o cuando interfieren productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. El tiempo de trombina, pero no el de reptilasa, es prolongado en presencia de heparina. El tiempo de trombina se prolonga notablemente en presencia del dabigatrán, inhibidor directo de la trombina; puede utilizarse un tiempo de trombina diluido para valorar la actividad del fármaco. La medición de anticuerpos inhibidores contra factor Xa plasmático es una prueba que se utiliza a menudo para valorar las concentraciones de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low molecular-weight heparin*), como medición directa de la actividad de la heparina no fraccionada o para valorar la actividad de nuevos inhibidores directos de factor Xa como rivaroxabán o apixabán. El fármaco en cuestión inhibe la conversión enzimática de un sustrato cromógeno específico de Xa a un producto que posee color, por el factor Xa. Se generan curvas corrientes por el empleo de concentraciones múltiples del fármaco y se utilizan para calcular las concentraciones de actividad contra el Xa en el plasma del paciente.

Estudios de laboratorio para valorar trombofilia Estos métodos incluyen valoraciones moleculares diagnósticas, inmunológicas y funcionales. Tales técnicas muestran variabilidad en su sensibilidad y especificidad respecto de la enfermedad o el problema en estudio. Además, factores como trombosis y enfermedades agudas, cuadros inflamatorios, embarazo y fármacos modifican las concentraciones de muchos factores de coagulación y de sus inhibidores. La antitrombina disminuye por acción de la heparina y en casos de trombosis aguda. En este último caso también pueden aumentar los niveles de proteínas C y S, y disminuyen por acción de la warfarina. En enfermedades agudas, a menudo hay positividad transitoria de anticuerpos antifosfolípidos. En general, las pruebas de trombofilias genéticas se realizan sólo cuando hay antecedentes hereditarios importantes de trombosis y los resultados repercuten en las decisiones médicas.

Como las valoraciones para detectar trombofilia se realizan para conocer la necesidad de prolongar el tratamiento anticoagulante, habrá que realizar las pruebas en el equilibrio dinámico, muy lejos del episodio agudo. En muchos casos se podrá interrumpir el uso de la warfarina, después de los primeros tres a seis meses de tratamiento, y las pruebas se realizarán por lo menos tres semanas después. Como marcador sensible de la activación de la coagulación, la medición del dímero D, tomará cuatro semanas después de interrumpir los anticoagulantes, puede utilizarse para certificar el riesgo de trombosis recurrente en pacientes con un evento idiopático.

Mediciones de la función plaquetaria Se ha utilizado el tiempo de hemorragia para valorar el riesgo de la misma; sin embargo, no se ha observado utilidad para predecir el riesgo de hemorragia en cirugías y no se recomienda su uso para esta indicación. El PFA-100 e instrumentos similares miden la coagulación dependiente de plaquetas bajo condiciones de flujo y por lo general son más sensibles y específicos para trastornos plaquetarios y enfermedad de Von Willebrand que el tiempo de hemorragia; sin embargo, los datos son insuficientes para apoyar su uso para predecir el riesgo hemorrágico o para vigilar la respuesta al tratamiento y pueden ser normales en algunos pacientes con trastornos plaquetarios o con enfermedad de Von Willebrand leve. Cuando se utilizan para valorar a una persona con síntomas de hemorragia, si surgen resultados anormales, como con el tiempo de hemorragia, se necesitan más estudios específicos, como técnicas para detectar vWF o estudios de agregación plaquetaria. Como todas estas técnicas de "detección" no identifiquen a pacientes con problemas hemorrágicos leves, se necesitan más investigaciones para definir su utilidad entre los métodos para valorar la hemostasia.

En lo que toca a la agregometría clásica de plaquetas, se han añadido diversos agonistas al plasma del paciente con abundantes plaquetas y se han observado aglutinación y agregación de tales células. También se pueden evaluar métodos que valoren la secreción plaquetaria en respuesta a los agonistas. Muchos factores afectan a estas pruebas, en especial numerosos fármacos, y no se ha establecido con claridad el vínculo entre defectos menores en la agregación o secreción en tales estudios y el peligro de hemorragia.

AGRADECIMIENTO

El Dr. Robert I. Handin redactó este capítulo en la 16a edición y en la presente se ha conservado parte de ese material.

El objetivo de este capítulo es ofrecer una guía para la valoración de los pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos (*linfadenopatía*) o del bazo (*esplenomegalia*). La linfadenopatía es un dato clínico bastante frecuente en el contexto de la medicina primaria, mientras que la esplenomegalia palpable no lo es tanto.

LINFADENOPATÍA

La linfadenopatía puede ser un descubrimiento casual en los pacientes valorados por distintas razones, o bien puede ser el signo o síntoma de presentación de la enfermedad del paciente. El médico debe decidir al final si la linfadenopatía es un dato normal o si es necesario un estudio con mayor profundidad, incluso hasta llegar a la biopsia. Los niños y los adultos jóvenes sanos presentan con frecuencia ganglios linfáticos palpables (<1 cm) submandibulares blandos y planos. Por su parte, los adultos sanos pueden presentar ganglios inguinales palpables de hasta 2 cm, que se consideran dentro de la normalidad. No está justificado el estudio complementario de estos ganglios linfáticos normales. Por el contrario, si el médico piensa que el o los ganglios linfáticos pueden ser patológicos, es necesario establecer un diagnóstico más preciso.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Linfadenopatía

La linfadenopatía puede ser una manifestación primaria o secundaria de múltiples enfermedades, como se puede observar en el [cuadro 79-1](#). Muchos de estos trastornos son causas infrecuentes de linfadenopatía. El estudio de la linfadenopatía en la medicina primaria ha demostrado que más de las dos terceras partes de los pacientes presentan causas inespecíficas o enfermedades de las vías respiratorias altas (virales o bacterianas), y que <1% tiene una neoplasia maligna. En un estudio, 84% de los pacientes referidos para valoración de linfadenopatías presentaba un diagnóstico "benigno". El restante 16% presentaba una neoplasia maligna (linfoma o adenocarcinoma metastásico). De los individuos con linfadenopatía benigna, 63% tenía una causa inespecífica o reactiva (sin agente causal) mientras que el resto demostró una causa específica, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis o tuberculosis. Por tanto, la generalidad de los pacientes con linfadenopatía presenta una causa inespecífica que exige muy pocas pruebas diagnósticas.

VALORACIÓN CLÍNICA

En la búsqueda de una explicación para la linfadenopatía, el médico se debe ayudar de una anamnesis cuidadosa, así como de la exploración física, de pruebas de laboratorio selectas y, quizá, de una biopsia ganglionar por escisión.

La *anamnesis* debe poner en evidencia el contexto en el que se presenta la linfadenopatía. Es necesario descartar la presencia de síntomas como faringitis, tos, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso o dolor en los ganglios linfáticos. Otra información importante en la anamnesis son la edad del paciente, sexo, ocupación laboral, posible exposición a animales de compañía, hábitos sexuales y el posible consumo de fármacos como el difenilhidantoinato. Por ejemplo, los niños y adultos jóvenes suelen presentar trastornos benignos (es decir, no malignos), que explican la linfadenopatía, como infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias altas, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y, en algunos países, tuberculosis, que se acompañan a menudo de linfadenopatía. Por el contrario, después de los 50 años de edad, aumenta la incidencia de procesos malignos y disminuye la de trastornos de carácter benigno.

La *exploración física* puede ofrecer datos muy útiles, como la extensión de la linfadenopatía (local o generalizada), el tamaño de los ganglios linfáticos, su textura, la presencia o ausencia de sensibilidad dolorosa en los mismos, signos de inflamación sobre los ganglios, lesiones cutáneas en esta misma localización y esplenomegalia. En los pacientes adultos con adenopatía cervical y antecedentes de tabaquismo está indicada una exploración otorrinolaringológica concienzuda

CUADRO 79-1 Enfermedades que se acompañan de linfadenopatía

1. Enfermedades infecciosas
 - a. Por virus: síndrome de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus de varicela-zóster, rubeola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, variololavacuna, herpesvirus 8
 - b. Por bacterias: estreptococos, estafilococos, linforreticulosis benigna, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra, *Bartonella*
 - c. Hongos; histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
 - d. Clamidas: linfogranuloma venéreo, tracomato
 - e. Parásitos: toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomosis, filariosis
 - f. Rickettsias: tífus de la maleza, rickettsiosis exantemática, fiebre Q
2. Enfermedades de origen inmunitario
 - a. Artritis reumatoide
 - b. Artritis reumatoide juvenil
 - c. Enfermedad mixta de tejido conjuntivo
 - d. Lupus eritematoso sistémico
 - e. Dermatomiositis
 - f. Síndrome de Sjögren
 - g. Enfermedad del suero
 - h. Hipersensibilidad a fármacos: difenilhidantoinato, hidralazina, alopurinol, primidona, sales de oro, carbamazepina y otros
 - i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
 - j. Cirrosis biliar primaria
 - k. Enfermedad de injerto contra hospedador
 - l. Trastorno relacionado con inyección de sílicona (silicones)
 - m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
 - n. Enfermedades relacionadas con IgG4
 - o. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)
3. Cánceres
 - a. De la sangre: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, tricoleucemia, histiocitosis maligna, amiloidosis
 - b. Metastásica: proveniente de innumerables sitios primarios
4. Enfermedades de depósitos de lípidos: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo
6. Otros trastornos
 - a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes)
 - b. Sarcoidosis
 - c. Linfadenitis dermatopática
 - d. Granulomatosis linfomatoide
 - e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
 - f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
 - g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
 - h. Histiocitosis X
 - i. Poliserositis familiar recurrente
 - j. Hipertrigliceridemia grave
 - k. Transformación vascular de senos
 - l. Pseudotumor inflamatorio de ganglio linfático
 - m. Insuficiencia cardíaca congestiva

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr.

(oído, nariz y garganta). La adenopatía local o regional implica la afectación de una única zona anatómica. La adenopatía generalizada se ha definido como la afección de tres o más zonas no contiguas de ganglios linfáticos. Muchas de las causas de linfadenopatía (cuadro 79-1) pueden producir adenopatía local o generalizada, de modo que esta distinción tiene una utilidad limitada para el diagnóstico diferencial. No obstante, la linfadenopatía generalizada se vincula a menudo con procesos no malignos, como la mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr [EBV] o citomegalovirus [CMV]), toxoplasmosis, sida, otras infecciones virales, lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Las leucemias linfocíticas, agudas y crónicas, así como los linfomas malignos también pueden causar adenopatía generalizada en los adultos.

El sitio de la adenopatía localizada o regional puede proporcionar datos útiles acerca de la causa. La adenopatía occipital suele reflejar

una infección de la piel cabelluda, y la adenopatía preauricular acompaña a las infecciones conjuntivales y a la linforreticulosis benigna. La localización más frecuente de la adenopatía regional es el cuello, y la mayor parte de las causas de la misma son benignas: infecciones de las vías respiratorias altas, lesiones bucales y dentales, mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales. Las principales causas de tipo maligno son los procesos cancerosos metastásicos con tumor primario en cabeza y cuello, mama y tiroides. El crecimiento de los ganglios linfáticos supraclaviculares y escalenos siempre es patológico. Debido a que estos ganglios linfáticos drenan regiones del pulmón y del espacio retroperitoneal, su agrandamiento puede reflejar un linfoma, otros tumores malignos o procesos infecciosos originados en estas zonas. El ganglio de Virchow es un ganglio linfático supraclavicular izquierdo agrandado e infiltrado por cáncer metastásico procedente de un carcinoma primario de origen digestivo. Las metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares también se pueden producir por carcinomas de pulmón, mama, testículo u ovario. La tuberculosis, la sarcoidosis y la toxoplasmosis son causas no neoplásicas de adenopatía supraclavicular. La adenopatía axilar suele ser secundaria a lesiones o infecciones en la extremidad superior ipsolateral. Entre las causas de tipo maligno se encuentran el melanoma y el linfoma y, en las mujeres, el cáncer de mama. La linfadenopatía inguinal suele ser secundaria a infecciones o traumatismos de las extremidades inferiores y puede acompañar a algunas enfermedades de transmisión sexual como el linfogranuloma venéreo, la sífilis primaria, el herpes genital o el chancroide. Estos ganglios linfáticos también pueden infiltrarse por linfomas y por cáncer metastásico procedente de tumores primarios situados en el recto, los genitales o las extremidades inferiores (melanoma).

El tamaño y la textura del o de los ganglios linfáticos, así como la presencia de dolor, son parámetros útiles en la valoración de los pacientes con linfadenopatía. Los ganglios con un área $<1 \text{ cm}^2$ ($1 \times 1 \text{ cm}$ o menos) son casi siempre secundarios a causas reactivas inespecíficas benignas. En un análisis retrospectivo efectuado en pacientes jóvenes (nueve a 25 años de edad), en los que se efectuó una biopsia ganglionar, el diámetro máximo $>2 \text{ cm}$ sirvió como factor discriminante para definir si la biopsia podría revelar un proceso maligno o granulomatoso. En otro estudio se demostró que un área ganglionar de 2.25 cm^2 ($1.5 \times 1.5 \text{ cm}$) representaba el mejor límite discriminante para distinguir la linfadenopatía maligna o granulomatosa de las demás causas de linfadenopatía. Los pacientes con uno o varios ganglios $\leq 1 \text{ cm}^2$ deben permanecer bajo observación tras descartar que padecen una mononucleosis infecciosa, una toxoplasmosis, o ambas, a menos que presenten síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente.

La textura de los ganglios linfáticos se puede describir como blanda, firme, elástica, dura, discreta, compacta, sensible, móvil o fija. La sensibilidad dolorosa se produce cuando la cápsula se distiende por el crecimiento rápido del ganglio, en general a causa de un proceso inflamatorio. Algunas enfermedades malignas, como la leucemia aguda, pueden producir un agrandamiento rápido con dolor de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos infiltrados por linfoma suelen ser grandes, bien delimitados, simétricos, elásticos, duros, móviles y no dolorosos. Los ganglios infiltrados por cáncer metastásico suelen ser duros, no dolorosos y no móviles debido a su fijación a los tejidos adyacentes. La coexistencia de esplenomegalia en los pacientes con linfadenopatía indica la presencia de una enfermedad sistémica como la mononucleosis infecciosa, linfoma, leucemia aguda o crónica, SLE, sarcoidosis, toxoplasmosis, linforreticulosis benigna o algún otro trastorno hematológico menos frecuente. Los antecedentes personales del paciente pueden proporcionar datos útiles acerca del proceso sistémico subyacente.

Los cuadros de presentación no superficial (torácico o abdominal) de la adenopatía se suelen detectar mediante un estudio diagnóstico dirigido por el desarrollo de algún síntoma. La adenopatía torácica se puede observar en un estudio radiológico torácico ordinario o durante el estudio diagnóstico de un cuadro adenopático superficial. También se puede observar porque el paciente presenta tos o sibilancias por compresión de la vía respiratoria; ronquera por afectación del nervio laríngeo recurrente; disfagia por compresión esofágica, o tumefacción del cuello, la cara o los brazos secundaria a compresión de la vena cava superior o la vena subclavia. El diagnóstico diferencial de la adenopatía mediastínica e hilar comprende procesos pulmonares primarios y enfermedades sistémicas que afectan de forma característica a los ganglios mediastínicos o del hilio pulmonar. En las personas jóvenes, la adenopatía mediastínica se vincula con mononucleosis infecciosa y

sarcoidosis. En las regiones endémicas, la histoplasmosis puede causar afectación ganglionar paratraqueal unilateral que simula un linfoma. La tuberculosis también puede dar lugar a adenopatía unilateral. En los ancianos, el diagnóstico diferencial comprende el cáncer pulmonar primario (en particular en los fumadores), los linfomas, el carcinoma metastásico (en general por tumor pulmonar primario), la tuberculosis, la infección por hongos y la sarcoidosis.

El agrandamiento de los ganglios linfáticos intraabdominales o retroperitoneales suele indicar un proceso maligno. Aunque la tuberculosis puede presentarse como una linfadenitis mesentérica, en estos casos es más frecuente el linfoma o, en los varones jóvenes, los tumores de células germinales.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en los pacientes con linfadenopatía deben encaminarse a descubrir la causa que se sospecha por los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física. En un estudio efectuado en el contexto de medicina familiar, se valoraron 249 pacientes jóvenes con “ganglios linfáticos agrandados, no infectados” o “linfadenitis”. En 51% no se habían realizado estudios de laboratorio. En los casos en los que se efectuaron estas pruebas, las más frecuentes fueron la biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*) (33%), el cultivo faríngeo (16%), la radiografía de tórax (12%) o una prueba de heterófilos (como *monospot*) (10%). Sólo en ocho pacientes (3%) se realizó una biopsia ganglionar, y en cerca del 50% de ellos el diagnóstico histológico fue de normalidad o de alteraciones reactivas. La CBC puede ofrecer datos útiles para el diagnóstico de leucemia aguda o crónica, mononucleosis por EBV o CMV, linfoma con componente leucémico, infección piógena o citopenias inmunitarias en enfermedades como el SLE. Los estudios serológicos pueden demostrar la presencia de anticuerpos específicos frente a componentes del EBV, CMV, VIH y otros virus; *Toxoplasma gondii*; *Brucella*, etc. Si se sospecha un SLE, está justificada la concentración de anticuerpos antinucleares y contra el DNA.

La radiografía de tórax suele ser negativa, pero un infiltrado pulmonar o linfadenopatía mediastínica puede sugerir tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, linfoma, cáncer pulmonar primario o cáncer metastásico, todo lo cual justifica una investigación más detallada.

Se han utilizado diversos estudios de imagen (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*], ecografía, Doppler en color) para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los malignos, en particular en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La CT y la MRI tienen un grado de exactitud semejante (65 a 90%) en el diagnóstico de las metástasis enviadas a los ganglios linfáticos cervicales. Se ha utilizado la ecografía para determinar el eje longitudinal, el eje transversal y la razón de ejes longitudinal/transversal (L/S) de los ganglios linfáticos cervicales. Un cociente L/S <2 presenta una sensibilidad y una especificidad de 95% para diferenciar los ganglios linfáticos benignos y malignos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Este cociente tiene más especificidad y sensibilidad que la palpación o la medición aislada de cualquiera de los ejes longitudinal o transversal.

Las indicaciones de la biopsia ganglionar son imprecisas, aunque representan un instrumento diagnóstico muy valioso. La decisión de realizar una biopsia se puede tomar muy pronto en la valoración del paciente o retrasarla hasta dos semanas. La biopsia se debe realizar en la fase inicial cuando la anamnesis y la exploración física del paciente sugieren una neoplasia maligna; por ejemplo, un ganglio linfático cervical solitario, duro y no doloroso en un paciente de edad avanzada que es fumador crónico, una adenopatía supraclavicular o una adenopatía solitaria o generalizada con textura firme, móvil y sugestiva de linfoma. Cuando se sospecha un cáncer primario de la cabeza o el cuello debido a la presencia de un ganglio linfático cervical solitario y duro, se debe realizar una cuidadosa exploración otorrinolaringológica. Cualquier lesión de la mucosa que despierte la sospecha de un proceso neoplásico primario debe someterse, en primer lugar, a biopsia. Si no se detecta ninguna lesión mucosa, es necesario efectuar una biopsia por escisión del ganglio linfático de mayor tamaño. La aspiración con aguja fina no debe ser el primer procedimiento diagnóstico. La mayor parte de los diagnósticos necesitan una cantidad de tejido mayor que la que puede proporcionar esta técnica de aspiración, y con frecuencia su realización retrasa el diagnóstico definitivo. La aspiración con aguja fina se debe reservar para los nódulos tiroideos y para confirmar la recidiva en pacientes con una neoplasia primaria maligna conocida. Si el médico de atención primaria tiene dudas sobre la reali-

zación de la biopsia, es conveniente consultar con un hematólogo o un oncólogo. En el marco de la atención primaria, la proporción de pacientes con linfadenopatía que necesitan una biopsia es <5%. Este porcentaje es bastante mayor en la medicina de nivel terciario, es decir, en los servicios de hematología, oncología u otorrinolaringología.

Dos grupos de investigación han propuesto algoritmos que permiten identificar con mayor precisión a los pacientes con linfadenopatía en los que es necesaria la biopsia. Ambos estudios fueron análisis retrospectivos efectuados en el marco de la medicina terciaria. En el primero de ellos participaron pacientes de nueve a 25 años de edad en quienes se había realizado una biopsia. Se identificaron tres variables que predecían a los pacientes con linfadenopatía periférica en los que era necesario realizar la biopsia; el tamaño ganglionar >2 cm de diámetro con radiografía torácica patológica presentó valor de predicción positivo, mientras que la sintomatología otorrinolaringológica reciente presentó valor de predicción negativo. En el segundo estudio se valoraron a 220 pacientes con linfadenopatía en una unidad de hematología y se identificaron cinco variables (tamaño ganglionar, localización [supraclavicular o no supraclavicular], edad [>40 años o <40 años], textura [duro o no duro] y sensibilidad dolorosa), que se introdujeron en un modelo matemático para identificar a los pacientes en los que era necesaria la biopsia. Se observó valor de predicción positivo para la edad >40 años, localización supraclavicular, el tamaño ganglionar >2.25 cm², textura dura y ausencia de dolor o sensibilidad. El valor de predicción negativo fue evidente para una edad <40 años, tamaño ganglionar <1.0 cm², la textura blanda y los ganglios linfáticos sensibles o dolorosos. Este modelo permitió clasificar de forma correcta a 91% de los pacientes que necesitaban biopsia. Dado que ambos estudios fueron retrospectivos y que uno de ellos se limitó a pacientes jóvenes, no se sabe cuál sería la utilidad de estos modelos si se aplicaran de manera prospectiva en el ámbito de la atención primaria.

La mayoría de los pacientes con linfadenopatía no precisa una biopsia, y por lo menos la mitad tampoco necesita la realización de estudios de laboratorio. Si la anamnesis y la exploración física del paciente indican una causa benigna de la linfadenopatía, se puede realizar un seguimiento a las dos a cuatro semanas. Debe pedirse al paciente que acuda a la consulta en caso de que los ganglios aumenten de tamaño. No están indicados los antibióticos en los cuadros de linfadenopatía, salvo que exista una prueba convincente de infección bacteriana. Tampoco se debe tratar la linfadenopatía con glucocorticoides, debido a que su efecto linfólítico puede ocultar algunos diagnósticos (linfoma, leucemia, enfermedad de Castleman) y puede contribuir a un retraso en la curación o a la activación de alguna infección subyacente. Una excepción a esta regla es la obstrucción faríngea potencialmente mortal debido a un agrandamiento del tejido linfóide del anillo de Waldeyer que a veces se observa en la mononucleosis infecciosa.

ESPLENOMEGALIA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un órgano reticuloendotelial cuyo origen embrionario se sitúa en el mesogastrio dorsal aproximadamente durante la quinta semana de gestación. Puede originarse en varias prominencias, migra hasta su ubicación normal en el adulto, en el cuadrante superior izquierdo (LUQ, *left upper quadrant*), y queda unido al estómago por el ligamento gastroesplénico, y al riñón por el ligamento esplenorenal. Cuando las prominencias esplénicas no se reúnen en una única masa de tejido, pueden desarrollarse bazos accesorios en cerca del 20% de las personas. Ha sido difícil definir la función del bazo. Galeno pensaba que era el origen de la “bilis negra” o melancolía, y el término *hipocondría* (literalmente, bajo las costillas), así como la frase “desahogar el bazo” indican la creencia de que el bazo tenía una influencia importante sobre la psique y la vida emocional. En el ser humano, las funciones fisiológicas que desempeña el bazo parecen ser las siguientes:

1. Mantenimiento del control de calidad de los eritrocitos en la pulpa roja mediante la eliminación de los eritrocitos envejecidos y defectuosos. El bazo lleva a cabo esta función a través de su exclusiva organización del parénquima y la vasculatura (fig. 79-1).
2. Síntesis de anticuerpos en la pulpa blanca.
3. Eliminación de bacterias cubiertas por anticuerpos y de eritrocitos cubiertos por anticuerpos procedentes de la circulación.

El incremento de actividad de estas funciones normales puede dar lugar a esplenomegalia con o sin hiperesplenismo.

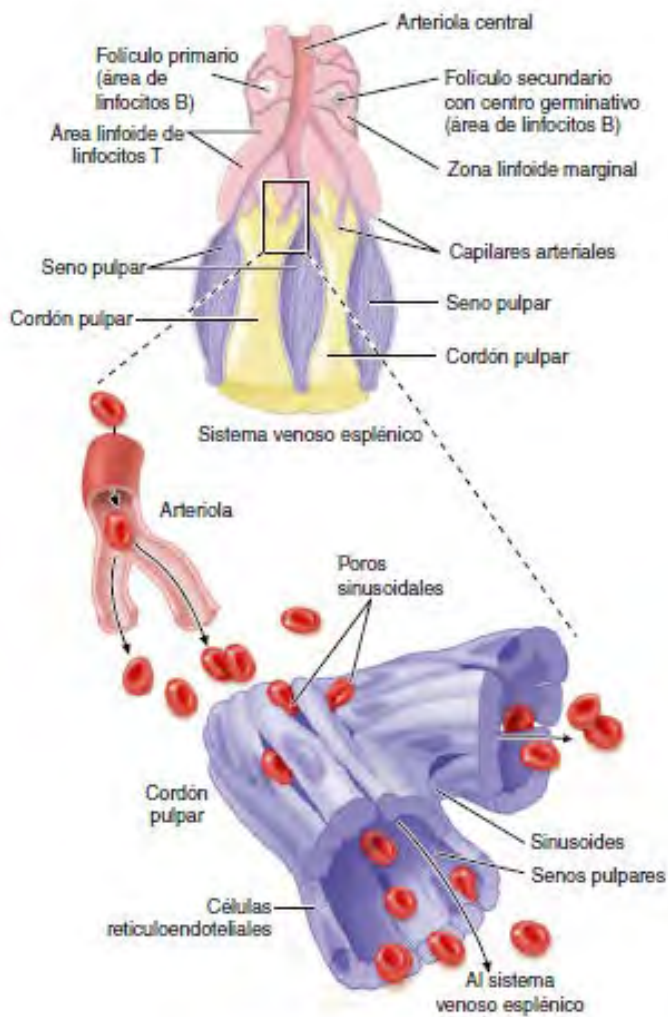


FIGURA 79-1. Esquema de la estructura del bazo. El bazo contiene innumerables unidades de pulpa roja y blanca, que rodean a ramas finas de la arteria esplénica, llamadas *arteriolas centrales*. La pulpa blanca tiene naturaleza linfóide y contiene folículos de linfocitos B, una zona marginal alrededor de los folículos, y zonas con abundantes linfocitos T alrededor de las arteriolas. Las zonas de pulpa roja incluyen senos y cordones pulpares. Los cordones son un "callejón sin salida". Para ser devueltos a la circulación, los eritrocitos deben penetrar por orificios muy pequeños en el recubrimiento sinusoidal. Los eritrocitos viejos, lesionados o rígidos no pueden penetrar en los senos mencionados. (La mitad inferior, se obtuvo con autorización de RS Hillman, KA Ault: *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)

El bazo está constituido por *pulpa roja* y *pulpa blanca*, que son los términos que utilizó Malpighi para denominar los senos esplénicos repletos de eritrocitos y los cordones de células reticuloendoteliales junto a los folículos linfoides de serie blanca que se disponen en el interior de la matriz de pulpa roja. El bazo está situado en la circulación porta. La razón de ello se desconoce, aunque puede guardar relación con el hecho de que la menor presión arterial permite un flujo más lento y disminuye la posibilidad de lesión de los eritrocitos normales. El flujo de sangre en el interior del bazo tiene una velocidad cercana a 150 mL/min por la arteria esplénica, que al final se ramifica en las arteriolas centrales. Parte de la sangre se dirige desde las arteriolas hasta los capilares y de ahí hasta las venas esplénicas y hacia el exterior del bazo, aunque la mayor parte de la sangre procedente de las arteriolas centrales se dirige hacia los senos y cordones revestidos por macrófagos. La sangre que se introduce en los senos vuelve a alcanzar la circulación a través de las vénulas esplénicas, aunque la sangre que entra en los cordones se somete a un proceso de selección. Con objeto de volver a la circulación, los eritrocitos que permanecen en los cordones deben introducirse a través de pequeñas hendiduras existentes en el revestimiento de los cordones para introducirse en los senos que conducen a las vénulas. Los eritrocitos envejecidos y lesionados tienen menos capacidad de deformación y quedan retenidos en los cordones, donde se destruyen y sus componentes se reciclan. Los cuerpos de inclusión eritrocíticos como los parásitos (**caps. 248 y 250e**), los residuos nucleares (cuer-

pos de Howell-Jolly, **fig. 77-6**) o la hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) se eliminan en el proceso de paso a través de las hendiduras, un proceso que se denomina *edema con fovea*. La eliminación de las células muertas y lesionadas, así como el de las células con inclusiones, parece producirse sin retraso importante, debido a que la velocidad de tránsito de la sangre en el bazo es sólo un poco menor que en otros órganos.

El bazo también es capaz de facilitar la adaptación del hospedador a su ambiente hostil. Tiene por lo menos tres funciones de adaptación: 1) eliminación de bacterias y partículas de la sangre, 2) generación de respuestas inmunitarias frente a ciertos patógenos invasores y 3) generación de componentes celulares de la sangre en circunstancias en las que la médula ósea es incapaz de atender las necesidades (es decir, hematopoyesis extramedular). Esta última función adaptativa es una recapitulación de la función formadora de sangre que tiene el bazo durante la gestación. En algunos animales, el bazo también participa en la adaptación vascular frente al estrés, debido a que puede almacenar eritrocitos (con frecuencia hemoconcentrados hasta hematocritos superiores al normal) en circunstancias normales y se contrae bajo la influencia de la estimulación adrenérgica β para proporcionar al animal una autotransfusión con incremento de la capacidad transportadora de oxígeno. No obstante, el bazo normal del ser humano no almacena ni secuestra eritrocitos y no se contrae por reacción a estímulos simpáticos. El bazo normal del ser humano contiene cerca del 33% de las plaquetas corporales totales, así como un número importante de neutrófilos marginados. Estas células secuestradas están disponibles cuando son necesarias para responder frente a una hemorragia o una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Esplenomegalia

VALORACIÓN CLÍNICA

Los *síntomas* más frecuentes en las enfermedades que afectan al bazo son el dolor y una sensación de pesadez en el LUQ. La esplenomegalia masiva puede producir una saciedad precoz. El dolor puede deberse a la tumefacción aguda del bazo con distensión de su cápsula, a infarto o a inflamación de la propia cápsula. Durante muchos años se pensó que el infarto esplénico no presentaba síntomas clínicos, lo que en ocasiones es verdad. Sin embargo, Soma Weiss, en su estudio clásico de 1942 sobre las autoobservaciones efectuadas por un estudiante de medicina de Harvard acerca de la evolución clínica de la endocarditis bacteriana subaguda, demostró que la oclusión tromboembólica del flujo sanguíneo esplénico se puede acompañar de dolor intenso en el LUQ y dolor precordial de tipo pleurítico. La oclusión vascular con dolor e infarto se observa con frecuencia en los niños con crisis por anemia drepanocítica. La rotura del bazo, debida a un traumatismo o a un proceso inflamatorio que rompe la cápsula, puede dar lugar a hemorragia intraperitoneal, choque y fallecimiento del paciente. En sí misma, la rotura puede ser indolora.

El bazo palpable representa el *signo físico* principal de las enfermedades que afectan al bazo y sugiere crecimiento de este órgano. El bazo normal pesa <250 g, disminuye de tamaño con la edad, normalmente está localizado por completo en la caja torácica, presenta un diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm en la ecografía y una longitud máxima de 12 cm, una anchura de 7 cm, o ambas, mediante gammagrafía, y en general no es palpable. No obstante, en un estudio efectuado al respecto, el bazo podía palparse en 3% de un grupo de 2200 estudiantes universitarios varones sanos y asintomáticos. El seguimiento al cabo de tres años reveló que 30% de estos estudiantes todavía presentaba un bazo palpable sin ningún aumento de la prevalencia de la enfermedad. A los 10 años de seguimiento no se observó una mayor incidencia de tumores malignos linfoides. Además, en algunos países tropicales (p. ej., Nueva Guinea) la incidencia de esplenomegalia puede llegar a 60%. Por tanto, la presencia de un bazo palpable no siempre indica la existencia de una enfermedad. Incluso en los casos en los que existe la enfermedad, la esplenomegalia no siempre refleja el proceso primario, sino más bien una reacción frente al mismo. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, sólo las dos terceras partes de los bazos palpables muestran infiltración por el tumor.

Para la exploración física del bazo se aplican sobre todo las técnicas de palpación y percusión. La inspección puede revelar una ocupación del LUQ que desciende con la inspiración, un dato que se vincula con agrandamiento masivo del bazo. La auscultación puede revelar un zumbido de origen venoso o un roce.

La *palpación* se puede llevar a cabo con las dos manos, mediante peloteo o bien por palpación desde arriba (maniobra de Middleton). En la palpación bimanual, que es por lo menos tan fiable como las otras técnicas, el paciente permanece en decúbito dorsal con las rodillas flexionadas. El médico que realiza la exploración coloca su mano izquierda sobre la parte inferior de la caja torácica y empuja hacia el reborde costal para que las puntas de los dedos de la mano derecha perciban la punta del bazo cuando éste descende mientras el paciente realiza una inspiración lenta, suave y profunda. La palpación se inicia colocando la mano derecha en el cuadrante inferior izquierdo y moviéndola de manera gradual hacia el borde costal izquierdo, lo que permite identificar el borde inferior de un bazo con agrandamiento masivo. Si se palpa la punta del bazo, se registra la distancia en centímetros por debajo del borde costal izquierdo en algún punto arbitrario, es decir, 10 a 15 cm, desde el punto medio del ombligo o desde la unión esternoxifoidea. Esta maniobra permite comparar los datos de la exploración inicial con los obtenidos en exploraciones posteriores con objeto de valorar los cambios en el tamaño del bazo con el transcurso del tiempo. La palpación bimanual con el paciente en decúbito lateral derecho no añade nada a la exploración efectuada en decúbito dorsal.

La *percusión* para comprobar la matidez esplénica se realiza mediante alguna de las técnicas descritas por Nixon, Castell o Barkun:

1. *Método de Nixon*: el paciente se coloca sobre el lado derecho, de manera que el bazo queda por encima del colon y el estómago. La percusión se inicia en el nivel más bajo de resonancia pulmonar a lo largo de la línea axilar posterior y se dirige en sentido diagonal a lo largo de una línea perpendicular hacia la parte inferior y medioanterior del borde costal. El borde superior de la zona de matidez está situado normalmente 6 a 8 cm por encima del borde costal. Una matidez superior a 8 cm en un adulto puede indicar esplenomegalia.
2. *Método de Castell*: con el paciente en decúbito dorsal, la percusión en el espacio intercostal inferior en la línea axilar anterior (octavo o noveno) produce un ruido resonante cuando el bazo tiene un tamaño normal. Esto es así durante la espiración o la inspiración completa. Una percusión mate en la inspiración completa sugiere esplenomegalia.
3. *Percusión del espacio semilunar de Traube*: los bordes del espacio de Traube son la sexta costilla en la parte superior, la línea mesoaxilar izquierda en la parte lateral y el borde costal izquierdo en la parte inferior. El paciente permanece en decúbito dorsal con el brazo izquierdo en abducción ligera. Durante la respiración normal se efectúa la percusión de este espacio desde el borde medial al lateral y se obtiene un sonido con resonancia normal. La percusión mate sugiere esplenomegalia.

Los estudios que han comparado los métodos de percusión y palpación con las mediciones estándar efectuadas mediante ecografía o gammagrafía han demostrado una sensibilidad de 56 a 71% para la palpación y de 59 a 82% para la percusión. La capacidad de reproducción de los resultados entre las distintas personas que realizan estas maniobras es mejor para la palpación que para la percusión. Ambas técnicas son menos fiables en los pacientes obesos y en las personas que acaban de comer. Por tanto, las técnicas de exploración física de palpación y percusión son, en el mejor de los casos, imprecisas. Se ha sugerido que el médico debe realizar en primer lugar la percusión y, en caso de que sea positiva, seguir con la palpación; cuando el bazo se palpa, entonces se puede señalar razonablemente que existe esplenomegalia. Sin embargo, no todas las tumoraciones situadas en el LUQ corresponden a esplenomegalia; los tumores gástricos y de colon, así como los tumores o quistes pancreáticos o renales, pueden simular una esplenomegalia.

De ser necesario, la presencia de esplenomegalia puede comprobarse con mayor precisión mediante gammagrafía hepatoesplénica, CT, MRI o ecografía. Esta última técnica es en la actualidad el procedimiento más apropiado para la valoración sistemática del tamaño esplénico (normal = diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm), debido a que muestra una alta sensibilidad y especificidad, y es segura, sin invasión corporal, rápida, fácil y menos costosa. La gammagrafía es exacta, sensible y fiable, pero tiene un costo económico alto, requiere bastante tiempo para generar los datos y no permite la utilización de equipos móviles. No obstante, presenta la ventaja de demostrar la presencia de tejido esplénico accesorio. La CT y la MRI proporcionan una valoración exacta del tamaño del bazo, pero el equipo necesario no es móvil

y el procedimiento es caro. La MRI no parece tener ventajas sobre la CT. Las modificaciones de la estructura esplénica como las tumoraciones, infartos, infiltrados no homogéneos y quistes se pueden valorar más fácilmente con CT, MRI o ecografía. Ninguna de estas técnicas presenta una fiabilidad alta para la detección de los infiltrados irregulares (p. ej., la enfermedad de Hodgkin).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchas de las enfermedades que se acompañan de esplenomegalia se enumeran en el [cuadro 79-2](#). Se agrupan por el supuesto mecanismo básico causal del agrandamiento del órgano:

1. Hiperplasia o hipertrofia relacionadas con una función esplénica concreta como la hiperplasia reticuloendotelial (hipertrofia por sobrecarga de trabajo) en enfermedades como la esferocitosis hereditaria o los síndromes talasémicos, que necesitan la eliminación de un gran número de eritrocitos defectuosos; o como la hiperplasia inmunitaria por reacción a una infección sistémica (mononucleosis infecciosa, endocarditis bacteriana subaguda) o a enfermedades inmunitarias (trombocitopenia inmunitaria, SLE, síndrome de Felty).
2. Congestión pasiva por disminución del flujo sanguíneo procedente del bazo en trastornos que ocasionan hipertensión porta (cirrosis, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardiaca congestiva).
3. Enfermedades infiltrantes del bazo (linfomas, cáncer metastásico, amiloidosis, enfermedad de Gaucher, trastornos mieloproliferativos con hematopoyesis extramedular).

Las posibilidades del diagnóstico diferencial son mucho menores cuando el bazo presenta un "agrandamiento masivo", es decir, puede palparse más de 8 cm por debajo del borde costal izquierdo o tiene un peso ≥ 1000 g ([cuadro 79-3](#)). La mayoría de estos pacientes presentan linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tricolecemia, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide o policitemia verdadera.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las principales anomalías en los estudios de laboratorio que acompañan a la esplenomegalia están determinadas por la enfermedad sistémica subyacente. El recuento eritrocítico puede resultar normal, estar disminuido (síndromes talasémicos mayores, SLE, cirrosis con hipertensión porta) o bien estar aumentado (policitemia verdadera). El recuento de granulocitos puede resultar normal, estar disminuido (síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, leucemias) o estar aumentado (infecciones o enfermedad inflamatoria, trastornos mieloproliferativos). De la misma forma, el recuento plaquetario puede resultar normal, estar disminuido cuando existe un mayor secuestro o destrucción de plaquetas en un bazo agrandado (esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, trombocitopenia inmunitaria), o estar aumentado como en los trastornos mieloproliferativos (p. ej., en la policitemia verdadera).

La CBC puede revelar citopenias de uno o más tipos de eritrocitos, lo que sugiere *hiperesplenismo*. Este trastorno se caracteriza por esplenomegalia, citopenia(s), médula ósea normal o hiperplásica y respuesta a la esplenectomía. Esta última característica es menos precisa, debido a que la reversión de las citopenias, en particular la granulocitopenia, a veces no se mantiene después de la esplenectomía. Las citopenias se deben a una mayor destrucción de los elementos celulares secundaria a la reducción del flujo sanguíneo por los cordones tumefactos y congestionados (esplenomegalia congestiva), o a mecanismos de tipo inmunitario. En el hiperesplenismo, los diferentes tipos celulares suelen presentar una morfología normal en el frotis de sangre periférica, aunque los eritrocitos pueden ser esferocíticos debido a la pérdida de área superficial durante su tránsito más prolongado por el bazo agrandado. El incremento de la producción medular de eritrocitos debe reflejarse en forma de un mayor índice de producción de reticulocitos, aunque este valor puede ser menor del esperado debido al aumento del secuestro de reticulocitos en el bazo.

La necesidad de otras pruebas de laboratorio viene determinada por el diagnóstico diferencial de la enfermedad subyacente, de la que la esplenomegalia es sólo una manifestación.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía se realiza en casos excepcionales con un objetivo diagnóstico, sobre todo en ausencia de enfermedad clínica o de otras pruebas diagnósticas que sugieran una enfermedad subyacente. Con mayor fre-

CUADRO 79-2 Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia, agrupadas por su mecanismo patógeno

Esplenomegalia por aumento de las exigencias impuestas a la función esplénica	
Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para la eliminación de eritrocitos defectuosos)	Leishmaniosis
Esferocitosis	Tripanosomiosis
Anemia de células drepanocíticas inicial	Ehrlichiosis
Ovalocitosis	Trastornos de la inmunorregulación
Talasemia mayor	Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Hemoglobinopatías	Lupus eritematoso sistémico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
Anemia perniciosa	Enfermedad del suero
Hiperplasia de origen inmunitario	Anemias hemolíticas inmunitarias
Respuesta a infecciones (por virus, bacterias, hongos o parásitos)	Trombocitopenias inmunitarias
Mononucleosis infecciosa	Neutropenias inmunitarias
Sida	Reacciones farmacológicas
Hepatitis viral	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Infección por citomegalovirus	Sarcoidosis
Endocarditis bacteriana subaguda	Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
Septicemia bacteriana	Administración de interleucina 2
Sífilis congénita	Hematopoyesis extramedular
Absceso esplénico	Mielofibrosis
Tuberculosis	Daño de médula ósea por toxinas, radiación, estroncio
Histoplasmosis	Infiltración de médula ósea por tumores, leucemias, enfermedad de Gaucher
Paludismo	
Esplenomegalia por anomalías en la circulación esplénica o porta	
Cirrosis	Aneurisma de la arteria esplénica
Obstrucción de vena hepática	Esquistosomosis hepática
Obstrucción de vena porta en su segmento intrahepático o extrahepático	Insuficiencia cardíaca congestiva
Transformación cavernosa de la vena porta	Equinococosis hepática
Obstrucción de la vena esplénica	Hipertensión porta (cualquier causa, incluidas las anteriores): "enfermedad de Banti"
Infiltración del bazo	
Depósitos intracelulares o extracelulares	Enfermedad de Hodgkin
Amiloidosis	Síndromes mieloproliferativos (como la policitemia verdadera, trombocitosis esencial)
Enfermedad de Gaucher	Angiosarcomas
Enfermedad de Niemann-Pick	Metástasis tumorales (el más común es el melanoma)
Enfermedad de Tangier	Granuloma eosinofílico
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridososis	Histiocitosis X
Hiperlipidemias	Hamartomas
Infiltraciones celulares benignas y malignas	Hamartomas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mielóide, monocítica)	Hemangioma, fibromas, linfangiomas
Linfomas	Quistes esplénicos
Causa desconocida	
Esplenomegalia idiopática	Anemia ferropénica
Beriliosis	

cuencia se realiza para la estadificación del trastorno en pacientes con enfermedad de Hodgkin, para el control sintomático en individuos con esplenomegalia masiva, para el control de la enfermedad en pacientes con rotura esplénica traumática, o para la corrección de las citopenias en los enfermos con hiperesplenismo o destrucción inmunitaria de uno o más elementos celulares sanguíneos. La esplenectomía es necesaria para la estadificación sistemática de los pacientes con enfermedad de Hodgkin sólo en aquellos casos con estadio clínico I o II en los que se contempla la radioterapia como tratamiento. La estadificación del bazo sin un método corporal invasivo en la enfermedad de Hodgkin no constituye una base confiable para tomar decisiones terapéuticas debido a que la tercera parte de los bazos con tamaño normal estará afectada por la enfermedad de Hodgkin y la tercera parte de los bazos agrandados no estará afectada. El uso generalizado del tratamiento sistémico para probar todos los estadios de la enfermedad de Hodgkin ha vuelto innecesaria la laparotomía

con esplenectomía para estadificar la enfermedad. Aunque la esplenectomía en los pacientes con leucemia mielóide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) no influye en la evolución de la enfermedad, la extirpación del bazo muy agrandado hace que el paciente se sienta notoriamente más cómodo y simplifica su tratamiento al reducir en grado importante la necesidad de transfusiones. Los avances en el tratamiento de la CML han reducido la necesidad de realizar una esplenectomía para controlar los síntomas. La esplenectomía es un tratamiento secundario o terciario eficaz para dos leucemias crónicas de células B, la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica, y para el linfoma de células del manto o zona marginal, que es muy infrecuente. En estas enfermedades, la esplenectomía induce una regresión tumoral relevante en la médula ósea y en otras zonas afectadas. Se han observado regresiones similares de la enfermedad sistémica tras la irradiación esplénica en algunos tipos de enfermedad linfoproliferativa, ante todo en la leucemia linfocítica crónica y en la leucemia prolinfocítica. Éste se ha denominado *efecto absopal*. Tales respuestas tumorales sistémicas al tratamiento local dirigido al bazo sugieren que puede existir algún factor hormonal o de crecimiento producido por el bazo que influye en la proliferación de las células tumorales, aunque esta hipótesis no se ha demostrado. Una indicación frecuente para la esplenectomía es la rotura esplénica traumática o yatrógena. En algunos pacientes con rotura esplénica, la diseminación peritoneal de los fragmentos de tejido esplénico puede dar lugar a *esplenosis*, que consiste en la presencia de múltiples restos de tejido esplénico que no están conectados con la circulación porta. Este tejido esplénico ectópico puede producir dolor u obstrucción gastrointestinal,

CUADRO 79-3 Enfermedades relacionadas con esplenomegalia masiva^a

Leucemia mielóide crónica	Enfermedad de Gaucher
Linfomas	Leucemia linfocítica crónica
Leucemia de células pilosas	Sarcoidosis
Mielofibrosis con metaplasia mielóide	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Policitemia vera	Hemangiomas esplénica difusa

^a El bazo se extiende >8 cm por encima del margen costal izquierdo, o pesa 1 000 g, o ambas situaciones.

de la misma manera que ocurre en la endometriosis. Existe un gran número de causas hematológicas, inmunitarias y congestivas de esplenomegalia que pueden dar lugar a la destrucción de una o más líneas celulares sanguíneas. En la mayor parte de estos casos, la esplenectomía permite corregir las citopenias, en particular la anemia y la trombocitopenia. En una gran serie de pacientes atendidos en dos centros de nivel terciario, la esplenectomía se hizo con fines diagnósticos en 10% de los pacientes, terapéuticos en 44%, para estadificación de la enfermedad de Hodgkin en 20% y asociada a otro procedimiento, en 26% de los enfermos. Quizá la única contraindicación para extirpar el bazo sea la presencia de insuficiencia de médula ósea, y en tal situación el bazo agrandado sería la única fuente de tejido hematopoyético.

La ausencia del bazo produce efectos mínimos a largo plazo sobre el perfil hematológico. En el periodo inmediato posterior a la esplenectomía puede haber una cierta leucocitosis (hasta 25 000/ μ L) y trombocitosis (hasta 1×10^6 / μ L), pero al cabo de dos o tres semanas se suelen normalizar los recuentos hematológicos y la supervivencia de cada línea celular. Las manifestaciones crónicas de la esplenectomía son una variación importante del tamaño y la forma de los eritrocitos (anisocitosis, poiquilocitosis) y la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (restos nucleares), cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada), degeneración granular basófila y algún eritrocito nucleado ocasional en sangre periférica. Cuando estas alteraciones eritrocíticas se producen en un paciente que no ha sufrido esplenectomía, se debe sospechar infiltración esplénica por un tumor que interfiere con su función normal de selección y eliminación de elementos celulares.

La consecuencia más grave de la esplenectomía es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular por microorganismos con cápsula como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y algunos microorganismos entéricos gramnegativos. Los pacientes menores de 20 años de edad son en particular susceptibles a la septicemia masiva por *S. pneumoniae*, y el riesgo global de septicemia en los pacientes intervenidos de esplenectomía se estima en 7% en 10 años. La tasa de mortalidad en los pacientes sometidos a esplenectomía y con septicemia neumocócica oscila entre 50 y 80%. Alrededor del 25% de estos pacientes presentará una infección grave en algún momento de su vida. Esta frecuencia es mayor durante los tres primeros años tras el procedimiento. Cerca del 15% de las infecciones son polimicrobianas, y las localizaciones más frecuentes son el pulmón, la piel y la sangre. No parece existir un incremento del riesgo de infecciones virales en los pacientes que no tienen bazo. La susceptibilidad a las infecciones bacterianas se debe a la imposibilidad de eliminar las bacterias opsonizadas del torrente sanguíneo y a un defecto en la elaboración de anticuerpos frente a los antígenos independientes de los linfocitos T, como los componentes polisacáridos de las cápsulas bacterianas. La vacuna neumocócica se debe administrar a todos los pacientes dos semanas antes de la esplenectomía programada. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda que incluso los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir la vacuna neumocócica, con repetición de la misma a los cinco años. En este contexto, la vacuna no ha demostrado ser por completo eficaz, y la recomendación descarta la posibilidad de que la administración de la vacuna pueda disminuir en realidad la concentración de anticuerpos neumocócicos específicos. Se cuenta ahora con una vacuna más eficaz de conjugado neumocócico, y en la respuesta inmunitaria intervienen los linfocitos T (heptavalente). La vacuna contra *Neisseria meningitidis* debe aplicarse a personas que se someterán a la extirpación del bazo como método planeado. No se han publicado los datos de eficacia de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños de mayor edad o adultos, pero puede administrarse a sujetos sin bazo.

Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir instrucciones para considerar que cualquier cuadro de fiebre de origen desconocido debe tratarse como una urgencia médica. La atención médica rápida con valoración y tratamiento de la posible bacteriemia puede salvar la vida del paciente. La quimioprofilaxia sistemática con penicilina oral puede dar lugar al desarrollo de cepas resistentes y no se recomienda.

Además del mayor incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, los pacientes sin bazo también son más susceptibles a la enfermedad parasitaria babesiosis. El paciente sometido a esplenectomía debe evitar las regiones en que *Babesia* es endémica (p. ej., Cape Cod, MA).

La extirpación quirúrgica del bazo es una causa obvia de hipoesplenismo. Los pacientes con anemia drepanocítica suelen sufrir una autoesplenectomía, debido a la destrucción del bazo por los múltiples infartos que acompañan a las crisis drepanocíticas durante la infancia. De hecho, la presencia de un bazo palpable en un paciente con anemia drepanocítica después de los cinco años de edad sugiere una hemoglobinopatía coexis-

tente, por ejemplo, talasemia o hemoglobina C. Además, los pacientes que reciben irradiación esplénica debido a algún proceso neoplásico o autoinmunitario también presentan hipoesplenismo funcional. El término *hipoesplenismo* se prefiere al de *asplenia*, debido a que esta última es una anomalía congénita infrecuente, específica y letal, en la que no se desarrolla la parte izquierda de la cavidad celómica (que engloba el esbozo esplénico). Los lactantes con asplenia carecen de bazo, aunque éste es su problema menor. El lado derecho del embrión en desarrollo está duplicado en el lado izquierdo, de modo que existe hígado donde debería estar el bazo, existen dos pulmones derechos y el corazón presenta dos aurículas derechas y dos ventrículos derechos.

80

Trastornos de los granulocitos y monocitos

Steven M. Holland, John I. Gallin

El grupo de los leucocitos, el principal componente celular de las respuestas inflamatoria e inmunitaria, está formado por los neutrófilos, los linfocitos T y B, los citolíticos naturales (NK, *natural killer*), los monocitos, los eosinófilos y los basófilos. Estas células tienen funciones específicas asignadas, como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B o la destrucción de bacterias por parte de los neutrófilos, aunque en ninguna de las enfermedades infecciosas se ha definido a ciencia cierta la función que tenga cada tipo celular. Por tanto, aunque es clásico considerar que los neutrófilos son células esenciales en la defensa del hospedador frente a las bacterias, tales células también pueden tener una participación importante en las infecciones virales.

La sangre transporta leucocitos a diversos tejidos, procedentes de la médula ósea donde son generados; el recuento normal en la sangre es de $4.3 \times 10.8 \times 10^9$ /L, y de ese total los neutrófilos representan 45 a 74%, las células en banda 0 a 4%, los linfocitos 16 a 45%, los monocitos 4 a 10%, los eosinófilos 0 a 7% y los basófilos 0 a 2%. La variación entre personas y grupos étnicos puede ser importante y en algunas etnias de estadounidenses de raza negra el recuento de leucocitos es menor. Los diversos leucocitos proceden de una célula madre común de la médula ósea. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea están implicadas en la producción de leucocitos. La maduración de los leucocitos en la médula está bajo el control regulador de diferentes factores denominados factores estimulantes de colonias (CSE, *colony-stimulating factors*) e interleucinas (IL). Como la alteración del número y tipo de leucocitos a menudo se relaciona con procesos patológicos, el recuento leucocítico y el recuento diferencial aportan información valiosa. En el presente capítulo se consideran los aspectos relativos a los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos. **Los linfocitos y los basófilos se exponen en los capítulos 372e y 376, respectivamente.**

NEUTRÓFILOS

MADURACIÓN

Los eventos más importantes en la actividad de los neutrófilos aparecen resumidos en la **figura 80-1**. En los seres humanos normales, los neutrófilos sólo se producen en la médula ósea. El número mínimo de células madre necesario para mantener la hematopoyesis es de 400 a 500 en cualquier momento. Los monocitos de la sangre humana, los macrófagos hísticos y las células estromáticas producen factores estimuladores de colonias, que son sustancias hormonales necesarias para el crecimiento de los monocitos y los neutrófilos en la médula ósea. El sistema hematopoyético no sólo produce la cantidad necesaria de neutrófilos (cerca de 1.3×10^{11} células al día en una persona de 80 kg de peso) para llevar a cabo las funciones fisiológicas, sino que también incluye una importante reserva celular almacenada en la médula y que puede ser movilizada por reacción a la inflamación o la infección. El aumento del número de neutrófilos de la sangre se denomina *neutrofilia*, y la presencia de elementos celulares inmaduros se denomina *desplazamiento a la izquierda*. La disminución del número de neutrófilos de la sangre es la *neutropenia*.

Los neutrófilos y los monocitos proceden de células madre pluripotentes bajo la influencia de las citocinas y de los factores estimulantes de colo-

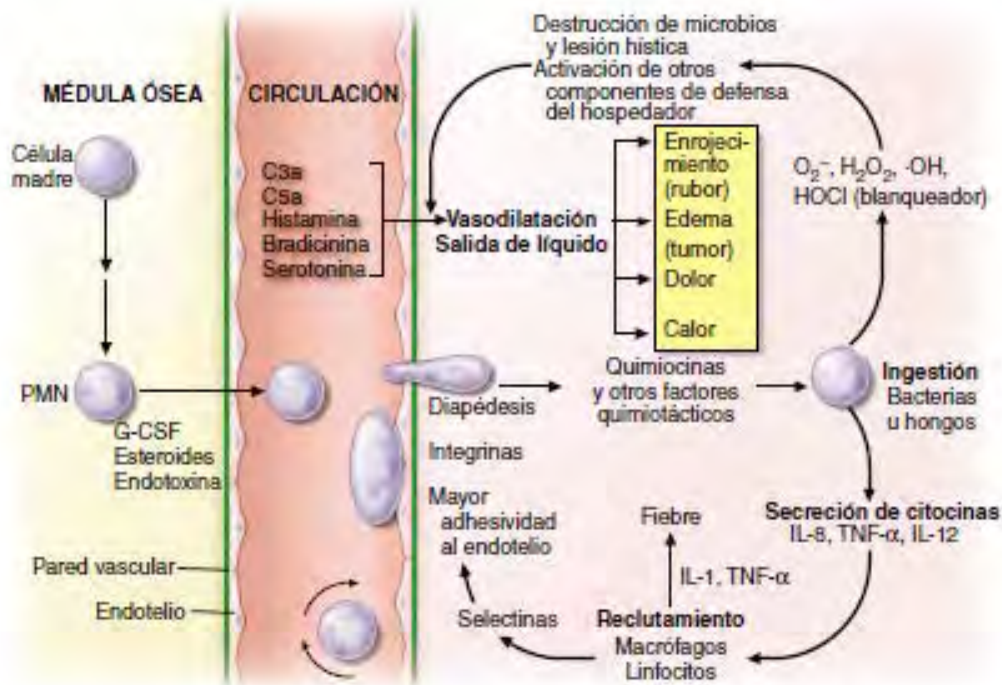


FIGURA 80-1. Esquema de fenómenos que intervienen en la producción y reclutamiento de neutrófilos y la inflamación. Se indican los cuatro signos cardinales de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor) y también las interacciones de los neutrófilos con otras células y las citocinas. PMN, polimorfonucleares; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL, interleucina; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa.

Célula	Etapa	Marcadores de superficie*	Características
	MIELOBLASTO	CD33, CD13, CD15	Nucleólos notables
	PROMIELOCITO	CD33, CD13, CD15	Célula grande Aparecen gránulos primarios
	MIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Aparecen gránulos secundarios
	METAMIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Núcleo en forma de "haba"
	FORMA EN BANDA	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Núcleo condensado en banda
	NEUTRÓFILO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Núcleo multinodulado condensado

*CD = determinante de grupo; ● Nucleólo; ● Gránulo primario; ● Gránulo secundario

FIGURA 80-2. Esquema de las fases del desarrollo de neutrófilos. En este fenómeno tienen máxima importancia el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) y el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Se incluyen las características celulares identificadoras y los marcadores específicos de superficie celular para cada etapa de maduración. CD, determinante de grupo (*cluster determinant*).

nias (fig. 80-2). La fase proliferativa del metamielocito dura alrededor de una semana, mientras que la fase de maduración del metamielocito a neutrófilo maduro toma otra semana. El mieloblasto es la primera célula precursora reconocible y evoluciona hacia el *promielocito*. El promielocito evoluciona cuando se forman los gránulos lisosómicos clásicos denominados *gránulos azurófilos* o *primarios*. Los gránulos primarios contienen hidrolasas, elastasa, mieloperoxidasa, catepsina G, proteínas catiónicas y proteína bactericida/de incremento de la permeabilidad, que es importante para la destrucción de las bacterias gramnegativas. Los gránulos azurófilos también contienen *defensinas*, una familia de polipéptidos ricos en cisteína que ejercen una importante actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y ciertos virus con cubierta. El promielocito se divide para producir al *mielocito*, una célula que causa la síntesis de los *gránulos específicos* o *secundarios* que contienen elementos exclusivos (específicos), como lactoferrina, proteínas de fijación de la vitamina B₁₂, componentes de membrana de la oxidasa de la forma reducida de fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH, *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*) necesarios para la producción de peróxido de hidrógeno, histaminasa y receptores de ciertos factores quimiotácticos y de factores que facilitan la adhesión (CR3), así como receptores para el componente de la membrana basal denominado laminina. Los gránulos secundarios no contienen hidrolasas ácidas y, por tanto, no son lisosomas clásicos. La formación del contenido de los gránulos secundarios durante la mielopoiesis está controlada por la proteína ε de unión a CCAAT o intensificadora. El contenido de estos gránulos se libera con facilidad hacia el espacio extracelular y su movilización es importante para regular la reacción inflamatoria. Durante las fases finales de la maduración no se produce división celular y la célula pasa por el estadio de metamielocito hasta alcanzar más adelante la fase de neutrófilo en banda con núcleo en forma de salchicha (fig. 80-3). Conforme madura la célula en banda, el núcleo adopta una configuración lobulada. En condiciones normales, el núcleo del neutrófilo contiene hasta cuatro segmentos (fig. 80-4). La segmentación excesiva (más de cinco lóbulos del núcleo) pudiera ser una manifestación de la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B₁₂, o del síndrome de neutropenia congénita, que incluye verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis (WHIM, *warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis*), que se describe más adelante en este capítulo. La anomalía de Pelger-Hüet (fig. 80-5), un rasgo poco frecuente dominante benigno, de tipo hereditario, hace que surjan neutrófilos con núcleos característicos bilobulados que hay que diferenciar de las formas en banda. Dicha forma de núcleos, pero de tipo adquirido, la llamada pseudoanomalía de Pelger-Hüet, aparece en infecciones agudas o en síndromes mielodisplásicos. La participación fisiológica del núcleo multilobulado de los neutrófilos se desconoce, aunque permite una mayor deformación de estas células durante su migración hacia los tejidos en los que existe inflamación.

En el contexto de una infección bacteriana aguda grave, en ocasiones se observan gránulos citoplásmicos prominentes en los neutrófilos que se denominan *granulaciones tóxicas*. Estas últimas parecen representar gránulos azurófilos inmaduros o anómalos. Las inclusiones citoplásmicas denominadas *cuerpos de Döhle* (fig. 80-3) se pueden observar durante la

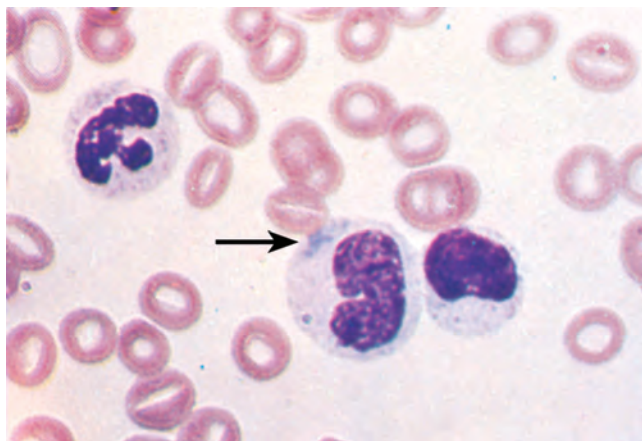


FIGURA 80-3. Neutrófilo en banda con cuerpo de Döhle. La forma en banda es el neutrófilo con un núcleo en forma de "salchicha" en el centro del campo. Los cuerpos de Döhle son zonas circunscritas no granulares que captan el color azul, en la periferia del citoplasma de neutrófilo, al surgir infecciones y en otros estados tóxicos. Constituyen agregados de retículo endoplásmico rugoso.

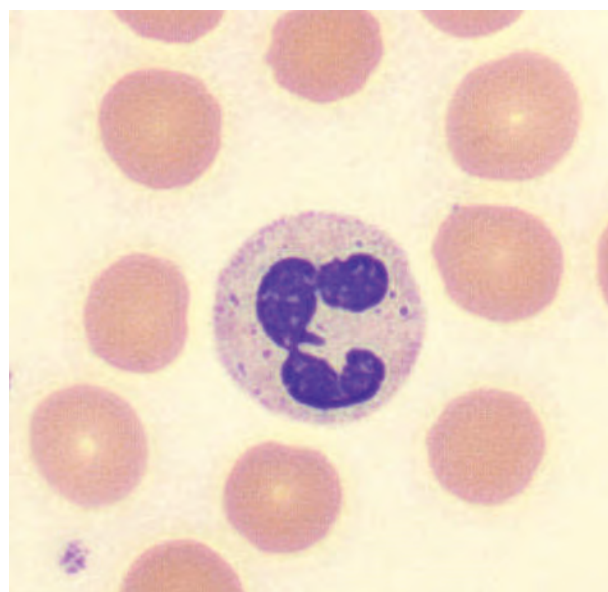


FIGURA 80-4. Granulocito normal. Esta célula tiene un núcleo segmentado con cromatina pesada y en cúmulos; en todo el citoplasma están dispersos finos gránulos neutrófilos.

infección y representan fragmentos de retículo endoplásmico rico en ribosomas. A menudo, durante la infección bacteriana aguda se observan grandes vacuolas en los neutrófilos que probablemente representan fragmentos de membrana interiorizados.

Los neutrófilos constituyen una población celular con función heterogénea. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen sólo un subgrupo de neutrófilos maduros. Se desconoce el significado de la heterogeneidad de los neutrófilos.

En la *figura 80-6* se presenta la morfología de eosinófilos y basófilos.

LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA Y COMPARTIMIENTOS CIRCULANTES

Diversas señales específicas, entre ellas la IL-1, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), los factores estimulantes de colonias y las quimiocinas, movilizan los leucocitos desde la médula ósea y los sitúan en la sangre en un estado no estimulado. En condiciones normales, cerca del 90% de las reservas de neutrófilos permanece en la médula ósea, 2 o 3% en la circulación y el resto en los tejidos (fig. 80-7).

Las reservas circulantes aparecen en dos compartimientos dinámicos: el de circulación libre y el de marginación. La reserva de circulación libre incluye cerca del 50% de los neutrófilos en situación basal, y está constituida por las células que permanecen en la sangre y que no están en contacto con el endotelio. Los leucocitos marginados son aquellos que permanecen en contacto físico cercano con el endotelio (fig. 80-8).

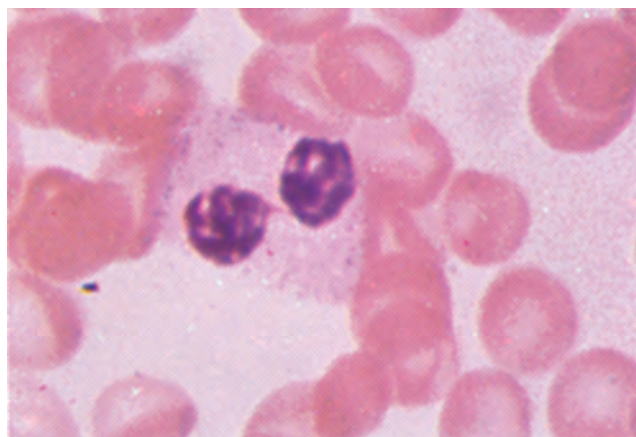


FIGURA 80-5. Anomalía de Pelger-Hüet. En este trastorno benigno casi todos los granulocitos son bilobulados. El núcleo a menudo tiene una configuración en anteojos o "quevedos".

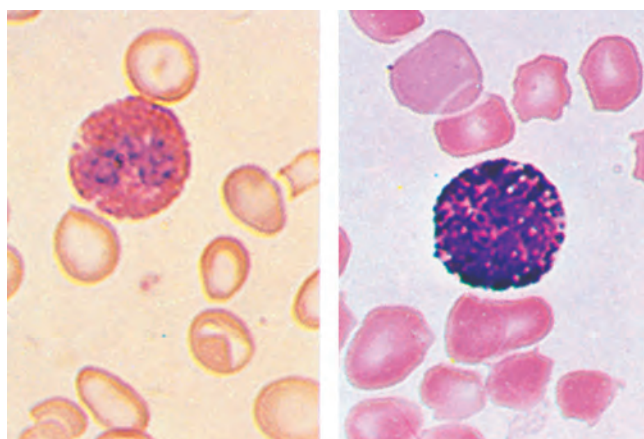


FIGURA 80-6. Eosinófilo y basófilo normales. El primero contiene grandes gránulos de color naranja vivo y por lo común un núcleo bilobulado. El segundo tiene grandes gránulos negruzcos-violáceos que llenan la célula y disimulan el núcleo.

En la circulación pulmonar, en la que existe un abundante lecho capilar (alrededor de 1 000 capilares por alvéolo), se produce la marginación porque los capilares presentan un diámetro aproximadamente igual al de un neutrófilo maduro. Por tanto, son necesarias la fluidez y la capacidad de deformación de los neutrófilos para su tránsito a través del lecho pulmonar. El aumento de la rigidez de los neutrófilos y la disminución de su capacidad de deformación inducen un atrapamiento de estas células con marginación de las mismas en el lecho pulmonar. En cambio, en las vénulas poscapilares sistémicas la marginación está mediada por la interacción con moléculas específicas de la superficie celular llamadas *selectinas*. Las selectinas son glucoproteínas expresadas por los neutrófilos y las células endoteliales, entre otros tipos celulares, que determinan una interacción de escasa afinidad y dan origen al “rodamiento” resultante de los neutrófilos sobre la superficie endotelial. En los neutrófilos, la molécula selectina D (determinante de grupo [CD, *cluster determinant*] 62L) se une a proteínas glucosiladas de la superficie de las células endoteliales (p. ej., molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación [GlyCAM1, *glycosylation-dependent cell adhesion molecule*] y CD34). Las glucoproteínas en los neutrófilos, sobre todo la sialil-Lewis^x (SLe^x, CD15s), son objetivos para unirse a selectinas expresadas en las células endoteliales (selectina E [CD62E] y selectina-P [CD62P]) y otros leucocitos. En respuesta a los

estímulos quimiotácticos por tejidos lesionados (p. ej., productos del complemento C5a, leucotrieno B₄, IL-8) o productos bacterianos (p. ej., *N*-formilmetionil leucilfenilalanina [f-met-leu-phe], se incrementa la adhesividad de los neutrófilos a través de la movilización de proteínas de adhesión intracelular almacenadas en gránulos específicos en la superficie celular y estas células se unen al endotelio a través de *integrinas*. Las integrinas son glucoproteínas de los leucocitos que aparecen como complejos de una cadena β común CD18 con CD11a (LFA-1), CD11b (también denominado receptor Mac-1, CR3 o C3bi) y CD11c (llamado p150, 95 o CR4). Los complejos CD11a/CD18 y CD11b/CD18 median la fijación a receptores endoteliales específicos (moléculas de adhesión intercelular [*intercellular adhesion molecules*, ICAM] 1 y 2).

Una vez que las células son estimuladas, la selectina-L es liberada desde los neutrófilos, y la selectina-E aumenta en la sangre, tal vez porque quedó libre desde las células endoteliales; por la movilización de los receptores de quimiotaxinas y opsoninas; los fagocitos se orientan hacia el origen de la quimiotaxina en el espacio extracelular, de modo que intensifican su actividad móvil (quimioinesis) y su migración dirigida (quimiotaxis) a los tejidos. El proceso de migración hacia los tejidos se denomina *diapédesis* e implica el paso de los neutrófilos entre las células endoteliales poscapilares que abren sus uniones entre las células adyacentes para permitir el paso de los leucocitos. La diapédesis implica a la molécula de adhesión celular de plaquetas-endotelio (PECAM, *platelet-endothelial cell adhesion molecule*) 1 (CD31), que se expresa tanto en los leucocitos que están migrando, como en las células endoteliales. Las respuestas endoteliales (aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento de la vasodilatación y de la permeabilidad) están mediadas por anafilotoxinas (p. ej., C3a y C5a) y también por vasodilatadores como histamina, bradicinina, serotonina, óxido nítrico, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y prostaglandinas E e I. Las citocinas regulan algunos de estos procesos (p. ej., inducción del VEGF a través del TNF-α, inhibición de la prostaglandina E por el interferón [IFN] γ).

En el adulto sano, la mayor parte de los neutrófilos sale del organismo mediante migración a través de la mucosa del aparato digestivo. En condiciones normales, los neutrófilos pasan un tiempo relativamente corto en la circulación (vida media de 6 a 7 h). Los neutrófilos viejos se eliminan de la circulación por los macrófagos en el pulmón y el bazo. Una vez que alcanzan los tejidos, los neutrófilos liberan enzimas, como la colagenasa y la elastasa, que pueden ayudar a establecer cavidades de abscesos. Los neutrófilos fagocitan restos patogénicos que han sido opsonizados por elementos como la IgG y el producto del complemento C3b. La fibronectina y el tetrapéptido tuftsin facilitan la fagocitosis.

Con la fagocitosis, se establece un incremento explosivo del consumo de oxígeno con activación de la vía hexosa-monofosfato. Se produce el ensamblaje de la oxidasa de NADPH asociada a la membrana, constituida por componentes de membrana y citosólicos, lo que permite catalizar la reducción del oxígeno a anión superóxido, que a su vez se convierte en peróxido de hidrógeno y en otros productos tóxicos del oxígeno (p. ej., radicales hidroxilo). La combinación peróxido de hidrógeno + cloruro + mieloperoxidasa de los neutrófilos genera ácido hipocloroso (lejía), hipoclorito y cloro. Estos productos oxidan y halogenan los microorganismos y las células tumorales, y cuando están sin control pueden lesionar los tejidos del hospedador. Las proteínas fuertemente catiónicas, las defensinas y probablemente el óxido nítrico también participan en la destrucción de los microorganismos. La lactoferrina quela el hierro, un factor importante de crecimiento de microorganismos, en particular de hongos. Otras enzimas, como la lisozima y las proteasas ácidas, auxilian en la digestión de restos microbianos. Después de uno a cuatro días en los tejidos, mueren los neutrófilos. La apoptosis de neutrófilos también es regulada por citocinas, y la vida de tales células es prolongada por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y por IFN-γ. En ciertas condiciones, como en la inmunidad por hipersensibilidad de tipo retardado, se produce una acumulación de monocitos al cabo de 6 a 12 h del inicio de la inflamación. Los neutrófilos, los monocitos, los microorganismos en diferentes fases de digestión y las células de los tejidos locales alteradas constituyen el exudado inflamatorio o pus. La mieloperoxidasa le proporciona al pus su color verde característico y puede participar en la interrupción del proceso inflamatorio al inactivar los factores quimiotácticos e inmovilizar las células fagocíticas.

Los neutrófilos reaccionan frente a ciertas citocinas (interferón γ, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, IL-8) y producen citocinas y señales quimiotácticas (TNF-α, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos [MIP, *macrophage inflammatory protein*] 1) que regulan la reacción inflamatoria. En presencia de fibrinógeno, el f-met-leu-phe o el

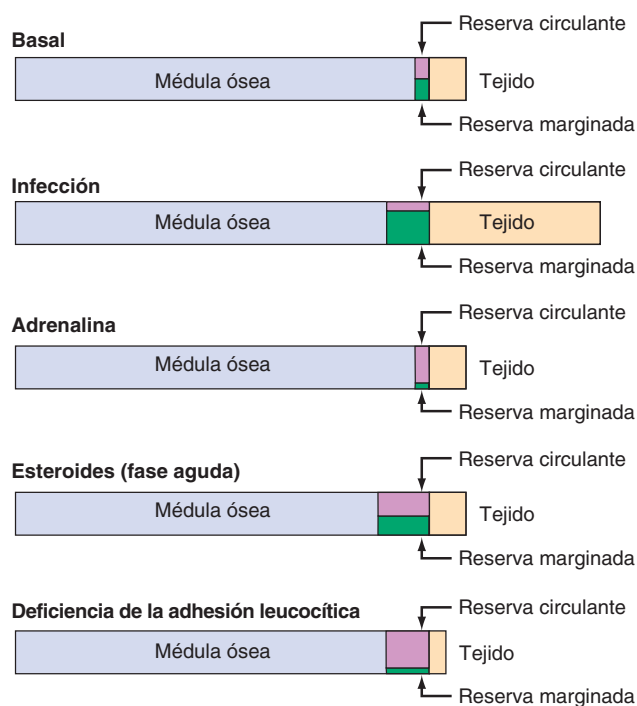


FIGURA 80-7. Esquema de la distribución y la cinética de neutrófilos en diferentes fondos comunes anatómicos y funcionales.

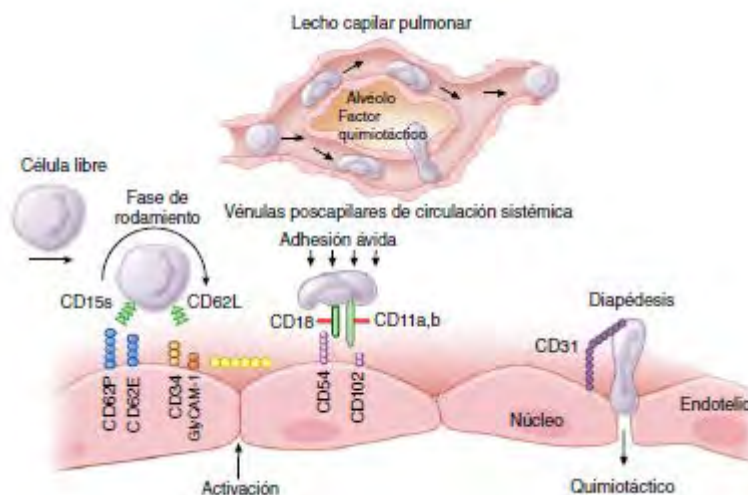


FIGURA 80-8. Los neutrófilos que viajan por los capilares pulmonares dependen de su plasticidad, es decir, de su capacidad de resistir deformaciones.

La rigidez de tales células (como la causada por C5a) intensifica el atrapamiento en los pulmones y la reacción a patógenos pulmonares, en una forma que no depende de los receptores de la superficie celular. Los factores quimiotácticos intraalveolares, como los generados por algunas bacterias (como *Streptococcus pneumoniae*), causan la diapédesis o paso de los neutrófilos de los capilares pulmonares al alveolo. La interacción de los neutrófilos con el endotelio de las vénulas poscapilares y sistémicas depende de moléculas de unión. El neutrófilo "rueda" en el endotelio y para ello utiliza selectina: CD15s (sialilo-Lewis^x) se liga a CD62E (selectina E) y CD62P (selectina P) en células endoteliales; CD62L (selectina L) en los neutrófilos se liga a CD34 y a otras moléculas (como GlyCAM-1) expresadas en el endotelio. Las quimiocinas u otros factores de activación estimulan la "adhesión avida" mediada por integrinas: CD11a/CD18 (LFA-1) y CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) se liga a CD54 (ICAM-1) y a CD102 (ICAM-2) en el endotelio. Se produce la diapédesis entre una y otra células endoteliales: CD31 (PECAM-1) expresada por el neutrófilo migrante interactúa con CD31 expresada a nivel de la unión intercelular en el endotelio. CD, determinante de grupo; GlyCAM, molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación; ICAM, moléculas de adhesión intercelular; PECAM, molécula de adhesión celular plaquetaria/endotelial.

leucotrieno B₄ induce la producción de IL-8 por parte de los neutrófilos, lo que provoca una amplificación autocrina de la inflamación. Las quimiocinas (citocinas quimiotácticas) son proteínas pequeñas producidas por muchos tipos celulares diferentes, entre ellos las células endoteliales, los fibroblastos, las células epiteliales, los neutrófilos y los monocitos, y son necesarias para el reclutamiento y la activación de neutrófilos y monocitos.

Las quimiocinas traducen sus señales a través de receptores heterotriméricos de proteína G que abarcan siete regiones de membrana y que representan el mismo tipo de receptor de superficie celular que media la respuesta frente a los factores quimiotácticos clásicos f-met-leu-phe y C5a. Según la estructura de la cisteína en la proximidad del N terminal se reconocen cuatro grupos principales de quimiocinas: C, CC, CXC y CXXC. La función principal de las quimiocinas CXC, como la IL-8, es la atracción de neutrófilos; las quimiocinas CC, como el MIP-1, inducen atracción de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos; la linfotactina de la quimiocina C atrae linfocitos T, y la quimiocina CXXC induce atracción de neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Estas moléculas y sus receptores no sólo regulan el tráfico y la activación de las células inflamatorias, sino que los receptores de quimiocinas actúan como correceptores en la infección por el VIH (cap. 226) y participan en otras infecciones virales como la encefalitis del Nilo occidental y en la aterogénesis.

ALTERACIONES DE LOS NEURÓFILOS

La presencia de un defecto en cualquier punto del ciclo vital de los neutrófilos puede alterar y afectar las defensas del hospedador. La reacción inflamatoria suele estar deprimida y el resultado clínico es la aparición de infecciones recurrentes y graves, producidas por bacterias y hongos. Las úlceras aftosas en las mucosas (úlceras grisáceas sin pus), la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocíticas. Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico pueden sufrir infecciones desde los primeros días de la vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias superiores e inferiores y el hueso. La septicemia y la meningitis se observan sólo en casos excepcionales. En algunos trastornos es variable la frecuencia de infección y los pacientes pueden evolucionar durante meses o incluso años sin que se presente una infección grave. El tratamiento activo de estas enfermedades ha permitido incrementar la esperanza de vida de los pacientes hasta después de los 30 años.

Neutropenia Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos son impresionantes. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de

manera importante cuando el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1000 células/μL. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos (formas en banda y neutrófilos maduros) es <500 células/μL, se altera el control de la flora microbiana endógena (p. ej., de la cavidad bucal y del intestino); cuando hay <200 células/μL, no se inicia el proceso inflamatorio. Las causas de la neutropenia son la disminución de la producción de neutrófilos, el incremento de la destrucción periférica de los mismos o la acumulación periférica excesiva de estas células. Siempre es indispensable estudiar la disminución del recuento de neutrófilos o un descenso importante del número de estas células por debajo del estado de equilibrio, además de aquellos casos en los que no se incrementa el recuento de neutrófilos frente a una infección o algún otro estímulo inflamatorio. Es más probable que la neutropenia aguda, como la secundaria a la quimioterapia antineoplásica, se asocie al incremento del riesgo de infección que la neutropenia de larga duración (meses o años), que cesa en respuesta a la infección o después de la administración bien controlada de endotoxinas (véase "Diagnóstico de laboratorio y tratamiento", más adelante en el presente capítulo).

En el cuadro 80-1 se muestran algunas causas de neutropenia hereditaria y adquirida. Las neutropenias más frecuentes son yatrógenas y se deben a la amplia utilización de tratamientos citotóxicos o inmunodepresores por neoplasias malignas o para el control de trastornos autoinmunitarios. Estos fármacos causan neutropenia porque inducen una disminución de la producción de células progenitoras (madre) de crecimiento rápido en la médula ósea. Algunos antibióticos como el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol, la flucitosina, la vidarabina y el antirretroviral zidovudina pueden causar neutropenia al inhibir la proliferación de precursores mieloides. La azatioprina y la 6-mercaptopurina se metabolizan por acción de la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT), en la cual se encuentran polimorfismos hipofuncionales en 11% de los individuos caucásicos y que pueden ocasionar acumulación de 6-tioguanina y toxicidad grave de médula ósea. Esta supresión medular por lo general guarda relación con la dosis y persiste mientras continúe la administración del fármaco. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante corrige esta forma de neutropenia.

Otro mecanismo importante en la neutropenia de origen yatrógeno es el efecto de los fármacos que actúan como haptenos inmunitarios y sensibilizan a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios. Esta forma de neutropenia inducida por fármacos se puede observar siete días después de la exposición al medicamento; cuando ha existido una exposición al fármaco, con forma-

CUADRO 80-1 Causas de neutropenia**Menor producción**

Neutropenia farmacoinducida: alquilantes (mostaza nitrogenada, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida); antimetabolitos (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo); fármacos no citotóxicos [antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas), fenotiazinas, tranquilizantes (meprobamato), anticonvulsivos (carbamazepina), antipsicóticos (clozapina), algunos diuréticos, antiinflamatorios, anti-tiroideos y muchos otros]

Enfermedades hematológicas: idiopáticas, neutropenia cíclica, síndrome de Chédiak-Higashi, anemia aplásica, trastornos genéticos de niños (véase el texto)

Invasión tumoral, mielofibrosis

Deficiencias nutricionales: de vitamina B₁₂, ácido fólico (en particular en alcoholistas)

Infecciones: tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, tularemia, sarampión, mononucleosis infecciosa, paludismo, hepatitis viral, leishmaniosis, sida

Destrucción periférica

Anticuerpos contra neutrófilos, atrapamiento en bazo o pulmón, o ambos factores

Trastornos autoinmunitarios: síndrome de Felty, artritis reumatoide, lupus eritematoso

Fármacos como haptenos: aminopirina, metildopa α , fenilbutazona, diuréticos mercuriales, algunas fenotiazinas

Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)

Acumulación periférica (neutropenia transitoria)

Infección bacteriana sobreaguda (endotoxemia aguda)

Hemodiálisis

Circulación extracorporal

ción de anticuerpos, la neutropenia puede aparecer pocas horas después de la nueva administración del medicamento. Aunque cualquier fármaco puede causar esta forma de neutropenia, las causas más frecuentes son los antibióticos más usados, como los que contienen sulfamidas, las penicilinas y las cefalosporinas. Otras reacciones asociadas a medicamentos son la fiebre y la eosinofilia, aunque no son frecuentes. La neutropenia inducida por fármacos puede ser grave, aunque la interrupción del medicamento causal es suficiente para la recuperación, que suele iniciar a los cinco a siete días y que es completa a los 10 días. Se debe evitar la nueva administración del fármaco causante dada la frecuente aparición de una neutropenia súbita. Por tal razón, es necesario evitar las pruebas diagnósticas con dichos fármacos.

Las neutropenias autoinmunitarias secundarias a la presencia de anticuerpos antineutrófilos circulantes son otra forma de neutropenia adquirida que se debe al incremento de la destrucción de los neutrófilos. La neutropenia adquirida también se puede observar en las infecciones virales, entre ellas las producidas por el VIH. La neutropenia adquirida puede tener una naturaleza cíclica, es decir, aparece con intervalos de varias semanas. La neutropenia cíclica adquirida puede vincularse con la expresión de linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocytes*) que pueden ser linfocitos T, citolíticos naturales o células similares a estos últimos. Los pacientes con LGL pueden presentar una linfocitosis medular y sanguínea de grado moderado, neutropenia, hipergammaglobulinemia policlonal, esplenomegalia y ausencia de linfadenopatía. Estos individuos pueden tener una evolución crónica y relativamente estable. Son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes. Existen formas benignas y malignas de este síndrome. En algunos pacientes se ha producido una regresión espontánea incluso al cabo de 11 años, lo que sugiere la existencia de un defecto de la inmunorregulación por lo menos en una de las formas de la enfermedad. A menudo se utilizan glucocorticoides, ciclosporina y metotrexato para tratar estas citopenias.

Neutropenias hereditarias Estas neutropenias son poco comunes y se manifiestan a veces en la niñez temprana en la forma de neutropenia constante y profunda o agranulocitosis. Las formas congénitas de la neutropenia comprenden el síndrome de Kostmann (<100 neutrófilos/ μ L) que suele causar la muerte por mutaciones en el gen *HAX-1* antiapoptosis; la neutropenia crónica profunda (300 a 1 500 neutrófilos/ μ L), por mutaciones en la elastasa de neutrófilos (*ELANE*); la neutropenia cíclica hereditaria, o de manera más apropiada, hematopoyesis cíclica, causada también por mutación de la elastasa de neutrófilos (*ELANE*). El síndrome de hipoplasia cartilagocapilar es causado por mutaciones en *RMRP*, que es una endorribonucleasa que “modifica” el RNA de la mitocondria; el síndrome de Schwachman-Diamond que se acompaña de la insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *SBDS* del síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond, el síndrome

WHIM [verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (retención de leucocitos en la médula ósea)], caracterizado por hipersegmentación de neutrófilos y detención a la evolución mieloide de la médula por mutaciones en el receptor de citocina (*CXCR4*) y neutropenias que acompañan a otros defectos inmunitarios como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich y las deficiencias de ligando de CD40. Las mutaciones en el receptor G-CSF pueden surgir en casos de neutropenia congénita grave y guardan relación con leucemia. En la disgenesia reticular se observa ausencia de células tanto mieloides como linfoides por mutaciones en la enzima mitocondrial codificada por el genoma nuclear adenilato cinasa-2 (*AK2*).

Hay factores de la madre que pueden vincularse con la neutropenia en el recién nacido. La transferencia transplacentaria de IgG dirigida contra antígenos de los neutrófilos totales puede originar destrucción periférica. Los fármacos (como las tiazidas) administrados en el embarazo pueden causar neutropenia del recién nacido al disminuir la producción de tales células, o por destrucción periférica. En el síndrome de Felty, compuesto por tres elementos: artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia (cap. 380), los anticuerpos generados por el bazo pueden acortar la vida de los neutrófilos, en tanto que los LGL atacan precursores neutrófilos en la médula. La esplenectomía puede incrementar el número de neutrófilos en el síndrome de Felty y hacer que disminuya la IgG en el suero, que se une a neutrófilos. Algunos pacientes de ese síndrome también tienen neutropenia asociada a un mayor número de LGL. También se observan en enfermedades de almacenamiento lisosómico y en hipertensión portal, esplenomegalia con atrapamiento periférico y destrucción de neutrófilos.

Neutrofilia La neutrofilia se debe al incremento de la producción de neutrófilos, al aumento de su liberación desde la médula ósea o a alteraciones de la marginación (cuadro 80-2). La causa más importante de neutrofilia aguda es la infección. La neutrofilia por infección aguda expresa una mayor producción y una mayor liberación en la médula ósea. El aumento de la producción de neutrófilos también se observa en la inflamación crónica y en ciertos procesos mieloproliferativos. Los glucocorticoides incrementan la liberación medular y la movilización del componente leucocítico marginado. La liberación de adrenalina, como ocurre después de un ejercicio intenso, una situación de excitación o estrés, causa la desmarginación de los neutrófilos en el bazo y los pulmones y duplica el recuento de neutrófilos en cuestión de minutos. El tabaquismo puede incrementar los recuentos de neutrófilos por encima de los límites normales. La leucocitosis con recuentos de 10 000 a 25 000 células/ μ L se observa por efecto de la infección y otras formas de inflamación aguda, y se debe tanto a la liberación del componente neutrofilico marginado como a la movilización de las reservas medulares. La neutrofilia persistente de 30 000 a 50 000 células/ μ L o superior se denomina *reacción leucemoide*, un término que se suele uti-

CUADRO 80-2 Causas de neutrofilia**Mayor producción**

Idiopática

Farmacoinducida: glucocorticoides, G-CSF

Infecciones: bacterianas, micóticas y a veces virales

Inflamación: lesión por calor, necrosis hística, infarto del miocardio y pulmones, estados de hipersensibilidad, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo

Enfermedades mieloproliferativas: leucemia mielocítica, metaplasia mieloide, policitemia verdadera

Mayor liberación por la médula ósea

Glucocorticoides

Infección aguda (endotoxinas)

Inflamación: lesión por calor

Disminución o deficiencia de la marginación

Fármacos: epinefrina, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, estrés, excitación, ejercicio vigoroso

Deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 1 (CD18); deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 2 (ligando de selectina, CD15s), deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 2 (Kindlin-3)

Diversas

Trastornos metabólicos: cetoacidosis, insuficiencia renal aguda, eclampsia, intoxicaciones agudas

Fármacos: litio

Otras: carcinoma metastásico, hemorragia o hemólisis aguda

Abreviatura: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

CUADRO 80-3 Tipos de trastornos de granulocitos y monocitos

Causas de la disfunción indicada			
Función	Farmacoinducida	Adquirida	Hereditaria
Adhesión-agregación	Ácido acetilsalicílico, colchicina, alcohol, glucocorticoides, ibuprofeno, piroxicam	Estado neonatal, hemodiálisis	Deficiencia de adhesión leucocítica, tipos 1 y 2
Deformabilidad		Leucemia, estado neonatal, diabetes mellitus, neutrófilos inmaduros	
Quimioquinesis-quimiotaxis	Glucocorticoides (dosis altas), auranofín, colchicina (efecto débil), fenilbutazona, naproxeno, indometacina, interleucina 2	Lesión por calor, neoplasias malignas, desnutrición, enfermedad periodontal, estado neonatal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, septicemia, infección por virus de la gripe, infección por virus de herpes simple, acrodermatitis enteropática, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos, infección recurrente o síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job) (en algunos pacientes), síndrome de Down, deficiencia de manosidasa α , deficiencias de adhesión leucocítica, síndrome de Wiskott-Aldrich
Actividad microbicida	Colchicina, ciclofosfamida, glucocorticoides (dosis altas), anticuerpos para bloquear TNF- α	Leucemia, anemia aplásica, algunas neutropenias, deficiencia de tuftsin, lesión por calor, septicemia, estado neonatal, diabetes mellitus, malnutrición, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específica de neutrófilos, enfermedad granulomatosa crónica, defectos en el eje IFN- γ /IL-12

Abreviaturas: IFN, interferón; IL, interleucina; TNF α , tumor de necrosis tumoral alfa.

lizar para diferenciar este grado de neutrofilia de la leucemia. En la reacción leucemoide, los neutrófilos circulantes suelen ser maduros y no tienen un origen clonal.

Alteraciones en la función de los neutrófilos Las formas hereditarias y adquiridas de alteraciones de la función de los fagocitos se enumeran en el **cuadro 80-3**. Las enfermedades resultantes se deben considerar en cuanto a los defectos funcionales de adhesión, quimiotaxis y actividad microbicida. Las características distintivas de los trastornos hereditarios más importantes de la función fagocítica se muestran en el **cuadro 80-4**.

ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN Se han descrito tres tipos principales de déficits de adhesión leucocítica (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*). Todos se heredan de manera autosómica recesiva y se deben a la imposibilidad de los neutrófilos de abandonar la circulación sanguínea en las zonas de infección, lo que produce una leucocitosis con incremento de la predisposición a la propia infección (fig. 80-8). Los pacientes con LAD 1 presentan mutaciones en el CD18, el componente común de las integrinas LFA-1, Mac-1 y p150,95, lo que provoca una alteración de la adhesión entre los neutrófilos y el endotelio. El heterodímero formado por CD18/CD11b (Mac-1) también es el receptor para la opsonina C3bi (CR3) derivada del complemento. El gen *CD18* está situado en la parte distal del cromosoma 21q. La gravedad del defecto establece la magnitud de la enfermedad clínica. La ausencia completa de expresión de las proteínas de adhesión leucocítica por parte de los neutrófilos en reposo determina el fenotipo más grave en el que las citocinas inflamatorias no incrementan la expresión de las proteínas de adhesión leucocítica en los neutrófilos o en los linfocitos T y B activados. Los neutrófilos (y monocitos) de los pacientes con LAD 1 se adhieren mal a las células endoteliales y a las superficies recubiertas por proteínas, y sufren trastornos de la movilización, la agregación y la quimiotaxis. Los pacientes con LAD 1 presentan infecciones bacterianas recurrentes que afectan la piel, las mucosas bucal y genital, el aparato respiratorio y el aparato digestivo; leucocitosis persistente (15 000 a 20 000 neutrófilos/ μ L), debido a que las células no presentan marginación, y, en los casos graves, antecedentes de retraso en la separación del muñón umbilical. Las infecciones, en especial las cutáneas, tienden a ser necrosantes con bordes que avanzan de manera progresiva, con cicatrización lenta y desarrollo de cicatrices de carácter displásico. Las bacterias más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas entéricas. El LAD 2 es causado por una anomalía de la fucosilación de SLe^x (CD15s), el ligando en los neutrófilos que interactúa con selectinas en células endoteliales y causa el "rodamiento" de neutrófilos en el endotelio. Al parecer la susceptibilidad a la infección en LAD 2 es menos intensa que en LAD 1. También se conoce a LAD 2 como *trastorno congénito de la glucosilación IIc* (CDGIIc, *congenital disorder of glycosylation IIc*), por la mutación en un transportador de la GDP de la mucosa (*SLC35C1*). La LAD 3 se caracteriza por una propensión a padecer infecciones, leucocitosis y petequias por una deficiencia en la activación de la integrina a causa de las mutaciones en el gen *FERMT3*.

ALTERACIONES DE LOS GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS El defecto más frecuente de los neutrófilos es el déficit de mieloperoxidasa, que se transmite de forma autosómica recesiva y cuya incidencia puede ser alrededor de un pa-

ciente por cada 2000 personas. El déficit aislado de mieloperoxidasa no conlleva afectación clínica de las defensas, debido a que se potencian otros sistemas defensivos como la producción de peróxido de hidrógeno. La actividad microbicida de los neutrófilos está retardada, pero no ausente. La deficiencia de mieloperoxidasa puede ser más grave que en otros defectos adquiridos de las defensas del hospedador y los pacientes con deficiencia de mieloperoxidasa y diabetes son más susceptibles a infecciones por *Candida*. Una forma adquirida de deficiencia de mieloperoxidasa ocurre en la leucemia mielomonocítica y en la leucemia mieloide aguda.

El síndrome de Chédiak-Higashi (CHS, *Chédiak-Higashi syndrome*) es una enfermedad poco común, de transmisión autosómica recesiva a causa de defectos en la proteína de transporte lisosómica LYST, codificada por el gen *CHS1* en 1q42. Esta proteína es necesaria para la formación y liberación normales de los gránulos. Los neutrófilos y las demás células que contienen lisosomas presentan gránulos de gran tamaño característicos en los pacientes con CHS (fig. 80-9), lo cual hace de ésta una enfermedad sistémica. Los pacientes con CHS presentan nistagmo, albinismo oculocutáneo parcial y una incidencia alta de infecciones secundarias a multitud de bacterias. Algunos pacientes con CHS tienen una "fase acelerada" en su niñez, con un síndrome hemofagocítico y un linfoma "agresivo" que obliga a hacer trasplante de médula ósea. Los neutrófilos y los monocitos en casos de CHS muestran disminución de la quimiotaxis y una velocidad anormal de la destrucción microbiana por lentitud de la fusión de los gránulos lisosómicos con el fagocito. También se deteriora la función de los linfocitos citolíticos naturales. Los sujetos con CHS pueden mostrar neuropatía periférica grave discapacitante en la vida adulta, que puede causar inmovilización completa.

El déficit de gránulos específicos es un trastorno autosómico recesivo infrecuente en el que está alterada la producción de gránulos secundarios y de su contenido, así como también de las defensinas contenidas en los gránulos primarios. El defecto en la destrucción de las bacterias ocasiona infecciones bacterianas graves. Uno de los tipos de déficit de gránulos específicos se debe a una mutación en la proteína ϵ de unión a CCAAT/intensificadora, que regula la expresión de los componentes de los gránulos. También se ha descrito una mutación dominante en *C/EBP- ϵ* .

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA La enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *chronic granulomatous disease*) representa un grupo de trastornos del metabolismo oxidativo de los granulocitos y monocitos. Aunque es poco común, se ha calculado que en la actualidad afecta a una de cada 200 000 personas, y representa un modelo importante de alteración del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. En casi dos terceras partes de los pacientes, la CGD se transmite con un modelo recesivo ligado al cromosoma X, aunque en cerca de 30% de los pacientes se observa transmisión autosómica recesiva. En todos los pacientes con CGD existen mutaciones de cuatro genes correspondientes a cuatro proteínas que se ensamban en la membrana plasmática. Dos proteínas (una proteína de 91 kDa, que está alterada en la CGD ligada al cromosoma X, y una proteína de 22 kDa, que está ausente en una forma de CGD autosómica recesiva) forman el heterodímero citocromo b-558 en la membrana plasmática. Otras tres proteínas (de 40, 47 y 67 kDa, que están alteradas en las otras formas autosómicas recesivas de CGD) tienen un origen citoplásmico e interactúan con el citocromo tras la activación celular para formar oxidasa de NADPH, necesaria para la producción de peróxido de hidrógeno. Los

CUADRO 80-4 Características diferenciales de los trastornos hereditarios de la función de fagocitos

Manifestaciones clínicas	Defectos celulares o moleculares	Diagnóstico
Enfermedades granulomatosas crónicas (ligadas al cromosoma X, 70%; autosómicas recesivas, 30%)		
Infecciones graves de piel, oídos, pulmones, hígado y hueso con microorganismos positivos a catalasa como <i>S. aureus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , especies de <i>Aspergillus</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> ; el microorganismo es difícil de cultivar; inflamación excesiva con granulomas; supuración frecuente de ganglios linfáticos; los granulomas obstruyen el aparato digestivo o GU; gingivitis, úlceras aftosas, dermatitis seborreica	No surge la intensificación repentina del metabolismo respiratorio porque falta una de las cuatro subunidades de la oxidasa de NADPH en los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos	Por medio de las pruebas de NBT o DHR; los neutrófilos no producen superóxido ni H ₂ O ₂ ; se usa la prueba de inmunotransferencia en el caso de componentes de oxidasa de NADPH; detección genética
Síndrome de Chédiak-Higashi (autosómico recesivo)		
Infecciones piógenas recurrentes, en particular por <i>S. aureus</i> ; muchas personas durante la adolescencia muestran una enfermedad similar al linfoma; ataque periodontal; albinismo oculocutáneo parcial; nistagmo, neuropatía periférica progresiva, retraso mental en algunos pacientes	Disminución de la quimiotaxis y la fusión del fagolisosoma, mayor actividad de la intensificación repentina del metabolismo respiratorio, deficiencia en la salida de células desde la médula, "ventana" cutánea anormal; defectos en CHS1	Gránulos primarios gigantes en neutrófilos y otras células con gránulos (tinción de Wright); detección genética
Deficiencia de gránulos específicos (autosómica recesiva y dominante)		
Infecciones recurrentes de piel, oídos y fístulas sinopulmonares; retraso en la cicatrización; disminución de la reacción inflamatoria; diátesis hemorrágica	Quimiotaxis anormal, deficiencia en la intensificación repentina del metabolismo respiratorio y la destrucción de bacterias; incapacidad de regular al alza receptores quimiotácticos y de adhesión con la estimulación; defectos en la transcripción de proteínas de gránulos; defecto en CEBPE	Ausencia de gránulos secundarios (específicos) en neutrófilos (tinción de Wright); no hay contenido de gránulos específicos de neutrófilos (como lactoferrina); no hay defensas; anomalía en los gránulos α de plaquetas; detección genética
Deficiencia de mieloperoxidasa (autosómica recesiva)		
Sujetos clínicamente normales, excepto en aquellos que tienen algún trastorno primario como la diabetes mellitus; en estos casos aparecen candidosis u otras micosis	Ausencia de mieloperoxidasa por defectos anteriores y posteriores a la traducción	Ausencia de peroxidasa en neutrófilos; detección genética
Deficiencia en la adhesión leucocítica		
Tipo 1: desprendimiento tardío del cordón umbilical, neutrofilia sostenida, infecciones recurrentes de piel y mucosas, gingivitis, enfermedad periodontal	Deficiencia en la adhesión de fagocitos, en la agregación, en la propagación y en la quimiotaxis y en la fagocitosis de partículas cubiertas de C3bi; producción deficiente de la subunidad CD18, común con las integrinas leucocíticas	Menor expresión superficial de integrinas que contienen CD18 en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 o CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); detección genética
Tipo 2: retraso mental, talla corta, fenotipo Bombay (hh) de la sangre, infecciones recurrentes, neutrofilia	Disminución del rodamiento fagocítico en el endotelio; debido a los defectos en el transporte de fucosa	Disminución de la expresión superficial de sialilo-Lewis ^x en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra CD15s; detección genética
Tipo 3: Petequias, infecciones recurrentes	Señales defectuosas para la activación de la integrina, lo que provoca adhesión deficiente por la mutación en <i>FERMT3</i>	Señales reducidas para la adhesión a través de las integrinas; detección genética
Defectos de activación de fagocitos (ligada al cromosoma X y autosómica recesiva)		
Deficiencia NEMO: displasia ectodérmica hipohidrótica leve; defecto inmunitario amplio: bacterias piógenas y encapsuladas, virus, <i>Pneumocystis</i> , micobacterias; ligadas al cromosoma X	Disminución de la activación de fagocitos por acción de IL-1, IL-18, TLR, CD40, TNF-α, que culmina en problemas en la reacción inflamatoria y en la producción de anticuerpos	Respuesta <i>in vitro</i> deficiente a la endotoxina; falta de activación de NF-κB; detección genética
Deficiencia IRAK4 y MyD88: susceptibilidad a bacterias piógenas como estafilococos, estreptococos, clostridios; resistencia a <i>Candida</i> ; cuadro autosómico recesivo	Menor activación de fagocitos por endotoxinas, con la vía TLR y otras más; no se pierde el envío de señales por parte de TNF-α	Respuesta <i>in vitro</i> deficiente a la endotoxina; falta de activación del NF-κB por la endoxina; detección genética
Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (autosómico dominante) (síndrome de Job)		
Dermatitis eczematoide o prurítica; abscesos cutáneos "fríos", neumonías recurrentes por <i>S. aureus</i> con fístulas broncopulmonares y formación de quistes, eosinofilia leve, candidosis mucocutánea, fascies característica, neumopatía restrictiva, escoliosis, retraso en la aparición de los dientes de decidua	En algunos enfermos disminuye la quimiotaxis y también la actividad de linfocitos T supresores. Mutación en <i>STAT3</i>	Manifestaciones clínicas que comprenden pulmones, esqueleto y sistema inmunitario; IgE sérica >2 000 UI/mL
Deficiencia de DOCK8 (autosómica recesiva), eccema pronunciado, dermatitis atópica, abscesos cutáneos, HSV, HPV y molusco contagioso, alergias intensas, neoplasias malignas	Proliferación deficiente de linfocitos T como respuesta a los mitógenos; mutación en <i>DOCK8</i>	Alergias intensas, infecciones virales, IgE alta, eosinofilia, IgM reducida, linfopenia progresiva, detección genética
Susceptibilidad a micobacterias (formas autosómica dominante y recesiva)		
Infecciones extrapulmonares o diseminadas graves por bacilo de Calmette-Guérin (BCG), por micobacterias no tuberculosas, salmonelas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, deficiente formación de granulomas	Incapacidad para destruir microorganismos intracelulares por la producción deficiente de IFN-γ; mutaciones en los receptores de IFN-γ, en el receptor de IL-12, IL-12 p40, <i>STAT-1</i> , en <i>NEMO</i> , <i>ISG15</i> , <i>GATA2</i>	Niveles bajos o muy altos del receptor 1 de IFN-γ; cuantificaciones funcionales de la producción y respuesta a citocinas; detección genética
Deficiencia de GATA2 (autosómica dominante)		
Verrugas persistentes o diseminadas, enfermedad micobacteriana diseminada, bajo recuento de monocitos, de linfocitos citotóxicos y linfocitos B; mielodisplasia tipo plástica, leucemia, anomalías citogenéticas, proteinosis alveolar pulmonar	Alteración de la actividad de los macrófagos, citopenias; mutaciones en <i>GATA2</i>	Monocitopenia grave, citopenias de linfocitos citotóxicos naturales y linfocitos B; detección genética

Abreviaturas: C/EBPε, proteína ε acopladora o intensificadora de CAAT; DHR, dihidrorrodamina (prueba de oxidación); DOCK8, dedicador de la citocinesis 8; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HPV, virus de papiloma humano; HSV, virus de herpes simple; IFN, interferón; IL, interleucina; IRAK4, cinasa 4 asociada al receptor de IL-1; LFA-1, antígeno 1 asociado a la función leucocítica; MyD88, gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mielóide; NADPH, fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NBT, azul de nitrotetrazolio (tinción); NEMO, modulador esencial del NF-κB; STAT1-3, transductor de señales y activador de la transcripción 1-3; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

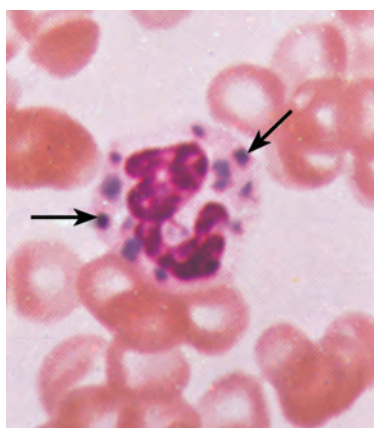


FIGURA 80-9. Síndrome de Chédiak-Higashi. En este trastorno los granulocitos contienen gránulos citoplásmicos enormes formados por la agregación y la fusión de gránulos azurófilos y específicos. En otras células del cuerpo que contienen gránulos, éstos son anormalmente grandes.

leucocitos de los pacientes con CGD muestran una intensa disminución de la producción de peróxido de hidrógeno. Los genes implicados en cada uno de estos defectos se han clonado y secuenciado, y también se han identificado las localizaciones cromosómicas. De forma característica, los pacientes con CGD muestran una mayor incidencia de infecciones por microorganismos positivos a catalasa (microorganismos que destruyen su propio peróxido de hidrógeno). Cuando los pacientes con CGD contraen una infección suelen mostrar reacciones inflamatorias intensas, y es frecuente la supuración de los ganglios linfáticos a pesar de la administración de los antibióticos apropiados. Son frecuentes las úlceras aftosas y la inflamación crónica en las fosas nasales. También son comunes los granulomas, que pueden causar obstrucción en el aparato digestivo o genitourinario. Las reacciones inflamatorias excesivas reflejan la imposibilidad de disminuir de manera regulada la inflamación, lo que a su vez refleja la dificultad para inhibir la síntesis, la degradación de o la respuesta a los factores quimiotácticos o los antígenos, lo que causa la acumulación persistente de neutrófilos. La alteración de la destrucción de microorganismos intracelulares en los macrófagos puede favorecer la persistencia de la inmunidad mediada por células con formación de granulomas. En casos de CGD también aumenta el número de complicaciones autoinmunitarias, como la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la artritis reumatoide juvenil. Además, en portadores ligados al cromosoma X es más frecuente el lupus prologado. En los pacientes con CGD que sobreviven durante un tiempo prolongado cada vez se observan más complicaciones tardías como hiperplasia regenerativa nodular e hipertensión portal.

TRASTORNOS DE LA ACTIVACIÓN DE FAGOCITOS Los fagocitos dependen de estimulación en su superficie para inducir señales que desencadenan múltiples niveles de reacción inflamatoria, incluidas la síntesis de citocinas, la quimiotaxis y la presentación de antígenos. En individuos con diversos síndromes de susceptibilidad a infecciones se han detectado mutaciones que afectan la vía principal que transmite señales a través del factor nuclear kappa B (NF- κ B, *nuclear factor kappa B*). Si los defectos surgen en etapa muy tardía de la transducción de señales en la proteína que es indispensable para la activación del NF- κ B denominada modulador esencial del NF- κ B (NEMO, *NF- κ B essential modulator*), los varones afectados terminarán por mostrar displasia ectodérmica y deficiencia inmunitaria grave, con predisposición al ataque de bacterias, hongos, micobacterias y virus. Si el defecto en la activación del NF- κ B está más cerca de los receptores de la superficie celular, en las proteínas que transducen las señales del receptor tipo Toll, la cinasa 4 vinculada al receptor IL-1 (*IRAK4*, *IL-1 receptor-associated kinase 4*) y el gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide (*MyD88*), entonces los niños mostrarán una notable propensión a adquirir infecciones piógenas desde los comienzos de su vida, pero terminarán por presentar más tarde resistencia a la infección.

FAGOCITOS MONONUCLEARES

El sistema mononuclear fagocítico está formado por monoblastos, promonocitos y monocitos, junto con los macrófagos hísticos con estructuras diversas que constituyen lo que antes se denominaba sistema reticuloendotelial. Los macrófagos son células fagocíticas de ciclo vital largo capaces de muchas de las funciones de los neutrófilos. Además, son células secre-

toras importantes que participan en muchos procesos inmunitarios e inflamatorios complejos no atribuidos a los neutrófilos. Los monocitos abandonan la circulación, mediante diapédesis, de manera más lenta que la de los neutrófilos, y tienen una semivida en sangre de 12 a 24 h.

Después de la llegada de los monocitos de la sangre a los tejidos, se diferencian hacia macrófagos ("grandes comedores") con funciones especializadas adecuadas a cada localización anatómica específica. Los macrófagos son en particular abundantes en las paredes capilares del pulmón, bazo, hígado y médula ósea, donde actúan eliminando microorganismos y otros elementos perjudiciales de la sangre. Los macrófagos alveolares, las células de Kupffer hepáticas, los macrófagos esplénicos, peritoneales, linfáticos y de la médula ósea, así como las células de la microglia cerebral y los macrófagos dendríticos, presentan funciones especializadas. Los productos secretados por los macrófagos son: lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas, arginasa, componentes del complemento, inhibidores enzimáticos (plasmina, macroglobulina α_2), proteínas de fijación (transferrina, fibronectina, transcobalamina II), nucleósidos y citocinas (TNF- α , IL-1, -8, -12 y -18). La IL-1 (**caps. 23 y 372e**) tiene muchas e importantes funciones, entre ellas la estimulación del hipotálamo para iniciar la fiebre, la movilización de los leucocitos desde la médula ósea y la activación de linfocitos y neutrófilos. El TNF- α es un pirógeno que reproduce muchas de las acciones de la IL-1 y que desempeña una función importante en la patogenia del choque por patógenos gramnegativos (**cap. 325**). El TNF- α estimula una producción intensa de peróxido de hidrógeno y de especies tóxicas de oxígeno relacionadas con el mismo por parte de los macrófagos y neutrófilos. Además, el TNF- α induce las respuestas catabólicas de la inflamación crónica que contribuyen a la intensa emaciación (caquexia) que acompaña a muchas enfermedades crónicas.

Otros productos secretados por los macrófagos son los metabolitos reactivos del oxígeno, los lípidos bioactivos (metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas), las quimiocinas, los factores estimulantes de colonias de la médula ósea, y los factores estimulantes de fibroblastos y de la proliferación de la microvascularización. Los macrófagos facilitan la regulación de la replicación de los linfocitos y participan en la destrucción de células tumorales, virus y ciertas bacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*). Los macrófagos son células efectoras esenciales para la eliminación de microorganismos intracelulares. Su capacidad para fusionarse y originar células gigantes que se agrupan y forman granulomas como respuesta a algunos estímulos inflamatorios es importante en la eliminación de microorganismos intracelulares y puede estar bajo el control del IFN- γ . El óxido nítrico inducido por IFN- γ representa un importante efector contra patógenos intracelulares como el de la tuberculosis y *Leishmania*.

Los macrófagos tienen una función importante en la respuesta inmunitaria (**cap. 372e**). Procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, y secretan citocinas que regulan y dirigen el desarrollo y la función de los linfocitos. Los macrófagos participan en los procesos autoinmunitarios eliminando de la circulación los inmunocomplejos y otras sustancias inmunológicamente activas. Los polimorfismos respecto de las inmunoglobulinas que muestran los receptores de los macrófagos (Fc γ RII) determinan la predisposición a algunas infecciones y enfermedades autoinmunitarias. En la curación de las heridas eliminan las células envejecidas, y también actúan en el desarrollo de las placas de aterosclerosis. La elastasa de los macrófagos contribuye al enfisema vinculado al tabaquismo.

TRASTORNOS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Muchos trastornos de los neutrófilos también afectan a los fagocitos mononucleares. La monocitosis se observa en algunas infecciones como tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, paludismo y leishmaniasis visceral (kala-azar). También se puede observar monocitosis en neoplasias malignas, leucemias, síndromes mieloproliferativos, anemias hemolíticas, neutropenias idiopáticas crónicas y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enteritis regional y algunas enfermedades vasculares del tejido conjuntivo. Los pacientes con LAD, síndrome de infecciones recurrentes-hiperinmunoglobulina E (síndrome de Job), síndrome de Chédiak-Higashi y enfermedad granulomatosa crónica presentan defectos en el sistema mononuclear fagocítico.

La producción o la respuesta de citocinas monocíticas disminuye en algunos individuos con infección diseminada causada por micobacterias no tuberculosas, pero que no estén infectados por VIH. Los defectos genéticos en las vías reguladas por IFN- γ e IL-12 motivan que dentro de la célula disminuya la capacidad de destrucción de bacterias, micobacterias, salmonelas y algunos virus (**fig. 80-10**).

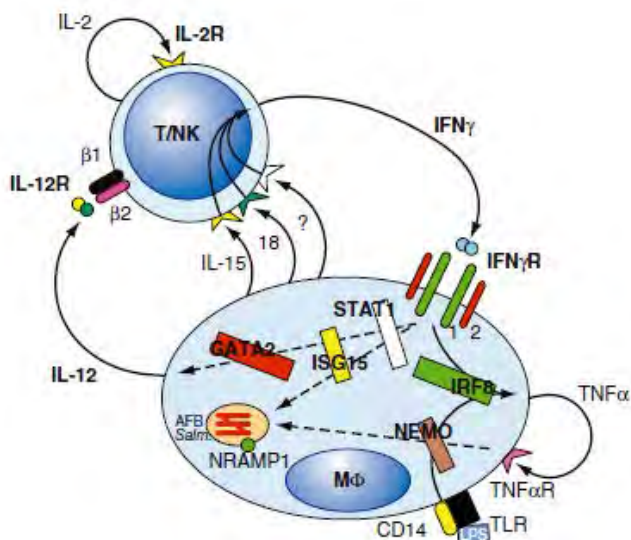


FIGURA 80-10. Interacciones entre linfocitos y macrófagos subyacentes en la resistencia de las micobacterias y de otros patógenos intracelulares como *Salmonella*, *Histoplasma* y *Coccidioides*. Las micobacterias (y otros microorganismos) infectan a los macrófagos, ocasionando la producción de IL-12, que activa a los linfocitos T y a los linfocitos citotóxicos naturales a través de su receptor, lo que ocasiona la producción de IL-2 e IFN- γ . Este último actúa a través de su receptor en los macrófagos para ocasionar regulación ascendente de TNF- γ e IL-12 y destruir a los patógenos intracelulares. Otras moléculas de interacción crítica incluyen transductores de señales y activador de la transcripción 1 (STAT 1), factor regulador de interferón 8 (IRF8), GATA2 e ISG15. Las formas mutantes de citocinas y receptores que se muestran en negritas se han encontrado en casos graves de infección por micobacterias no tuberculosas, salmonelosis y otros patógenos intracelulares. AFB, bacilo acidorresistente; IFN, interferón; IL, interleucina; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κ B; NK, linfocitos citotóxicos naturales; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

Ciertas infecciones virales alteran la función mononuclear fagocítica. Por ejemplo, la infección por el virus de la gripe se vincula con alteraciones en la quimiotaxis de los monocitos. Los fagocitos mononucleares pueden infectarse por el VIH mediante CCR5, el receptor de quimiocina que actúa como coreceptor con CD4 para el VIH. Los linfocitos T producen IFN- γ que induce la expresión del receptor Fc y la fagocitosis, y estimula la producción de peróxido de hidrógeno por parte de los fagocitos mononucleares y los neutrófilos. En ciertas enfermedades, como el sida, la producción de IFN- γ puede ser deficitaria, mientras que en otras enfermedades, como los linfomas de linfocitos T, la liberación excesiva de IFN- γ parece causar eritrofagocitosis por parte de los macrófagos esplénicos.

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una regulación anormal de citocinas que ocasiona inflamación excesiva sin que exista infección. Estas enfermedades pueden simular síndromes infecciosos o de inmunodeficiencia. Las mutaciones con "ganancia de función" en el receptor de TNF- α hacen que surja el llamado síndrome periódico asociado a TNF- α (TRAPS, *TNF- α receptor-associated periodic syndrome*), caracterizado por fiebre recurrente sin que exista infección, por la estimulación persistente del receptor de TNF- α (cap. 392). Las enfermedades con regulación anormal de IL-1 que culminan en fiebre incluyen la poliserositis familiar recurrente por mutaciones en la *pirina*. Las mutaciones en el *síndrome 1 autoinflamatorio crioinducido* (CIAS1) hacen que desde la fase neonatal comience una enfermedad autoinflamatoria con ataque de múltiples órganos; urticaria familiar por frío y síndrome de Muckle-Wells. La pioderma gangrenosa, el acné y la artritis piógena estéril (síndrome PAPA) son causadas por mutaciones en PSTPI1. A diferencia de estos síndromes de hiperexpresión de citocinas proinflamatorias, el bloqueo del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) por los antagonistas infliximab, adalimumab, certolizumab o etanercept se han vinculado con infecciones graves por tuberculosis, micobacterias no tuberculosas y hongos (cap. 392).

La monocitopenia se observa en infecciones agudas, estrés y después de la administración de glucocorticoides. Los fármacos que suprimen la producción de neutrófilos en la médula ósea pueden causar monocitopenia. La monocitopenia persistente grave se observa en deficiencia de GATA2, incluso aunque se encuentren macrófagos en el sitio de la inflamación. También se puede producir monocitopenia en la anemia aplásica, la trico-

leucemia y la leucemia mieloide aguda, como resultado directo de la quimioterapia mielotóxica.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos y neutrófilos comparten una forma similar, la presencia de abundantes constituyentes lisosómicos, la capacidad fagocítica y el metabolismo oxidativo. Los eosinófilos expresan un receptor específico quimiotáctico y responden a una quimiocina específica, la eotaxina. Se sabe muy poco acerca de la función natural de los eosinófilos; ellos tienen una vida media mucho mayor que la de los neutrófilos y, a diferencia de éstos, los eosinófilos histiósicos pueden recircular. En la mayor parte de las infecciones, los eosinófilos no parecen desempeñar una función importante. Sin embargo, en las infecciones invasoras por helmintos, como anquilostomosis, esquistosomosis, strongiloidosis, toxocarosis, triquinosis, filariosis, equinococosis y cisticercosis, los eosinófilos tienen una función central en la defensa del hospedador. Los eosinófilos también se vinculan con asma bronquial, reacciones alérgicas cutáneas y otros estados de hipersensibilidad.

La característica distintiva del gránulo eosinófilo, que se tiñe de rojo (tinción de Wright), es su centro cristalino constituido por una proteína rica en arginina (proteína principal básica) con actividad de histaminasa, que es importante en la defensa del hospedador frente a los parásitos. Los gránulos de los eosinófilos también contienen una peroxidasa eosinófila exclusiva que cataliza la oxidación de muchas sustancias mediante peróxido de hidrógeno y que puede facilitar la destrucción de microorganismos.

La peroxidasa del eosinófilo, en presencia de peróxido de hidrógeno y de haluro, induce la secreción *in vitro* de los mastocitos y, por tanto, puede contribuir a la inflamación. Otras sustancias existentes en los eosinófilos son las proteínas catiónicas, algunas de las cuales se unen a la heparina y reducen su actividad anticoagulante. La neurotoxina derivada de eosinófilos y la proteína catiónica de los eosinófilos son ribonucleasas que pueden destruir el virus sincitial respiratorio. El citoplasma de los eosinófilos contiene la proteína del cristal de Charcot-Leyden, un cristal bipiramidal hexagonal que se describió por primera vez en la leucemia y después en el esputo de los pacientes con asma, y que representa una lisofosfolipasa cuya función puede ser la reducción de la toxicidad de ciertos lisofosfolípidos.

Existen varios factores que potencian la función de los eosinófilos en la defensa del hospedador. Por ejemplo, los factores derivados de los linfocitos T estimulados incrementan la capacidad de los eosinófilos para destruir parásitos. El factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis derivado de los mastocitos incrementa el número de receptores para el complemento en los eosinófilos y aumenta la capacidad de los mismos para la destrucción de parásitos. Además, los factores estimulantes de las colonias de eosinófilos (p. ej., IL-5) producidos por los macrófagos pueden no sólo aumentar la producción de eosinófilos en la médula ósea, sino también activarlos para destruir parásitos.

EOSINOFILIA

La eosinofilia es la presencia >500 eosinófilos/ μ L de sangre y es frecuente en muchas situaciones además de la infestación por parásitos. Puede haber una eosinofilia hística importante sin aumento del recuento sanguíneo. Una causa frecuente de eosinofilia está representada por las reacciones alérgicas a fármacos como yoduros, ácido acetilsalicílico, sulfamidas, nitrofurantoína, penicilinas y cefalosporinas. Los cuadros alérgicos, como la fiebre del heno, asma, eccema, enfermedad del suero, vasculitis alérgica y pénfigo, se acompañan con frecuencia de eosinofilia. La eosinofilia también se observa en enfermedades vasculares del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, fascitis eosinófila, vasculitis alérgica y periarteritis nudosa) y en neoplasias malignas (p. ej., enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón, estómago, páncreas, ovario o útero), así como en el síndrome de Job, la deficiencia de DOCK8 (véase más adelante) y la enfermedad granulomatosa crónica. La eosinofilia se observa con frecuencia en las infestaciones por helmintos. IL-5 es el principal factor de crecimiento de eosinófilos. La administración terapéutica de las citocinas IL-2 y GM-CSF causa a menudo eosinofilia transitoria. Los síndromes hipereosinófilos más destacados son el síndrome de Loeffler, la eosinofilia pulmonar tropical, la endocarditis de Loeffler, la leucemia eosinófila y el síndrome hipereosinófilo idiopático (con recuentos de 50 000 a 100 000/ μ L). El factor de crecimiento de eosinófilos dominante es IL-5 y es posible inhibirlo de manera específica con el anticuerpo monoclonal mepolizumab.

El síndrome hipereosinófilo idiopático representa un grupo heterogéneo de trastornos con el denominador común de una eosinofilia prolongada de causa desconocida y una disfunción orgánica asociada, que puede

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO

afectar el corazón, el sistema nervioso central (SNC), los riñones, los pulmones, el aparato digestivo y la piel. En todos los pacientes está afectada la médula ósea, aunque las complicaciones más graves se producen en el corazón y el SNC. El cuadro clínico y el grado de afectación de órganos son muy variables. Los eosinófilos infiltran los tejidos y parecen causar lesión hística debido al depósito local de proteínas eosinófilas tóxicas, como la proteína catiónica eosinófila y la proteína principal básica. En el corazón, las alteraciones anatomopatológicas producen trombosis, fibrosis endocárdica y endomiocardiopatía restrictiva. Otras alteraciones anatomopatológicas similares parecen contribuir a la lesión hística en otros sistemas. Algunos casos son causados por mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y son en extremo sensibles al inhibidor de la tirosina cinasa imatinib. Se han usado con buenos resultados glucocorticoides, hidroxiurea e IFN- α , y los anticuerpos terapéuticos contra IL-5. Las complicaciones cardiovasculares son tratadas de manera intensiva.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia* es una enfermedad multisistémica con manifestaciones cutáneas, hematológicas y viscerales importantes que evolucionan con frecuencia hacia una fase crónica y que, en ocasiones, puede ser letal. El síndrome se caracteriza por eosinofilia ($>1\ 000$ eosinófilos/ μL) con mialgias generalizadas incapacitantes y sin causa evidente. Se han descrito cuadros de fascitis eosinófila, neumonitis y miocarditis, neuropatía con insuficiencia respiratoria, y encefalopatía. La enfermedad está causada por el consumo de contaminantes en productos que contienen L-triptófano. Aunque la acumulación de eosinófilos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos en los tejidos afectados sugiere que estas células desempeñan una función importante en la patogenia del síndrome de eosinofilia-mialgia, no se ha establecido el mecanismo preciso de su implicación. En varios estudios se ha demostrado la activación de eosinófilos y fibroblastos, así como el depósito de proteínas tóxicas de los eosinófilos en los tejidos afectados. Se ha implicado, además, a la IL-5 y al factor del crecimiento transformador β como posibles mediadores. El tratamiento consiste en la eliminación de los productos que contienen L-triptófano y la administración de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, permanece estable o muestra una recuperación lenta, aunque en algunos casos (hasta 5%) la enfermedad puede ser letal.

En el capítulo 135e se revisan las neoplasias eosinofílicas.

EOSINOPENIA

La eosinopenia se origina por alguna situación de estrés, como una infección bacteriana aguda, y tras la administración de glucocorticoides. El mecanismo de la eosinopenia en la infección bacteriana aguda se desconoce aunque se sabe que es independiente de los glucocorticoides endógenos, dado que se puede observar en animales de experimentación tras la suprarrenalectomía total. La eosinopenia no produce ningún efecto adverso conocido.

SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE-HIPERINMUNOGLOBULINA E

El síndrome de infección recurrente, hiperinmunoglobulina E, o síndrome de Job, es una enfermedad poco común que se extiende hasta aparatos y sistemas múltiples donde se dañan los sistemas tanto inmunitario como somático, incluidos los neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B y osteoclastos. Las mutaciones autosómicas dominantes en el transductor de señales y el activador de la transcripción 3 (STAT 3, *signal transducer and activator of transcription 3*) inhiben las señales STAT normales con efectos amplios y profundos. Los pacientes con este síndrome presentan una cara característica con nariz ancha, cifoescoliosis y osteoporosis y ecema. Los dientes de leche brotan en condiciones normales, pero no se desarrollan, por lo que suele ser necesaria su extracción. Los enfermos contraen infecciones pulmonares, sinusales y cutáneas recurrentes que suelen conllevar mucha menos inflamación de la apropiada para el grado de infección y que se han denominado "abscesos fríos". De manera característica las neumonías forman cavidades, lo que genera neumatoceles. Son frecuentes los aneurismas coronarios, así como las placas desmielinizadas en el encéfalo que se acumulan con la edad. Es importante señalar que las células productoras de IL-17, al parecer encargadas de la protección contra las infecciones extracelulares y mucosas, disminuyen de manera considerable en el síndrome de Job. Pese a la concentración tan alta de IgE, estos pacientes no muestran muchas alergias. Un síndrome importante que exhibe superposición clínica con la deficiencia de STAT3 es el producido por defectos autosómicos recesivos en el dedicator de la citocinesis 8 (DOCK8, *dedicator of cytokinesis 8*). En esta enfermedad, la IgE alta se acompaña de alergias pronunciadas, predisposición a padecer infecciones por virus y mayor frecuencia de cáncer.

Los estudios iniciales del recuento leucocítico y mielograma, así como el estudio de la médula ósea, se continúan con la valoración de las reservas medulares (prueba de estimulación con esteroides), de la reserva circulante marginada de células (prueba de estimulación con epinefrina) y de la capacidad de marginación de las células (prueba de estimulación con endotoxina) (fig. 80-7). La valoración *in vivo* de la inflamación es posible mediante una prueba de ventana cutánea de Rebuck o mediante el análisis de ampollas *in vivo*, con lo que se mide la capacidad de los leucocitos y de los mediadores inflamatorios para acumularse de manera local en la piel. Las pruebas *in vitro* de agregación de fagocitos, adhesión, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y actividad microbica (para *S. aureus*) permiten identificar las lesiones celulares o humorales. Las deficiencias del metabolismo oxidativo se detectan mediante el método de tinción con azul de nitrotetrazolio (NBT, *nitroblue tetrazolium*) o de oxidación por dihidrorrodamina (DHR). Los dos métodos se basan en la propiedad que tienen algunos productos del metabolismo oxidativo de alterar los estados de oxidación de moléculas informadoras (*reporter*), de tal manera que puedan ser detectadas microscópicamente (NBT) o por citometría de flujo (DHR). Por medio de estudios cualitativos de la producción de superóxidos y de peróxido de hidrógeno es posible definir con mayor precisión la función oxidativa de neutrófilos.

Los pacientes con leucopenias o disfunción leucocítica suelen presentar respuestas inflamatorias retardadas. Por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser mínimas a pesar de una infección masiva, y siempre se debe sospechar la posibilidad de una infección poco habitual. Los primeros signos de la infección exigen la realización de cultivos rápidos, para la demostración de microorganismos, y la administración de antibióticos con drenaje quirúrgico de los abscesos. Suelen ser necesarios ciclos prolongados de antibioticoterapia. En los pacientes con CGD, la profilaxia antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol) y la antimicótica (itraconazol) disminuyen la frecuencia de infecciones que pueden ser letales. Los ciclos cortos de glucocorticoides pueden aliviar la obstrucción del aparato digestivo o genitourinario por granulomas en los pacientes con CGD. Si bien los bloqueadores del TNF- α reducen los síntomas inflamatorios intestinales, se debe tener mucha precaución en la enfermedad intestinal inflamatoria por CGD puesto que aumenta de manera profunda la propensión ya de por sí aumentada que tienen estos pacientes a padecer infecciones. El IFN- γ humano recombinante, que estimula de manera inespecífica la función de las células fagocíticas, reduce la frecuencia de infecciones en los pacientes con CGD en un 70% y también disminuye la gravedad de estas infecciones. Este efecto del IFN- γ en la CGD se añade al efecto de los antibióticos profilácticos. La dosis recomendada es de $50\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal, por vía subcutánea tres veces a la semana. El IFN- γ también se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la lepra, las infecciones por micobacterias no tuberculosas y la leishmaniosis visceral.

La higiene bucal rigurosa reduce, aunque no elimina, las molestias de la gingivitis, la enfermedad periodontal y las úlceras aftosas; los enjuagues con clorhexidina y el cepillado de los dientes con una pasta con bicarbonato sódico y peróxido de hidrógeno ayuda a muchos pacientes. Los antimicóticos orales (flucanazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) han reducido la candidosis mucocutánea en los pacientes con el síndrome de Job. El tratamiento para restablecer la mielopoyesis en los pacientes con neutropenia secundaria a disminución de la producción celular ha consistido en el uso de andrógenos, glucocorticoides, litio y tratamiento inmunodepresor. El G-CSF recombinante es útil para el tratamiento de ciertas formas de neutropenia secundaria a la disminución de la producción, en especial las debidas a quimioterapia antineoplásica. Los pacientes con neutropenia crónica y signos de reserva medular adecuada no deben recibir antibióticos profilácticos. Los individuos con recuentos de neutrófilos constantes o cíclicos <500 células/ μL pueden tratarse con antibióticos profilácticos y G-CSF durante los periodos de neutropenia. El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral (160/800 mg), dos veces al día, puede evitar la infección. En los pacientes con CGD tratados con este régimen no se ha observado una mayor incidencia de infecciones por hongos. Las opciones recomendadas son las quinolonas por vía oral, como la levofloxacina y ciprofloxacina.

En el contexto de la quimioterapia citotóxica con neutropenia grave y persistente, el trimetoprim-sulfametoxazol puede evitar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Estos pacientes, así como los enfermos con disfunción de células fagocíticas, deben evitar la exposición intensa al polen, al polvo y las sustancias orgánicas en descomposición (estiércol, abono), que suelen ser ricas en *Nocardia* y las esporas de *Aspergillus* y otros hongos. No

se ha demostrado que la restricción de la actividad física o de las actividades sociales reduzca el riesgo de infección.

En muchos pacientes con trastornos fagocíticos, el tratamiento médico intensivo les permite continuar durante varios años sin sufrir infecciones peligrosas, pero se retrasan los efectos de los antimicrobianos prolongados y surgen otras complicaciones inflamatorias. Es posible la curación de algunos defectos congénitos de las células fagocíticas mediante el trasplante de médula ósea (**cap. 139e**). La identificación de defectos genéticos específicos en los pacientes con LAD 1 y CGD, así como otras inmunodeficiencias, ha permitido la realización de ensayos clínicos de tratamiento génico en algunos trastornos leucocíticos genéticos.

81e Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica

Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

En este capítulo, se ilustran algunos de los datos más relevantes de sangre, crecimiento de ganglios linfáticos y médula ósea. El estudio histológico sistemático de la médula ósea y los ganglios linfáticos está más allá del alcance de un texto de medicina general; sin embargo, todo internista debe saber cómo examinar un frotis de sangre.

El análisis del frotis de sangre es uno de los ejercicios más informativos que un médico puede realizar. Aunque los avances en la tecnología automatizada han hecho que el análisis de frotis de sangre realizado por el médico parezca menos importante, la tecnología no es un sustituto del todo satisfactorio para la interpretación de dicho frotis por un profesional médico capacitado que conozca también la historia clínica del paciente, los antecedentes familiares, los antecedentes sociales y los datos físicos. Es útil pedir al laboratorio un frotis de sangre con tinción de Wright y analizarlo.

82

Principios de genética humana

J. Larry Jameson, Peter Kopp

IMPACTO DE LA GENÉTICA Y LA GENÓMICA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

La prevalencia de enfermedades genéticas, en combinación con su potencial gravedad y naturaleza crónica, imponen una gran carga humana, social y económica a la sociedad. La genética humana se refiere al estudio de los genes individuales, su participación y función en la enfermedad y su modo de herencia. El término genómica hace referencia a la información genética total del organismo, el *genoma* y la función e interacción del DNA en el genoma, así como los factores ambientales o no genéticos, como el estilo de vida personal. Con la identificación del genoma humano, la genómica complementa la genética tradicional en los esfuerzos para dilucidar las causas y patogenia de las enfermedades y para mejorar las intervenciones y resultados terapéuticos. Después de los avances sin precedentes en la genética, la genómica y la tecnología de la información para el cuidado de la salud, las consecuencias de esta riqueza de conocimiento para la práctica de la medicina son notables y desempeñan una participación creciente en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades (cap. 84).

La *medicina personalizada*, la individualización de las decisiones médicas para cada paciente, depende en gran medida de la información genética. Por ejemplo, las características genéticas de un paciente (genotipo) pueden utilizarse para optimizar la farmacoterapia y para predecir la eficacia, efectos secundarios y dosificación de fármacos selectos (*farmacogenética*) (cap. 5). El perfil mutacional de una neoplasia permite la selección de los tratamientos dirigidos a las moléculas de señalización mutadas o expresadas de manera excesiva. Aunque aún permanece en el campo de la investigación, están empezando a surgir los modelos genómicos de predicción del riesgo.

La genética se ha percibido de manera tradicional a través de la ventana de las enfermedades relativamente poco comunes en las que participa un solo gen. Estos trastornos representan casi 10% de las hospitalizaciones pediátricas y de la mortalidad en niños. Desde el punto de vista histórico, la genética se ha centrado de manera predominante en los trastornos cromosómicos y metabólicos, lo que refleja la disponibilidad a largo plazo de técnicas para diagnosticar estas enfermedades. Por ejemplo, enfermedades como la trisomía 21 (síndrome de Down) o la monosomía X (síndrome de Turner) pueden diagnosticarse utilizando técnicas de citogenética (cap. 83e). De la misma forma, muchas enfermedades metabólicas (p. ej., fenilcetonuria, hipercolesterolemia familiar) se diagnostican utilizando análisis bioquímicos. Los avances en el diagnóstico con DNA han ampliado el campo de la genética para incluir prácticamente todas las especialidades médicas y han llevado a dilucidar la patogenia de diversos trastornos monogénicos. Además, es aparente que casi cualquier enfermedad tiene un componente genético. Como a menudo es evidente por los antecedentes familiares del paciente, muchos trastornos comunes como la hipertensión, cardiopatía, asma, diabetes mellitus y enfermedades mentales se ven influidos de manera significativa por los antecedentes genéticos. Estos trastornos poligénicos o multifactoriales (complejos) implican la contribución de muchos genes diferentes, así como de factores ambientales que pueden modificar el riesgo de la enfermedad (cap. 84). Los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome wide association studies*) han dilucidado numerosos *loci* asociados con enfermedad y han proporcionado información novedosa sobre la estructura alélica de los rasgos complejos. Estos estudios han sido facilitados por la disponibilidad de catálogos amplios de haplotipos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) generados a través del Proyecto HapMap. La secuencia del genoma completo o de los exomas (los exones en el genoma) se están utilizando cada vez más a menudo en el ámbito clínico con el fin de identificar individuos con enfermedades complejas no diagnosticadas o para caracterizar el perfil de mutaciones de los cánceres avanzados, a fin de elegir los mejores tratamientos dirigidos.

El cáncer tiene su base genética porque es consecuencia de mutaciones somáticas adquiridas en los genes que controlan el crecimiento, la apoptosis y la diferenciación celular (cap. 101e). Además, el desarrollo de muchos cánceres se asocia con predisposición hereditaria. La identificación

del genoma (y del epigenoma) en diversos cánceres ha llevado a nueva información fundamental en la biología del cáncer y revela que el perfil genómico de las mutaciones, en muchos casos, es más importante para determinar la quimioterapia apropiada que el órgano en el cual se originó el tumor. Por tanto, realizar un perfil mutacional amplio de los cánceres ha tenido mayor impacto en la taxonomía del cáncer, en la elección de tratamientos dirigidos y en la obtención de mejores resultados.

Los métodos genéticos y genómicos han demostrado ser invaluable para la detección de patógenos infecciosos y se utilizan en la clínica para identificar microorganismos que son difíciles de cultivar como micobacterias, virus y parásitos y para rastrear agentes infecciosos a nivel local o global. En muchos casos, la genética molecular ha mejorado la factibilidad y precisión de las pruebas diagnósticas y ha empezado a abrir nuevas vías para el tratamiento, lo que incluye tratamiento genético y celular (caps. 90e y 91e). La genética molecular también ha proporcionado la oportunidad para caracterizar el *microbioma*, un nuevo campo que identifica la dinámica poblacional de las bacterias, virus y parásitos que coexisten con los seres humanos y con otros animales (cap. 86e). Han surgido datos que indican que el microbioma tiene efectos significativos en la fisiología normal así como en diversos estados patológicos.

La biología molecular ha modificado de manera significativa el tratamiento de las enfermedades de los seres humanos. Hoy en día pueden producirse hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas y vacunas en grandes cantidades utilizando tecnología de DNA recombinante. Las modificaciones dirigidas de estos péptidos proporcionan al médico mejores herramientas terapéuticas, como se ilustra por los análogos de insulina modificados genéticamente con una cinética más favorable. Por último, existen razones para creer que la mejor comprensión de las bases genéticas de las enfermedades humanas también incrementará el impacto en la prevención de las enfermedades.

La tasa sorprendente de nueva información genética generada crea un reto importante para los médicos, para el personal sanitario y para los investigadores de ciencias básicas. Aunque muchos aspectos funcionales del genoma permanecen desconocidos, existen muchas situaciones clínicas donde existe evidencia suficiente del uso de la información genética y genómica con el fin de optimizar la atención y tratamiento del paciente. Gran parte de la información genética reside en bases de datos o se ha publicado en revistas de ciencias básicas. Las bases de datos proporcionan fácil acceso a la información creciente sobre el genoma humano, enfermedades genéticas y pruebas genéticas (cuadro 82-1). Por ejemplo, en el catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) se resumen varios miles de trastornos monogénicos, en una publicación grande y que se modifica de manera continua (cuadro 82-1). El refinamiento adicional de la bioinformática está simplificando el análisis y el acceso a esta gran cantidad de nueva información.

GENOMA HUMANO

Estructura del genoma humano • PROYECTO DEL GENOMA HUMANO El proyecto del genoma humano se inició a mediados del decenio de 1980 como un esfuerzo ambicioso para caracterizar la totalidad del genoma humano. Aunque la perspectiva de determinar la secuencia completa del genoma humano parecía abrumadora hace algunos años, los avances técnicos en la secuenciación de DNA y en la bioinformática llevó a completar una primera versión de la secuencia del genoma humano en el año 2000 y a completar la secuencia de DNA para los últimos cromosomas humanos en mayo de 2006. A la fecha, facilitado por la rápida reducción de los costos para los análisis de secuencia amplia y el perfeccionamiento de la bioinformática para análisis de datos, cada vez con mayor frecuencia se utiliza en el ámbito clínico la secuenciación del genoma y exoma enteros. El objetivo del análisis de secuencias de la totalidad del genoma puede ilustrarse por la siguiente analogía. El DNA humano consiste de aproximadamente 3 000 millones de pares de bases (bp) de DNA por genoma haploide lo que es casi 1 000 veces más grande que el genoma de *Escherichia coli*. Si se imprimiera la secuencia del DNA humano, equivaldría a casi 120 volúmenes de la obra *Principios de Medicina Interna de Harrison*.

Además del genoma humano, se ha secuenciado el genoma completo de varios organismos (aproximadamente 4 000) o de manera parcial (aproximadamente 10 000) (*Genomes Online Database* [GOLD]; cuadro 82-1). Entre éstos se incluyen eucariotas como el ratón (*Mus musculus*),

CUADRO 82-1 Bases de datos selectas relevantes para la genómica y para los trastornos genéticos

Sitio	Página electrónica	Comentarios
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Acceso amplio a información biomédica y genómica, publicaciones médicas (PubMed), bases de datos de secuencias, software para análisis de nucleótidos y proteínas Vínculos con otras bases de datos, recursos de genómica y tutoriales
National Human Genome Research Institute	http://www.genome.gov/	Miembro de los <i>National Institutes of Health</i> enfocado en la investigación genómica y genética; los vínculos proporcionan información sobre la secuencia del genoma humano, genomas de otros organismos e investigación genómica
Catalog of Published Genome-Wide Association Studies	http://www.genome.gov/GWASudies/	Publica estudios de asociación genómica amplia de alta resolución (GWAS)
Ensembl Genome browser	http://www.ensembl.org	Mapas y secuencias de información de genomas eucariotas
Online Mendelian Inheritance in Man	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim	Compendio en línea de trastornos mendelianos y de los genes humanos que causan trastornos genéticos
Office of Biotechnology Activities, National Institutes of Health	http://oba.od.nih.gov/oba	Información sobre DNA recombinante y transferencia genética; aspectos médicos, éticos, legales y sociales surgidos a partir de la realización de pruebas genéticas; aspectos médicos, éticos, legales y sociales surgidos a partir de la aparición de los xenotrasplantes
American College of Medical Genetics and Genomics	http://www.acmg.net/	Vínculos amplios a otras bases de datos relevantes para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas
American Society of Human Genetics	http://www.ashg.org	Información sobre los avances en investigación genética, educación profesional y pública y políticas científicas y sociales
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	http://cgap.nci.nih.gov/	Información sobre perfiles de expresión génica de células normales, precancerosas y cancerosas
GeneTests	http://www.genetests.org/	Directorio internacional de laboratorios de pruebas genéticas y clínicas de diagnóstico prenatal; revisiones y materiales educativos
Genomes Online Database (GOLD)	http://www.genomesonline.org/	Información publicada y no publicada sobre genomas
HUGO Gene Nomenclature	http://www.genenames.org/	Nombres y símbolos de genes
MITOMAP, a human mitochondrial genome database	http://www.mitomap.org/	Compendio de polimorfismos y mutaciones del DNA mitocondrial humano
International HapMap Project	http://www.hapmap.org/	Catálogo de haplotipos en diferentes grupos étnicos relevantes para estudios de asociación y farmacogenómica
ENCODE	http://www.genome.gov/10005107	Enciclopedia de elementos del DNA, catálogo de elementos funcionales en el genoma humano
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	http://www.dnalc.org/	Material educativo sobre trastornos genéticos selectos, DNA, eugenética y origen genético
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	http://www.ommbid.com/	Versión electrónica de textos amplios sobre las bases metabólicas y moleculares de las enfermedades hereditarias
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	http://omia.angis.org.au/	Compendio electrónico de trastornos mendelianos en animales
The Jackson Laboratory	http://www.jax.org/ http://www.informatics.jax.org	Información sobre modelos de ratón y genoma de ratón Informática sobre genómica del ratón

Nota: Las bases de datos se modifican constantemente. Puede encontrarse información pertinente al utilizar los vehículos enumerados en las bases de datos selectas.

Saccharomyces cerevisiae, *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*; bacterias (p. ej., *E. coli*) y *Archaea*, virus, organelos (mitocondrias, cloroplastos) y plantas (p. ej., *Arabidopsis thaliana*). La información genómica de los agentes infecciosos ha tenido un impacto significativo para la identificación de brotes infecciosos y epidemias. Otras ramificaciones que se originan de la disponibilidad de datos genómicos incluyen entre otros: 1) la comparación de genomas enteros (*genómica comparativa*), 2) el estudio de la expresión de RNA a gran escala (*genómica funcional*) y de proteínas (*proteómica*) para detectar diferencias entre varios tejidos en la salud y en la enfermedad, 3) la caracterización de la variación entre los individuos al establecer catálogos de variaciones de secuencia y SNP (Proyecto HapMap) y 4) la identificación de genes que desempeñan funciones críticas en el desarrollo de trastornos poligénicos y multifactoriales.

CROMOSOMAS El genoma humano se divide en 23 cromosomas diferentes, lo que incluye 22 autosomas (numerados del 1 al 22) y los cromosomas sexuales X y Y (fig. 82-1). Las células adultas son *diploides*, lo que significa que contienen dos grupos homólogos de 22 autosomas y un par de cromosomas sexuales. Las mujeres tienen dos cromosomas X (XX), mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (XY). Como consecuencia de la meiosis, las células germinativas (espermatozoide u ovocito) son haploides y contienen un grupo de 22 autosomas y un cromosoma sexual. Al momento de la fertilización, el genoma diploide se reconstituye al combinarse con los cromosomas homólogos de la madre y del padre y

en cada división celular (mitosis) los cromosomas sufren replicación, apareamiento, segregación y división en dos células hijas.

ESTRUCTURA DEL DNA El DNA es una hélice de doble hebra compuesta por cuatro bases diferentes: adenina (A), timidina (T), guanina (G) y citosina (C). La adenina se pareo con la timidina y la guanina con la citosina a través de interacciones de puentes de hidrógeno que abarcan la doble hélice (fig. 82-1). El DNA tiene varias características notables que lo hacen ideal para la transmisión de información genética. Es relativamente estable y la naturaleza de doble tira del DNA y su estricta complementación entre pares de bases permite la replicación fiel durante la división celular. El hecho de que las hebras sean complementarias también permite la transmisión de información genética del DNA al RNA y después a las proteínas (fig. 82-2). El mRNA está codificado por la hebra denominada codificante de la doble hélice de DNA que se traduce en proteínas al nivel de los ribosomas.

La presencia de cuatro diferentes bases proporciona una diversidad genética sorprendente. En las regiones de los genes que codifican proteínas, las bases del DNA se disponen en codones y un triplete de bases especifica un aminoácido en particular. Es posible organizar las cuatro bases en 64 tripletes de codones diferentes (4³). Cada codón especifica uno de los 20 diferentes aminoácidos o una señal reguladora como el inicio y el punto de detención de la traducción. Como hay más codones que aminoácidos, el código genético es degenerado; es decir, la mayor parte de los aminoácidos pueden especificarse con varios codones diferentes. Al disponer los codones

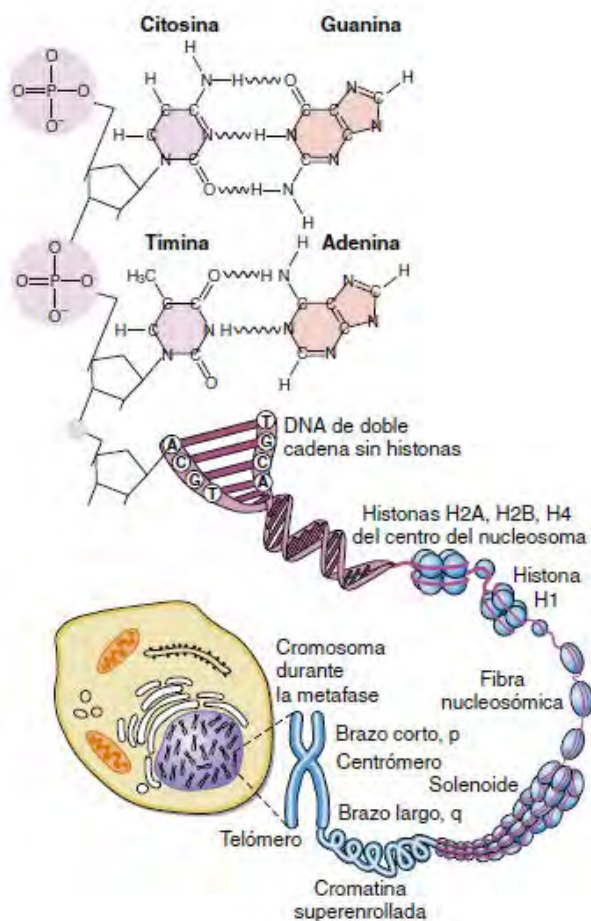


FIGURA 82-1. Estructura de la cromatina y de los cromosomas. La cromatina se compone de DNA de doble cadena que se encuentra empaquetado alrededor de proteínas de tipo histona y no histona formando nucleosomas. Los nucleosomas se organizan a su vez en estructuras solenoides. Los cromosomas adoptan su estructura característica, un brazo corto (p) y un brazo largo (q), durante la metafase del ciclo celular.

nes en combinaciones diferentes y en diversas longitudes, es posible generar una notable diversidad de estructuras proteínicas primarias.

La longitud del DNA normalmente se mide en unidades de 1 000 bp (kilobases, kb) o 1 millón de pares de bases (megabases, Mb). No todo el DNA codifica genes. De hecho, los genes constituyen sólo casi 10 a 15% del DNA. Mucho del DNA restante consiste de secuencias, a menudo de naturaleza muy repetitiva, cuya función se comprende mal. Estas regiones repetitivas del DNA, junto con las secuencias no repetitivas que no codifican genes, desempeñan en parte una función estructural para empaquetar el DNA en la cromatina (p. ej., el DNA unido a proteínas de tipo histona y cromosomas) y para ejercer funciones reguladoras (fig. 82-1).

GENES Un *gen* es una unidad funcional que es regulada por transcripción (véase más adelante) y que codifica un producto de RNA, que es casi siempre, pero no de manera invariable, traducido en una proteína que ejerce actividad en el interior o en el exterior de la célula (fig. 82-3). Desde el punto de vista histórico, los genes se identificaron porque conferían rasgos específicos que se transmitían de una generación a la siguiente. Cada vez más se han identificado con base en la expresión en diversos tejidos (*transcriptoma*). El tamaño de los genes es bastante amplio; algunos genes están formados por sólo unos cuantos cientos de pares de bases, mientras que otros son extraordinariamente grandes (2 Mb). El número de genes subestiman en gran medida la complejidad de la expresión genética, porque genes aislados pueden generar múltiples productos empalmados a partir de RNA mensajeros (mRNA) (*isoformas*), que son traducidos en proteínas que son sujetas a modificaciones postraduccionales complejas como fosforilación. El término *exón* se refiere a la porción de los genes que finalmente se empalmará para formar mRNA. El término *intrón* se refiere a las regiones espaciadoras entre los exones que son eliminadas de los precursores de RNA durante el procesamiento de éste. El *locus* genético también incluye regiones que son necesarias para controlar su expresión (fig. 82-2). Estimaciones actuales predicen que el genoma humano codifica 20 687

proteínas, con un promedio de casi cuatro transcritos diferentes por gen. Increíblemente, el exoma sólo constituye 1.14% del genoma. Además, se han identificado miles de transcritos no codificantes (RNA de diversas longitudes como microRNA y RNA largo no codificante) que funcionan, al menos en parte, como reguladores transcripcionales y postranscripcionales de la expresión génica. Se ha encontrado que la expresión aberrante de microRNA desempeña una función patogénica en numerosas enfermedades.

POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO (SNP) Un SNP es una variación de un solo par de bases en el DNA. Se ha calculado que ocurren alrededor de 10 millones de SNP en el genoma humano, lo que ha generado un catálogo de variantes genéticas comunes que ocurren en seres humanos provenientes de diferentes orígenes étnicos (fig. 82-3). Los SNP son el tipo más común de variaciones de secuencia y explican casi 90% de todas las variaciones de secuencia. Ocurren en promedio cada 100 a 300 bases y son la principal fuente de heterogeneidad genética. Sorprendentemente, sin embargo, la secuencia primaria de DNA de los seres humanos tiene una similitud cercana a 99.9% comparada con la de cualquier otro ser humano. Los SNP que están en estrecha proximidad se heredan en conjunto (p. ej., se encuentran en ligamiento) y se conocen como *haplotipos* (fig. 82-4). El HapMap describe la naturaleza y ubicación de estos haplotipos de SNP y la forma en que se distribuyen entre los individuos y entre las poblaciones. La información del mapa de haplotipos, conocida como HapMap, está facilitando considerablemente a los GWAS diseñados para dilucidar las interacciones complejas entre múltiples genes y los factores del estilo de vida en los trastornos multifactoriales (véase más adelante). Además, los análisis de haplotipos son útiles para valorar las variaciones en las respuestas a los fármacos (*farmacogenómica*) y factores ambientales, así como la predicción de la predisposición a las enfermedades.

VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS Las variaciones en el número de copias (CNV, *copy number variations*) son regiones genómicas relativamente grandes (1 kb a varios Mb) que han sido duplicadas o deletadas en ciertos cromosomas (fig. 82-5). Se ha calculado que pueden encontrarse dispersas hasta 1 500 CNV en todo el genoma de un individuo. Cuando se comparan los genomas de dos individuos, casi 0.4 a 0.8% de sus genomas difieren en términos de CNV. Se ha observado CNV *de novo* entre gemelos monocigotos, quienes tienen genoma por lo demás idéntico. Algunos CNV se han relacionado con susceptibilidad o resistencia a enfermedades y las CNV pueden encontrarse elevadas en células cancerosas.

Replicación del DNA y mitosis La información genética en el DNA se transmite a las células hija bajo dos circunstancias diferentes: 1) las células somáticas se dividen por *mitosis*, lo que permite que se replique el genoma diploide ($2n$) por sí mismo completamente en conjunción con la división celular; 2) células germinativas (espermatozoide y ovocito) que sufren meiosis, un proceso que permite la reducción de un grupo de cromosomas diploides ($2n$) a un estado haploide ($1n$).

Antes de las mitosis, las células salen del estado de reposo o estado G_0 y entran al ciclo celular (cap. 101e). Después de superar el punto de control crítico en G_1 las células sintetizan DNA (fase S) durante la cual el DNA de cada cromosoma se replica, dando origen a dos pares de cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$). El proceso de síntesis de DNA requiere una fidelidad estricta a fin de evitar la transmisión de errores a generaciones subsiguientes de células. Las anomalías genéticas por falta de correspondencia o reparación de RNA incluyen xerodermia pigmentosa, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y cáncer de colon hereditario sin pólipos (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), entre otros trastornos. Muchos de estos trastornos predisponen a la aparición de neoplasias por la rápida adquisición de mutaciones adicionales (cap. 101e). Después de completar la síntesis de DNA, las células entran a la fase de G_2 y progresan a través de un segundo punto de control antes de iniciar la mitosis. En esta etapa los cromosomas se condensan y se alinean a lo largo del plano ecuatorial en la metafase. Las dos cromátidas hermanas idénticas se mantienen reunidas a nivel del centrómero, se dividen y migran a polos opuestos de la célula. Después de la formación de la membrana nuclear alrededor de los grupos separados de cromátidas, la célula se divide y se forman dos células hijas, con lo que se restablece el estado diploide ($2n$).

Selección y segregación de los genes durante la meiosis La meiosis ocurre sólo en células germinativas de las gónadas. Comparte ciertas características con la mitosis pero involucra dos pasos diferentes de división celular que reducen el número de cromosomas a un estado haploide. Además, hay recombinación activa que genera diversidad genética. Durante la primera división celular se forman dos cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$) por cada

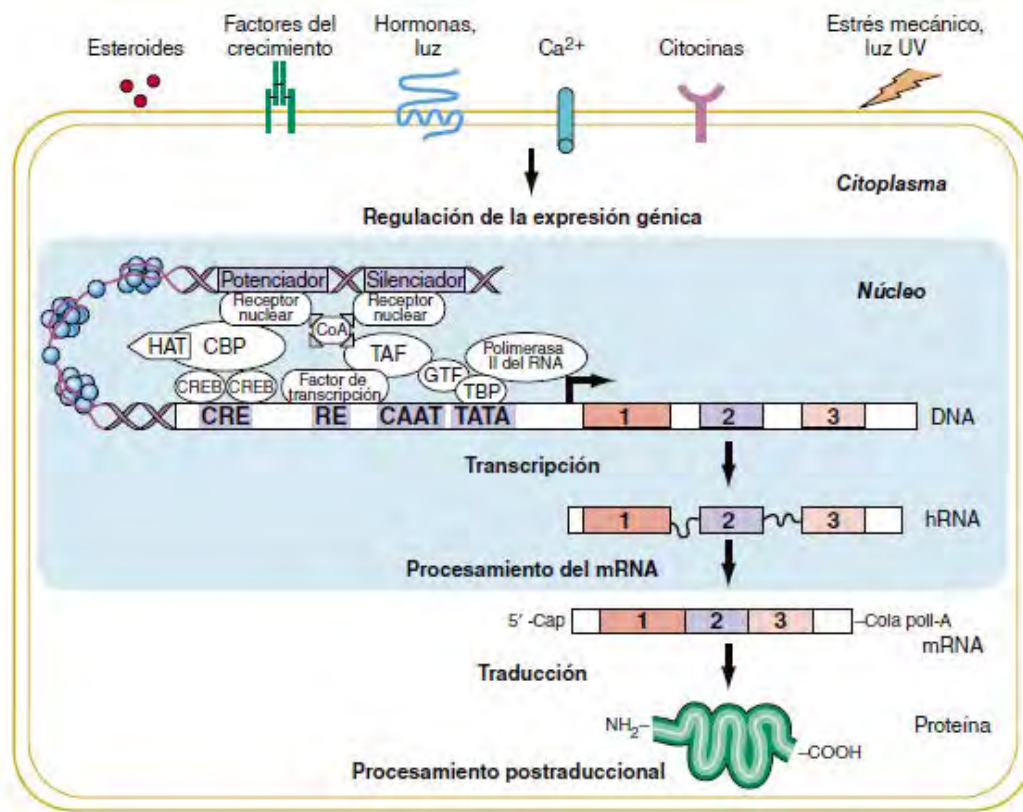


FIGURA 82-2. Flujo de la información genética. Múltiples señales extracelulares activan las cascadas de señalización intracelular que desembocan en una regulación alterada de la expresión génica por medio de la interacción de los factores de transcripción con las regiones reguladoras de los genes. La RNA polimerasa transcribe el DNA en RNA que es procesado a mRNA tras la eliminación de las secuencias intrónicas. El mRNA se traduce en una cadena polipeptídica para formar la proteína madura después del procesamiento postraduccional. CBP, proteína de unión a CREB (*CREB-binding protein*); CoA, coactivador; COOH, carboxiterminal; CRE, elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element*); CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element-binding protein*); GTF, factores de transcripción general (*general transcription factors*); HAT, histona acetiltransferasa (*histone acetyl transferase*); NH₂, aminoterminal; RE, elemento de respuesta (*response element*); TAF, factores asociados a TBP (*TBP-associated factors*); TATA, caja TATA; TBP, proteína de unión a TATA (*TATA-binding protein*).

par de cromosomas y existe intercambio de DNA entre cromosomas homólogos paternos y maternos. Este proceso involucra la formación de *quiasmas*, estructuras que corresponden a segmentos de DNA que se cruzan entre los homólogos maternos y paternos (fig. 82-6). Por lo general ocurre al menos un entrecruzamiento en cada brazo cromosómico; ocurre recombinación más a menudo en la meiosis femenina que en la meiosis masculina. Más tarde, los cromosomas se segregan de manera aleatoria. Como hay 23 cromosomas, existen 2²³ (>8 millones) posibles combinaciones de cromosomas. En conjunto con el intercambio genético que ocurre durante la recombinación, la segregación cromosómica genera una notable diversidad y cada gameto es singular desde el punto de vista genético. El proceso de recombinación y de segregación independiente de los cromosomas proporciona las bases para la realización del análisis de ligamiento, en la cual se intenta correlacionar la herencia de ciertas regiones cromosómicas (o genes ligados) con la presencia de un rasgo genético o de una enfermedad (véase más adelante). Después de la primera división meiótica, que da origen a dos células hijas (2*n*), las dos cromátidas de cada cromosoma se separan durante una segunda división meiótica para dar origen a cuatro gametos con estado haploide (1*n*). Cuando el óvulo es fertilizado por un espermatozoide, se combinan dos grupos haploides, restableciendo el estado diploide (2*n*) en el cigoto.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Regulación por factores de transcripción La expresión de genes es regulada por proteínas que se unen al DNA y que activan o reprimen la transcripción. El número de secuencias de DNA y de factores de transcripción que regulan la transcripción es mucho mayor de lo que originalmente se creía. La mayor parte de los genes contiene al menos 15 a 20 elementos reguladores discretos en un intervalo de 300 pares de bases dentro del sitio de inicio de la transcripción. Esta región promotora densamente empacada a menudo contiene sitios de unión para factores de transcripción ubicuos como la proteína de unión a la caja CAAT/potenciador (C/EBP, *CAAT box/enhancer binding protein*), la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico (CREB, *cyclic AMP response element-binding protein*), el factor 1 promotor selectivo (Sp-1, *selective promote factor 1*) o la

proteína activadora 1 (AP-1, *activator protein 1*). Sin embargo, los factores que participan en la expresión celular específica pueden unirse a estas secuencias. Los elementos reguladores fundamentales también se localizan a una mayor distancia del promotor proximal. Los genes de la globina y de las inmunoglobulinas contienen una *región de control de locus* que se encuentra a varias kilobases de distancia de las secuencias estructurales del gen. Grupos específicos de factores de transcripción que se unen a estas secuencias promotoras y potenciadoras proporcionan un código de combinación para la regulación de la transcripción. De esta forma, factores relativamente ubicuos interactúan con factores más restringidos para permitir que cada gen se exprese y se regule en una forma singular que depende del estado del desarrollo, tipo celular y numerosos estímulos extracelulares. Los factores reguladores también se unen con el gen mismo, en particular en las regiones intrónicas. Los factores de transcripción que se unen al DNA en realidad representan sólo el primer nivel de control regulador. Otras proteínas (*coactivadores* y *correpresores*) interactúan con los factores de transcripción de unión al DNA para generar grandes complejos reguladores. Estos complejos están sujetos al control por numerosas vías de señalización celular y enzimas, que favorecen la fosforilación, acetilación, sumoilación y ubiquitinación. Por último, los factores de transcripción reclutados interactúan y estabilizan a componentes del complejo de transcripción basal que se ensambla en el sitio de la caja TATA y la región iniciadora. Este complejo de factores de transcripción basal consiste en más de 30 proteínas diferentes. Ocurre transcripción génica cuando la polimerasa de RNA inicia la síntesis de RNA a partir de una plantilla de DNA. Se ha identificado un gran número de trastornos genéticos que involucran factores de transcripción (cuadro 82-2).

El campo de la *genómica funcional* se basa en el concepto de que la comprensión de las alteraciones en la expresión génica bajo diversas condiciones fisiológicas y patológicas proporciona información sobre la participación funcional de los genes. Al revelar perfiles específicos de expresión génica, este conocimiento puede tener relevancia diagnóstica y terapéutica. El estudio a gran escala de perfiles de expresión, que toma ventaja de tecnología de micromatrices y de matrices de cuentas, también se conoce como *transcriptómica*, porque el complemento de mRNA que se transcribe por el genoma celular se conoce como *transcriptoma*.

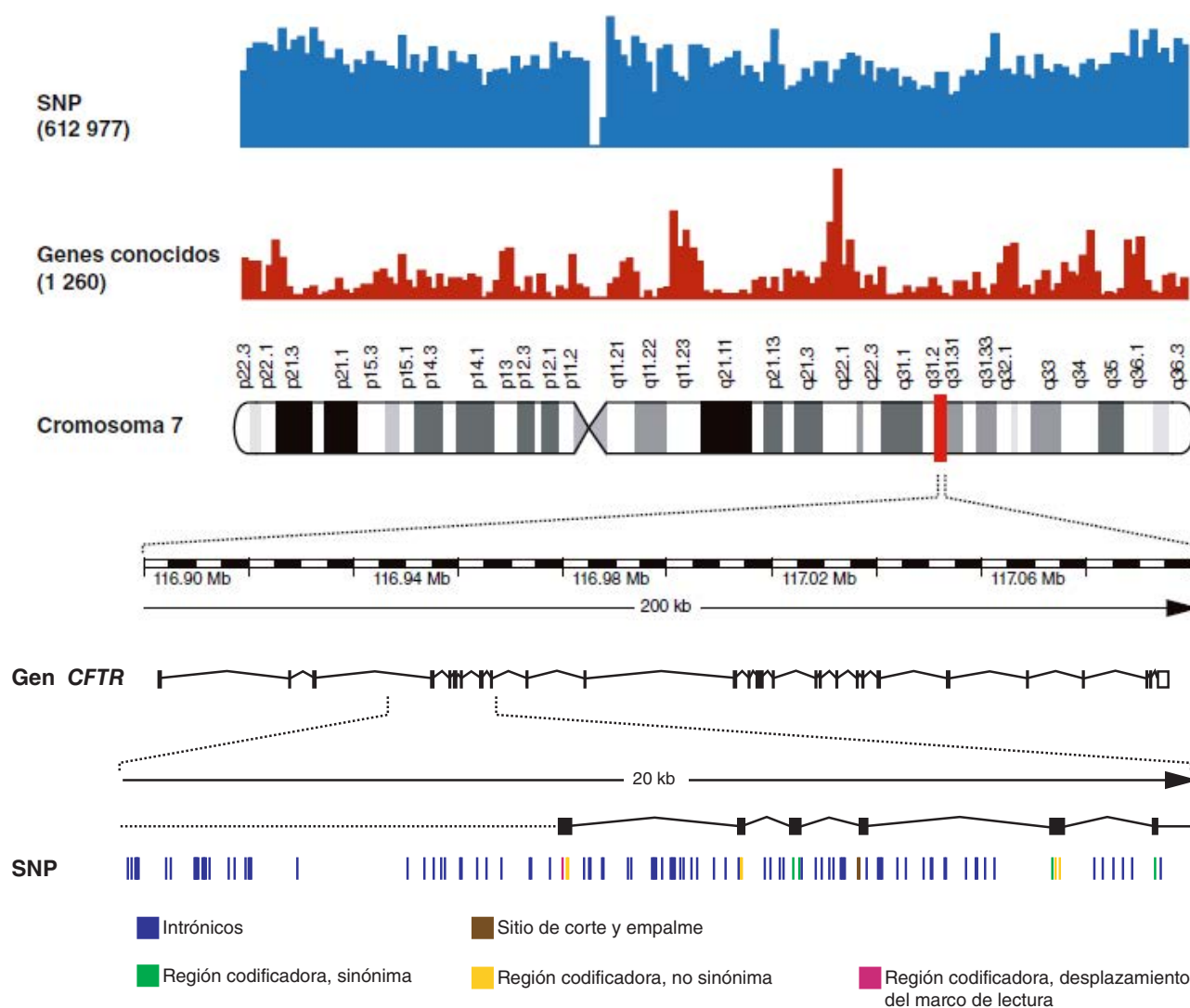


FIGURA 82-3. Cromosoma 7, con la densidad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y genes superiores. En la parte inferior se muestra una región de 200 kb en 7q31.2 que contiene el gen *CFTR*. Dicho gen contiene 27 exones. En sujetos con fibrosis quística se han identificado más de 1 900 mutaciones en el gen mencionado. Se ha amplificado más la región de 20 kb, que incluye los exones 4-9 para ilustrar los SNP en tal región.

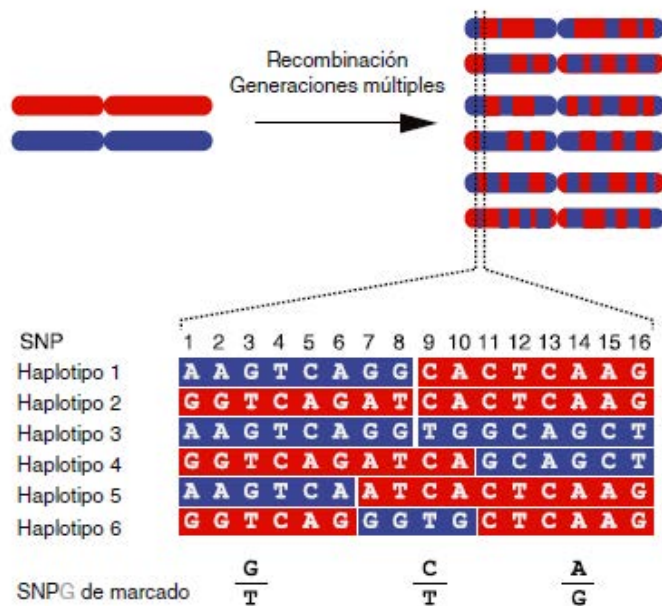


FIGURA 82-4. Los haplotipos se originan por los eventos de recombinación repetidos que ocurren en múltiples generaciones. Con el paso del tiempo ello culmina en haplotipos distintos. Estos bloques de haplotipos pueden ser caracterizados por la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) etiqueta (Tag), una estrategia que facilita los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*).

La mayor parte de los estudios de expresión génica se ha dirigido en los elementos reguladores del DNA de los genes que controlan la transcripción. Sin embargo, debe hacerse énfasis en que la expresión génica requiere una serie de pasos, lo que incluye el procesamiento de mRNA, traducción de proteínas y modificación postraduccional, todos los cuales son sometidos a regulación activa (fig. 82-2).

Regulación epigenética de la expresión génica La *epigenética* describe los mecanismos y los cambios fenotípicos que no son consecuencia de variaciones en la secuencia primaria de nucleótidos de DNA, pero que son causadas por modificaciones secundarias del DNA o de las histonas. Estas modificaciones incluyen cambios hereditarios como inactivación del cromosoma X e impronta, pero también pueden ser consecuencia de modificaciones dinámicas proteínicas postraducionales en respuesta a influencias ambientales como la dieta, edad o fármacos. Las modificaciones epigenéticas ocasionan alteración de la expresión de genes individuales o de *loci* cromosómicos que abarcan múltiples genes. El término *epigenoma* describe un grupo de modificaciones covalentes del DNA y las histonas que tienen impacto en la estructura de la cromatina, así como en los transcritos no codificantes que modulan la actividad transcripcional del DNA. Aunque la secuencia primaria del DNA suele ser idéntica en todas las células de un organismo, cambios específicos en los tejidos en el epigenoma contribuyen a determinar la firma transcripcional de una célula (transcriptoma) y por tanto al perfil de expresión de proteínas (proteoma).

Desde el punto de vista mecánico, las modificaciones del DNA y de las histonas pueden ocasionar activación o silenciamiento de la expresión génica (fig. 82-7). La metilación de DNA involucra la adición de un grupo metilo a residuos de citosina. Esto suele restringirse a las citosinas del dinucleótido de CpG, que son abundantes en todo el genoma. La metilación de

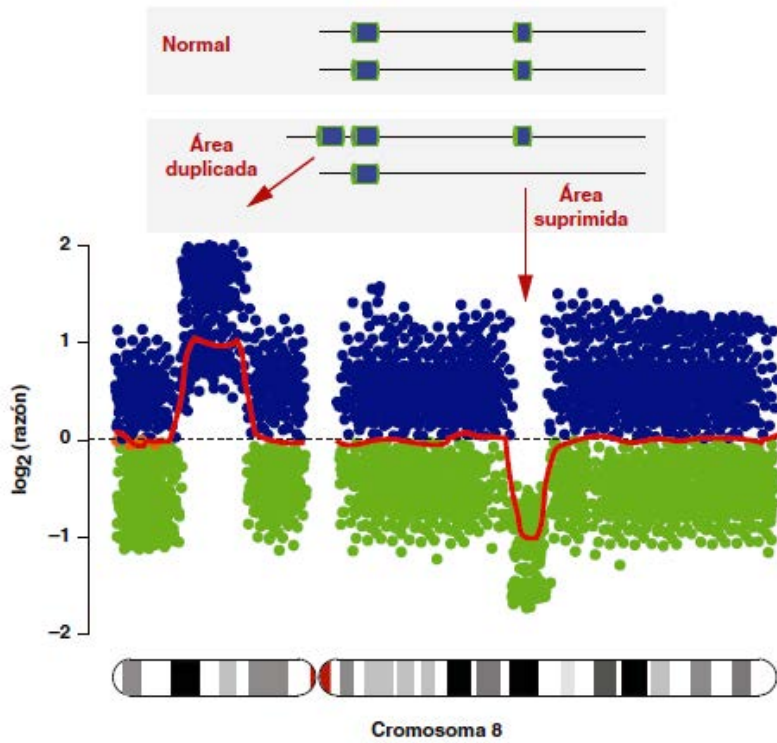


FIGURA 82-5. Variaciones en el número de copias (CNV) que abarca regiones relativamente grandes de genoma que han sufrido duplicación o deleción. Se muestra el cromosoma 8 con CNV detectada por hibridación genómica. Un incremento en la fuerza de la señal indica duplicación, la disminución refleja deleción de las regiones cromosómicas estudiadas.

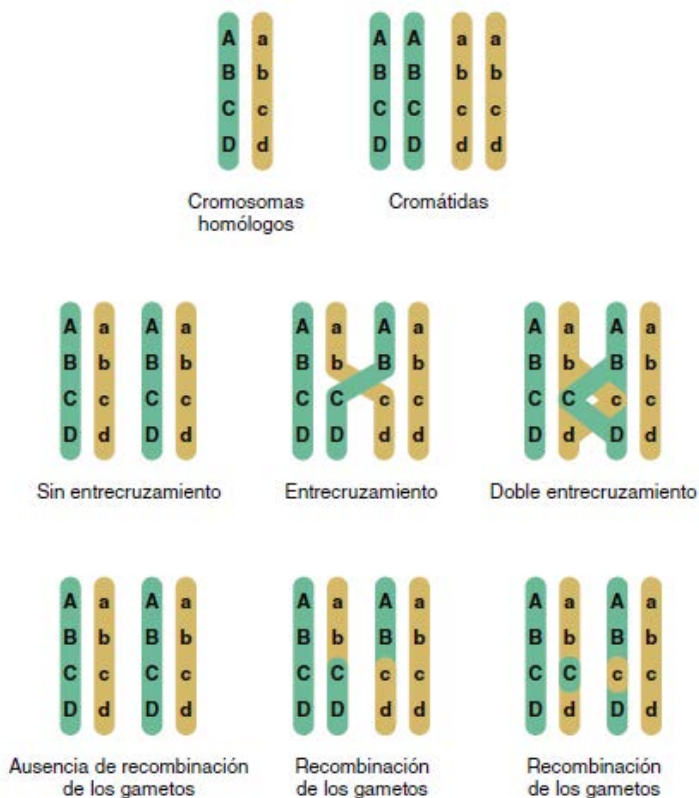


FIGURA 82-6. Entrecruzamiento y recombinación genética. Durante la formación de quiasmas, una de las dos cromátidas hermanas de uno de los pares de cromosomas se para con una de las cromátidas del cromosoma homólogo. La recombinación genética se produce mediante entrecruzamiento y da por resultado segmentos cromosómicos recombinantes y no recombinantes en los gametos. La recombinación, junto con la segregación aleatoria de los cromosomas maternos y paternos, contribuye a la diversidad genética y constituye la base del concepto de ligamiento.

estos dinucleótidos parece representar un mecanismo de defensa que disminuye la expresión de secuencias que se han incorporado en el genoma, por ejemplo secuencias retrovirales. Los dinucleótidos de CpG también existen en lo que se conoce como *islas de CpG*, rectificaciones de DNA que se caracterizan por un alto contenido de CG, que se encuentra en la mayor parte de los promotores de los genes humanos. Las islas CpG en la región promotora típicamente se encuentran desmetiladas y la falta de metilación facilita la transcripción.

La metilación de las histonas involucra la adición de un grupo metilo a residuos de lisina en las proteínas histonas (fig. 82-7). Dependiendo del residuo específico de lisina que sufre metilación, eso altera la configuración de la cromatina haciendo que se empaque con mayor laxitud o de forma más estrecha. La acetilación de las histonas es otro mecanismo bien identificado que ocasiona apertura de la configuración de la cromatina, lo que favorece la transcripción activa. La acetilación es en términos generales más dinámica que la metilación y muchos complejos de activación transcripcional tienen actividad de acetilasa de histona, mientras que los complejos represores a menudo contienen desacetilasas que eliminan grupos acetilo de las histonas. Otras modificaciones de las histonas, cuyos efectos están caracterizados de manera incompleta, incluyen la fosforilación y la sumoilación. Por último, el RNA no codificante que se une al DNA puede tener un impacto significativo en la actividad transcripcional.

Desde el punto de vista fisiológico, los mecanismos epigenéticos desempeñan una función importante en varios casos. Por ejemplo, la inactivación del cromosoma X se refiere al silenciamiento relativo de una de las dos copias del cromosoma X presente en las mujeres. El proceso de inactivación es una forma de compensación de dosis de manera tal que las mujeres (XX) por lo general no expresan dos veces los productos génicos del cromosoma X, como ocurre en los varones (XY). En una célula dada, la elección de cuál cromosoma es inactivado ocurre de manera aleatoria en los seres humanos. Pero una vez que se ha inactivado el cromosoma X materno o paterno, permanecerá inactivo y esta información se transmite con cada división celular. El *transcrito del gen específico del cromosoma X inactivo* (Xist, *X-inactive specific transcript*) codifica un segmento grande de RNA no codificante que media el silenciamiento del cromosoma X a partir del cual se realiza la transcripción al cubrirlo con Xist RNA. El cromosoma X inactivo se encuentra muy metilado y tiene bajos niveles de acetilación de histonas.

La inactivación génica epigenética también ocurre en regiones cromosómicas selectas de autosomas, un fenómeno conocido como *impronta genómica*. A través de este mecanismo, un pequeño subgrupo de genes se expresa sólo en forma monoalélica. La impronta es hereditaria y ocasiona la expresión preferencial de uno de los alelos de los padres, que se desvía de la expresión bialélica habitual que se observa en la mayor parte de los genes. Cabe hacer notar que la impronta puede limitarse a un subgrupo de tejidos. La impronta es mediada a través de la metilación de DNA de uno de los alelos. Las marcas epigenéticas de los genes improntados se mantienen a lo largo de la vida, pero durante la formación del cigoto se activan o desactivan en una forma sexo específica (restablecimiento de la huella o impronta) (fig. 82-8), lo que permite un patrón de expresión diferencial en los óvulos fertilizados y en las divisiones mitóticas subsiguientes. La expresión apropiada de genes improntados es importante para el desarrollo y función celular normales. Los defectos de la impronta y la disomía uniparental, que consiste en la herencia de dos cromosomas o regiones cromosómicas de un mismo progenitor, son la causa de varios trastornos del desarrollo como los síndromes de Beckwith-Wiedemann, de Silver-Russell, Angelman y Prader-Willi (véase más adelante). Las mutaciones monoalélicas con pérdida de la función en el gen *GNAS1* ocasionan un fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright's hereditary osteodystrophy*). La transmisión paterna de mutaciones en *GNAS1* ocasiona un fenotipo de AHO aislado (pseudoseudohipoparatiroidismo) mientras que la transmisión materna ocasiona AHO en combinación con resistencia a la hormona paratiroidea, tirotrópina y gonadotropinas (pseudohipoparatiroidismo tipo IA). Estas diferencias genotípicas se explican por la impronta específica en los tejidos del gen *GNAS1*, que se expresa principalmente en el alelo materno en la tiroides,

CUADRO 82-2 Ejemplos seleccionados de enfermedades causadas por mutaciones y reordenamientos en clases de factores de transcripción

Clase de factor de transcripción	Ejemplo	Enfermedad asociada
Receptores nucleares	Receptor de andrógenos	Insensibilidad completa o parcial a los andrógenos (mutaciones recesivas "de sentido equivocado") Atrofia muscular espinobulbar (expansión de repetidos CAG)
Proteínas con dedos de cinc	WT1	Síndrome de WAGR: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones de vías genitourinarias, retraso mental
Hélice-bucle-hélice básicos	MITF	Síndrome de Waardenburg tipo 2A
Caja homeótica (<i>Homeobox</i>)	IPF1	Diabetes mellitus tipo 4 del adulto (mutación heterocigota o haploinsuficiencia) Agenesia pancreática (mutación homocigota)
Cremallera (zíper) de leucina	Cremallera (zíper) de leucina retiniana (NRL)	Retinosis pigmentaria autosómica dominante
Proteínas del grupo de gran movilidad (<i>high mobility group -HMG proteins</i>)	SRY	Reversión sexual
Lengüeta de flecha (<i>Forkhead</i>)	HNF4α, HNF1α, HNF1β	Diabetes mellitus tipos 1, 3 y 5 del adulto
Secuencias pares	PAX3	Síndrome de Waardenburg de tipos 1 y 3
Secuencia T	TBX5	Síndrome de Holt-Oram (anomalías del pulgar, defectos de los tabiques interauricular o interventricular, focomelia)
Proteínas de control del ciclo celular	P53	Síndrome de Li-Fraumeni, otros cánceres
Coactivadores	Proteína fijadora de CREB (CBP)	Síndrome de Rubinstein-Taybi
Factores generales de transcripción	Proteína fijadora de TATA (TBP)	Ataxia espinocerebelosa 17 (expansión CAG)
Factor de elongación de transcripción	VHL	Síndrome de Von Hippel-Lindau (carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores pancreáticos, hemangioblastomas) Herencia autosómica dominante, inactivación somática del segundo alelo (modelo del doble golpe de Knudson)
"Desmedro" (<i>runt</i>)	CBFA2	Trombocitopenia familiar con propensión a leucemia mielógena aguda
Proteínas quiméricas causadas por traslocaciones	PML-RAR	Leucemia promielocítica aguda Traslocación t(15;17)(q22;q11.2-q12)

Abreviaturas: CREB, proteína de unión a elementos de respuesta a cAMP; HNF, factor nuclear de hepatocitos; PML, leucemia promielocítica; RAR, receptor de ácido retinoico; SRY, región del Y que determina el sexo; VHL, Von Hippel-Lindau.

gonadotropos y túbulo renal proximal. En la mayor parte de los tejidos restantes, el gen *GNAS1* se expresa de manera bialélica. En pacientes con resistencia renal aislada a la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo tipo IB), la impronta defectuosa del gen *GNAS1* ocasiona disminución de la expresión de *GSα* en el túbulo renal proximal. El síndrome de Rett es un

trastorno dominante ligado al cromosoma X, que ocasiona regresión del desarrollo y movimientos de manos estereotípicos en niñas afectadas. Es causado por la mutación en el gen *MECP2*, que codifica una proteína que se une al grupo metilo. La metilación aberrante consiguiente ocasiona expresión génica anormal en neuronas, que por lo demás presentan desarrollo normal.

Sorprendentemente, las diferencias epigenéticas también ocurren en gemelos monocigotos. Aunque los gemelos son indistinguibles desde el punto de vista epigenético durante los primeros años de vida, los gemelos monocigotos de mayor edad muestran diferencias en el contenido global y la distribución genómica de metilación del DNA y acetilación de las histonas, lo que sería de esperarse que altere la expresión génica en varios tejidos.

En el cáncer, el epigenoma se caracteriza por pérdidas y ganancias simultáneas de metilación de DNA en diferentes regiones genómicas, así como en modificaciones represivas de las histonas. La hipermetilación y la hipometilación se asocian con mutaciones en los genes que controlan la metilación de DNA. La hipometilación parece eliminar el mecanismo de control normal que previene la expresión de las regiones reprimidas de DNA. También se asocia con inestabilidad genómica. Por el contrario, la hipermetilación ocasiona el silenciamiento de las islas CpG en las regiones promotoras de los genes, lo que incluye a los genes supresores de tumores. Las alteraciones epigenéticas se consideran más fácilmente reversibles en comparación con los cambios genéticos; se están analizando en estudios clínicos las modificaciones del epigenoma con agentes desmetilantes y desacetilasas de histonas.

MODELOS DE ENFERMEDAD GENÉTICA

Se han estudiado varios microorganismos extensamente como modelos genéticos, lo que incluye *M.*

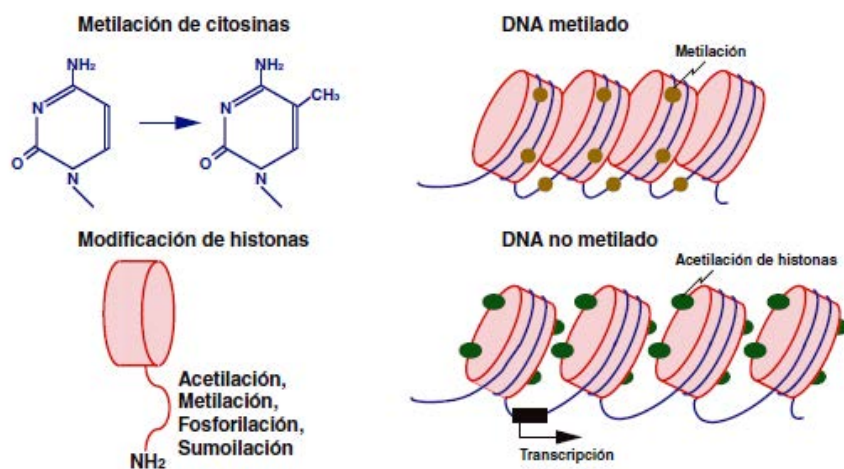


FIGURA 82-7. Modificaciones epigenéticas del DNA e histonas. La metilación de residuos de citosina se asocia con el silenciamiento génico. La metilación de ciertas regiones genómicas es heredada (impronta) y participa en el silenciamiento de uno de los dos cromosomas X en mujeres (inactivación del X). Las alteraciones de la metilación también pueden ser adquiridas (p. ej., en células cancerosas). Las modificaciones covalentes postraduccionales de las histonas, desempeñan una función importante en modificar la accesibilidad del DNA y la estructura de la cromatina y por tanto en regular la transcripción. Las histonas pueden ser modificadas de manera reversible en sus extremos amino-terminales, que protruyen de la partícula central del nucleosoma, mediante acetilación de lisinas, fosforilación de serinas, metilación de residuos de lisina y arginina, y sumoilación. Por ejemplo, la acetilación de histonas por acetilasas de histonas (HAT), produce desenrollamiento de la cromatina y acceso a los factores transcripcionales. En cambio, la desacetilación por histonas desacetilasas (HDAC) da como resultado la compactación de la estructura de la cromatina y en consecuencia el silenciamiento de la transcripción.

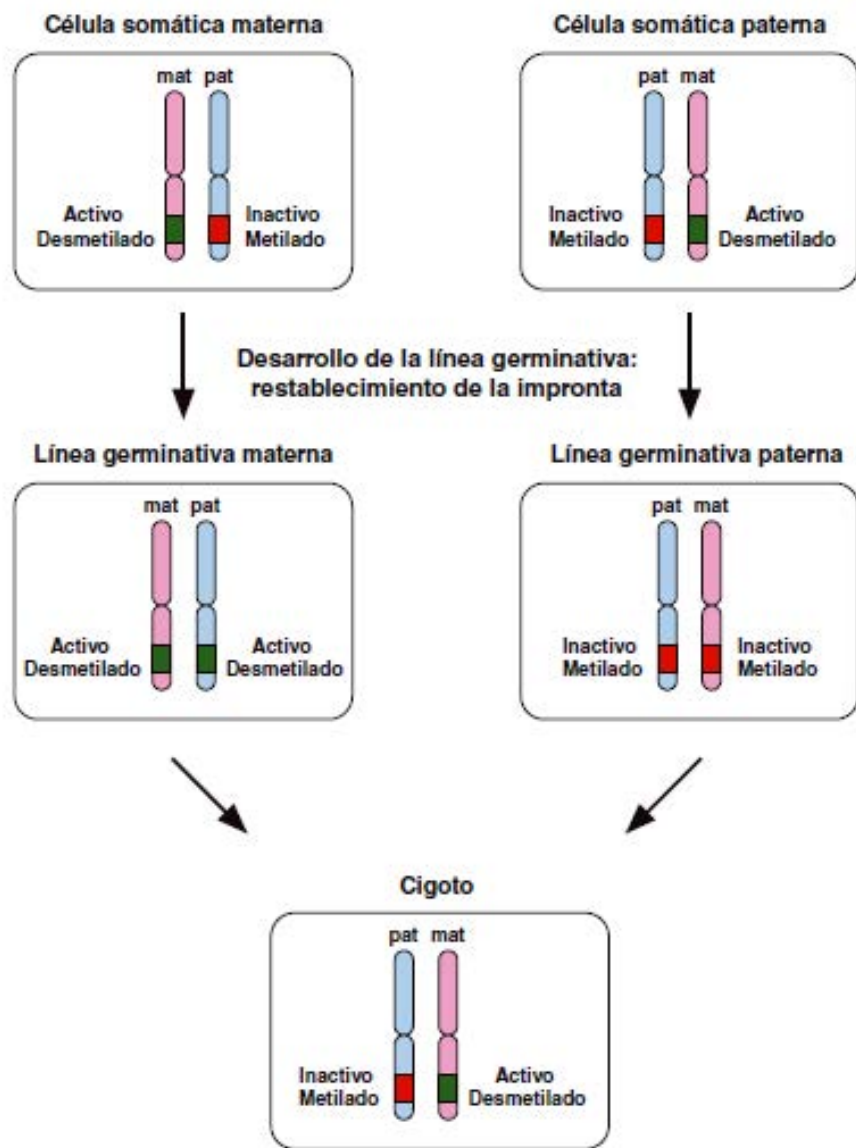


FIGURA 82-8. Unas cuantas regiones genómicas presentan impronta en una forma específica para el progenitor. Las regiones cromosómicas desmetiladas se expresan de manera activa, mientras que las regiones metiladas son silenciadas. En la línea germinativa, la impronta se restablece en una forma específica para cada progenitor: ambos cromosomas están no metilados en la línea germinativa materna (mat) y metilados en la línea germinativa paterna (pat). En el cigoto, los patrones de impronta resultante son idénticos con el patrón de las células somáticas de los progenitores.

musculus (ratón), *D. melanogaster* (mosca de la fruta), *C. elegans* (nematodo), *S. cerevisiae* (levadura para cocinar) y *E. coli* (bacteria del colon). La capacidad para utilizar estos organismos distantes desde el punto de vista evolutivo como modelo genético que son relevantes a la fisiología humana refleja una conservación sorprendente de las vías genéticas y de la función génica. Los modelos transgénicos de ratón han sido particularmente útiles, porque muchos genes de seres humanos y ratones muestran estructura y funciones similares y porque la manipulación del genoma de ratón es relativamente sencillo en comparación con el de otras especies de mamíferos. Las estrategias transgénicas en ratones pueden dividirse en dos métodos principales: 1) expresión de un gen por inserción aleatoria en el genoma y 2) delección o mutagénesis dirigida de un gen por la recombinación homóloga con el gen endógeno nativo (*knock-out*, *knock-in*). En versiones previas de este capítulo, se proporcionó información más detallada sobre los principios técnicos para el desarrollo de animales con modificaciones genéticas. Varias bases de datos proporcionan información amplia sobre los modelos animales naturales y transgénicos, los fenotipos asociados y los datos genéticos, genómicos y biológicos integrados (cuadro 82-1).

TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Orígenes y tipos de mutaciones Una *mutación* se define como cualquier cambio de la secuencia nucleotídica primaria del DNA con independencia

de sus consecuencias funcionales. Algunas mutaciones pueden ser letales, mientras que otras son menos deletéreas e incluso algunas confieren una ventaja evolutiva. Las mutaciones pueden ocurrir en la línea germinal (espermatozoides u ovocitos) y pueden transmitirse a la progenie. Por otra parte, también pueden tener lugar durante la embriogénesis o afectar a los tejidos somáticos. Las mutaciones acontecidas durante el desarrollo determinan un *mosaicismo*, estado donde los tejidos se componen de células con constituciones genéticas distintas. Si la línea germinal es un mosaico, la mutación no siempre se transmite a todos los hijos, con lo que se crea una confusión a la hora de estudiar el modelo de herencia. Las mutaciones somáticas que no afectan a la supervivencia celular se detectan a veces por sus efectos fenotípicos variables en los tejidos (p. ej., lesiones pigmentarias del síndrome de McCune-Albright). Otras mutaciones somáticas se asocian con tumores ya que favorecen el crecimiento celular. Los eventos epigenéticos pueden influir en la expresión génica o facilitar el daño a genes. Con excepción de las repeticiones de tripletes de nucleótidos, que se expanden (véase más adelante en este capítulo), las mutaciones tienden a ser estables.

Las mutaciones son estructuralmente diversas, pueden afectar a todo el genoma, como sucede en la triploidia (juego adicional de cromosomas), a los cromosomas, cuyo número o estructura se alteran de manera llamativa, o simplemente a un gen (cap. 83e). Las grandes delecciones pueden afectar a la totalidad del gen o sólo a una parte, pero si se eliminan varios genes desembocan incluso en un *síndrome de genes contiguos*. El entrecruzamiento desigual de dos genes homólogos puede ocasionar mutaciones del gen fusionado, como lo ilustra la ceguera para los colores. Las mutaciones de un solo nucleótido se denominan *mutaciones puntuales*. Las sustituciones reciben el nombre de *transiciones* cuando se reemplaza una purina por otra ($A \leftrightarrow G$) o una pirimidina por otra ($C \leftrightarrow T$) y de *transversiones* si cambia una purina por una pirimidina o viceversa. Cuando la variación de la secuencia del DNA tiene lugar en una región codificadora y altera un aminoácido, se denomina *mutación de un aminoácido*. Los cambios de aminoácidos en distintas regiones de la proteína determinan fenotipos diferentes, dependiendo de las consecuencias funcionales de las mutaciones de sentido erróneo.

Pueden ocurrir mutaciones en todos los dominios del gen (fig. 82-9). Una mutación puntual que ocurre en la región de codificación ocasiona la sustitución de un aminoácido si hay alteración del codón (fig. 82-10).

Las mutaciones puntuales que introducen un codón de paro prematuro ocasionan una proteína truncada. Grandes delecciones pueden afectar una porción del gen o de la totalidad del gen, mientras que delecciones e inserciones pequeñas alteran el marco de lectura si no representan un múltiplo de tres bases. Estas mutaciones de "desplazamiento del marco" ocasionan una alteración completa del extremo carboxilo terminal. Las mutaciones en las secuencias intrónicas o en las uniones exónicas pueden destruir o crear sitios donantes o aceptores de empalmes. También pueden encontrarse mutaciones en secuencias reguladoras de genes, lo que ocasiona disminución o incremento de la transcripción génica.

Ciertas secuencias de DNA son particularmente susceptibles a la mutagénesis. Los residuos sucesivos de pirimidinas (p. ej., T-T o C-C) están sujetos a la formación de fotoaductos inducidos por la luz ultravioleta. Si estos dímeros de pirimidinas no se reparan por una vía de reparación de escisión de nucleótidos, se introducirán mutaciones después de la síntesis de DNA. El dinucleótido C-G o CpG es también un sitio caliente (*hot spot*) para un tipo específico de mutación. En este caso, la metilación de la citosina se asocia con incremento de la tasa de desaminación a uracilo, el cual es sustituido con timina. Esta transición de citosina a timina (o de guanina a adenina en la hebra contraria) representa al menos una tercera parte de la mutación puntual asociada con polimorfismos y mutaciones. Además del hecho de que ciertos tipos de mutaciones (citosina a timina o guanina

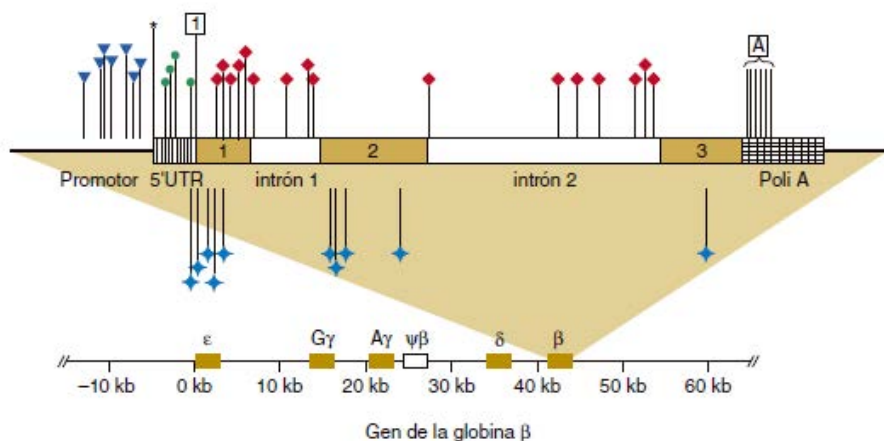


FIGURA 82-9. Mutaciones puntuales causantes de talasemia β como ejemplo de heterogeneidad alélica.

El gen de la globina β se localiza en el conjunto del gen de la globina. Las mutaciones puntuales pueden encontrarse en el promotor, el sitio CAP, la región 5' sin traducir, el codón de inicio, cada uno de los tres exones, los intrones o la señal de poliadenilación. Muchas mutaciones inducen mutaciones de sentido erróneo o sin sentido, mientras que otras provocan un empalme defectuoso del RNA. En esta figura no se muestran las mutaciones por delección del gen de la globina β ni otras delecciones de mayor tamaño del *locus* de la globina que también inducen talasemia. ▼, mutaciones del promotor; *, sitio CAP; •, 5'UTR; □, codón de inicio; ◆, maduración defectuosa del RNA; ◆, mutaciones sin sentido y de sentido erróneo; A, señal poli A.

a adenina) sean relativamente comunes, la naturaleza del código genético también ocasiona representación excesiva de ciertas sustituciones de aminoácidos.

Los *polimorfismos* son variaciones de secuencia que tienen una frecuencia de al menos 1%. Por lo general no ocasionan un fenotipo perceptible. A menudo consisten de sustituciones de un solo par de bases lo que no altera la secuencia de codificación de proteínas por la naturaleza degenerada del código genético (polimorfismos sinónimos), aunque es posible que algunos pudieran alterar la estabilidad del mRNA, la traducción o la secuencia de aminoácidos (polimorfismos no sinónimos) (fig. 82-10). La detección de variantes de secuencias impone problemas prácticos porque a menudo es poco claro si se crea una mutación con consecuencias funcionales o bien, se crea un polimorfismo benigno. En tal situación, la alteración de la secuencia se describe como una *variante de significado incierto* (VUS, *variant of unknown significance*).

porta una mutación deletérea espontánea. Resulta muy fácil conocer la tasa de mutaciones espontáneas de los trastornos autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X: corresponde a casi 10^{-5} a 10^{-6} /locus por generación. Como casi todas las enfermedades monogénicas son bastante raras, las mutaciones espontáneas representan un porcentaje notable de casos. Se trata de un aspecto importante con miras al asesoramiento genético: cabe la posibilidad de transmitir una mutación espontánea a la persona afectada, pero ello no implica necesariamente que los padres corran el riesgo de transmitir la enfermedad a sus demás hijos. Sin embargo, cuando la mutación espontánea tiene lugar en las primeras fases del desarrollo de la línea germinal y determina un *mosaicismo gonadal*, se establece una excepción a la norma anterior.

ENTRECRUZAMIENTO DESIGUAL De ordinario, el DNA de las células germinales se recombina con suma precisión para mantener los sitios de unión exactos

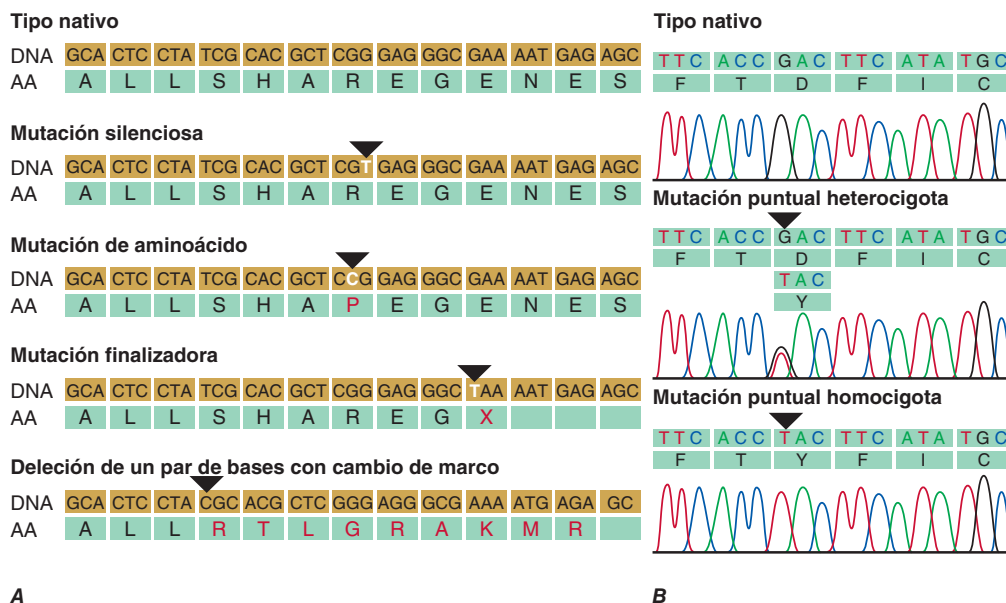


FIGURA 82-10. A. Ejemplos de mutaciones. La cadena codificante se señala con la secuencia de aminoácidos codificada. **B.** Cromatograma de análisis por secuencia después de amplificación de DNA genómico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

TASA DE MUTACIONES Las mutaciones representan una causa esencial de diversidad genética, pero también de enfermedades. Resulta difícil calcular la frecuencia de las mutaciones en los seres humanos, ya que muchas de ellas son silentes y las pruebas disponibles no siempre bastan para detectar las consecuencias fenotípicas. La tasa de mutaciones varía según los distintos genes pero posiblemente corresponde a alrededor de 10^{-10} /bp por división celular. Las tasas de mutaciones de la línea germinal (a diferencia de las mutaciones somáticas) son relevantes en la transmisión de las enfermedades genéticas. La población de ovocitos se establece muy temprano en el desarrollo, por lo que bastan unas 20 divisiones celulares para completar la ovogénesis; en cambio, la espermatogénesis precisa unas 30 divisiones en el periodo puberal y, a continuación, otras 20 divisiones celulares al año. Por eso, la probabilidad de que aparezcan nuevas mutaciones puntuales de la línea germinal masculina es mucho mayor que de la femenina, donde se observa un incremento de la frecuencia de aneuploidia (cap. 83e). Así, la incidencia de mutaciones puntuales espontáneas de las espermatogonias se incrementa a medida que aumenta la edad paterna (p. ej., acondrodisplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis). Se calcula que uno de cada 10 espermatozoides

de las secuencias de DNA intercambiadas (fig. 82-6). Sin embargo, el apareamiento incorrecto de secuencias homólogas determina un entrecruzamiento desigual con duplicación de un gen de uno de los cromosomas y deleción en el otro cromosoma. Por ejemplo, un porcentaje relevante de deleciones del gen de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) obedece a un entrecruzamiento desigual (cap. 402). El gen GH forma parte de un amplio grupo de genes que comprende una variante del gen de dicha hormona, así como otros genes estructuralmente relacionados como el de la somatomotropina coriónica y diversos pseudogenes (parientes homólogos de un gen normal pero carentes de función). Dado que los grupos de genes de este tipo contienen varias secuencias homólogas de DNA dispuestas en tándem son, en especial, propensos a recombinarse y, por consiguiente, a sufrir duplicaciones o deleciones génicas. Por otra parte, la duplicación del gen PMP22 causada por un entrecruzamiento desigual desemboca en un incremento de la dosis génica y en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA. El entrecruzamiento desigual que provoca una deleción de PMP22 origina una neuropatía diferenciada denominada *susceptibilidad hereditaria a la parálisis por presión* (cap. 459).

El hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) está provocado por un gen de fusión o reordenamiento de los genes que codifican la aldosterona sintasa (CYP11B2) y la esteroide 11 β -hidroxilasa (CYP11B1), que normalmente se ordenan en tándem en el cromosoma 8q. Estos dos genes son idénticos en un 95% y predisponen a la aparición de duplicaciones y deleciones génicas por entrecruzamiento desigual. El producto génico rearrreglado contiene las regiones reguladoras de la 11 β -hidroxilasa fusionadas con la secuencia codificadora de la aldosterona sintasa. Por consiguiente, esta última enzima se expresa en la zona fasciculada de las glándulas suprarrenales dependiente de la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), lo que causa una síntesis excesiva de mineralocorticoides e hipertensión (cap. 406).

La *conversión génica* hace referencia a un intercambio no recíproco de información genética homóloga. Se ha empleado para explicar cómo una porción interna de un gen es remplazada por un segmento homólogo copiado de otro alelo o locus; estas alteraciones genéticas pueden oscilar entre algunos nucleótidos y varios miles. A causa de la conversión génica, cabe la posibilidad de que los segmentos cortos de DNA de dos cromosomas sean idénticos, aun cuando estas secuencias difieran en los padres. Una consecuencia práctica de este fenómeno consiste en que a veces aparecen sustituciones de nucleótidos durante la conversión génica entre los genes relacionados que a menudo alteran la función del gen. En los estados patológicos, la conversión génica consiste a menudo en un intercambio intergénico de DNA entre un gen y un pseudogén relacionado. Por ejemplo, el gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2) se encuentra junto a un pseudogén no funcional (CYP21A1P). Muchas de las sustituciones nucleotídicas que se encuentran en el gen CYP21A2 de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita corresponden a secuencias contenidas en el pseudogén CYP21A1P, lo que indica que la conversión génica constituye una causa de mutagénesis. Asimismo, se ha sugerido que la conversión génica mitótica supone un mecanismo para explicar el mosaicismo revertiente, por el que una mutación heredada se "corrige" en determinadas células. Por ejemplo, los pacientes con epidermolísis vesicular atrófica benigna de carácter generalizado y transmitida de manera autosómica recesiva presentan mutaciones inversas adquiridas de uno de los dos alelos mutados COL17A1, lo que determina la aparición de placas cutáneas sin trascendencia clínica.

INSERCIONES Y DELECIONES Aunque muchos casos de inserciones y deleciones obedecen a un entrecruzamiento desigual, también se han detectado duplicaciones, inversiones o deleciones de secuencias de DNA de carácter intrínseco. El hecho de que determinadas deleciones o inserciones se repitan de manera independiente indica que algunas regiones específicas de la secuencia del DNA predisponen a estos errores. Por ejemplo, parece que ciertas regiones del gen DMD, que codifica a la distrofina, son sitios calientes (*hot spots*) para deleciones y produce distrofia muscular (cap. 462e). Algunas regiones dentro del genoma humano son sitios calientes para reordenamientos y generan variación en el número de copias (CNV, *copy number variations*) (véase antes en este capítulo).

ERRORES DE REPARACIÓN DEL DNA Las mutaciones por defectos en la reparación del DNA se acumulan a medida que se dividen las células somáticas, por lo que entrañan un interés especial en el contexto de los trastornos neoplásicos (cap. 102e). Diversos trastornos genéticos que afectan a las enzimas reparadoras del DNA subrayan su importancia. Los enfermos con xerodermia pigmentosa presentan defectos en el reconocimiento del daño del DNA o en la vía de corte y reparación de nucleótidos (cap. 105). La piel

expuesta está seca y pigmentada y es en extremo sensible a los efectos mutagénicos de la radiación ultravioleta. Se conocen más de 10 genes distintos que provocan formas diferentes de xerodermia pigmentosa. Este dato coincide con la clasificación previa de esta enfermedad en varios grupos de complementación en el cual la función normal se recupera con la fusión de células derivadas de dos formas distintas de xerodermia pigmentosa.

La ataxia telangiectásica induce grandes lesiones faciales de carácter telangiectásico, ataxia cerebelosa, defectos inmunitarios e hipersensibilidad a la radiación ionizante (cap. 450). El descubrimiento del gen de la ataxia telangiectasia mutada (ATM, *ataxia telangiectasia mutated*) ha revelado que es homólogo a los genes que intervienen en la reparación del DNA y en el control de los lugares de comprobación del ciclo celular (*checkpoints*). Las mutaciones del gen ATM originan defectos en la meiosis y aumentan la sensibilidad a las lesiones provocadas por la radiación ionizante. La anemia de Fanconi también se asocia con un mayor riesgo de múltiples anomalías genéticas adquiridas. Se caracteriza por la presencia de distintas anomalías congénitas y por una fuerte predisposición a sufrir anemia aplásica y leucemia mielógena aguda (cap. 132). Las células de estos pacientes son susceptibles a las roturas cromosómicas causadas por un defecto de la recombinación genética. Se han identificado, al menos, trece grupos de complementación distintos y mapeado o clonado varios loci y genes relacionados con la anemia de Fanconi. El HNPCC (síndrome de Lynch) se caracteriza por la transmisión autosómica dominante de cáncer de colon, que aparece antes de los 50 años; predisposición a lesiones en la zona proximal del colon y cánceres asociados como el del cuello uterino y del ovario. El HNPCC es causado principalmente por mutaciones en uno de diferentes genes de reparación de errores de mal apareamiento (MMR, *mismatch repair*), incluyendo el homólogo MutS (MSH2), el homólogo MutL 1 y 6 (MLH1, MLH6), MSH6, PMS1 y PMS2 (cap. 110). Estas proteínas participan en la detección de errores de apareamiento de nucleótidos y en la identificación de repeticiones de trinucleótidos con cadenas deslizantes. Las mutaciones de línea germinal en los genes en cuestión causan inestabilidad de microsatélites y una tasa alta de mutaciones en el cáncer de colon. En la actualidad se están practicando pruebas genéticas de detección a las familias consideradas de riesgo (cap. 84). La detección del HNPCC permite efectuar un cribado precoz con colonoscopia e implantar estrategias preventivas basadas en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos.

SECUENCIAS INESTABLES DE DNA Las repeticiones de trinucleótidos a veces resultan inestables y se expanden superando un número crítico. Por lo que se refiere al mecanismo, se piensa que la expansión obedece a una recombinación desigual y a un error de apareamiento por deslizamiento de una de las hebras. La premutación supone un pequeño incremento del número de copias de trinucleótidos. En las generaciones posteriores la longitud de la repetición expandida se incrementa aún más y da lugar a un fenotipo cada vez más grave, proceso denominado *mutación dinámica* (véase el comentario dedicado a la anticipación). En un primer momento, se observó que la expansión de los trinucleótidos producía el síndrome del cromosoma X frágil, causa muy común de discapacidad intelectual. Otros trastornos con un mecanismo similar comprenden la enfermedad de Huntington (cap. 448), la atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X (cap. 452) y la distrofia miotónica (cap. 462e). Las células malignas se caracterizan además por cierta inestabilidad genética, lo que indica un fallo de los mecanismos que regulan la reparación del DNA y el ciclo celular.

Consecuencias funcionales de las mutaciones Las mutaciones se pueden clasificar, atendiendo a su función, en dos amplios grupos: mutaciones con ganancia de función y mutaciones con pérdida de función. Las primeras suelen ser de carácter dominante, es decir, inducen alteraciones fenotípicas cuando sólo está afectado un alelo. Las mutaciones inactivadoras tienen normalmente carácter recesivo y el sujeto afectado es homocigoto o heterocigoto compuesto (porta dos alelos mutantes distintos del mismo gen) para las mutaciones causantes de enfermedad. Otras veces, la mutación de un solo alelo desemboca en *haploinsuficiencia*, estado donde un alelo normal no basta para determinar un fenotipo normal. La haploinsuficiencia es un mecanismo que se observa a menudo en enfermedades asociadas con mutaciones en los factores de transcripción (cuadro 82-2). Es muy interesante que los cuadros clínicos de dos sujetos que presenten una mutación idéntica en un factor de transcripción suelen variar notablemente. Un mecanismo que explicaría esa variabilidad es la influencia de genes modificadores. La haploinsuficiencia también afecta a la expresión de enzimas "cineticolimitantes". Por ejemplo, dicha insuficiencia de enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo origina porfirias (cap. 430).

El incremento de la dosis de un producto génico también puede provocar enfermedades, como lo demuestra la duplicación del gen DAX1 en la

reversión sexual sensible a dosis (cap. 410). La mutación de un solo alelo también resulta en pérdida de la función, debido a un efecto dominante negativo. En este caso, el alelo mutado afecta a la función del producto génico normal por uno de estos mecanismos: 1) la proteína mutante puede interferir con la función de un complejo proteínico multimérico, como sucede, por ejemplo, en las mutaciones de los genes de la colágena de tipo I (*COL1A1*, *COL1A2*) de la osteogénesis imperfecta (cap. 427); 2) la proteína mutante puede ocupar los sitios de unión de las proteínas o de los elementos de respuesta al promotor, como lo ilustra la resistencia a la hormona tiroidea, trastorno donde el receptor β inactivado de la hormona tiroidea se une a los genes blanco y actúa como antagonista de los receptores normales (cap. 405), o 3) a veces la proteína mutante resulta citotóxica, como ocurre en el déficit de antitripsina α_1 (cap. 314) o en la diabetes insípida neurohipofisaria de carácter autosómico dominante (cap. 404), enfermedad donde las proteínas con plegamientos anómalos quedan atrapadas en el retículo endoplásmico y, en última instancia, lesionan la célula.

Genotipo y fenotipo • **ALELOS, GENOTIPOS Y HAPLOTIPOS** Todo rasgo observado se denomina *fenotipo*; la información genética que define el fenotipo recibe el nombre de *genotipo*. Las formas alternativas de un gen o de un marcador genético se llaman *alelos*. Los alelos pueden ser variantes polimórficas de los ácidos nucleicos que, aparentemente, no afectan a la expresión ni a la función génica. En otros casos, estas variantes ejercen efectos sutiles sobre la expresión génica y confieren ciertas ventajas adaptativas asociadas a la diversidad genética. Por otra parte, las variantes alélicas pueden reflejar mutaciones de un gen que alteran claramente su función. Ejemplos de variantes alélicas de dichos genes, que originan enfermedades, son la mutación común drepanocítica Glu6Val (E6V) en el gen de globina β y la delección $\Delta F508$ de la fenilalanina (F) en el gen *CFTR*. Dado que cada persona posee dos copias de cada cromosoma (una heredada de la madre y la otra del padre), sólo puede tener dos alelos en un *locus* determinado. No obstante, existen muchos alelos diferentes en la población. El alelo normal o común en general se denomina *alelo silvestre* o *natural*. Cuando los alelos de un *locus* determinado son idénticos, la persona es *homocigota*. Muchos trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la herencia de copias idénticas de un alelo mutante, en especial cuando existe consanguinidad o en poblaciones aisladas. Si los alelos difieren en la copia materna o paterna del gen, la persona es *heterocigota* en este *locus* (fig. 82-10). Si un sujeto hereda dos alelos mutantes diferentes en un *locus* determinado, se dice que es *heterocigoto compuesto*. Se utiliza el término *hemicigoto* para describir a los varones que portan una mutación de un gen del cromosoma X o a las mujeres que carecen de un determinado *locus* en el cromosoma X.

Los genotipos hacen referencia a los alelos específicos de un *locus* concreto. Por ejemplo, existen tres alelos comunes (E2, E3, E4) del gen de la apolipoproteína E (*APOE*). Por tanto, el genotipo de una persona puede ser *APOE3/4*, *APOE4/4* o cualquier otra variante. Estos nombres indican cuáles son los alelos presentes en los dos cromosomas en el gen *APOE* en el *locus* 19q13.2. En otros casos, se asignan al genotipo números (p. ej., 1/2) o letras (p. ej., B/b) arbitrarios para distinguir los diferentes alelos.

Se llama *haplotipo* a un grupo de alelos que se encuentran unidos en forma estrecha en un *locus* genómico (fig. 82-4). Los haplotipos sirven para rastrear la transmisión de segmentos genómicos en una familia y para detectar cualquier indicio de recombinación genética si tiene lugar un entrecruzamiento entre los alelos (fig. 82-6). A título de ejemplo, para establecer los haplotipos asociados a determinadas enfermedades se utilizan varios alelos del *locus* de los antígenos de histocompatibilidad (HLA, *histocompatibility locus antigen*) situado en el cromosoma 6p. Por ejemplo, la deficiencia de 21-hidroxilasa, la deficiencia del complemento y la hemocromatosis están asociadas con haplotipos HLA específicos. Se sabe en la actualidad que estos genes se encuentran junto al *locus* del HLA, lo que explica por qué se descubrieron las asociaciones con el HLA aun antes de clonar y localizar los genes que provocan la enfermedad. En otros casos, la asociación del HLA con determinadas enfermedades, como la espondilitis anquilosante (HLA-B27) o la diabetes mellitus tipo 1 (HLA-DR4), refleja el papel de las variantes alélicas específicas del HLA en la susceptibilidad a estas enfermedades autoinmunitarias. La caracterización de haplotipos SNP comunes en numerosas poblaciones de diferentes zonas del mundo, por medio del Proyecto Hap-Map, ha permitido contar con un nuevo instrumento para emplear en estudios de asociación orientados a detectar genes que intervienen en la patogenia de enfermedades complejas (cuadro 82-1). La presencia o ausencia de algunos haplotipos puede adquirir importancia para la selección de tratamientos médicos (farmacogenómica) o para estrategias preventivas.

La *correlación de genotipo-fenotipo* describe la asociación de mutaciones específicas y el fenotipo resultante. El fenotipo puede diferir dependiendo de la ubicación o del tipo de mutación en algunos genes. Por ejemplo, en la enfermedad de Von Hippel-Lindau (una enfermedad autosómica dominante multisistémica que incluye carcinoma de células renales, hemangioblastoma y feocromocitoma) entre otros trastornos, el fenotipo varía en gran medida y la identificación de mutaciones específicas puede ser de utilidad clínica a fin de predecir el espectro del fenotipo.

HETEROGENEIDAD ALÉLICA Cabe la posibilidad de que mutaciones diferentes en el mismo *locus* genético originen un fenotipo idéntico o similar; se trata de la denominada *heterogeneidad alélica*. Por ejemplo, existen muchas mutaciones diferentes del *locus* de la globina β que inducen talasemia β (cuadro 82-3; fig. 82-9). En esencia, la heterogeneidad alélica indica que muchas mutaciones distintas pueden alterar la estructura y la función proteínicas. Por esta razón, los mapas de las mutaciones génicas inactivadoras muestran a menudo una distribución casi aleatoria. Existen tres excepciones a esta regla: 1) el efecto fundador, donde una mutación particular que no afecta la capacidad reproductiva puede ser rastreada hasta un solo individuo; 2) "sitios calientes (*hot spots*)" de las mutaciones; la naturaleza de la secuencia del DNA predispone a una mutación recurrente, y 3) localización de las mutaciones en ciertos dominios especialmente críticos para la función proteínica. La heterogeneidad alélica supone un problema práctico para los análisis genéticos, ya que suele ser preciso examinar todo el *locus* para averiguar si existen mutaciones, debido a que éstas varían con el paciente. Por ejemplo, en la actualidad se conocen 1 963 mutaciones reportadas del gen *CFTR* (fig. 82-3). En el comienzo, el análisis mutacional se orientó a un conjunto de mutaciones en particular frecuentes (que a menudo tomaban en consideración los antepasados étnicos del paciente), pero un resultado negativo no descarta la presencia de una mutación en otros sitios del gen. El médico debe estar consciente de que los análisis mutacionales por lo común se orientan a la región codificadora de un gen, sin tomar en consideración las regiones reguladoras e intrónicas. Las mutaciones patógenas pueden estar fuera de las regiones codificadoras y, por tanto, se deben interpretar con cautela los resultados negativos. El advenimiento de tecnologías de secuenciación más amplias facilita en gran medida el análisis mutacional concomitante de varios genes después del enriquecimiento dirigido o incluso del análisis de mutaciones de la totalidad del exoma o del genoma. Sin embargo, las técnicas de secuenciación amplias pueden ocasionar dificultades diagnósticas significativas porque la detección de la alteración de una secuencia sola no siempre es suficiente para establecer su participación en la enfermedad.

HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA Se dice que hay *heterogeneidad fenotípica* cuando más de un fenotipo es ocasionado por mutaciones alélicas (p. ej. diferentes mutaciones en el mismo gen) (cuadro 82-3). Por ejemplo, las laminopatías son enfermedades monogénicas que afectan a múltiples órganos y que son consecuencia de mutaciones en el *LMNA* que codifica las láminas nucleares A y C. Se sabe que 12 enfermedades autosómicas dominantes y cuatro autosómicas recesivas son causadas por mutaciones en el gen *LMNA*; incluyen algunas formas de lipodistrofias, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndromes de progeria, una forma de la enfermedad neuronal de Charcot-Marie-Tooth (tipo 2B1) y un grupo de síndromes con elementos comunes (de traslape o solapamiento). Como aspecto notable, los análisis de conjuntos jerárquicos han señalado que los fenotipos varían con base en la posición de la mutación (*correlación genotipo-fenotipo*). De la misma forma, dos mutaciones idénticas del gen *FGFR2* provocan, en ocasiones, fenotipos muy distintos: el síndrome de Crouzon (sinostosis craneofacial) o el síndrome de Pfeiffer (acrocefalopolisindactilia).

HETEROGENEIDAD NO ALÉLICA O DE LOCUS Y FENOCOPIAS La *heterogeneidad no alélica o de locus* hace referencia a una situación donde surge un fenotipo similar por efecto de mutaciones de distintos *loci* genéticos (cuadro 82-3). Esto sucede a menudo cuando más de un producto génico sintetiza distintas subunidades de un complejo con el que interacciona o cuando diferentes genes intervienen en la misma cascada genética o en la misma vía fisiológica. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta puede obedecer a mutaciones de dos genes distintos de procolágena (*COL1A1* o *COL1A2*), situados en cromosomas diferentes y al menos otros ocho genes (cap. 427). Los efectos de las mutaciones inactivadoras de estos dos genes son similares, ya que los productos proteínicos están formados por distintas subunidades de la fibra de colágena helicoidal. Asimismo, algunos síndromes de distrofia muscular tienen su origen en mutaciones de diversos genes, lo que coincide con su posibilidad de transmisión con un patrón ligado al cromosoma X (distrofia

CUADRO 82-3 Ejemplos seleccionados de heterogeneidad de locus y de heterogeneidad de fenotipo

Heterogeneidad de fenotipo			
Gen, proteína	Fenotipo	Herencia	OMIM
LMNA, Lámina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	AD	181350
	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan	AD	151660
	Progeria de Hutchinson-Gilford	AD	176670
	Síndrome de Werner atípico	AD	150330
	Miocardopatía dilatada	AD	115200
	Fibrilación auricular de inicio temprano	AD	607554
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)	AR	604929
	Distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica tipo 1B	AR	159001
	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	AR	605588
	KRAS	Síndrome de Noonan	AD
Síndrome cardiofaciocutáneo		AD	115150
Heterogeneidad del locus			
Fenotipo	Gen	Localización cromosómica	Proteína
Miocardopatía hipertrófica familiar Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	MYH7	14q12	Cadena pesada β de miosina
	TNNT2	1q2	Troponina-T2
	TPM1	15q22.1	Tropomiosina α
	MYBPC3	11p11q	Proteína C de unión a miosina
	TNNI3	19q13.4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24.3	Cadena ligera 2 de miosina
	MYL3	3p	Cadena ligera 3 de miosina
	TTN	2q24.3	Titina cardiaca
	ACTC	15q11	Actina α cardiaca
	MYH6	14q1	Cadena pesada α de miosina
	MYLK2	20q13.3	Cinasa de péptido ligero de miosina
	CAV3	3p25	Caveolina 3
	Genes que codifican proteínas no sarcoméricas	MTT1	Mitocondrial
MTTG		Mitocondrial	Glicina de tRNA
PRKAG2		7q35-q36	Subunidad de proteína cinasa γ2 activada por AMP
DMPK		19q13.2-13.3	Proteína cinasa de mionina (distrofia miotónica)
FRDA		9q13	Frataxina (ataxia de Friedreich)
Enfermedad poliquística renal	PKD1	16p13.3-13.12	Policistina 1 (AD)
	PKD2	4q21.-23	Policistina 2 (AD)
	PKHD1	6p21.1-p12	Fibrocistina (AR)
Síndrome de Noonan	PTPN11	12q24.1	Fosfatasa 2c de proteína-tirosina
	KRAS	12p12.1	KRAS

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

de Duchenne o Becker), autosómico dominante (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 1) o autosómico recesivo (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 2) (cap. 462e). La causa más común de distrofia muscular consiste en mutaciones del gen *DMD* ligado al cromosoma X, que codifica la distrofina. Este rasgo refleja el gran tamaño del gen, así como el hecho de que el fenotipo se exprese en los varones hemicigotos porque sólo poseen una copia del cromosoma X. La distrofina forma parte de un amplio grupo de proteínas que conforman el citoesqueleto asociado a la membrana en el músculo. Las mutaciones de algunos componentes de este complejo proteínico también provocan síndromes de distrofia muscular. Aunque los rasgos fenotípicos de algunos de estos trastornos están muy diferenciados, el espectro fenotípico provocado por las mutaciones de los distintos genes se solapa, dando lugar a una heterogeneidad no alélica. Cabe destacar que las mutaciones de la distrofina también inducen heterogeneidad alélica. Por ejemplo, las mutaciones del gen *DMD* determinan la aparición de la distrofia muscular de Duchenne o de la distrofia muscular de Becker, de gravedad menor, dependiendo de la gravedad del defecto proteínico.

Es importante reconocer la presencia de la heterogeneidad no alélica por diversas razones: 1) la posibilidad de identificar los loci determinantes de la enfermedad en los estudios de ligamiento se reduce si se incluyen

pacientes con fenotipos similares, pero trastornos genéticos distintos; 2) el análisis genético resulta más complicado, puesto que se necesita considerar varios genes diferentes junto con la posibilidad de que existan mutaciones diferentes en cada uno de los genes elegibles, y 3) se están obteniendo nuevos datos acerca de las formas de interacción entre los genes o las proteínas que arrojarán mucha más luz sobre la fisiología molecular.

Las *fenocopias* hacen referencia a las circunstancias en las que una enfermedad no genética simula un trastorno genético. Por ejemplo, las características de los síndromes neurológicos inducidos por toxinas, o por fármacos, se asemejan a las apreciadas en la enfermedad de Huntington, mientras que las causas vasculares de la demencia comparten rasgos fenotípicos con las formas familiares de la demencia de Alzheimer (cap. 448). Como sucede en la heterogeneidad no alélica, la presencia de fenocopias tiene el potencial de confundir los estudios de ligamiento y los análisis genéticos. Los antecedentes personales de los enfermos y ciertas diferencias muy sutiles en el fenotipo aportan, a menudo, la clave para distinguir estos trastornos de otras condiciones genéticas relacionadas.

EXPRESIVIDAD VARIABLE Y PENETRANCIA INCOMPLETA Una misma mutación genética puede estar asociada con un espectro fenotípico en diferentes indi-

viduos afectados, lo que ilustra el fenómeno denominado *expresividad variable*. Puede tratarse de distintas manifestaciones de un desorden que afecta a diferentes órganos (p. ej., neoplasia endocrina múltiple [*multiple endocrine neoplasia*, MEN]), de la gravedad del trastorno (p. ej., fibrosis quística) o de la edad de inicio de la enfermedad (p. ej., demencia de Alzheimer). La MEN-1 ilustra algunas de estas características. En este síndrome tumoral autosómico dominante, los individuos afectados portan una mutación inactivadora de línea germinativa que se hereda en una forma autosómica dominante. Después de la inactivación somática del alelo alterno, pueden desarrollarse tumores de la glándula paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis (cap. 408). No obstante, el patrón de los tumores de las distintas glándulas, la edad a la que aparecen y los tipos de hormonas producidas varían entre las personas afectadas, incluso dentro de una misma familia. En este ejemplo, la variabilidad fenotípica obedece, en parte, a la necesidad de que se produzca una segunda mutación en la copia normal del gen *MEN1* y, en parte, al amplio abanico de tipos celulares distintos que son susceptibles a los efectos de las mutaciones del gen *MEN1*. En parte, la expresión variable refleja la influencia de genes modificadores o del trasfondo genético sobre los efectos de una mutación concreta. En ocasiones se observa una expresión variable de una enfermedad genética incluso entre gemelos idénticos, que presentan la misma constitución genética.

Las interacciones con el ambiente también repercuten en el curso de una enfermedad. Por ejemplo, las manifestaciones y la gravedad de la hemocromatosis dependen de la ingestión de hierro (cap. 428) y la evolución de la fenilcetonuria varía según el consumo dietético de fenilalanina (cap. 434e). Existen otros trastornos metabólicos, como las hiperlipidemias y las porfirias, que también se incluyen en esta categoría. Por tanto, se conocen muchos mecanismos, como los efectos genéticos y las influencias ambientales, que justifican la expresividad variable. Reconocer esta variabilidad reviste una importancia esencial para el asesoramiento genético, ya que no siempre se puede pronosticar la evolución de una enfermedad, aun cuando se conoce la mutación.

El término *penetrancia* denota la proporción de individuos con genotipo mutante que expresa el fenotipo. Si lo expresan todos los portadores de una mutación, la penetrancia es completa, en tanto que es *incompleta* o *reducida* si algunas personas no tienen las características de ese fenotipo. Los cuadros dominantes de penetrancia incompleta se caracterizan por el salto generacional, de manera que son portadores sanos los que transmiten el gen mutante. Por ejemplo, la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) causada por mutaciones del gen de *proteína C* que se une a *miosina* es un trastorno dominante con manifestaciones clínicas solamente en un subgrupo de sujetos que portan la mutación (cap. 283). Aun así, los individuos que tienen la mutación pero sin manifestaciones de la enfermedad, pueden transmitirla a generaciones siguientes. En muchos trastornos que comienzan después del nacimiento, la proporción de portadores genéticos afectados varía con la edad. Por tanto, al describir la penetrancia es necesario especificar la edad. En trastornos como la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica familiar, que aparecen en los últimos estadios de la vida, la tasa de penetrancia está influenciada por la edad a la que se practique la valoración clínica. La *impronta* también puede modificar la penetrancia de una enfermedad. Por ejemplo, en los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright las mutaciones de la subunidad *Gs α* (gen *GNAS1*) las expresan en clínica sólo los sujetos que heredan la mutación de la madre (cap. 424).

FENOTIPOS INFLUIDOS POR EL SEXO Existen diversas mutaciones que no afectan del mismo modo a los varones y a las mujeres. En algunos casos, este hecho se explica porque el gen reside en los cromosomas sexuales X o Y (trastornos ligados al cromosoma X o al cromosoma Y). Como consecuencia, el fenotipo de los genes mutados y ligados al cromosoma X se expresará totalmente en los varones, pero de forma variable entre las mujeres heterocigotas, dependiendo del grado de inactivación del cromosoma X y de la función del gen. Por ejemplo, casi todas las mujeres heterocigotas portadoras de deficiencia del factor VIII (hemofilia A) están asintomáticas porque generan una cantidad suficiente de factor VIII que evita defectos de la coagulación (cap. 141). En cambio, algunas mujeres heterocigotas para el defecto de depósito de lípidos ligado al cromosoma X, provocado por una deficiencia de la α -galactosidasa A (enfermedad de Fabry), experimentan manifestaciones leves de neuropatía dolorosa, así como otros rasgos de la enfermedad (cap. 432e). Sólo los varones poseen un cromosoma Y, por lo que las mutaciones de genes como *SRY*, que determina una reversión sexual varón-mujer, o *DAZ* (*deleted in azoospermia*), que induce anomalías en la espermatogénesis, afectan exclusivamente a los varones (cap. 410).

Otras enfermedades se expresan de manera limitada al sexo debido a que la función del producto genético difiere en los varones y en las mujeres.

Las mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante causan pubertad precoz dominante, sólo en los varones (cap. 411). Este fenotipo se limita al sexo masculino, ya que la activación del receptor induce la síntesis de testosterona en los testículos, mientras que es funcionalmente silente en el ovario inmaduro. Las mutaciones inactivadoras bialélicas del receptor de la hormona foliculoestimulante provocan insuficiencia ovárica primaria en las mujeres porque los folículos no se desarrollan cuando falta la FSH. En cambio, los varones afectados presentan un fenotipo más sutil, dado que se preserva la producción de testosterona (lo que permite la maduración sexual) y la espermatogénesis sufre sólo una alteración parcial (cap. 411). En la hiperplasia suprarrenal congénita, en su mayoría causada por deficiencia de 21-hidroxilasa, existe un defecto en la producción de cortisol, y la estimulación de la glándula suprarrenal por parte de la ACTH incrementa la síntesis de precursores androgénicos (cap. 406). En las niñas, el aumento en las concentraciones de andrógenos ocasiona genitales ambiguos, que se reconocen en el momento del nacimiento. Por lo que se refiere a los niños, el diagnóstico se basa en la presencia de insuficiencia suprarrenal en el momento del nacimiento, ya que el incremento de las concentraciones suprarrenales de andrógenos no altera la diferenciación sexual; también puede diagnosticarse a lo largo de la infancia, por la aparición de pubertad precoz. La hemocromatosis es más frecuente en los varones que en las mujeres, al parecer por las diferencias en el consumo de hierro de la dieta y por las pérdidas asociadas a la menstruación y al embarazo en mujeres (cap. 428).

Trastornos cromosómicos Los trastornos cromosómicos o citogenéticos son causados por aberraciones numéricas o estructurales de los cromosomas. Para una revisión detallada de los trastornos en el número y estructura de los cromosomas, véase el capítulo 83e. Un número anormal de cromosomas son causa frecuente de abortos, trastornos del desarrollo y malformaciones. Los *síndromes de genes contiguos* (p. ej., grandes deleciones que afectan a varios genes), resultan útiles para identificar la localización de nuevos genes causantes de enfermedades. El tamaño de las deleciones genéticas varía en los distintos pacientes, por lo que una comparación sistémica de los fenotipos y de las localizaciones de los puntos de ruptura de las deleciones permite mapear la posición que ocupa un gen concreto dentro de la región genómica crítica.

Trastornos mendelianos monogénicos Las enfermedades monogénicas humanas se denominan a menudo *trastornos mendelianos*, porque obedecen a los principios de transmisión genética propuestos en los trabajos clásicos de Gregor Mendel. El catálogo OMIM, actualizado continuamente, incluye varios miles de esos trastornos y aporta datos sobre el fenotipo clínico, bases moleculares, variantes alélicas y modelos animales pertinentes (cuadro 82-1). El modo de herencia de un rasgo fenotípico determinado o de una enfermedad se establece mediante un análisis genealógico. Se registran todos los miembros de la familia (estén o no afectados) en una genealogía con ayuda de símbolos normalizados (fig. 82-11). En la figura 82-12 se ilustran los principios de la segregación alélica y de la transmisión de alelos de los padres a los hijos. Un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a) pueden mostrar tres modos de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Aproximadamente 65% de los trastornos monogénicos humanos tiene carácter autosómico dominante, 25% autosómico recesivo y 5% se encuentra ligado al cromosoma X. En la actualidad se cuenta con análisis genéticos para muchos de estos trastornos y desempeñan una función de importancia creciente en la medicina clínica (cap. 84).

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES Los trastornos autosómicos dominantes revisten una importancia especial, ya que basta con la mutación de un solo alelo para provocar este tipo de enfermedades. A diferencia de lo que sucede con los trastornos recesivos, que poseen una patogenia relativamente sencilla por la pérdida de una función génica, los trastornos dominantes disponen de distintos mecanismos, muchos de los cuales son propios de la función de la vía genética correspondiente.

Por lo que se refiere a los trastornos autosómicos dominantes, resultan afectadas generaciones sucesivas y la enfermedad no aparece en la descendencia de las personas no afectadas. Los varones y las mujeres se afectan con la misma frecuencia ya que el gen defectuoso reside en uno de los 22 autosomas (fig. 82-13A). Las mutaciones autosómicas dominantes alteran uno de los dos alelos de un *locus* determinado. Los alelos se segregan al azar durante la meiosis, por lo que la probabilidad de que un hijo resulte afectado es del 50%. Uno de los padres de las personas afectadas también lo está, salvo que se trate de una mutación espontánea de la línea germinal. Los hijos con un genotipo normal no transmiten la enfermedad. Las ma-

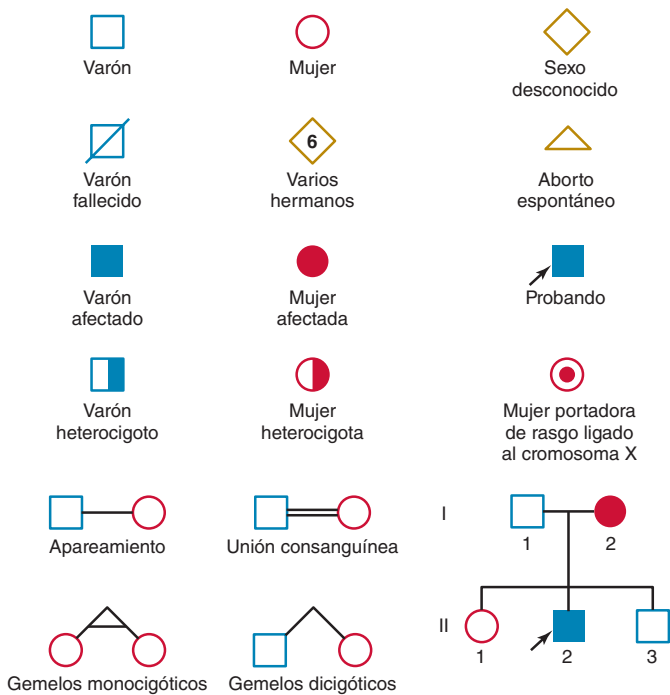


FIGURA 82-11. Símbolos de uso común en las genealogías.

nifestaciones clínicas de los trastornos autosómicos dominantes varían debido a las diferencias de penetrancia o expresividad (véase antes en el presente capítulo). Como consecuencia de estas variaciones, a veces es muy difícil identificar el modelo de herencia.

No obstante, cabe destacar que algunas personas adquieren un gen mutado del padre o de la madre, pese a no estar afectados. La aparición de mutaciones germinales espontáneas o *de novo* es más frecuente durante las últimas divisiones celulares de la gametogénesis, lo que explica por qué los hermanos casi nunca se afectan. Como se señaló con anterioridad, las mutaciones germinales espontáneas se dan con mayor frecuencia en padres (no madres) de edad avanzada. Por ejemplo, el promedio de edad de los padres con mutaciones espontáneas de la línea germinal que provocan el síndrome de Marfan es de alrededor de 37 años, mientras que los padres que transmiten por herencia la enfermedad tienen una edad promedio de 30 años.

TRASTORNOS AUTOSÓMICO RECESIVOS En los trastornos recesivos, los alelos mutados causan pérdida completa o parcial de la función. A menudo afectan a enzimas de las vías metabólicas, a receptores o a proteínas de las cascadas de señalización. En las enfermedades autosómicas recesivas, el individuo afectado, que puede ser de cualquier sexo, es homocigoto o heterocigoto compuesto para un defecto monogénico. Salvo algunas excepciones importantes, las enfermedades autosómicas recesivas son raras y a menudo se dan en casos de consanguinidad parental. La frecuencia relativamente alta de algunos trastornos recesivos, como la anemia drepanocítica, la fibrosis quística y la talasemia se explica parcialmente por la ventaja biológica selectiva que representa el estado heterocigótico (véase más adelante en este capítulo). Aunque los portadores heterocigóticos de un alelo defectuoso por lo general son clínicamente normales, pueden pre-

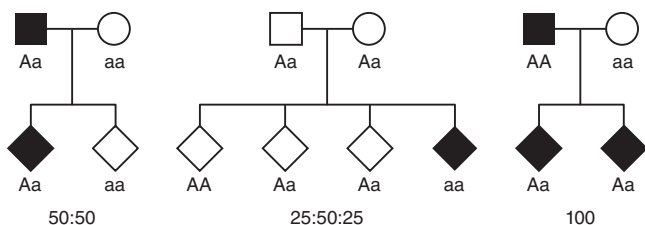


FIGURA 82-12. Segregación alélica. Segregación de los genotipos en la descendencia de padres con un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a). La distribución de los alelos parentales en su descendencia depende de la combinación presente en los padres. Símbolos oscuros = individuos afectados.

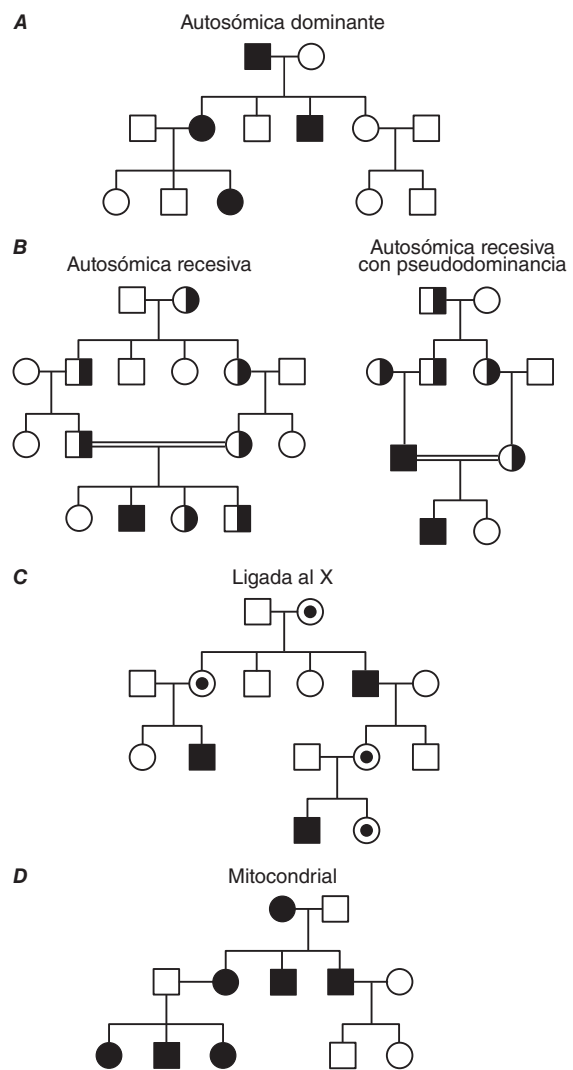


FIGURA 82-13. Herencia dominante (A), recesiva (B), ligada al cromosoma X (C) y mitocondrial (matrilínea) (D).

sentar diferencias sutiles en el fenotipo que sólo es aparente mediante análisis más precisos o si concurren determinados efectos ambientales. Por ejemplo, en la anemia drepanocítica, los heterocigotos suelen encontrarse asintomáticos; no obstante, también se registran crisis drepanocíticas entre los heterocigotos que sufren deshidratación o disminución de la presión de oxígeno (cap. 127).

En la mayor parte de los casos, un individuo afectado es la descendencia de padres heterocigotos. En esta situación, existe una posibilidad de 25% de que los hijos presenten un genotipo normal, una probabilidad de 50% de heterocigosidad y un riesgo de 25% de homocigosidad para los alelos recesivos (figs. 82-10, 82-13B). Cuando uno de los padres es heterocigótico no afectado y el otro, homocigótico afectado, la probabilidad de enfermedad para cada hijo aumenta hasta un 50%. En tales casos, el análisis genealógico simula un modo de herencia autosómico dominante (*pseudodominancia*). A diferencia de lo que ocurre en los trastornos autosómicos dominantes, casi nunca se manifiestan mutaciones espontáneas de los alelos recesivos, ya que suelen desembocar en un estado de portador asintomático.

TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X Los varones sólo poseen un cromosoma X; por tanto, las hijas siempre heredan el cromosoma X del padre además de uno de los dos cromosomas X de la madre. En cambio, los hijos heredan el cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X maternos. Así, los rasgos característicos de la herencia ligada al cromosoma X consisten en: 1) la ausencia de transmisión de padre a hijo varón y 2) todas las hijas de un varón afectado son portadoras obligadas del alelo mutante (fig. 82-13C). El riesgo de desarrollar la enfermedad derivado de la presencia de un gen mutante en el cromosoma X difiere en ambos sexos. Dado que los varones poseen un solo cromosoma X, son hemicigóticos para el alelo mutante; por ello, presentan más probabilidades de manifestar el fenotipo

mutante, con independencia del carácter dominante o recesivo de la mutación. Una mujer puede ser heterocigótica u homocigótica para el alelo mutante que, a su vez, puede ser dominante o recesivo. Los términos *dominante ligado al cromosoma X* o *recesivo ligado al cromosoma X* se aplican, por tanto, sólo a la expresión del fenotipo mutante en mujeres; asimismo, la expresión de los genes del cromosoma X depende de la inactivación de este cromosoma (véase más adelante en este capítulo).

TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA Y El cromosoma Y tiene un número relativamente pequeño de genes. Uno de tales genes, el factor determinante de la región sexual en el cromosoma Y (*SRY*, *sex-region determining Y factor*), que codifica el factor determinante testicular (TDF, *testis-determining factor*), es crucial para el desarrollo normal del varón. De manera normal pocas veces hay intercambio de secuencias entre los cromosomas Y y X. La región *SRY* es adyacente a la región pseudoautosómica, segmento en los cromosomas X y Y con un alto grado de homología. La región *SRY* a veces es asiento de entrecruzamiento, con la punta distal del cromosoma X durante la meiosis en el varón. Las traslocaciones determinan el nacimiento de mujeres XY cuyo cromosoma Y carece del gen *SRY* o de varones XX que albergan el gen *SRY* en uno de los cromosomas X (cap. 410). Las mutaciones puntuales del gen *SRY* originan a veces un genotipo XY y un fenotipo femenino incompleto. La mayor parte de las mutaciones son espontáneas. Los varones con oligospermia/azoospermia presentan, a menudo, microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y que afectan a uno o a varios genes del factor de azoospermia (*azoospermia factor*, *AZF*).

Excepciones a los patrones de herencia simple mendeliana • DESÓRDENES MITOCONDRIALES Se llama herencia mendeliana a la transmisión de genes codificados por DNA contenido en los cromosomas nucleares. Además, cada mitocondria contiene varias copias de un cromosoma pequeño circular (cap. 85e). El DNA mitocondrial (mtDNA) tiene aproximadamente 16.5 kb y codifica los RNA de transferencia y ribosomales, además de 13 proteínas que son componentes de la cadena respiratoria que interviene en la fosforilación oxidativa y en la generación de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). El genoma mitocondrial no se recombina y se hereda por la línea materna, porque el espermatozoide no aporta en grado importante componentes citoplásmicos al cigoto. Una región no codificadora del cromosoma mitocondrial, denominada asa D, es altamente polimórfica. Dicha propiedad, aunada a la ausencia de recombinación de mtDNA, la convierte en un instrumento muy útil para estudios que intentan dilucidar la migración y la evolución humana, y halla uso también en medicina forense en algunas aplicaciones específicas.

Los trastornos mitocondriales hereditarios se transmiten de manera matrilineal: todos los hijos de una madre afectada heredarán la enfermedad, pero no la transmitirá el padre afectado a su descendencia (fig. 82-13D). Las alteraciones en el mtDNA que afectan a las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa propician la disminución del aporte de ATP, la generación de radicales libres y la inducción de apoptosis. En el ser humano se han identificado algunos trastornos sindrómicos provenientes de mutaciones en el genoma mitocondrial, que afectan tanto a los genes de tRNA como a los genes que codifican proteínas (cap. 85e). El espectro clínico amplio suele incluir (cardio) miopatías y encefalopatías, dada la alta dependencia de estos tejidos de la fosforilación oxidativa. La edad de inicio y la evolución clínica son muy variables, por mecanismos poco comunes de transmisión del mtDNA que se replica de manera independiente del DNA nuclear. En la replicación celular la proporción de mitocondrias naturales y mutantes puede cambiar entre células y tejidos diferentes. La heterogeneidad resultante en la proporción de las mitocondrias con mutación y sin ella se denomina *heteroplasmia* y es el fenómeno que explica la variabilidad fenotípica característica de las enfermedades de origen mitocondrial.

Se piensa que las mutaciones somáticas adquiridas en la mitocondria intervienen en algunos trastornos degenerativos que dependen de la edad y que afectan de manera predominante al músculo y a los sistemas nerviosos periférico y central (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson). Es una tarea difícil definir y corroborar que una alteración de mtDNA sea la causa de un fenotipo clínico, dado el alto grado de polimorfismo en mtDNA y la variabilidad fenotípica que caracteriza a estos trastornos. Algunos fármacos pudieran influir en la mitocondria o en su función. Por ejemplo, la administración de azidotimidina (AZT), un compuesto antirretroviral, causa una miopatía mitocondrial adquirida a través de la depleción del mtDNA muscular.

MOSAICISMO Define la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en los tejidos de una persona. Lo causa una mutación que

aparece durante el desarrollo embrionario, fetal o extrauterino. La fase del desarrollo durante la que surge la mutación determina la afectación de las células germinales, de las somáticas, o de ambas. El mosaicismo cromosómico es el resultado de la no disyunción en las divisiones mitóticas tempranas del embrión, lo que explica la persistencia de más de una línea celular, como lo ilustran algunas pacientes con el síndrome de Turner (cap. 410). El mosaicismo somático se caracteriza por una distribución en parche de las células somáticas con alteraciones genéticas. El síndrome de McCune-Albright, por ejemplo, es ocasionado por mutaciones activadoras de la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G\alpha$, *stimulatory G protein α*) que aparecen en las primeras fases del desarrollo (cap. 424). El fenotipo clínico varía según la distribución de la mutación en los tejidos; las manifestaciones comprenden quistes ováricos que secretan esteroides sexuales y causan pubertad precoz, displasia fibrosa polioestótica, pigmentación cutánea de color café con leche, adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento y nódulos tiroideos hipersecretantes autónomos (cap. 412).

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X, IMPRONTA Y DISOMÍA UNIPARENTAL Según los principios mendelianos tradicionales, el origen parental de un gen mutante es irrelevante para la expresión del fenotipo. No obstante, existen ciertas excepciones a esta regla. La *inactivación del cromosoma X* previene la expresión de la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X en cada célula de una mujer. La inactivación génica a través de impronta genómica ocurre en regiones cromosómicas selectas de autosomas y ocasiona la expresión preferencial hereditaria de uno de los alelos de los padres. Esto es de importancia fisiopatológica en desórdenes donde la transmisión de la enfermedad es dependiente del sexo del progenitor transmisor y, por tanto, desempeña una función crítica para la expresión de algunos trastornos genéticos. Dos ejemplos clásicos son el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman (cap. 83e). El primero se caracteriza por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía, retraso mental, talla baja e hipogonadismo hipogonadotrópico. Las deleciones de la copia paterna del locus de Prader-Willi situado en el brazo corto del cromosoma 15 causan un síndrome de genes contiguos que abarca copias paternas perdidas de los genes de *necdina* y *SNRPN*, entre otros. A diferencia de ellos, las personas con el síndrome de Angelman, caracterizado por retraso mental, convulsiones, ataxia e hipotonía, tienen deleciones que incluyen la copia materna de dicha región en el cromosoma 15. Los dos síndromes comentados también pueden ser consecuencia de *disomía uniparental*. En ese caso, los síndromes no son causados por deleciones en el cromosoma 15, sino por la herencia de dos cromosomas maternos (síndrome de Prader-Willi) o dos cromosomas paternos (síndrome de Angelman). Por último, la diferenciación de los dos fenotipos puede ser causada por un defecto en la impronta que afecta el restablecimiento de la impronta durante el desarrollo del cigoto (el defecto paterno ocasiona síndrome de Prader-Willi; el defecto materno ocasiona síndrome de Angelman).

La impronta y el fenómeno relacionado de la exclusión alélica quizá sean más frecuentes de lo que parece, ya que examinar los niveles de expresión de mRNA procedentes de los alelos maternos y paternos en tejidos específicos o en células aisladas resulta complicado. La impronta genómica, o disomía uniparental, interviene en la patogenia de otros trastornos y procesos malignos (cap. 83e). Por ejemplo, la mola hidatidiforme contiene un número normal de cromosomas diploides, aunque todos de origen paterno. En los teratomas ováricos se da la situación contraria con 46 cromosomas de origen materno. La expresión con impronta del gen para el factor II de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor II*, *IGF-II*) contribuye a la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann syndrome*, BWS) que predispone a la aparición de cáncer (cap. 101e). Estos niños presentan sobrecrecimiento somático con diversas organomegalias y hemihipertrofia y corren mayor riesgo de padecer tumores embrionarios como el tumor de Wilms. De ordinario, sólo la copia del gen *IGF-II* derivada del padre se encuentra activa, mientras que la copia materna permanece inactiva. La impronta del gen *IGF-II* está regulada por el gen *H19*, que codifica un transcrito de RNA que no se traduce en proteína. La interrupción o la ausencia de metilación de *H19* culmina con una impronta relajada de *IGF-II* y de la expresión de ambos alelos. Las alteraciones del epigenoma a través de metilación de DNA con ganancia y pérdida, así como la alteración de las modificaciones de las histonas, desempeñan funciones importantes en la patogenia de los cánceres.

MUTACIONES SOMÁTICAS El cáncer se puede considerar como una enfermedad genética a nivel celular (cap. 101e). Las neoplasias tienen origen monoclonal, lo cual denota que surgieron de una célula precursora única, en que hubo una o varias mutaciones en los genes que controlan su crecimiento

to (proliferación o apoptosis), su diferenciación o ambas. Esas mutaciones somáticas adquiridas se circunscriben al tumor y sus metástasis y no se detectan en el tejido normal vecino. Las alteraciones moleculares incluyen mutaciones dominantes de ganancia de función en los oncogenes, otras de tipo recesivo con pérdida de función en los genes supresores de tumor y en los que reparan DNA, en la amplificación génica y los reordenamientos cromosómicos. En raras ocasiones basta una sola mutación en algunos genes para convertir en célula maligna a una célula normal. No obstante, en la mayor parte de los tipos de cáncer el desarrollo de un fenotipo maligno necesita de varias alteraciones genéticas para que una célula normal evolucione poco a poco hasta transformarse en cancerosa (fenómeno denominado *carcinogénesis multipaso*) (caps. 101e y 102e). Los análisis de genoma completo de distintos tipos de cáncer mediante secuenciación profunda, muestran con frecuencia reordenamientos somáticos que ocasionan la fusión de genes y mutaciones en múltiples genes. Los análisis de secuencia amplios proporcionan información adicional sobre la heterogeneidad genética en los cánceres; éstos incluyen heterogeneidad intratumoral en las células de los tumores primarios, heterogeneidad intermetastásica e intrametastásica y diferencias entre los pacientes. Estos análisis apoyan aún más la noción de que el cáncer es un proceso continuo de evolución clonal en el cuadro de rondas sucesivas de selección clonal en el tumor primario y en las lesiones metastásicas que ocasiona diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que requieren tratamientos dirigidos (personalizados). La heterogeneidad de las mutaciones en los tumores también puede ocasionar resistencia a los tratamientos dirigidos, porque las células con mutaciones que son resistentes al tratamiento, incluso si son una parte menor de la población tumoral, serán elegidas como las células más sensibles para la destrucción. Muchos de los tumores en seres humanos expresan la telomerasa, enzima formada de una proteína y de un componente de RNA, que agrega repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas durante la replicación. Este mecanismo impide el acortamiento de los telómeros, que se encuentra asociado con senescencia en células normales y también se vincula con una mayor capacidad de replicación en células cancerosas. Los inhibidores de telomerasa pudieran constituir una nueva estrategia para tratar cánceres avanzados de seres humanos.

En muchos síndromes neoplásicos hay una *predisposición* hereditaria a la formación de tumores. En los casos en cuestión, se hereda una mutación de la línea germinal por un mecanismo autosómico dominante que inactiva un alelo de un gen supresor tumoral autosómico. Si por una mutación somática o por silenciamiento epigenético en una célula particular se inactiva el segundo alelo, ello ocasionará la proliferación neoplásica (modelo del doble golpe o *two-hit model* de Knudson). Por tanto, el alelo defectuoso en la línea germinativa es transmitido de manera dominante, aunque la carcinogénesis es consecuencia de la pérdida bialélica del gen supresor tumoral en un tejido

afectado. El ejemplo clásico que ilustra el fenómeno es el retinoblastoma que a veces se produce como una neoplasia esporádica o como neoplasia hereditaria. En el retinoblastoma esporádico, las dos copias del gen de retinoblastoma (*RB*) quedan inactivadas por dos eventos somáticos. En el retinoblastoma hereditario un alelo *RB* mutado o deletado es heredado de manera autosómica dominante, mientras que el segundo alelo es inactivado por una mutación somática ulterior. Este modelo del doble golpe es válido en otros síndromes de cánceres hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (cap. 408) y la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 118).

DESÓRDENES POR EXPANSIÓN DE REPETICIONES DE TRINUCLEÓTIDOS Existen diversas enfermedades asociadas con un incremento del número de repeticiones de nucleótidos por encima de un umbral determinado (cuadro 82-4). Las repeticiones se localizan a veces en la región codificadora de los genes, como sucede en la enfermedad de Huntington o en la forma ligada al cromosoma X de la atrofia muscular espinobulbar (SBMA, *spinal and bulbar muscular atrophy*; enfermedad de Kennedy). En otros casos, las repeticiones probablemente alteran las secuencias génicas reguladoras. Si se produce una expansión, el fragmento de DNA se desestabiliza y tiende a expandirse aún más durante la división celular. La longitud de los nucleótidos repetidos con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Cuando la longitud de la repetición se incrementa de una generación a la siguiente, las manifestaciones de la enfermedad se agravan o suceden a una edad más temprana; este fenómeno recibe el nombre de *anticipación*. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington existe una correlación entre la edad de inicio y la longitud de la expansión del triplete codón (cap. 444e). También se ha documentado la presencia de anticipación en otras enfermedades provocadas por mutaciones dinámicas en repeticiones de trinucleótidos (cuadro 82-4). El número de repeticiones puede variar de manera específica. En la distrofia miotónica, la repetición CTG puede ser 10 veces mayor en el tejido muscular que en los linfocitos (cap. 462e).

Trastornos genéticos complejos La expresión de muchas enfermedades frecuentes como la enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, asma, cuadros psiquiátricos y algunos cánceres, depende de una combinación de herencia genética, factores ambientales y modo de vida. Un rasgo se llama *poligénico*, si múltiples genes contribuyen al fenotipo, o *multifactorial* si se supone que interactúan múltiples genes con factores ambientales. Los modelos genéticos de estos rasgos complejos deben tomar en consideración la heterogeneidad genética y las interacciones con otros genes y con el ambiente. Los rasgos genéticos complejos pueden estar influidos por genes modificadores no ligados con el gen principal que interviene en la patogenia del rasgo. Este tipo de interacción gen-gen o *epistasis* interviene de manera importante en los rasgos poligénicos que requieren la presencia simultánea de variaciones en múltiples genes, para originar un fenotipo patológico.

CUADRO 82-4 Trastornos seleccionados por repetición de trinucleótidos

Enfermedad	Locus	Repetido	Longitud del triplete (normal/enfermedad)	Herencia	Producto génico
Atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X	Xq11-q12	CAG	11-34/40-62	XR	Receptor de andrógenos
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6-50/200-300	XR	Proteína FMR-1
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXE)	Xq28	GCC	6-25/>200	XR	Proteína FMR-2
Distrofia miotónica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5-30/200-1 000	AD, penetrancia variable	Proteína cinasa de la mionina
Enfermedad de Huntington (HD)	4p16.3	CAG	6-34/37-180	AD	Huntingtina
Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6-39/40-88	AD	Ataxina 1
Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15-31/34-400	AD	Ataxina 2
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3); enfermedad de Machado Joseph (MD)	14q21	CAG	13-36/55-86	AD	Ataxina 3
Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6, CACNA1A)	19p13.1-13.2	CAG	4-16/20-33	AD	Conducto de calcio tipo L alfa 1A dependiente de voltaje
Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4-19/37 a >300	AD	Ataxina 7
Ataxia espinocerebelosa tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6-26/66-78	AD	Proteína fosfatasa 2A
Atrofia dentorrubropalidoluisiana (DRPLA)	12p	CAG	7-23/49-75	AD	Atrofina 1
Ataxia de Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7-22/200-900	AR	Frataxina

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo, ligado al cromosoma X.

CUADRO 82-5 Genes y loci involucrados en formas monogénicas y poligénicas de diabetes

Trastorno	Genes o locus de susceptibilidad	Ubicación cromosómica	Otros factores
Diabetes mellitus monogénica neonatal permanente	<i>KCNJ11</i> (rectificación de los conductos del potasio Kir6.2)	11p15.1	AD
	<i>GCK</i> (glucocinasa)	7p15-p13	AR
	<i>INS</i> (insulina)	11p15.5	AR, hiperproinsulinemia
	<i>ABCC8</i> (miembro 8, subfamilia c del casete de unión a ATP; receptor de sulfonilurea)	11p15.1	AD o AR
	<i>GLIS3</i> (proteína 3 de la familia de dedo de cinc GLIS)	9p24.2	AR, diabetes, hipotiroidismo congénito
Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY): formas monogénicas de diabetes mellitus			
MODY 1	<i>HNF4a</i> (factor nuclear 4a de los hepatocitos)	20q12-q13.1	Herencia AD
MODY 2	<i>GCK</i> (glucocinasa)	7p15-p13	
MODY 3	<i>HNF1a</i> (factor nuclear 1a de los hepatocitos)	12q24.2	
MODY 4	<i>IPF1</i> (sustrato del receptor de insulina)	13q12.1	
MODY 5 (quistes renales, diabetes)	<i>HNF1β</i> (factor nuclear 1β de los hepatocitos)	17cen-q21.3	
MODY 6	<i>NeuroD1</i> (factor 1 de diferenciación neurógena)	2q32	
MODY 7	<i>KLF1</i> (factor 1 similar a Kruppel)	19p13.13-p13.12	
MODY 8	<i>CEL</i> (carboxil éster lipasa)	9q34.3	
MODY 9	<i>PAX4</i> (factor de transcripción 4 de caja pareada)	7q32	
MODY 10	<i>INS</i> (insulina)	11p15.5	
MODY 11	<i>BLK</i> (tirosina cinasa específica de los linfocitos B)	8p23-p22	
Diabetes mellitus tipo 2; loci y genes ligados o asociados con susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2	Genes y loci identificados por estudios de ligamiento/asociación <i>PPARG, KCNJ11/ABCC8, TCF7L2, IGF2BP2, CDKAL1, SLC30A8, CDKN2A/B, HHEX, FTO, HNF1B, NOTCH2, THADA, ADAMSTS9, JAZF1, CDC122/CAMK1D, KCNQ1, TSPAN8/LGR5, IRS1, DUSP9, PROX1, BCK1A, G6PC2, GCKR, ADCY5, SLC2A2, WFS1, ZBED3, DGKB/TMEM195, GCK, KLF14, TP53INP1, GLIS3, TLE4, ADRA2A, CENTD2, CRY2, FADS1, MADD, MTNR1B, HMGA1, HNF1A, IGF1A, IGF1, C2CD4B, PRC1, VPS13C, ZFAND6, GIPR</i>		Fuertemente influidos por la dieta, consumo de energía, obesidad

Abreviaturas: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; MODY, diabetes juvenil de inicio en la madurez.

La diabetes mellitus tipo 2 es un paradigma para estudiar un trastorno multifactorial, porque en su patogenia hay interrelación muy estrecha de factores genéticos, nutricionales y del modo de vida (cuadro 82-5) (cap. 417). La identificación de las variaciones genéticas y de los factores ambientales que predisponen a la aparición de una enfermedad o protegen contra ella, es esencial para predecir el riesgo de la enfermedad, diseñar estrategias preventivas y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. El estudio de enfermedades monogénicas poco comunes puede aportar datos de algunos de los mecanismos genéticos y moleculares que son importantes en la patogenia de enfermedades complejas. Por ejemplo, la identificación de los genes que causan formas monogénicas de diabetes mellitus neonatal permanente o diabetes de inicio en la madurez, que se definen como *genes elegibles* en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (cuadros 82-2 y 82-5). Los escaneos del genoma han identificado diversos genes y loci que pudieran estar asociados con la susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus en ciertas poblaciones. Los intentos de identificar los genes de susceptibilidad obligan a contar con muestras de tamaño muy grande y los resultados positivos pueden depender de las etnias, criterios de selección y de análisis estadísticos. Los estudios de asociación, que analizan la influencia potencial de los haplotipos SNP y de los SNP (biológicamente funcionales) en un fenotipo particular, proporcionan información nueva sobre los genes que participan en la patogenia de estas enfermedades comunes. Las variantes más grandes [(micro)deleciones, duplicaciones e inversiones] presentes en las poblaciones humanas, también contribuyen a la patogenia de las enfermedades complejas, pero su contribución se comprende poco.

Estudios de ligamiento y asociación Existen dos estrategias principales para mapear genes que ocasionan o incrementan la susceptibilidad para que surja alguna enfermedad en seres humanos: 1) se puede hacer el ligamiento clásico con base a un modelo genético conocido o, si se desconoce tal modelo, estudiando parejas de familiares afectados, o 2) los genes de enfermedad pueden ser mapeados mediante estudios de asociación alélica (cuadro 82-6).

LIGAMIENTO GENÉTICO Este término alude al hecho de que los genes se encuentran físicamente conectados, o ligados, entre sí a lo largo de los cro-

mosomas. Existen dos principios fundamentales para comprender el concepto de ligamiento: 1) cuando dos genes se encuentran cerca en un cromosoma se transmiten por lo general juntos, a menos que un evento de recombinación los separe (fig. 82-6), y 2) la probabilidad de que se produzca un entrecruzamiento, o un evento de recombinación, entre dos genes ligados es proporcional a la distancia que los separa. Así, los genes que se encuentran muy separados son más propensos a experimentar un evento de recombinación que los que se encuentran muy juntos. Es posible utilizar la detección de loci cromosómicos que se segregan con una enfermedad, por ligamiento, para identificar al gen responsable de la enfermedad (*clonación posicional*) y así predecir la probabilidad de transmitir el gen patógeno, durante el asesoramiento genético.

Los polimorfismos son esenciales para los estudios de ligamiento porque permiten diferenciar entre los cromosomas de origen materno y los de origen paterno que heredó una persona. Cerca de uno de cada 1 000 pares de bases varía de una persona a otra. A pesar de que tal variación parece pequeña (99.9% idénticas), significa que existen más de tres millones de diferencias de secuencias entre dos personas no emparentadas y que es grande la probabilidad de que las secuencias en tales loci difieran en dos cromosomas homólogos (suele ser >70 a 90%). Entre las variantes de secuencias están el número variable de repeticiones en tándem (VNTR, *variable number of tandem repeats*), las repeticiones cortas en tándem (STR, *short tandem repeats*) y SNP. Gran parte de las STR, llamados también *marcadores microsatélites polimórficos*, consisten en repeticiones de dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que es posible caracterizar fácilmente mediante PCR. La caracterización de los SNP por medio de micromatrices o cuentas de DNA permite un análisis integral de estudios de variación, ligamiento y asociación genéticos. La variación de secuencias por lo común no tiene consecuencia funcional manifiesta, pero constituye gran parte del fundamento de las variaciones en los rasgos genéticos.

Para identificar un locus cromosómico que segregue con una enfermedad, es necesario caracterizar marcadores polimórficos de DNA en individuos afectados y no afectados de una o varias genealogías. A continuación, se comprueba si con la enfermedad cosegregan otros alelos marcadores.

CUADRO 82-6 Métodos genéticos para identificar genes de enfermedad

Método	Indicaciones y ventajas	Limitaciones
Estudios de ligamiento		
Análisis clásico de ligamiento (métodos paramétricos)	Análisis de rasgos monogénicos Útil para el escaneo del genoma No se necesita población testigo Útil para trastornos multifactoriales en poblaciones aisladas	Difícil reunir grandes genealogías informativas Difícil obtener suficiente potencia estadística en rasgos complejos
Métodos de alelos compartidos (métodos no paramétricos)	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades poligénicas y multifactoriales	Difícil reunir un número suficiente de sujetos
Análisis de pares de hermanos y familiares afectados	Idóneo para escaneo del genoma	Difícil para alcanzar potencia estadística suficiente en cuanto a rasgos complejos
Análisis de par de hermanos	No se necesita población control si se conocen las frecuencias de los alelos Es posible mejorar la potencia estadística al incluir a los padres y parientes	Menor potencia en comparación con el ligamiento clásico, pero no es sensible a la especificación del modelo genético
Estudios de asociación		
Estudios de caso-testigos	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en trastornos poligénicos y multifactoriales	Necesita un tamaño grande de muestra y una población testigo pareada
Desequilibrio de ligamiento	Idóneos para el estudio de variantes alélicas específicas de <i>loci</i> elegibles conocidos	Resultados falsos positivos si no se tiene una población testigo idónea
Prueba de transmisión del desequilibrio (TDT)	Facilitado por datos HapMap, y con ello tornan más factibles los estudios GWAS	La estrategia del gen elegible no permite detectar genes y vías nuevas
Estudios de asociación de genoma completo	En su práctica no necesitan obligadamente familiares	Los genes de susceptibilidad pueden variar entre diferentes poblaciones

Abreviatura: GWAS, estudios de asociación de genoma completo.

Los marcadores más próximos al gen de la enfermedad tienen menos probabilidades de recombinarse y, por tanto, reciben una puntuación más alta en los análisis de ligamiento. El ligamiento se expresa como un valor lod (logaritmos de probabilidades) que representa la razón entre la probabilidad de que la enfermedad y los *loci* marcadores estén ligados más que separados. Se considera que los valores lod de +3 (1 000:1) confirman el ligamiento, mientras que los de -2 prueban su ausencia.

ASOCIACIÓN ALÉLICA, DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO Y HAPLOTIPOS La asociación alélica es un término que denota una situación en que la frecuencia de un alelo aumenta o disminuye de manera significativa en personas afectadas por una enfermedad particular, en comparación con los testigos. El ligamiento y la asociación difieren en diversos aspectos. El ligamiento genético se demuestra entre familias o entre hermanos. En cambio, en los estudios de asociación se compara una población de personas afectadas con otra población de testigos. Los estudios de asociación se pueden efectuar como estudios de casos y testigos con individuos afectados no relacionados y grupo testigo similar, o como estudios basados en familias que comparan las frecuencias con que los alelos se transmiten o no a los hijos afectados.

Los estudios de asociación alélica resultan en especial útiles para identificar genes de susceptibilidad a enfermedades complejas. Cuando los alelos de dos *loci* se presentan en combinación con una frecuencia mayor de la que cabe esperar (según las frecuencias alélicas conocidas y las fracciones de recombinación), se dice que existe un *desequilibrio de ligamiento*. La demostración de un desequilibrio de ligamiento facilita el mapeo de los genes causantes de enfermedades, ya que indica que los dos *loci* se encuentran estrechamente ligados.

La detección de los factores genéticos que contribuyen a la patogenia de enfermedades complejas comunes sigue siendo un gran reto. En muchos casos, son alelos de baja penetrancia (p. ej., variaciones que de manera individual ejercen sólo un efecto sutil en el desarrollo de la enfermedad y que se identifican únicamente con estudios GWAS no sesgados) (*Catalog of Published Genome-Wide Association Studies*; cuadro 82-1) (fig. 82-14). Muchas variantes se localizan en las secuencias no codificadoras o reguladoras, pero no alteran la estructura de la proteína. El análisis de enfermedades complejas es complicado aún más por diferencias étnicas en la prevalencia de las enfermedades, diferencias en las frecuencias de alelos en genes de susceptibilidad conocida entre diferentes poblaciones; heterogeneidad alélica y de *locus*; interacciones gen-gen y gen-ambiente y la posibilidad de fenocopias. Los datos generados por el Proyecto HapMap están facilitando bastante los GWAS para la caracterización de enfermedades complejas. Los SNP adyacentes se heredan en bloque, y estos mismos blo-

ques pueden identificarse mediante la genotipificación de SNP marcadores selectos, los llamados etiquetas SNP (*Tag SNP*), con lo cual disminuyen costo y trabajo (fig. 82-4). La disponibilidad de esta información permite la caracterización de un número limitado de SNP para identificar el conjunto de haplotipos que aparece en un individuo (p. ej., en casos y testigos). Ello, a su vez, permite realizar estudios GWAS, en busca de asociación de algunos haplotipos con algún fenotipo de interés de una enfermedad, etapa esencial para identificar los factores genéticos que contribuyen a enfermedades complejas.

GENÉTICA DE POBLACIONES En la genética de esta índole cambia la orientación de alteraciones en el genoma de una persona al perfil de distribución de diferentes genotipos en la población. En una situación en que existen solamente dos alelos, A y a, la frecuencia de los genotipos será $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, en que p^2 corresponde a la frecuencia de AA, $2pq$ es la frecuencia de Aa y q^2 a aa. Si se conoce la frecuencia de un alelo se puede calcular la del genotipo. Como otra posibilidad, se puede conocer la frecuencia de un alelo si se ha identificado la frecuencia del genotipo.

Las frecuencias alélicas varían en grupos étnicos y regiones geográficas. Por ejemplo, las mutaciones heterocigóticas en el gen *CFTR* son relativamente frecuentes en poblaciones de origen europeo, pero son raras en grupos africanos. Las frecuencias de alelos pueden variar porque algunas variantes alélicas les confieren una ventaja selectiva. Por ejemplo, heterocigotos para la mutación drepanocítica, particularmente frecuente en África occidental, son más resistentes a la infección palúdica porque los eritrocitos de los heterocigotos generan un entorno menos favorable para los *plasmidios*. A pesar de que la homocigosis del gen drepanocítico se acompaña de anemia grave y crisis falciformes (cap. 127), los heterocigotos tienen una mayor probabilidad de sobrevivir, porque en ellos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por paludismo; dicho fenómeno ha originado una mayor frecuencia del alelo mutante. Los cuadros recesivos son más prevalentes en poblaciones geográficamente aisladas, porque su trasfondo genético es más restringido.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos hereditarios

En lo que se refiere al clínico en su práctica diaria, los antecedentes familiares siguen siendo un elemento esencial para identificar la posibilidad de un componente hereditario. Durante el interrogatorio es útil

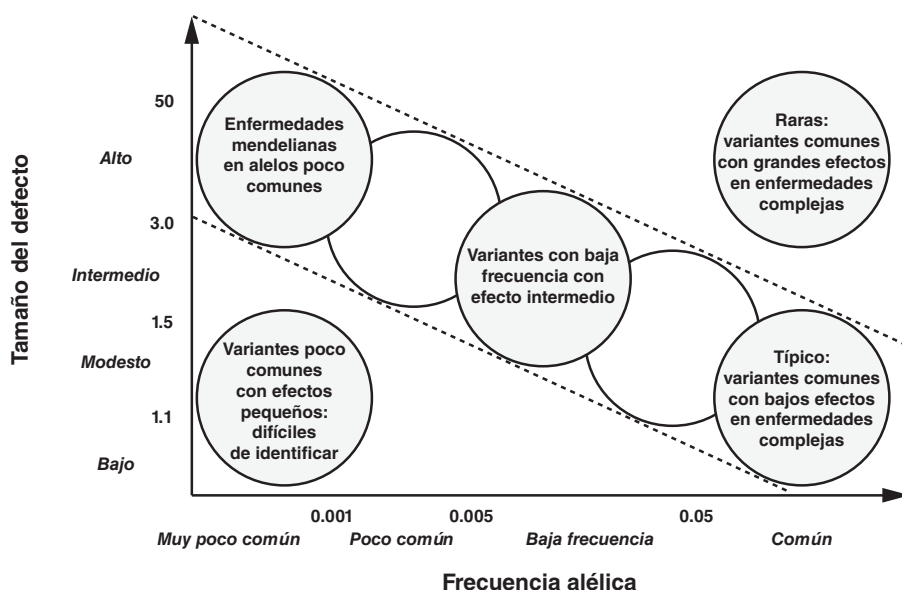


FIGURA 82-14. Relación entre la frecuencia alélica y el efecto del tamaño en los trastornos monogénicos y poligénicos. En los trastornos mendelianos clásicos, la frecuencia alélica típicamente es baja pero tiene un impacto notable (trastorno de un solo gen). Esto contrasta con los trastornos poligénicos que requieren la combinación de varios alelos de bajo impacto que a menudo son frecuentes en la población general.

hacer una genealogía detallada de los familiares en primer grado (como padres, hermanos e hijos), porque comparten la mitad de los genes con el paciente. En la figura 82-11 se muestran los símbolos estándar de las genealogías. Los antecedentes familiares deben incluir información sobre las raíces étnicas, edad, estado de salud y muertes (incluir lactantes). En siguiente término, el médico debe explorar si existe el antecedente familiar de la misma enfermedad que el problema actual o algunas similares. Como paso siguiente, investigará los trastornos de aparición frecuente como cánceres, cardiopatías y diabetes mellitus. Ante la posibilidad de expresividad y penetrancia que dependen de la edad, es importante que se haga actualización intermitente de la historia o antecedentes familiares. Si los datos sugieren alguna enfermedad genética, el clínico tendrá que valorar si algunos de los parientes pudieran estar expuestos al peligro de portar o transmitir la enfermedad. En dichas circunstancias es útil confirmar y ampliar los datos de la genealogía basada en información obtenida de algunos miembros de la familia. Tal información es útil como base para la detección de portadores, el asesoramiento genético, la intervención temprana y la prevención de alguna enfermedad en parientes del caso índice (cap. 84).

En casos en que el diagnóstico a nivel molecular pudiera ser importante, el médico debe identificar algún laboratorio adecuado que realice tales estudios. Las pruebas genéticas están disponibles para un número cada vez mayor de enfermedades monogénicas a través de laboratorios comerciales. En el caso de enfermedades poco comunes, la prueba quizá deba ser realizada en un laboratorio de investigación especializado. Es necesario identificar a los laboratorios aprobados que practican estudios de enfermedades hereditarias y actualizarlos continuamente en cuanto a recursos en línea (GeneTests; cuadro 82-1). Si se piensa en la práctica de algún estudio genético se debe señalar al paciente y a su familia las posibles consecuencias de los resultados positivos, incluidas angustias psicológicas y la posibilidad de discriminación. También se informa al paciente o a quienes lo cuidan, del significado de un resultado negativo, de las limitaciones técnicas y de la posibilidad de resultados falsos negativos o no concluyentes. Por tales razones, los estudios genéticos se practican sólo cuando el enfermo dé su *consentimiento informado*. Las directrices éticas publicadas se ocupan de los aspectos específicos que es necesario considerar cuando se someten a estudios a niños y adolescentes. Las pruebas genéticas por lo común se limitan a situaciones en que los resultados pudieran tener trascendencia en el tratamiento médico.

IDENTIFICACIÓN DEL GEN CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD

El objetivo de la *medicina genómica* consiste en mejorar la calidad de la atención médica por medio de análisis genotípicos (análisis del DNA) a fin de identificar la predisposición genética a una enfermedad, seleccionar la farmacoterapia más específica y diseñar un programa de

atención médica individualizado basado en el genotipo. El genotipo se puede averiguar analizando las proteínas (p. ej., hemoglobina, apoproteína E), el mRNA o el DNA. No obstante, gracias a los adelantos tecnológicos, los análisis de DNA se han convertido en una prueba de especial utilidad, ya que se pueden aplicar con facilidad.

La prueba del DNA se realiza mediante análisis de las mutaciones o por estudios de ligamiento en individuos en riesgo de un trastorno genético detectado en su familia. Los programas de detección masiva requieren pruebas de gran sensibilidad y especificidad para que sean rentables. Entre los prerrequisitos para que un programa de detección genética resulte eficaz se encuentran los siguientes: el trastorno debe ser potencialmente grave; el estadio presintomático responde a cambios de conducta o de la dieta o a alguna manipulación farmacéutica; la detección no ha de resultar perjudicial ni discriminatoria. La detección de las poblaciones judías en busca de enfermedad neurodegenerativa de Tay-Sachs, transmitida con carácter autosómico recesivo, ha reducido el número de personas afectadas. En cambio, la detección del rasgo o la enfermedad drepanocítica en los estadounidenses de raza negra ha originado problemas inesperados de discriminación por parte de las compañías de seguros y de los empleadores. Los programas de detección masiva entrañan otros posibles problemas. Por ejemplo, la detección de la alteración genética más común de la fibrosis quística, la mutación $\Delta F508$, con una frecuencia cercana a 70% en Europa septentrional, es viable y parece eficaz. No obstante, no se debe olvidar que existe una pronunciada heterogeneidad alélica y que la enfermedad puede estar provocada por >2 000 mutaciones distintas. La búsqueda de estas mutaciones menos comunes incrementaría notablemente el costo del programa de detección, aunque no su eficacia. La secuenciación de la siguiente generación del genoma permitirá un análisis de las mutaciones más completo y con mejor perfil de rentabilidad, después del incremento selectivo de genes elegibles. Por ejemplo, las pruebas que secuencian todos los genes comunes que causan sordera hereditaria, se encuentran comercialmente disponibles. Los programas de detección laboral se basan en la detección de las personas expuestas a un mayor riesgo, por el trabajo que desempeñan (p. ej., relación entre el déficit de antitripsina α_1 y la exposición al humo o al polvo). Ha evolucionado la integración de datos genómicos en expedientes electrónicos, lo que podría favorecer una toma de decisiones significativa en el sitio en que se otorga atención médica, por ejemplo, al proporcionar datos clínicos con datos genómicos y algoritmos para tomas de decisiones para la prescripción de fármacos que estarían sujetos a influencias farmacogenéticas.

Análisis de mutaciones El análisis de las secuencias de DNA se utiliza ampliamente como herramienta diagnóstica y ha mejorado en forma notable la exactitud diagnóstica. Se utiliza para determinar la condición de portador y para las pruebas prenatales en los trastornos mono-

génicos (cap. 84). Se cuenta con múltiples técnicas para detectar las mutaciones, revisadas en versiones previas de este capítulo. De manera general, se puede distinguir entre las que detectan la ausencia o la presencia de una mutación conocida (modo de detección) y las que caracterizan definitivamente las mutaciones. Es posible realizar análisis de grandes alteraciones en el genoma con métodos clásicos como la citogenética, la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) y la transferencia de DNA (*Southern blotting*) (cap. 83e) y también técnicas nuevas más sensibles en busca de múltiples deleciones o duplicaciones de un solo exón.

Las alteraciones más discretas de la secuencia precisan ante todo la utilización de la PCR, que permite practicar ampliaciones y análisis genéticos con rapidez. Es más, gracias a la PCR es posible llevar a cabo análisis genéticos y de mutaciones con una pequeña cantidad de DNA extraída de los leucocitos o de células aisladas, células bucales o raíces capilares. La secuenciación del DNA se realiza directamente con productos de la PCR o con fragmentos clonados en vectores plasmídicos ampliados en células hospedadoras bacterianas. La secuenciación de todos los exones del genoma o de cromosomas seleccionados o la secuenciación de numerosos genes elegibles en una sola corrida, es ahora posible gracias a las plataformas de secuenciación de siguiente generación.

Gran parte de los métodos diagnósticos tradicionales se basa en un gel. Se están desarrollando con rapidez nuevas tecnologías para el análisis de mutaciones, genotipado, secuenciación a gran escala y perfiles de expresión del mRNA. Las tecnologías basadas en micromatrices de DNA permiten hibridar el DNA o el RNA con cientos de miles de sondas a la vez. Se están empleando micromatrices en la clínica para analizar las mutaciones de diversos genes causantes de enfermedades en seres humanos, así como para identificar variaciones de las secuencias virales o bacterianas. Con los avances en las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento del DNA, ha entrado en el ámbito clínico la secuenciación completa del genoma o del exoma. Aunque la secuenciación amplia de grandes regiones genómicas o de múltiples genes ya es una realidad, el análisis bioinformático subsiguiente, el ensamble de fragmentos de secuencias y la alineación comparativa permanecen como un reto significativo y habitualmente subestimado. El descubrimiento de datos incidentales (o secundarios) que no tienen relación con la indicación para el análisis de secuencia, pero que indican otros trastornos de posible relevancia para la atención del paciente, pueden imponer un dilema ético difícil. Podría ocasionar la detección de enfermedades genéticas susceptibles de acciones médicas, también podría revelar mutaciones nocivas que no pueden ser modificadas, como numerosas variantes de secuencia de importancia desconocida.

En la figura 82-15 se presenta un algoritmo general para el análisis mutacional. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de que el fenotipo clínico se muestre en detalle, ya que el médico también debe considerar la posibilidad de heterogeneidad genética y fenocopia. Si el fenotipo sugiere genes elegibles obvios habrá que analizarlos de manera directa. Después de identificar una mutación resulta esencial demos-

trar que se segrega con el fenotipo. La caracterización funcional de las nuevas mutaciones es una labor intensa y puede requerir de análisis *in vitro* o del uso de modelos transgénicos para corroborar la importancia de la alteración genética.

En la actualidad es posible, por medio del análisis directo de DNA, el diagnóstico prenatal de innumerables enfermedades de origen genético en situaciones en que existe alto riesgo de que ocurran algunos trastornos. La amniocentesis consiste en la extracción de un pequeño volumen de líquido amniótico, por lo común a las 16 semanas de la gestación. Se recogen células que se envían para el análisis de cariotipo, de FISH y a análisis mutacional de genes seleccionados. Las indicaciones principales del procedimiento son edad materna avanzada (>35 años), anomalías en la prueba de triple marcador en suero (α -fetoproteína, gonadotropina coriónica humana β , proteína plasmática A asociada al embarazo o estriol no conjugado), antecedente familiar de anomalías cromosómicas o un trastorno mendeliano en que sea factible la práctica de pruebas genéticas. El diagnóstico prenatal también se puede realizar mediante la obtención de muestras de vellosidades coriónicas (CVS, *chorionic villus sampling*), en la que se extrae una cantidad pequeña del corion mediante biopsia transcervical o transabdominal. Los cromosomas y el DNA obtenidos de tales células se envían para la práctica de análisis citogenéticos y mutacionales. La CVS puede realizarse entre la novena y la duodécima semanas de la gestación, es decir, una fecha más temprana que la amniocentesis, lo cual pudiera ser importante si existe la posibilidad de interrumpir la gestación. En etapa ulterior del embarazo, hacia las 18 semanas de gestación, la obtención percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS, *percutaneous umbilical blood sampling*) permite obtener sangre del feto para cultivo de linfocitos y análisis. En fechas recientes, se ha determinado la totalidad del genoma fetal en la etapa prenatal a partir de células tomadas del plasma de la madre mediante secuenciación profunda y que toma en consideración los haplotipos parentales o bien, al inferirlo con secuencias de DNA obtenidas de muestras de sangre de la madre, del padre y del cordón umbilical. Estos métodos permiten la detección de alelos heredados nocivos y de relevancia clínica de los progenitores, así como mutaciones *de novo* de la línea germinativa y pueden tener la posibilidad de cambiar el diagnóstico de trastornos genéticos en la etapa prenatal.

En combinación con las técnicas de fertilización *in vitro* (IVF), es incluso posible realizar diagnósticos genéticos a partir de una sola célula retirada del embrión de cuatro a ocho células o bien, para analizar el primer cuerpo polar a partir de un ovocito. El diagnóstico antes de la concepción evita los abortos terapéuticos pero es costoso y requiere un gran esfuerzo. Debe hacerse énfasis en que descartar trastornos específicos por cualquiera de estos métodos nunca será equivalente a la tranquilidad de tener un niño sano.

Las mutaciones en algunos genes de predisposición al cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* permiten identificar a individuos que están expuestos a un mayor riesgo de mostrar algún tipo de cáncer, lo cual dará pie a intervenciones para disminuir esos riesgos. La detección de mutacio-

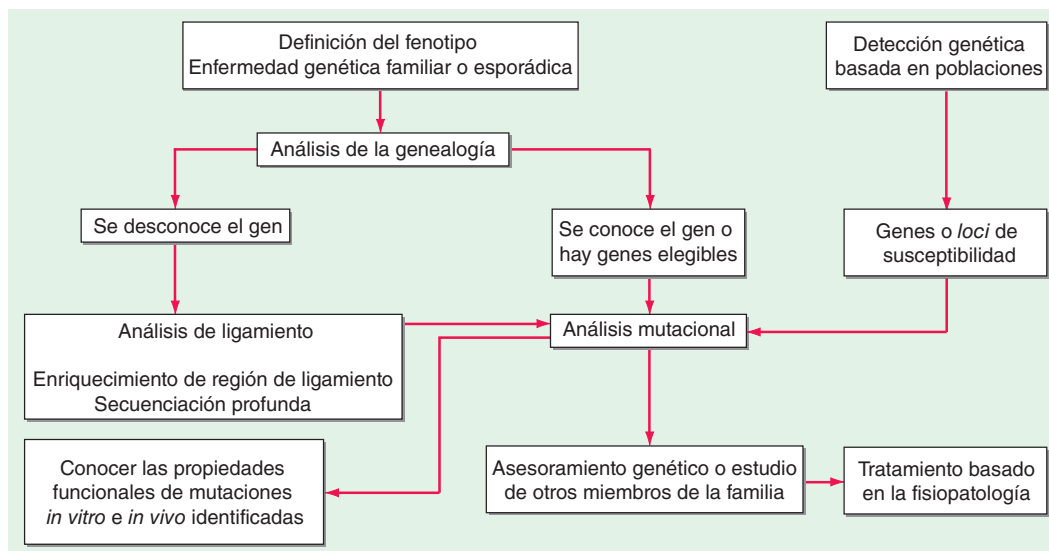


FIGURA 82-15. Estudio de las enfermedades genéticas.

nes constituye un método de diagnóstico y pronóstico importante en el caso de las leucemias y los linfomas. También tiene trascendencia demostrar la presencia o ausencia de mutaciones y polimorfismos en el campo de rápida evolución que es la farmacogenómica, incluida la identificación de diferencias en la respuesta a fármacos o a su metabolismo, en función de la dotación genética. Por ejemplo, los fármacos de tiopurina 6-mercaptopurina y la azatioprina son fármacos citotóxicos e inmunodepresores de uso muy frecuente. Son metabolizados por la metiltransferasa de tiopurina (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), enzima con actividad variable que en 10% de las personas de raza blanca se asocia con polimorfismos genéticos y de deficiencia completa en uno de cada 300 individuos. Las personas con actividad intermedia o deficiente de TPMT están en riesgo de mostrar reacciones tóxicas excesivas, incluida una mielosupresión letal. La caracterización de tales polimorfismos permite modificar las dosis de mercaptopurina con base en el genotipo de TPMT. La farmacogenómica permitirá individualizar cada vez más la farmacoterapia, mejorar la eficacia de fármacos, disminuir los efectos adversos y brindar atención farmacéutica con eficacia proporcional al costo (cap. 5).

ASPECTOS ÉTICOS

La determinación de asociación de defectos genéticos con enfermedades, datos amplios de genoma de individuos y estudios de variación genética hacen surgir muchos problemas éticos y legales. La información genética en términos generales se considera información delicada que no debe encontrarse fácilmente accesible sin un consentimiento explícito (*privacidad genética*). El proporcionar información genética puede conllevar el riesgo de posible discriminación por aseguradoras o empleadores. Los componentes científicos del Proyecto del Genoma Humano han sido paralelos con los esfuerzos para examinar las implicaciones éticas, sociales y legales. Un punto de referencia importante consiste en la ley *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA), firmada en el año 2008 y que tiene por objeto proteger individuos asintomáticos contra el uso inadecuado de información genética para seguros de salud y empleo. Sin embargo, no protege a los individuos sintomáticos. De acuerdo con la *U.S. Patient Protection and Affordable Care Act*, vigente a partir del año 2014, se revisará y se prohibirá la exclusión o terminación de los seguros de salud con base en el estado personal de salud. Riesgos potenciales para el mantenimiento de la privacidad genética consisten en el surgimiento de integración de los datos genómicos con el expediente médico electrónico, relación obligatoria de los registros de salud y las pruebas genéticas dirigidas a los consumidores.

Se ha aceptado ampliamente que la identificación de los genes que causan enfermedades puede llevar a mejoras en el diagnóstico, en el tratamiento y la prevención. Sin embargo, la información obtenida de resultados genotípicos puede tener impactos bastante diferentes, dependiendo de la disponibilidad de estrategias para modificar la evolución de la enfermedad (cap. 84). Por ejemplo, la identificación de las mutaciones que causan síndrome MEN2 o hemocromatosis permiten intervenciones específicas para los miembros afectados de la familia. Por otra parte, a la fecha la identificación de los genes de la enfermedad de Alzheimer o de Huntington no altera el tratamiento y los resultados actuales. Es más probable que la mayor parte de los trastornos genéticos se incluyan en una categoría intermedia donde hay oportunidad significativa para la prevención o tratamiento, aunque limitados (cap. 84). Sin embargo, el progreso en esta área es impredecible y resalta por el hecho de que los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden hacer más lenta la progresión de síndrome de Marfan. Los resultados de las pruebas genéticas pueden generar ansiedad en los individuos afectados y en los miembros de la familia. Los análisis de secuencia amplios son particularmente difíciles porque es de esperarse que la mayor parte de los individuos porte varias mutaciones genéticas recesivas graves.

El impacto de las pruebas genéticas en los costos de atención a la salud es poco claro a la fecha. Es probable que varíe entre los trastornos y que dependa de la disponibilidad de modalidades terapéuticas eficaces. Surge un problema significativo de la comercialización de pruebas genéticas directamente al consumidor por las compañías comerciales. La validez de estas pruebas no se ha definido y existen numerosas preocupaciones sobre la falta de regulación apropiada, la precisión y la confidencialidad de la información genética, la disponibilidad de asesoramiento y el manejo de esos resultados.

Muchos aspectos surgidos a partir del proyecto del genoma son comunes en la práctica médica habitual, al menos en principio. Por ejem-

plo, un paciente asintomático con incremento en las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), hipertensión o antecedentes familiares fuertes de infarto miocárdico se sabe que tienen incremento en el riesgo de cardiopatía coronaria. En tales casos, es claro que la identificación de los factores de riesgo y las intervenciones apropiadas son beneficiosas. En la misma forma, los pacientes con fenilcetonuria, fibrosis quística o drepanocitosis a menudo se identifican como portadores de una enfermedad genética en etapas tempranas de la vida. Estos precedentes pueden ser de utilidad para adoptar políticas que se relacionen con la información genética. Es de esperarse que se realicen esfuerzos similares, ya sea basados en los genotipos o en otros marcadores de predisposición genética, que pueden aplicarse a muchos trastornos. Un aspecto de confusión sobre la rápida expansión de la información, es la capacidad de los médicos para tomar decisiones clínicas, quienes a menudo carecen de información inicial sobre los mecanismos genéticos de la enfermedad. Por ejemplo, cuando se describieron los genes que predisponen al cáncer mamario como *BRCA1*, se generó un notable interés público en la posibilidad de predecir la enfermedad, pero fueron necesarios muchos años de investigación para establecer de manera fiable las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo.

La genómica puede contribuir a la mejoría de la salud global al proporcionar una mejor comprensión de los patógenos y del diagnóstico y a través de contribuciones amplias al desarrollo de fármacos. Sin embargo, hay preocupaciones con respecto al desarrollo de “división genómica” por los costos relacionados con el desarrollo y la falta de certeza sobre si estos avances estarán accesibles a la población de los países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud ha resumido los problemas e inequidades actuales alrededor de la medicina genómica en un reporte detallado titulado “*Genomics and World Health*”.

Ya sea que la información relacionada con el consentimiento informado, la participación en investigaciones o el tratamiento del trastorno genético que afecta a un individuo o a su familia, existe una gran necesidad para mayor información con respecto a los principios fundamentales de la genética. La naturaleza generalizada de esta función de la genética y de la medicina hace importante para los médicos y para otros profesionales de la salud que están más informados sobre genética, para proporcionar asesoramiento junto con asesores genéticos capacitados (cap. 84). La aplicación de estrategias de detección y prevención requerirá educación intensiva del paciente y del médico, cambios en el financiamiento de salud y modificaciones de la legislación para proteger los derechos del paciente.

83e Enfermedades cromosómicas

Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones de los cromosomas (numéricas y estructurales) ocurren en cerca de 1% de la población general, en 8% de los mortinatos y en aproximadamente 50% de los fetos abortados de manera espontánea. Los 3×10^9 pares de bases que codifican al genoma humano están empaquetados en 23 pares de cromosomas que consisten de porciones discretas de DNA, unidos a varias clases de proteínas reguladoras. Los avances técnicos que permitieron analizar los cromosomas humanos se tradujeron inmediatamente en el descubrimiento de que las enfermedades humanas pueden ser ocasionadas por una alteración en el número de cromosomas. En 1959 se demostró que el síndrome de Down, una enfermedad clínicamente reconocible, era el resultado de tener tres copias del cromosoma 21 (trisomía 21). Muy poco después, en 1960, se identificó un cromosoma pequeño estructuralmente anormal en las células de algunos pacientes con leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*) y en la actualidad este cromosoma anormal se conoce como cromosoma Filadelfia.

84 La práctica de la genética en la medicina clínica

Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

APLICACIONES DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEDICINA CLÍNICA

En la práctica de la medicina se ha incrementado el uso de las pruebas genéticas para las anomalías hereditarias asociadas con el riesgo de enfermedad. Las alteraciones de la línea germinal incluyen anomalías cromosómicas (cap. 83e), mutaciones génicas específicas con patrones de transmisión autosómicos dominante o recesivo (cap. 82) y polimorfismos de un solo nucleótido con riesgos relativos pequeños asociados con enfermedad. Las alteraciones de la línea germinal son responsables de trastornos más allá de las condiciones mendelianas clásicas tales como la susceptibilidad genética a enfermedades frecuentes de inicio en la adultez como asma, hipertensión, diabetes mellitus, degeneración macular y muchas formas de cáncer. Para muchas de estas enfermedades, existe una interacción compleja de genes (con frecuencia múltiples) y factores ambientales que afectan el riesgo de por vida, edad de inicio, gravedad de la enfermedad y opciones de tratamiento.

El desarrollo del conocimiento relacionado con la genética está cambiando nuestra comprensión de la fisiopatología e influye en la clasificación de las enfermedades. El conocimiento de la etiología genética tiene un impacto en el manejo clínico, que incluye prevención y detección, o tratamiento de una variedad de enfermedades. Los médicos de primer contacto confían en guiar a los pacientes en las opciones de pruebas y tratamientos. En consecuencia, deben comprender las bases genéticas de un gran número de enfermedades con influencia genética, incorporar los antecedentes personales y familiares para establecer el riesgo de una mutación específica y tener la capacidad de asesorar. Aun si los pacientes son valorados por especialistas en genética que determinan el riesgo genético y coordinan las pruebas, los médicos de primer contacto deben proporcionar información relacionada a las indicaciones, limitaciones, riesgos y beneficios de las pruebas y asesoramiento genéticos. También deben estar preparados para ofrecer un manejo basado en el riesgo posterior a la valoración del riesgo genético. Éste es un reto cada vez más difícil, dado el ritmo de crecimiento de la genética. El campo de la genética clínica se está moviendo rápidamente de las pruebas de un solo gen a las pruebas de un panel de múltiples genes, con técnicas como la secuenciación de genoma y exoma completos en el futuro inmediato, aumentando la complejidad de la selección e interpretación de las pruebas, así como la educación del paciente y la toma de decisiones médicas.

TRASTORNOS GENÉTICOS COMUNES DE INICIO EN LA ADULTEZ

PATRONES DE HERENCIA

Las enfermedades hereditarias de inicio en la vida adulta siguen múltiples patrones (modos) de herencia. Algunas son condiciones autosómico dominantes e incluyen muchos síndromes comunes de susceptibilidad a cáncer como el cáncer de mama y ovario hereditarios (por mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal) y el síndrome de Lynch (ocasionado por mutaciones en línea germinal en los genes de reparación por mal apareamiento *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). En ambos ejemplos, las mutaciones hereditarias se asocian con una alta penetrancia de cáncer (riesgo de por vida), a pesar de que el riesgo no es del 100%. En otras condiciones, aunque existe una transmisión autosómico dominante, hay menor penetrancia, lo que hace más difícil reconocer a estos trastornos. Por ejemplo, las mutaciones en línea germinal en *CHEK2* incrementan el riesgo de cáncer de mama, pero con un riesgo de por vida moderado en el rango de 20 a 40%, a diferencia del 50 a 70% para las mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*. Otras enfermedades hereditarias de inicio en la adultez son transmitidas de manera autosómico recesiva donde son necesarios dos alelos mutantes para ocasionar la enfermedad. Los ejemplos incluyen a la hemocromatosis y al cáncer de colon asociado a *MYH*. Hay más trastornos autosómicos recesivos de inicio en la etapa pediátrica como las enfermedades por almacenamiento de lisosomas y la fibrosis quística.

El riesgo genético de muchos trastornos de inicio en la adultez es multifactorial; puede atribuirse a factores genéticos en varios *loci*, que de manera individual tienen efectos muy pequeños (por lo general con riesgos relativos <1.5). Estos *loci* de riesgo (generalmente polimorfismos de un solo nucleótido [SNP, *single nucleotide polymorphism*]) se combinan con

otros genes y factores ambientales de maneras que no se comprenden totalmente. Los paneles de SNP están disponibles para valorar el riesgo de enfermedad, pero la manera óptima de utilizar esta información en el ámbito clínico permanece incierta.

Muchas enfermedades tienen múltiples patrones de herencia, añadiendo complejidad a la valoración de los pacientes y familias con estas condiciones. Por ejemplo, el cáncer de colon se asocia con una sola mutación de línea germinal en un gen de reparación por mal apareamiento (síndrome de Lynch, autosómico dominante), con mutaciones bialélicas en *MYH* (autosómico recesivo) o con múltiples SNP (poligénico). Muchos más individuos tendrán SNP de alelos de riesgo que mutaciones de línea germinal en genes de alta penetrancia, pero el riesgo de por vida acumulado de cáncer de colon es modesto en el primer escenario, mientras que el riesgo relacionado al segundo escenario es importante. Los antecedentes familiares y personales proporcionan información relevante del posible modo de herencia.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando dos o más familiares en primer grado están afectados con asma, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, cáncer de mama, cáncer de colon o melanoma, el riesgo relativo para la enfermedad entre familiares cercanos es de dos a cinco veces, destacando la importancia de los antecedentes familiares para estos trastornos prevalentes. En la mayoría de las situaciones, la clave para valorar el riesgo heredado para enfermedades comunes de inicio en la adultez es la recopilación e interpretación de una historia médica familiar y personal detallada en conjunto con una exploración física dirigida.

La historia familiar se debe registrar en forma de una genealogía. Las genealogías deben contener los datos relacionados a la salud de familiares en primero y segundo grados. Cuando tales genealogías sugieren enfermedades hereditarias, deben ampliarse para incluir miembros de la familia adicionales. La determinación del riesgo de un individuo asintomático varía dependiendo del tamaño de la genealogía, el número de familiares no afectados, los tipos de diagnóstico y la edad de inicio de la enfermedad. Por ejemplo, una mujer con dos familiares en primer grado con cáncer de mama se encuentra en mayor riesgo de un trastorno mendeliano específico si cuenta con tres familiares femeninos en primer grado (con sólo uno no afectado) que si cuenta con 10 familiares femeninos en primer grado (con 7 no afectados). Los factores como la adopción y la estructura familiar limitada (pocas mujeres en una familia) deben considerarse en la interpretación de una genealogía. Consideraciones adicionales incluyen la edad temprana de inicio de la enfermedad (p. ej., una mujer no fumadora de 30 años con un infarto al miocardio), enfermedades infrecuentes (p. ej., cáncer de mama o cáncer medular de tiroides en un varón) y el hallazgo de múltiples enfermedades potencialmente relacionadas en un individuo (p. ej., una mujer con antecedentes de cáncer de colon y endometrial). Algunas enfermedades de inicio en la adultez son más prevalentes en ciertos grupos étnicos. Por ejemplo, 2.5% de individuos con ancestros de judíos asquenazí porta una de tres mutaciones encontradas en *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones en el factor V de Leiden son mucho más comunes en caucásicos que en africanos o asiáticos.

Variables adicionales que deben documentarse son factores de riesgo no hereditarios en sujetos con la enfermedad (como tabaquismo e infarto al miocardio; exposición a asbesto y enfermedad pulmonar; radiación en manto y cáncer de mama). Las exposiciones ambientales significativamente asociadas o los factores de estilo de vida disminuyen la probabilidad de un trastorno genético específico. En cambio, la ausencia de factores de riesgo no hereditarios típicamente asociados con una enfermedad incrementa la preocupación sobre una relación genética. El antecedente personal o familiar de trombosis venosa profunda en ausencia de factores de riesgo ambientales o médicos conocidos sugiere un trastorno trombótico hereditario. La exploración física también puede proporcionar pistas importantes sobre el riesgo de un trastorno hereditario específico. Un paciente que se presenta con xantomas a una edad temprana, sugiere considerar hipercolesterolemia familiar. La presencia de triquilemomas en una mujer con cáncer de mama aumenta la atención para un síndrome de Cowden, asociado con mutaciones en *PTEN*.

Recordar los antecedentes familiares con frecuencia es impreciso. En especial cuando son remotos y las familias pierden contacto o están separadas geográficamente. Puede ser útil pedir a los pacientes que llenen formatos de antecedentes familiares antes o después de sus visitas, porque esto les da la oportunidad de contactar a sus familiares. Idealmente esta información debe ser integrada en registros de salud electrónicos y actualizada en forma intermitente. Se debe intentar confirmar las enfermedades reportadas en la historia clínica antes de realizar decisiones de manejo importantes y en ciertas circunstancias irreversibles. Este proceso con frecuencia es

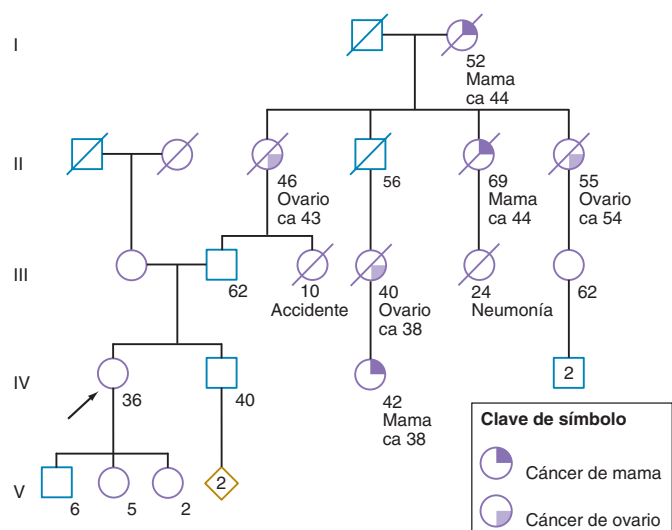


FIGURA 84-1. Una mujer de 36 años de edad (flecha) acude a consulta por antecedente de cáncer en su familia. La paciente expresa preocupación de que los múltiples cánceres en sus familiares impliquen una predisposición hereditaria para desarrollar cáncer. La historia familiar es recolectada y los registros de los familiares de la paciente confirman los diagnósticos reportados.

un trabajo intenso e idealmente implica entrevistas de miembros adicionales de la familia o revisar registros médicos, reportes de autopsia y certificados de defunción.

Pese a que muchos trastornos hereditarios se sugieren por el agrupamiento de familiares con condiciones iguales o relacionadas, es importante destacar que la penetrancia de la enfermedad es incompleta en la mayoría de los trastornos genéticos. Como resultado, la genealogía obtenida en tales familias puede no mostrar un patrón de herencia mendeliano claro, porque no todos los miembros de la familia que portan los alelos asociados a la enfermedad manifiestan evidencia clínica del trastorno. Además, los genes asociados con algunos de estos trastornos a menudo exhiben expresividad variable de la enfermedad. Por ejemplo, el gen *BRCA2* asociado a cáncer de mama predispone a varios cánceres diferentes en la misma familia, incluyendo cáncer de mama, ovario, páncreas, piel y próstata. Para enfermedades comunes como el cáncer de mama, algunos miembros de la familia sin alelos de susceptibilidad (o genotipo) pueden desarrollar cáncer de mama (o fenotipo) esporádicamente. Tales fenocopias representan otra variable confusora en el análisis de la genealogía.

Algunas de las características citadas de los antecedentes familiares se muestran en la figura 84-1. En este ejemplo, el probando, una mujer de 36 años de edad (IV-1), tiene una fuerte historia de cáncer de mama y ovario por el lado paterno de su familia. La edad temprana de inicio y la co-ocurrencia de cáncer de mama y ovario en esta familia sugiere la posibilidad de una mutación hereditaria en *BRCA1* o *BRCA2*. Sin embargo no está claro, sin pruebas genéticas, si su padre porta una de tales mutaciones y se la transmite. Después de la asesoría genética apropiada del probando y su familia, la estrategia más informativa y rentable para el análisis de DNA en esta familia es valorar a la prima de 42 años que vive afectada de cáncer para la presencia de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*. Si se identifica una mutación, entonces es posible estudiar esta alteración particular en otros miembros de la familia, si ellos lo desean. En el ejemplo mostrado, si el padre de la probando tiene una mutación en *BRCA1*, hay una probabilidad de 50:50 que la mutación sea transmitida a ella, y la prueba genética se puede utilizar para establecer la ausencia o presencia de esta alteración. En este mismo ejemplo, si no se detecta una mutación en la prima afectada de cáncer, la prueba no está indicada para los familiares no afectados de cáncer.

PRUEBAS GENÉTICAS PARA TRASTORNOS DE INICIO EN LA ADULTEZ

Un primer paso crítico antes de iniciar las pruebas genéticas es asegurarse de que se ha realizado un diagnóstico clínico correcto, si está basado en antecedentes familiares, hallazgos físicos característicos, patología o pruebas bioquímicas. Tal valoración clínica cuidadosa puede definir el fenotipo. En el modelo tradicional de pruebas genéticas, la prueba se dirige inicialmente hacia los genes más probables (determinados por el fenotipo), que evita las pruebas innecesarias. Muchos trastornos exhiben la característica de heterogeneidad de locus, que se refiere al hecho de que

mutaciones en diferentes genes ocasionan trastornos fenotípicamente similares. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta (cap. 427), el síndrome de QT largo (cap. 277), la distrofia muscular (cap. 462e) y la predisposición hereditaria al cáncer de mama (cap. 108) o colon (cap. 110), cada una puede ser causada por mutaciones en varios genes distintos. Los patrones de transmisión de la enfermedad, riesgo de la misma, curso clínico, y tratamiento pueden diferir significativamente dependiendo del gen específico afectado. Históricamente, la elección de qué gen se valora se ha determinado por las características clínicas únicas además de la historia familiar y la prevalencia relativa de trastornos genéticos elegibles. Sin embargo, los rápidos cambios en las técnicas de estudio genético, como se revisa más adelante, pueden impactar en este paradigma. En la actualidad es técnicamente y económicamente factible secuenciar muchos genes (o incluso el exoma completo) a la vez. La incorporación de pruebas múltiplex para mutaciones de línea germinal está evolucionando con rapidez.

ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Las pruebas genéticas están reguladas y se realizan en laboratorios especializados. En Estados Unidos, los laboratorios de pruebas genéticas son *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)* aprobados para asegurar que cumplen los estándares de calidad y competencia. Una fuente útil de información para varias pruebas genéticas es www.genetest.org. Debe destacarse que muchas pruebas necesitan solicitarse a través de laboratorios especializados.

Las pruebas genéticas se realizan en gran medida por análisis de secuenciación de DNA para mutaciones, aunque el genotipo también se pueda deducir a través del estudio del RNA o de la proteína (p. ej., apolipoproteína E, hemoglobina S e inmunohistoquímica). Por ejemplo, el tamizaje universal para el síndrome de Lynch a través del análisis de inmunohistoquímica de cánceres colorrectales para la ausencia de expresión de proteínas de reparación de mal pareamiento se está llevando a cabo en múltiples hospitales en Estados Unidos. La determinación de las alteraciones de la secuenciación del DNA depende en gran medida del uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación rápida y el análisis del gen de interés. De manera adicional, la PCR permite realizar pruebas genéticas con una mínima cantidad de DNA extraído de una amplia gama de fuentes histicas incluyendo leucocitos, células epiteliales de la mucosa (obtenidas de la saliva o de raspado bucal) y tejidos almacenados. El DNA amplificado se puede analizar directamente a través de la secuenciación del DNA, o se puede hibridar a micromatrices de DNA o transferirse por adsorción para detectar la presencia de secuencias de DNA normal y alterado. La secuenciación directa del DNA se utiliza frecuentemente para determinar la susceptibilidad de enfermedades hereditarias y para el diagnóstico prenatal. Los análisis de alteraciones grandes del genoma son posibles utilizando citogenética, hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), transferencia Southern (*Southern blotting*) o amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) (cap. 83e).

La secuenciación masiva en paralelo (también llamada *secuenciación de siguiente generación*) altera en forma importante la estrategia de las pruebas genéticas para trastornos de susceptibilidad hereditaria de inicio en la adultez. Esta tecnología comprende varias estrategias de alto rendimiento para secuenciar el DNA, las cuales permiten secuenciar de forma fidedigna muchos genes en forma simultánea. Técnicamente, involucra el uso de plantados de DNA amplificados en una celda de flujo, un proceso muy diferente a la secuenciación tradicional de Sanger que consume tiempo y es costosa.

Los paneles múltiplex para susceptibilidad hereditaria se encuentran disponibles en el comercio e incluyen el análisis de varios genes que se han asociado con la condición de interés. Por ejemplo, los paneles están disponibles para síndrome de Brugada, miocardiopatía hipertrófica y neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Para muchos de tales síndromes, este tipo de panel de pruebas puede tener sentido. Sin embargo, en otras situaciones, la utilidad del panel de pruebas es más incierta. Actualmente, los paneles de susceptibilidad a cáncer de mama disponibles contienen seis genes o más. Muchos de los genes incluidos en los grandes paneles están relacionados sólo con un riesgo moderado de cáncer de mama y la aplicación clínica es incierta. Un problema adicional de secuenciar muchos genes (en lugar de los genes para los que se tiene mayor sospecha) es la identificación de una o más variantes de significado incierto (VUS, *variants of uncertain significance*), que se revisan más adelante.

La secuenciación de exoma completo (WES, *Whole-exome sequencing*) también se encuentra disponible en el comercio, y se utiliza ampliamente en individuos con síndromes no explicados por pruebas genéticas tradi-

cionales. Conforme disminuya el costo, la WES será más utilizada. Pese a que puede ser bastante factible secuenciar el genoma completo, existen muchas cuestiones en hacerlo, incluyendo la tarea desalentadora de analizar la vasta cantidad de datos generados. Otros aspectos incluyen: 1) la forma óptima en la que se obtiene el consentimiento informado, 2) interpretación de variantes de secuencia frecuentes de significado incierto, 3) interpretación de alteraciones en genes con relevancia incierta para patología humana específica, 4) manejo de datos genéticos inesperados pero clínicamente significativos.

Las estrategias de análisis están evolucionando como resultado de estas nuevas plataformas de pruebas genéticas. A medida que el costo de los paneles de múltiples genes y la secuenciación de exoma completo siga disminuyendo, y la interpretación de los resultados de tales pruebas mejore, se generará un cambio del análisis secuencial de un solo gen (o pocos genes) hacia las pruebas que analicen múltiples genes. Por ejemplo, en la actualidad, una mujer de 30 años de edad con cáncer de mama pero sin antecedente familiar de cáncer y sin características sindrómicas se puede someter a una prueba de *BRCA1/2*. Si es negativo el resultado, se le ofrecerá una prueba de *TP53*. En particular, un número razonable de individuos a quienes se les ofrece la prueba de *TP53* para síndrome de Li-Fraumeni la rechaza porque las mutaciones están asociadas con riesgos de cáncer extremadamente altos (incluyendo cáncer infantil) en múltiples órganos y no existen intervenciones comprobadas que mitiguen el riesgo. Sin características consistentes con el síndrome de Cowden, no se deben ofrecer de manera sistemática pruebas de *PTEN* o análisis de *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD*, *NBN* y *PALB2*. Sin embargo, en la actualidad es posible analizar al mismo tiempo todos los genes mencionados previamente, con un costo teóricamente mayor que la prueba de *BRCA1/2* en forma aislada. Las preocupaciones sobre tales paneles incluyen las estrategias de consentimiento apropiadas relacionadas a datos inesperados, las variantes de significado incierto y la utilidad clínica poco clara de analizar genes de penetrancia moderada. Por tanto, los cambios del modelo tradicional de pruebas genéticas de un solo gen se deben realizar con precaución (fig. 84-2).

Existen limitaciones en la precisión e interpretación de las pruebas genéticas; además de los errores técnicos, éstas en ocasiones se diseñan para detectar sólo las mutaciones más frecuentes. De manera adicional, dichas pruebas han evolucionado a lo largo del tiempo. Por ejemplo, no fue posible contar con pruebas genéticas comercialmente disponibles de rearrreglos genómicos grandes para *BRCA1* y *BRCA2* hasta 2006. Por tanto, un resultado negativo debe ser calificado con la posibilidad de que el individuo pueda tener una mutación que no fue incluida en la prueba. Además, un resultado negativo no significa que no existe una mutación en algún

otro gen que ocasiona un trastorno hereditario similar. Un resultado negativo, a menos que exista una mutación conocida en la familia, se clasifica típicamente como no informativo.

Las variantes de significado incierto son otra limitación de las pruebas genéticas. Una VUS (también llamada *variante no clasificable*) es una variación en la secuencia de un gen donde el efecto de la alteración sobre la función de la proteína se desconoce. Muchas de estas variantes son sustituciones de un solo nucleótido (también llamadas mutaciones de un aminoácido) que resultan en el cambio de un solo aminoácido. A pesar de que muchas variantes de significado incierto al final serán reclasificadas como polimorfismos benignos, algunas resultarán ser funcionalmente importantes. Conforme más genes son secuenciados (p. ej., en un panel múltiple o a través de secuenciación de exoma completo), el porcentaje de individuos que se identifiquen con una variante de significado incierto incrementará significativamente. El dato de una VUS es difícil para los pacientes al igual que para los proveedores de salud y complica las decisiones relacionadas al tratamiento médico.

La utilidad clínica es una consideración importante porque las pruebas genéticas para susceptibilidad a enfermedades crónicas están cada vez más integradas a la práctica de la medicina. En algunas situaciones, existe una clara utilidad clínica de las pruebas genéticas con cambios importantes basados en la evidencia para la toma de decisiones de tratamiento, fundamentadas en los resultados. Sin embargo, en muchos casos, el descubrimiento de genes asociados a la enfermedad ha sobrepasado a los estudios que valoran cómo tal información debe utilizarse en el tratamiento del paciente y de la familia. Esto es en particular verdadero para mutaciones en genes de penetrancia baja y moderada. Por tanto, una prueba genética predictiva debe ser planteada con precaución y ofrecerse sólo a pacientes que han sido asesorados adecuadamente y que han proporcionado consentimiento informado.

Las pruebas genéticas predictivas se clasifican en dos categorías. Las pruebas presintomáticas utilizadas en enfermedades donde una alteración genética específica está asociada con una probabilidad cercana al 100% de desarrollar la enfermedad. En cambio, las pruebas de predisposición pronostican un riesgo para una enfermedad que es <100%. Por ejemplo, la prueba presintomática está disponible para aquellos en riesgo de enfermedad de Huntington; mientras que la prueba de predisposición es considerada para aquellos en riesgo de cáncer de colon hereditario. Es importante destacar que para la mayoría de los trastornos de inicio en la adultez, las pruebas son sólo predictivas. Los resultados de las pruebas no pueden reflejar con fiabilidad si, cuándo o cómo, la enfermedad se manifestará. Por ejemplo, no todo el mundo con el alelo E4 de la apolipoproteína desarrollará Alzheimer, y los individuos sin este marcador genético aún pueden desarrollar el trastorno.

La estrategia óptima de análisis de una familia es iniciar primero con el estudio de un miembro de la familia afectado. La identificación de una mutación puede dirigir el estudio de otros miembros de la familia en riesgo (si son sintomáticos o no). En ausencia de factores de riesgo ambientales o familiares adicionales, los individuos que son negativos en la prueba para la mutación identificados en los miembros de la familia afectados, pueden ser informados que tienen el riesgo de la población general para esa enfermedad en particular. Además, pueden ser tranquilizados que no están en riesgo de transmitir la mutación a sus hijos. Por otra parte, los miembros de la familia asintomáticos que son positivos en la prueba para una mutación conocida deben ser informados que se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y de transmitir la alteración a sus hijos.

El asesoramiento antes de la prueba y la educación son importantes, como lo es también la valoración de la capacidad del paciente de entender y hacer frente a los resultados de la prueba. Las pruebas genéticas tienen implicaciones para las familias enteras, y por tanto los individuos interesados en buscar pruebas genéticas deben considerar cómo los resultados de éstas pudieran impactar en las relaciones con sus familiares, parejas, cónyuges e hijos. En las familias con una mutación genética conocida, aquellos positivos a la prueba deben considerar el impacto de su estatus de portador sobre su estilo de vida presente y futuro; aquellos con un resultado negativo pueden manifestar "culpa del sobreviviente". Los progenitores que se identifican con una mutación asociada a la

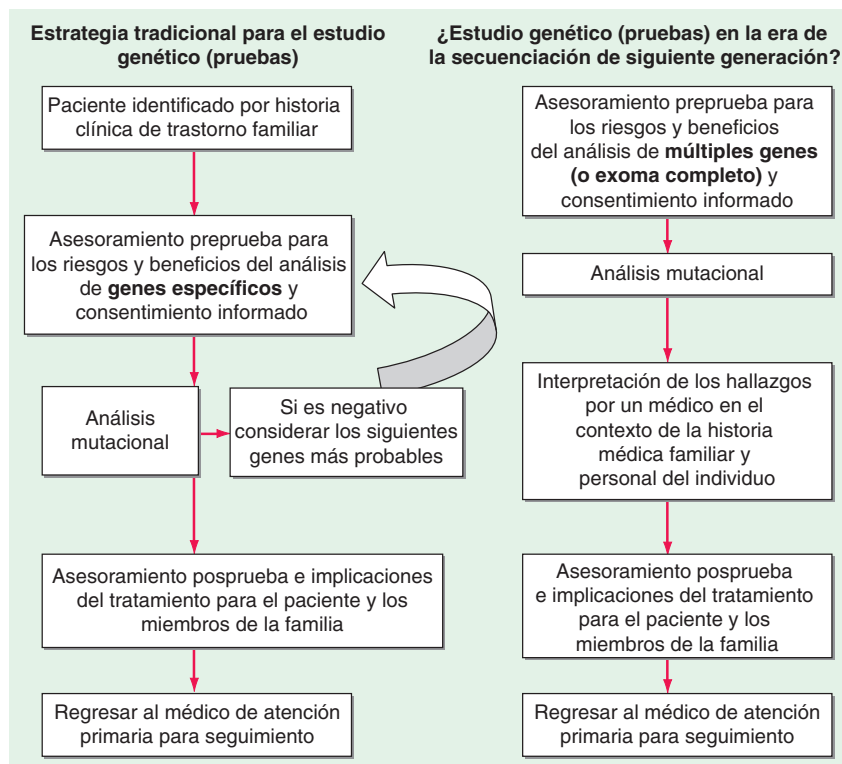


FIGURA 84-2. Estrategias para el estudio genético.

enfermedad con frecuencia expresan ansiedad y desesperación importantes en la manera como abordan el problema del riesgo a sus hijos. Además, algunos individuos consideran opciones como el diagnóstico genético antes de la implantación en sus tomas de decisiones reproductivas.

Cuando un trastorno no se manifiesta hasta la adultez, los clínicos y los progenitores se enfrentan con la cuestión de si a un niño en riesgo se le deben ofrecer pruebas genéticas, y de ser así, a qué edad; aunque causa debate, varias organizaciones profesionales han advertido no ofrecer a los niños pruebas genéticas para trastornos de inicio en la adultez. Muchos de estos trastornos no tienen intervenciones conocidas en la infancia para evitar la enfermedad; en consecuencia, tal información puede representar un riesgo psicosocial importante al niño. Además, existe preocupación de que las pruebas durante la infancia violen el derecho del niño a realizar una decisión informada sobre las pruebas al momento de alcanzar la etapa adulta. Por otra parte, las pruebas se deben ofrecer en la infancia para trastornos que pudieran manifestarse temprano en la vida, en especial cuando hay disponibles opciones de manejo. Por ejemplo, los niños con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 pueden desarrollar cáncer medular de tiroides temprano en la vida y deben ser considerados para tiroidectomía profiláctica (cap. 408). De manera similar, los niños con poliposis adenomatosa familiar por una mutación en *APC* pueden desarrollar pólipos en su adolescencia que progresan a cáncer invasor en la década de los veinte años, y por tanto, la detección con colonoscopia se inicia entre los 10 y los 15 años de edad (cap. 110).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado para las pruebas genéticas inicia con la educación y el asesoramiento. El paciente debe comprender los riesgos, beneficios y limitaciones de las pruebas genéticas, así como las potenciales implicaciones de los resultados de las mismas. El consentimiento informado debe de incluir un documento escrito, redactado de manera clara y concisa, en un formato y lenguaje que sea comprensible para el paciente. Como las pruebas moleculares genéticas de un individuo asintomático a menudo permiten la detección de riesgos futuros, el paciente debe comprender todas las implicaciones sociales, psicológicas y médicas a largo plazo potenciales de la prueba. Ha habido preocupación sobre la posibilidad de discriminación genética. La *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) se aprobó en 2008 y proporciona protección contra la discriminación de los seguros de salud y en el trabajo. Es importante examinar con los pacientes el posible impacto de los resultados de las pruebas genéticas sobre el futuro de su salud así como sobre la cobertura de los seguros de vida y de discapacidad. Los pacientes deben comprender que las alternativas permanecen disponibles si deciden no buscar las pruebas genéticas, incluyendo la opción de posponer su realización. La opción de almacenar el DNA se debe considerar para aquellas que están disponibles para su uso futuro por miembros de la familia, de ser necesario.

SEGUIMIENTO DESPUÉS DE LAS PRUEBAS

Dependiendo de la naturaleza del trastorno genético, las intervenciones posteriores a las pruebas pueden incluir: 1) vigilancia cautelosa y concientización; 2) intervenciones médicas específicas como mayor detección sistemática, quimioprevención o cirugía de reducción de riesgo; 3) evitar el riesgo, y 4) referir a servicios de apoyo. Por ejemplo, a las pacientes con mutaciones deletéreas conocidas en *BRCA1* o *BRCA2* se les recomienda encarecidamente que se realicen salpingooforectomía para reducir el riesgo y se les ofrece vigilancia sistemática intensiva para cáncer de mama, así como la opción de mastectomía para disminuir el riesgo. Además, tales mujeres pueden desear tomar quimioprevención con tamoxifeno, raloxifeno o exemestano. A aquellas con opciones más limitadas de manejo médico y de prevención, como las pacientes con enfermedad de Huntington, se les debe ofrecer seguimiento continuo y servicios de apoyo, incluyendo terapia ocupacional y física, además de servicios sociales o grupos de apoyo como esté indicado. Las intervenciones específicas cambiarán a medida que la investigación continúe mejorando el conocimiento del manejo médico de tales trastornos genéticos y se aprenda más de las funciones de los productos de los genes involucrados.

A los individuos con resultados negativos para una mutación en un gen asociado a una enfermedad identificado en un miembro de una familia afectada, se les debe recordar que aún están en riesgo de esa enfermedad. Esto es de importancia particular para trastornos como diabetes mellitus, cáncer y enfermedad arterial coronaria. Por ejemplo, a una mujer que se identifica como no portadora de una mutación asociada a la enfermedad en *BRCA2* previamente descubierta en la familia, se le debe recordar que

requiere de los mismos estudios para detección de cáncer de mama recomendados para la población general.

ASESORAMIENTO GENÉTICO Y EDUCACIÓN

El asesoramiento genético se debe distinguir de las pruebas genéticas y de la detección sistemática (tamizaje), aunque los asesores genéticos a menudo están involucrados en temas relacionados con las pruebas; la asesoría se refiere a un proceso de comunicación que se enfrenta con los problemas humanos asociados con la existencia del riesgo de un trastorno genético en una familia. La valoración del riesgo genético es compleja y con frecuencia involucra elementos de incertidumbre. El asesoramiento, por tanto, incluye la educación genética y asesoría psicosocial; éste puede ser útil en un amplio rango de situaciones (cuadro 84-1). Las funciones del asesor genético incluyen:

1. Recolectar y documentar antecedentes familiares detallados.
2. Educar a los pacientes sobre los principios genéticos generales relacionados al riesgo de la enfermedad, tanto para sí mismos como para sus familiares.
3. Valorar y mejorar la capacidad del paciente para hacer frente a la información genética proporcionada.
4. Revisar cómo los factores no genéticos pueden relacionarse a la expresión definitiva de la enfermedad.
5. Abordar temas de manejo médico.
6. Asistir en la función de las pruebas genéticas para el individuo y la familia.
7. Garantizar que el paciente está consciente de las indicaciones, procesos, riesgos, beneficios y limitaciones de las diversas opciones de pruebas genéticas.
8. Ayudar al paciente, a la familia y referir al especialista en la interpretación de los resultados de las pruebas.
9. Referir al paciente y a otros familiares en riesgo para servicios médicos y de apoyo adicionales, de ser necesario.

El asesoramiento genético por lo general se ofrece de manera no directiva, donde los pacientes aprenden a comprender cómo el factor de sus valores influye en una decisión médica en particular. El asesoramiento no directivo es en particular apropiado cuando no existen datos que demuestren un beneficio claro asociado con una intervención particular o cuando una intervención se considera experimental. Por ejemplo, el asesoramiento genético no directivo se utiliza cuando una persona está decidiendo si realiza una prueba genética para la enfermedad de Huntington. En este momento, no hay un beneficio claro (en términos de desenlace médico) para un individuo en riesgo que recibe una prueba genética para esta enfermedad porque su curso no puede ser alterado por intervenciones terapéuticas. Sin embargo, las pruebas pueden tener un impacto importante en la percepción del individuo sobre la planificación anticipada de cuidados y sus relaciones interpersonales y planes reproductivos. Por tanto, es necesario analizar el sistema de creencias del individuo y sus valores. Por otra parte, un enfoque más directivo es apropiado cuando una enfermedad puede ser tratada. En una familia con poliposis adenomatosa familiar, se debe recomendar la detección sistemática de cáncer de colon y la colectomía profiláctica para portadores conocidos de mutaciones en *APC*. El asesor y el médico que dan seguimiento a esta familia se deben asegurar que los miembros de la familia en riesgo tengan acceso a los recursos necesarios para adherirse a tales recomendaciones.

La educación genética es central para la capacidad del individuo de realizar una decisión informada con relación a las opciones de pruebas y tratamiento. Un conocimiento adecuado de los patrones de herencia permiten al paciente comprender la probabilidad de riesgo de enfermedad para sí mismos y para otros miembros de la familia. También es importante transmitir los conceptos de penetrancia y expresión de la enfermedad. Para la

CUADRO 84-1 Indicaciones para asesoramiento genético

Edad materna avanzada (>35 años)
Consanguinidad
Antecedente de un hijo con defectos al nacimiento o de un trastorno genético
Antecedentes personales o familiares que sugieran algún trastorno genético
Grupos étnicos de alto riesgo
Alteración genética documentada en un miembro de la familia
Cigrafiya o exámenes prenatales que sugieran un trastorno genético

mayoría de los trastornos genéticos complejos de inicio en la adultez, los pacientes asintomáticos deben de ser asesorados de que el resultado positivo de una prueba no siempre se traduce en el desarrollo de una enfermedad futura. Además, la participación de los factores no genéticos como las exposiciones ambientales y el estilo de vida, se debe revisar en el contexto de riesgo de enfermedad multifactorial y prevención de la misma. Finalmente, los pacientes deben comprender la historia natural de la enfermedad así como las opciones potenciales de intervención, incluyendo detección sistemática, prevención, y en ciertas circunstancias tratamiento farmacológico o cirugía profiláctica.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN RIESGO GENÉTICO PARA LA ENFERMEDAD

Están disponibles tratamientos específicos para varios trastornos genéticos. Las estrategias para el desarrollo de intervenciones terapéuticas tienen una larga historia en las enfermedades metabólicas de la infancia; sin embargo, estos principios se han aplicado también en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de inicio en la adultez (cuadro 84-2). La hemocromato-

sis hereditaria por lo general es ocasionada por mutaciones en *HFE* (aunque otros genes se han asociado con menor frecuencia) y se manifiesta como un síndrome de sobrecarga de hierro, que lleva a enfermedad hepática, pigmentación de la piel, diabetes mellitus, artropatía, disfunción eréctil en varones y problemas cardíacos (cap. 428). Cuando se identifica temprano, el trastorno se puede tratar de forma eficaz con flebotomía terapéutica. Por tanto, cuando se establece el diagnóstico de hemocromatosis en un probando, es importante asesorar y ofrecer pruebas a otros miembros de la familia para disminuir el impacto de este trastorno.

Las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas no se limitan a los trastornos metabólicos. La identificación de formas familiares del síndrome de QT largo, permite las pruebas electrocardiográficas tempranas y el uso de tratamiento antiarrítmico profiláctico, marcapasos o desfibriladores. Los individuos con miocardiopatía hipertrófica familiar se pueden detectar mediante ecografía, tratar con bloqueadores β u otros fármacos, y asesorar sobre la importancia de evitar ejercicio extenuante y deshidratación. Aquellos con síndrome de Marfan se pueden tratar con bloqueadores β o bloqueadores del receptor II de angiotensina y vigilar para el desarrollo de aneurismas aórticos.

CUADRO 84-2 Ejemplo de pruebas genéticas y posibles intervenciones

Trastorno genético	Herencia	Genes	Intervenciones
Oncológico			
Síndrome de Lynch (HNPCC)	AD	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Detección sistemática con endoscopia temprana; cirugía de reducción de riesgo
Poliposis adenomatosa familiar	AD	<i>APC</i>	Endoscopia temprana y frecuente; colectomía profiláctica
Cáncer hereditario de mama y ovario	AD	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Salpingooforectomía para reducir el riesgo; vigilancia intensa de la mama incluyendo MRI de mama; mastectomía para reducir el riesgo
Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	<i>CDH1</i>	Gastrectomía profiláctica; mayor vigilancia de cáncer de mama
Hematológico			
Factor V de Leiden	AD	<i>F5</i>	Evitar factores de riesgo trombógenos
Hemofilia A	XL	<i>F8</i>	Sustitución del factor VIII
Hemofilia B	XL	<i>F9</i>	Sustitución del factor IX
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	XL	<i>G6PD</i>	Evitar fármacos oxidantes y ciertos alimentos
Cardiovascular			
Miocardiopatía hipertrófica	AD	>10 genes incluyendo <i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TPM1</i>	Detección ecocardiográfica; intervención farmacológica; miomectomía
Síndrome de QT largo	AD, AR	> 10 genes incluyendo <i>KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2</i>	Detección electrocardiográfica; intervención farmacológica; desfibriladores cardíacos implantables
Síndrome de Marfan	AD	<i>FBN1</i>	Detección ecocardiográfica; bloqueadores β profilácticos; remplazo de válvula aórtica como está indicado
Gastrointestinal			
Fiebre mediterránea familiar	AR	<i>MEFV</i>	Colquicina
Hemocromatosis	AR	<i>HFE</i>	Flebotomía
Pulmonar			
Deficiencia de α_1 antitripsina	AR	<i>SERPINA1</i>	Evitar el tabaquismo y las toxinas ambientales y ocupacionales
Fibrosis quística	AR	<i>CFTR</i>	Fisioterapia de tórax; agentes para promover la eliminación de secreciones de las vías aéreas; moduladores de <i>CFTR</i> (mutaciones G551D); trasplante de pulmón
Endocrino			
Diabetes insípida neurohipofisaria	AD	<i>AVP</i>	Sustitución con vasopresina
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD	<i>CASR</i>	Evitar paratiroidectomía
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	AD	<i>RET</i>	Tiroidectomía profiláctica; detección sistemática de feocromocitoma e hiperparatiroidismo
Renal			
Enfermedad poliquística renal	AD, AR	<i>PKD1, PKD2, PKHD1</i>	Prevención de hipertensión; prevención de infecciones de vías urinarias; trasplante renal
Diabetes insípida nefrótica	XL, AR	<i>AVPR2, AQP2</i>	Remplazo de líquidos; tiazidas con o sin amilorida
Neurológico			
Hipertermia maligna	AD	<i>RYR1, CACNA1S</i>	Evitar anestésicos desencadenantes
Parálisis periódica hiperpotasémica	AD	<i>SCN4A</i>	Dieta rica en calcio y baja en potasio; tiazidas o acetazolamida
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	XL	<i>DMD</i>	Corticosteroides; terapia física
Enfermedad de Wilson	AR	<i>ATP7B</i>	Cinc, trientina

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; HNPCC, cáncer colorrectal hereditario no polipósico (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); XL, ligado al cromosoma X (*X-linked*).

El campo de la farmacogenética identifica genes que alteran el metabolismo de los fármacos o confieren susceptibilidad a reacciones tóxicas a ellos. La farmacogenética busca individualizar la farmacoterapia en un intento de mejorar los desenlaces del tratamiento y disminuir la toxicidad. Los ejemplos incluyen a la deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), a la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, la hipertermia maligna y la deficiencia de glucosa-6-fosfato. A pesar del éxito en esta área, no siempre está claro cómo incorporar la farmacogenética al cuidado clínico. Por ejemplo, aunque existe una asociación entre los genotipos de *CYP2C6* y *VKORC1* con la dosis de warfarina, no hay evidencia de que incorporar la genotipificación en la práctica clínica mejore los desenlaces en el paciente.

La identificación de alteraciones en la línea germinal que incrementa el riesgo de tipos específicos de cáncer está cambiando con rapidez el manejo clínico. Identificar miembros de la familia con mutaciones que predisponen a poliposis adenomatosa familiar o a síndrome de Lynch lleva a las recomendaciones de detección sistemática temprana de cáncer y cirugía profiláctica, así como a considerar la quimioprevención y a poner atención en los hábitos de estilo de vida saludables. Principios similares aplican a las formas familiares de melanoma, así como a los cánceres de mama, ovario y tiroides. Además de incrementar la detección sistemática y la cirugía profiláctica, la identificación de mutaciones de línea germinal asociadas con cáncer puede conducir al desarrollo de tratamientos dirigidos, por ejemplo, el desarrollo en curso de inhibidores de PARP en aquellos con cánceres asociados con *BRCA*.

Aunque la función de las pruebas genéticas en el escenario clínico continúa evolucionando, tales pruebas mantienen la promesa de permitir intervenciones tempranas y más dirigidas que puedan reducir la morbilidad y la mortalidad. Los rápidos avances tecnológicos están cambiando las formas en las que las pruebas genéticas se realizan. A medida que éstas sean menos caras y técnicamente más sencillas de realizar, se anticipa que habrá un incremento de su uso, lo cual presenta retos, pero también oportunidades. Es indispensable que los médicos y otros profesionales del cuidado de la salud se actualicen de los avances de la genética en la medicina, a fin de facilitar la referencia apropiada para el asesoramiento genético y el uso sensato de las pruebas genéticas, así como para proporcionar cuidados basados en evidencia y en el estado del arte para los pacientes afectados o en riesgo y a sus familiares.

85e DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios

Karl Skorecki, Doron Behar

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Las *mitocondrias* son orgánulos citoplásmicos cuya principal función es generar trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) por el proceso de fosforilación oxidativa en condiciones aerobias. El proceso es mediado por los complejos enzimáticos multiprotéicos I a V de la cadena de transporte de electrones (ETC, *electron transport chain*) respiratoria y por los dos portadores de electrones, la coenzima Q (CoQ) y el citocromo c. Otros procesos celulares a los que las mitocondrias hacen una contribución fundamental son la apoptosis (muerte celular programada), así como otras funciones específicas de tipo celular. La eficacia de la ETC mitocondrial en la producción de ATP es un determinante fundamental del equilibrio energético y de la termogénesis corporales globales. Además, las mitocondrias sirven como la fuente predominante para la generación de especies de oxígeno reactivo (ROS, *reactive oxygen species*), cuya tasa de producción también se relaciona con el acoplamiento de la producción de ATP al consumo de oxígeno. Dada la centralidad de la fosforilación oxidativa a las actividades normales de casi todas las células, no es sorprendente que la disfunción mitocondrial pueda afectar a casi cualquier sistema orgánico. Por tanto, médicos de muchas especialidades pueden tener bajo su cuidado pacientes con enfermedades mitocondriales y es indispensable que conozcan su existencia y sus características.

86e El microbioma humano

Jeffrey I. Gordon, Rob Knight

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Las tecnologías que nos permitieron descifrar el genoma humano han revolucionado nuestra capacidad para definir la composición y funciones de las comunidades microbianas que colonizan nuestros cuerpos y conforman nuestro *microbiota*. Cada hábitat corporal, incluyendo la piel, nariz, boca, vías aéreas, tubo digestivo y vagina hospedan una comunidad característica de microbios. Los esfuerzos para comprender nuestro *microbiota* y su colección de genes microbianos (nuestro *microbioma*) están cambiando nuestra opinión de “propio” y profundizan nuestro conocimiento de muchas características fisiológicas, metabólicas e inmunitarias normales y sus variaciones interpersonales e intrapersonales. De manera adicional, esta área de investigación comienza a proporcionar una nueva perspectiva sobre las enfermedades que ya se sabía que tienen “contribuyentes” microbianos y sugiere nuevas estrategias de tratamiento y prevención.

87e Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad

Joseph Loscalzo

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El campo de la biología humana ha progresado en los últimos tres siglos en gran medida como resultado del enfoque reduccionista a los problemas científicos que desafían la disciplina. Los biólogos estudian la respuesta experimental de una variable de interés en una célula u organismo mientras mantienen todas las otras variables constantes. De esta manera, es posible disecar los componentes individuales de un sistema biológico y suponer que la comprensión de un componente específico (p. ej., una enzima o un factor de transcripción) proporcionará suficiente información para explicar el comportamiento global de ese sistema (p. ej., una vía metabólica o una red de genes, respectivamente). Los sistemas biológicos son, sin embargo, mucho más complejos de lo que supone este enfoque y manifiestan comportamientos que a menudo (si no invariablemente) no se pueden predecir a partir del conocimiento de sus componentes caracterizados en forma aislada. El reconocimiento creciente de esta limitación de la investigación biológica convencional ha llevado al desarrollo de una nueva disciplina, la *biología de sistemas*, que es definida como el estudio holístico de organismos vivos o sus componentes de redes celulares o moleculares para predecir sus respuestas a las alteraciones. Los conceptos de la biología de sistemas pueden aplicarse fácilmente a la enfermedad en seres humanos y al tratamiento y definir el campo de la *patobiología de sistemas*, en la cual las perturbaciones genéticas o ambientales producen enfermedad y las perturbaciones a fármacos restauran el comportamiento normal del sistema.

La biología de las células madre es un campo en rápido crecimiento que explora las características y posibles aplicaciones clínicas de la diversidad de células madre que sirven como progenitoras de tipos celulares más diferenciados. Además de las aplicaciones terapéuticas potenciales (cap. 90e), las células madre derivadas de pacientes pueden utilizarse como modelos de enfermedad y como una alternativa para valorar la eficacia de un fármaco. Las células madre y su nicho se están convirtiendo en el centro de atención de la investigación médica porque desempeñan funciones clave en la homeostasis y reparación de tejidos y órganos, que son puntos importantes de la enfermedad y el envejecimiento.

IDENTIFICACIÓN, AISLAMIENTO Y DERIVACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

Células madre residentes Aún no se ha establecido la definición de células madre. Originalmente, se planteó a las células madre como células *inespecíficas* o *indiferenciadas* que proporcionaban una fuente para la renovación de células de la piel, del intestino y de la sangre a lo largo de la vida. Estas *células madre residentes* se han identificado en diversos órganos (p. ej., epitelio de la piel y del aparato digestivo, médula ósea, vasos sanguíneos, cerebro, músculo estriado, hígado, testículo y páncreas) basándose en su localización específica, morfología y marcadores bioquímicos.

Células madre aisladas La identificación inequívoca de las células madre necesita de su separación y purificación, que se basa de forma general en una combinación de marcadores de superficie celular específicos. Estas *células madre aisladas* [p. ej., células madre hematopoyéticas (HS, *hematopoietic cell*)] se pueden estudiar en detalle y utilizarse en aplicaciones clínicas tales como el trasplante de médula ósea (cap. 89e). Sin embargo, la falta de marcadores de superficie celular específicos para otros tipos de células madre ha dificultado su aislamiento en grandes cantidades. Este desafío se ha tratado parcialmente en modelos animales mediante diferentes tipos celulares marcados genéticamente con proteína verde fluorescente dirigida por promotores celulares específicos. De manera alterna, se han aislado células madre putativas de diversos tejidos como células de población colateral (SP, *side population*) utilizando el ordenamiento de células activadas fluorescentes después de tñirlas con el colorante Hoechst 33342.

Cultivo de células madre Es deseable cultivar y expandir a las células madre *in vitro* para obtener una cantidad suficiente para su análisis y uso terapéutico potencial. El número y tipo de células madre *en cultivo* ha aumentado de manera progresiva (cuadro 88-1), a pesar de que la derivación *in vitro* de este tipo de células ha sido un gran obstáculo en su biología. Las células madre en cultivo que se originan de células madre residentes, con frecuencia se denominan *células madre adultas* para distinguirlas de las *células embrionarias* (ES, *embryonic stem*) y de las *células germinales embrionarias* (EG, *embryonic germ*). Sin embargo, considerando la existencia de células madre específicas de tejido, derivadas del embrión [p. ej., las células madre del trofoblasto (TS, *trophoblast stem cells*)] y la posible derivación de células similares de un embrión/feto [p. ej., las células madre neurales (NS, *neural stem*)], es más apropiado utilizar el término *células madre hístias*.

La derivación exitosa de células madre cultivadas (tanto células madre hístias como embrionarias) con frecuencia requiere de la identificación de factores de crecimiento necesarios y de condiciones de cultivo que simulen el microambiente o *nicho* de las células madre residentes. En fecha reciente, ha sido posible cada vez más conservar *in vitro* las células madre hístias, al conseguir su crecimiento en organoides tridimensionales (3D), que contienen los blastos mencionados y células de nicho (cap. 92e). Por ejemplo, es factible hoy día cultivar células madre intestinales dentro de “mini-intestinos epiteliales” en presencia de espondina R, factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), y *nogging* en Matrigel. En forma similar, las células madre pulmonares pueden ser cultivadas en la forma de “alveolesferas” autorrenovadoras. En el cuadro 88-1 se incluye una lista cada vez más amplia de células madre cultivadas, aunque dista de ser completa. Hay que destacar que los cultivos de células madre como una especialidad establecida, ha generado disputas, por las dificultades para valorar sus características.

AUTORREGENERACIÓN Y PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

División celular simétrica y asimétrica La definición más aceptada de células madre es la de una célula con la capacidad única para producir células hijas sin alteraciones (*autorregeneración*) y para generar tipos celulares especializados (*potencia*). La autorregeneración se puede realizar de dos maneras. La *división celular asimétrica* produce una célula hija que es

CUADRO 88-1 Ejemplos de células madre cultivadas

Nombre	Origen
Células madre embrionarias (ES, ESC)	Blastocistos o masa celular interna aislada por métodos inmunquirúrgicos (ICM) de los blastocistos
Células germinales embrionarias (EG, EGC)	Células primordiales germinales (PGC) de embriones en E8.5-E12.5 (m); tejido gonadal de embriones/fetos (h) de 5 a 11 semanas posteriores a la fertilización
Células madre trofoblásticas (TS, TSC)	Trofoectodermo de blastocistos E3.5, ectodermo extraembrionario de embriones E6.5 y ectodermo coriónico de embriones E7.5 (m)
Células endodérmicas extraembrionarias (XEN)	ICM de blastocistos (m)
Células de carcinoma embrionario (EC)	Teratocarcinoma (un tipo de cáncer que se desarrolla en los testículos y ovarios) (m, h)
Células madre mesenquimatosas (MS, MSC)	Médula ósea, músculo, tejido adiposo, sangre periférica y sangre de cordón umbilical (m, h)
Células madre adultas multipotenciales (MAPC)	Células mononucleares de médula ósea (m, h); músculo y cerebro posnatal (m)
Células madre de espermatozonias (SS, SSC)	Testículos de recién nacidos (m)
Células madre de línea germinal (GS, GSC)	Testículos de recién nacidos (m)
Células madre de línea germinal adultas multipotenciales (maGSC)	Testículos adultos (m)
Células madre neurales (NS, NSC)	Cerebro fetal y adulto (zona subventricular, zona ventricular e hipocampo) (m, h)
Células madre somáticas no restringidas	Fracción mononuclear del cordón umbilical (h)
Células del epistema (EpiSC)	Epiblastos tempranos después de la implantación (m)
Células madre pluripotenciales inducidas (iPS, iPSC)	Diversas células completamente diferenciadas y de células madre hístias (m, h)
Células de múltiples linajes con diferenciación fortalecidas por la tensión oxidativa (MUSE)	Células del estroma de la médula ósea de adulto humano y fibroblastos dérmicos
Células madre derivadas de la orina (USC)	Orina (h)
Células madre pulmonares	Pulmones (h, m)
Células madre derivadas del líquido amniótico (AFS)	Líquido amniótico (m, h)
Células madre de sangre del cordón umbilical	Cordón umbilical (h)
Células madre adiposas (AST)	Grasa (m, h)
Células madre cardíacas	Corazón (m, h)
Células madre renales	Papilas renales (m, h)
Células madre de criptas	Intestinos (m, h)
Células madre de colon (CoSC)	Colon (m, h)
Células madre de hígado	Hígado (m, h)
Células madre de pulpa dental (DPSC)	Pulpa dental (m, h)
Células madre de folículos pilosos	Cabello (m, h)

Abreviaturas: m (murino); h (humano).

idéntica a la célula parental y una célula hija que es diferente de la célula parental y es una célula primordial o diferenciada. La división celular asimétrica no incrementa el número de células progenitoras. La *división celular simétrica* produce dos células hija idénticas. Para que las células madre proliferen *in vitro*, deben dividirse en forma simétrica.

Expansión sin límites *in vitro* Las células madre residentes a menudo permanecen inactivas y se dividen con poca frecuencia. Sin embargo, una vez que las células madre son cultivadas con éxito *in vitro*, adquieren con frecuencia la capacidad para dividirse de manera continua y la capacidad para proliferar más allá del límite normal típico de células en cultivo primario (en ocasiones se le llama *inmortalidad*). Estas características se observan principalmente en células embrionarias, pero también se han demostrado en células madre hícticas, como las células neurales y blastos del mesénquima (MS), lo cual refuerza el potencial del uso terapéutico de esas células (cuadro 88-1).

Estabilidad del genotipo y fenotipo La capacidad para proliferar activamente se asocia con frecuencia con la acumulación de alteraciones cromosómicas y de mutaciones. Las células madre de ratón al parecer son una excepción a esta regla y tienden a mantener su cariotipo euploide y su integridad genómica. Por el contrario, las células madre embrionarias humanas aparentemente son más susceptibles a las mutaciones después de un largo tiempo en cultivo. Sin embargo, también es importante destacar que aun los blastos embrionarios euploides de ratón pueden formar teratomas cuando se inyectan en animales inmunodeprimidos, lo que genera preocupación acerca de la posible formación de tumores después de trasplantar células madre con división activa.

POTENCIA Y DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

Potencia del desarrollo El término *potencia* se utiliza para indicar la capacidad de una célula para diferenciarse en tipos celulares especializados. La falta actual de conocimiento sobre la naturaleza molecular de la potencia requiere de la manipulación experimental de células madre para demostrar su potencia. Por ejemplo, se pueden realizar pruebas *in vivo* mediante la inyección de células madre en blastocistos de ratón o en ratones adultos inmunodeprimidos para determinar cuántos tipos celulares se forman a partir de las células inyectadas. Sin embargo, tales análisis *in vivo* no se pueden aplicar a células madre humanas. Las pruebas *in vitro* se pueden llevar a cabo con células en diferenciación bajo diversas condiciones de cultivo para determinar cuántos tipos celulares diferentes se forman de estas células. La prueba formal de autorregeneración y potencia se realiza demostrando que una sola célula posee tales capacidades *in vitro* (*clonalidad*). Las células madre cultivadas se agrupan provisionalmente de acuerdo a su potencia (fig. 88-1). Se presentan sólo algunos ejemplos, porque muchas células madre cultivadas, en particular las humanas, no aportan información definitiva sobre su potencial de desarrollo.

De la totipotencia a la unipotencia Las células *totipotenciales* pueden formar un organismo completo de forma autónoma. Solamente un huevo fertilizado (*cigoto*) posee esta característica. Las células *pluripotenciales* (p. ej., células madre embrionarias) pueden formar casi todos los linajes celulares del cuerpo (endodermo, mesodermo y ectodermo), incluyendo las células germinales. Las células *multipotenciales* (p. ej., células madre hematopoyéticas) pueden formar múltiples linajes celulares pero no pueden dar

origen a todos los linajes celulares del cuerpo. Las células *oligopotenciales* (p. ej., células madre neurales) pueden formar más de un linaje celular pero están más restringidas que las células *multipotenciales*. Las células *oligopotenciales* en ocasiones se les llama *células progenitoras* (o *células precursoras*); sin embargo, con frecuencia estos términos se utilizan en sentido estricto para definir células comprometidas con un linaje o parcialmente diferenciadas (p. ej., células progenitoras mieloides) que pueden dividirse en tipos celulares diferentes pero que carecen de la capacidad de autorregeneración. Las células *unipotenciales* o las células *monopotenciales* [p. ej., las células madre progenitoras de espermatogonias (SS)] pueden formar un único linaje celular diferenciado.

Reprogramación nuclear El desarrollo progresa en forma natural desde huevos fertilizados totipotenciales a células epiblasticas pluripotenciales, pasando por células multipotenciales y finalmente a células completamente diferenciadas. De acuerdo al paisaje epigenético de Waddington, esto es semejante a una bola descendiendo por una pendiente. El retorno de las células completamente diferenciadas a células pluripotenciales o totipotenciales (fenómeno llamado *reprogramación nuclear*) puede visualizarse como una pendiente cuesta arriba que nunca se presenta en condiciones normales. Sin embargo, utilizando *trasplante de núcleo* o *transferencia de núcleo* (NT, *nuclear transfer*), procedimientos (con frecuencia llamados “de clonación”) donde el núcleo de una célula diferenciada se transfiere a un ovocito enucleado, se ha conseguido la reprogramación nuclear. A pesar de que éste es un procedimiento con propensión a errores y una tasa muy baja de éxito, se han producido animales vivos utilizando células somáticas adultas como donantes en ovejas, ratones y otros mamíferos. En ratones, se ha demostrado que las células embrionarias derivadas de blastocistos elaborados por transferencia de núcleo de células somáticas, son idénticas a las células madre embrionarias normales. La transferencia de núcleo puede utilizarse para producir células madre embrionarias específicas de pacientes y poseer un genoma idéntico al del enfermo, aunque no se han realizado dichas estrategias a causa de problemas éticos y técnicos. Los buenos resultados recientes para generar células madre embrionarias por medio de transferencia de núcleo ha reavivado el interés en este terreno; sin embargo, la escasez de ovocitos humanos sigue siendo un problema importante en la aplicación de transferencia de núcleo en seres humanos.

Una estrategia alternativa que se está convirtiendo en éxito es la conversión directa de células completamente diferenciadas en células semejantes a células madre embrionarias [llamadas células pluripotenciales inducidas (iPS, *induced pluripotent cells*)] mediante la sobreexpresión transitoria de una combinación de factores de transcripción claves (TF, *transcription factors*). El método original consistió en infectar células de fibroblastos embrionarios de ratón con vectores retrovirales que portan cuatro TF [*Pou5f1* (*Oct4*), *Sox2*, *Klf4* y *Myc*] e identificar células poco frecuentes semejantes a blastos embrionarios en cultivo. Esta técnica pronto se adaptó a células humanas, seguida de procedimientos más refinados (p. ej., el uso de menos TF, diferentes tipos celulares y diferentes métodos de inserción de genes). Es inminente un estudio con células iPS en seres humanos, y por tanto una preocupación grave es la seguridad del tratamiento basado en tales células, y se deben probar medidas diversas para corroborar que se logró dicho factor. Por ejemplo, hoy día, se ha vuelto norma utilizar técnicas sin huella genética como la del vector episómico, el virus Sendai como vector y los mRNA sintéticos para hacer llegar factores de reprogramación al interior de las células, y con ello producir células iPS específicas del paciente, con mínima alteración de su composición genética. Además del tratamiento de reposición celular, se espera que las células iPS intervengan en la modelación *in vitro* de enfermedades de seres humanos y en la búsqueda de fármacos para la medicina personalizada. También ha sido posible convertir un tipo de células diferenciadas terminales, como los fibroblastos, en otro tipo celular similar (miocitos, neuronas o hepatocitos), al sobreexpresar grupos específicos de TF (método llamado reprogramación directa) y con este último, esquivar la etapa de elaboración de células iPS, y contar así con una vía más segura para obtener los tipos buscados de células para tratamientos; no obstante, una de las limitaciones de la tecnología es su escasa eficiencia.

Plasticidad de las células madre o transdiferenciación, y células madre facultativas El modelo prevalente en la biología del desarrollo es que una vez que las células están diferenciadas, sus fenotipos son estables. Sin embargo, diversos reportes han mostrado que las células madre hícticas que tradicionalmente se han considerado células multipotenciales con linaje comprometido, tienen la capacidad de diferenciarse en tipos celulares dejando de lado sus restricciones de linaje (proceso llamado *transdiferenciación*). Por ejemplo, los blastos hematopoyéticos se pueden convertir en neuronas

Etapa Potencia	Preimplantación	Embrionaria, fetal	Posnatal	Adulta
Totipotencial	Cigoto ^{m,h}			
Pluripotencial	ES ^{m,h}	EG ^{m,h} EpiSC ^m	GS ^m iPS ^{m,h} USSC ^h	EC ^{m,h} iPS ^{m,h} maGSC ^m
Multipotencial				MS ^{m,h}
Oligopotencial	TS ^m			NS ^{m,h}
Unipotencial	XEN ^m			SSC ^m
Células completamente diferenciadas				

FIGURA 88-1. Potencia y fuente de la etapa del desarrollo de células madre cultivadas. Para las abreviaturas de células madre véase el cuadro 88-1. Observe que con frecuencia las células madre se abrevian con o sin “células”, por ejemplo, células ES o ESC en el caso de las células madre embrionarias. m: ratón, h: humano.

89e Células madre hematopoyéticas

David T. Scadden, Dan L. Longo

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

y en células germinales. Esta característica podría significar el utilizar células madre hísticas derivadas directamente de un paciente para fines terapéuticos, eliminando por tanto la necesidad de emplear células madre embrionarias o procedimientos complicados como la reprogramación nuclear de las células somáticas de un paciente. Sin embargo, se necesitan criterios más estrictos y una validación rigurosa para establecer la plasticidad de las células madre hísticas. Por ejemplo, las observaciones de transdiferenciación pueden reflejar fusión celular, contaminación con células madre de otros linajes celulares o la persistencia de células embrionarias pluripotenciales en órganos adultos. Por tanto, se debe tomar con cautela la asignación de la potencia de cada célula madre cultivada mostrada en la figura 88-1. Aún debe determinarse de manera concluyente si existe la transdiferenciación y si se puede utilizar para fines terapéuticos.

Un concepto similar pero diferente es el de la célula madre facultativa, que se define como una célula unipotencial u otra de diferenciación terminal, que actúa como célula madre en las lesiones hísticas. Se ha planteado la existencia de tales células para usar en algunos órganos como el hígado, los intestinos, el páncreas y los testículos, pero aún se debate sobre esto.

Diferenciación dirigida de las células madre Las células madre pluripotenciales (p. ej., los blastos embrionarios e iPS) pueden diferenciarse en múltiples tipos celulares, pero en cultivo, normalmente se diferencian en poblaciones celulares heterogéneas de manera aleatoria. Sin embargo, para usos terapéuticos, es deseable dirigir a las células madre a tipos celulares específicos (p. ej., células beta secretoras de insulina). Ésta es un área activa de investigación en células madre y se están desarrollando protocolos para alcanzar esta meta. En cualquiera de estos sistemas de diferenciación celular dirigida, el fenotipo celular debe analizarse de manera crítica. Como otra posibilidad, la heterogeneidad de la población celular derivada de las células madre pluripotenciales puede ser aprovechada activamente; sobre esa base, tipos diferentes de células interactuarían en cultivo y reforzarían su propia diferenciación. En algunos casos, como la papila óptica, se ha demostrado en cultivos 3D la morfogénesis de tejido autoorganizador.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS CÉLULAS MADRE

Genómica y proteómica Además de las estrategias de biología molecular estándar, la genómica y la proteómica de alto rendimiento se han aplicado ampliamente al análisis de las células madre. Por ejemplo, los análisis de micromatrices multigénicas (genochip) de DNA han revelado los niveles de expresión de esencialmente todos los genes y de marcadores específicos identificados para algunas células madre. La inmunoprecipitación de cromatina acoplada con tecnologías de secuenciación de siguiente generación, con la capacidad de producir decenas de millones de lecturas de secuencias en una sola corrida, ha revelado modificaciones de la cromatina (“marcas epigenéticas”) relevantes para las propiedades de las células madre. De manera similar, se han analizado los perfiles proteómicos de las células madre mediante espectrometría de masas. Estos métodos están comenzando a brindar una nueva manera de identificar y clasificar diversas células madre así como los mecanismos moleculares que les confieren sus características particulares.

Regulación de las células madre embrionarias Es importante identificar los genes que participan en la regulación de la función de las células madre y valorar los efectos de la expresión de genes alterados sobre los blastos embrionarios y otras células madre. Por ejemplo, las redes nucleares de los TF como *Pou5f1* (*Oct4*), *Nanog* y *Sox2* determinan redes/vías reguladoras de genes clave para el mantenimiento de la autorregeneración y la pluripotencia de las células embrionarias de ratón y humanas. Estas redes TF son moduladas por factores externos específicos a través de vías de transducción de señales, tales como el factor inhibidor de la leucemia (*Lif*, *leukemia inhibitory factor*), *Stat3*, la cinasa de proteínas 1/3 activadas por mitógenos (*Mapk1/3*, *mitogen-activated protein kinase 1/3*), la superfamilia del factor de crecimiento transformador β (TGF β y la *Wnt*/glucógeno sintasa cinasa 3 beta (*Gsk3b*, *glycogen synthase kinase 3b*). Los inhibidores de la señalización de *Mapk1/3* y *Gsk3b* aumentan la derivación de las células madre embrionarias y ayudan a mantenerlas en completa pluripotencia (“en tierra” o “en estado nativo”). Datos recientes señalan que los RNA de 20 a 25 nucleótidos, llamados microRNA (miRNA), desempeñan una función importante en regular la función de las células madre mediante la represión de la traducción de sus genes blanco. Por ejemplo, se ha mostrado que miR-21 regula la progresión del ciclo celular en células madre embrionarias y el miR-128 previene la diferenciación de células madre hematopoyéticas. Estos tipos de análisis podrían proporcionar claves moleculares sobre la función de las células madre y conducir a estrategias más eficaces para manipular a éstas para su uso terapéutico en el futuro.

90e Aplicaciones de la biología de células madre en la medicina clínica

John A. Kessler

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El daño a un órgano inicia una serie de eventos que conducen a la reconstrucción del tejido dañado, incluyendo proliferación, diferenciación y migración de diversos tipos celulares, la liberación de citocinas y quimiocinas y el remodelamiento de la matriz extracelular. Entre las poblaciones celulares que participan en la respuesta al daño se encuentran las células madre y progenitoras endógenas. En condiciones de estado estable se mantiene un equilibrio en el que las células madre endógenas intrínsecas hísticas reabastecen a las células que mueren. Después del daño hístico, las células madre en órganos, tales como el hígado y la piel, tienen una capacidad extraordinaria para regenerar el órgano, mientras que otras poblaciones de células madre, como las del corazón y del cerebro, presentan una capacidad mucho más limitada para la autorreparación. En situaciones excepcionales, las células madre circulantes pueden contribuir a respuestas regenerativas a través de la migración a un tejido y la diferenciación en tipos celulares específicos para cada órgano. El objetivo de los tratamientos con células madre es promover el reemplazo celular en órganos que se encuentran dañados más allá de su capacidad de autorreparación.

91e Genoterapia en medicina clínica

Katherine A. High

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La transferencia génica es un área terapéutica novedosa en la que el agente activo es un ácido nucleico en vez de una proteína o una molécula pequeña. Como la introducción de DNA o RNA desnudo a una célula es un proceso muy ineficaz, la mayor parte de las transferencias génicas se hacen usando un vector o un vehículo para inserción génica. Estos vehículos por lo general, se han manipulado genéticamente a partir de virus eliminando parte o todo el genoma viral y remplazándolo por el gen terapéutico de interés bajo el control de un promotor adecuado. Las estrategias de transferencia génica pueden describirse en términos de tres elementos esenciales: 1) un vector; 2) un gen que va a introducirse, a veces llamado el transgén, y 3) la célula relevante fisiológica en la cual el DNA o RNA se va a insertar. La serie de pasos en los que el DNA donado entra en una célula y expresa el transgén se llama *transducción*. La inserción génica puede darse *in vivo*, cuando el vector se inyecta directamente al paciente, o en el caso de células hematopoyéticas y otras células efectoras, *ex vivo*, con extracción de la célula efectora del paciente, seguida por el regreso de las células autólogas modificadas al paciente después de su manipulación en el laboratorio. Este último método combina con eficacia la transferencia génica con tratamientos celulares ([cap. 90e](#)).

92e Ingeniería de tejidos

Anthony Atala

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

La ingeniería de tejidos es un campo que aplica principios de medicina regenerativa para restablecer la función de varios órganos al combinar células con biomateriales. Es un método multidisciplinario, que a menudo combina las habilidades de médicos, biólogos celulares, bioingenieros y científicos de materiales para recapitular la estructura tridimensional original de un órgano, los tipos celulares apropiados, los nutrientes de sostén y los factores de crecimiento que permitirán el crecimiento, diferenciación y función celulares. La ingeniería de tejidos es un campo relativamente nuevo, que se originó a finales del decenio de 1970. Los primeros estudios se centraron en esfuerzos para crear sustitutos de la piel utilizando biomateriales y células cutáneas epiteliales con el objetivo de proporcionar una barrera de protección para los pacientes con quemaduras. Las primeras estrategias utilizaron biopsias de tejidos, seguidas de expansión *ex vivo* de células sembradas en andamiajes. Más tarde se implantaron andamiajes complejos al mismo paciente, donde el nuevo tejido podría madurar. Sin embargo, hubo muchos obstáculos que superar. Los tres principales retos en el campo de ingeniería de tejidos involucraron: 1) la capacidad de crecer y expandir las células humanas primarias en grandes cantidades; 2) la identificación de biomateriales apropiados, y 3) los requerimientos para una vascularización e inervación adecuadas del material sometido a ingeniería.

93e Demografía mundial del envejecimiento

Richard M. Suzman, John G. Haaga

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

El envejecimiento de la población está transformando al mundo de una manera asombrosa y fundamental. Las distribuciones por edad de las poblaciones se modificaron y seguirán cambiando en forma radical por el descenso en el largo plazo de las tasas de fecundidad y la reducción de las tasas de mortalidad. Esta transformación, que se conoce como “transición demográfica”, también se acompaña de una transición epidemiológica, en la cual las enfermedades crónicas no contagiosas se convierten en las causas principales de muerte y son las que contribuyen en mayor medida a la carga de enfermedad y discapacidad. Un fenómeno concomitante al envejecimiento poblacional es el cambio de los índices clave que hacen referencia a la “dependencia” en sus distintas expresiones: la proporción que existe entre los adultos que pertenecen a la fuerza laboral y aquellos que de manera característica no son parte de ella, como recién nacidos y lactantes, niños, “adultos mayores jóvenes” jubilados (quienes aún se encuentran activos, pero que no hacen un trabajo remunerado) y los ancianos. El envejecimiento global afectará el crecimiento económico, la migración, los patrones laborales y de jubilación, las estructuras familiares, los sistemas de pensión y salud, e incluso el comercio y la posición que tienen las naciones entre sí. Tanto los números absolutos (el tamaño de un grupo de edad) como los índices (la proporción entre los que están en edad de trabajar y sus dependientes, como los jóvenes o los jubilados, o la proporción entre niños y ancianos) resultan importantes. El tamaño de los grupos de edad en la población podría repercutir en el número de camas que se necesiten para hospitalización, en tanto que la proporción entre niños y ancianos podría modificar la demanda relativa de pediatras y geriatras.

94e Biología del envejecimiento

Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN LA MEDICINA

El envejecimiento y la vejez están entre los desafíos más notables que enfrenta la medicina en este siglo. El proceso de envejecimiento es el principal factor de riesgo para la enfermedad y discapacidad en los países en desarrollo, y los ancianos responden de manera distinta a los tratamientos creados para adultos más jóvenes (casi siempre con menor eficacia y más reacciones adversas). La medicina moderna y los estilos de vida más saludables han aumentado la probabilidad de que los adultos jóvenes ahora alcancen la vejez. Sin embargo, esto hace que la cantidad de ancianos aumente con rapidez, a menudo aquejados de trastornos relacionados con la edad y se espera que éstos abrumen a los sistemas de salud. Hoy día, la mejor salud durante la vejez y la prolongación de la vida humana son resultado sobre todo del incremento del conocimiento de la biología del envejecimiento, la susceptibilidad a la enfermedad derivada de la edad avanzada y de factores modificables que influyen en el proceso de envejecer.

95e Necesidades nutricionales y valoración nutricional

Johanna Dwyer

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Los *nutrientes* son sustancias que no se sintetizan en cantidades suficientes en el cuerpo y por tanto deben ser suministrados a través de la dieta. Las necesidades de nutrientes de grupos de personas sanas han sido cuantificadas de manera experimental. La ausencia de nutrientes esenciales altera el crecimiento, causa disfunción orgánica e imposibilidad para mantener el balance de nitrógeno o el estado adecuado de otros nutrientes. Para una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (proteínas, grasas y carbohidratos), vitaminas, minerales y agua. Las necesidades de los nutrientes específicos comprenden nueve aminoácidos esenciales, varios ácidos grasos, cuatro vitaminas liposolubles, 10 vitaminas hidrosolubles, fibra dietética y colina. La alimentación debe aportar también varias sustancias inorgánicas, incluidos cuatro minerales, siete oligoelementos, tres electrólitos y los ultraoligoelementos.

96e Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos

Robert M. Russell, Paolo M. Suter

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en <http://www.mhhe.com/harrison19e>

Las vitaminas son componentes indispensables en la alimentación del ser humano dado que en el cuerpo no se sintetizan o lo hacen en forma inadecuada. Sólo se necesitan cantidades pequeñas de estas sustancias para llevar a cabo reacciones bioquímicas esenciales (p. ej., al actuar como coenzimas o grupos prostéticos). Son poco comunes las deficiencias evidentes de vitaminas y oligoelementos en los países occidentales por la abundancia de alimentos variados y de bajo costo; el enriquecimiento de los alimentos y el uso de complementos. Sin embargo, pueden aparecer deficiencias de múltiples nutrientes en personas con enfermedades o alcoholismo crónicos. Después de la cirugía de derivación gástrica, los pacientes se encuentran en alto riesgo de múltiples deficiencias de nutrientes. Además, las deficiencias subclínicas de vitaminas y oligoelementos que se diagnostican por exámenes de laboratorio son muy comunes en la población normal, en especial en la población geriátrica. Por el contrario, por el uso amplio de complementos de nutrientes, está incrementándose la importancia fisiopatológica y clínica de los efectos tóxicos por nutrientes.

97 Desnutrición y valoración nutricional

Douglas C. Heimburger

La desnutrición surge por causas primarias o secundarias; las primeras son consecuencia del consumo inadecuado o de la mala calidad de los alimentos y las segundas, de enfermedades que alteran dicho consumo o las cantidades necesarias de nutrientes, su metabolismo o absorción. Las formas *primarias* surgen más bien en países en desarrollo y en casos de guerra o hambruna. La desnutrición secundaria, la principal forma encontrada en países industrializados, no fue reconocida hasta inicios del decenio de 1970, cuando se observó que las personas con consumo adecuado de alimentos pueden presentar desnutrición como consecuencia de enfermedades crónicas o agudas que alteran el consumo o metabolismo de nutrientes, en particular enfermedades que causan inflamación aguda o crónica. Algunos estudios han señalado que la desnutrición proteínico-calórica (PEM, *protein-energy malnutrition*) afecta a 33 a 50% de las personas atendidas en pabellones médicos y quirúrgicos generales en hospitales de enseñanza. El dato constante de que el estado nutricional influye en el pronóstico de cada enfermo destaca la importancia de impedir, detectar y tratar la desnutrición.

Se están desarrollando definiciones para las formas de PEM. Tradicionalmente, los dos principales tipos de PEM han sido el *marasmo* y *kwashiorkor*. Estas variantes se comparan en el **cuadro 97-1**. El marasmo se considera el resultado terminal de un déficit a largo plazo de consumo de energía dietética, mientras que el kwashiorkor se considera una consecuencia de un régimen alimentario con bajo contenido de proteínas. Aunque los conceptos antes mencionados son en esencia correctos, se ha acumulado evidencia de que los síndromes de PEM se diferencian por dos características principales: el consumo dietético insuficiente y procesos inflamatorios subyacentes. Los regímenes alimentarios con bajo contenido de energía con inflamación mínima causan pérdida gradual de la masa corporal, dando origen al marasmo clásico. Por el contrario, la inflamación por enfermedades agudas como las lesiones o la septicemia o por enfermedades crónicas como el cáncer, neumopatías o cardiopatías, o infección por VIH pueden agotar la masa corporal magra incluso con un consumo dietético relativamente suficiente, dando origen a un estado similar al kwashiorkor. Con mucha frecuencia, las enfermedades inflamatorias afectan el apetito y el consumo dietético, dando origen a combinaciones de ambos procesos.

El comité de consenso propuso las siguientes definiciones revisadas. Se sugiere el uso del término *desnutrición relacionada con inanición* para casos de inanición crónica sin inflamación, *desnutrición relacionada con enfermedades crónicas* cuando hay inflamación crónica leve a moderada y *desnutrición relacionada con enfermedades o lesiones agudas* cuando la inflamación es aguda e intensa. Sin embargo, como no se han elaborado criterios diagnósticos para diferenciar estos trastornos universalmente adoptados, este capítulo integra los términos más antiguos y los más recientes.

MARASMO (DESNUTRICIÓN DE LA INANICIÓN) Y CAQUEXIA (DESNUTRICIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA)

El *marasmo* (desnutrición de la inanición), es una situación en que se agotaron prácticamente todas las reservas corporales de grasa por la falta de alimento, sin inflamación sistémica. La *caquexia* (desnutrición por enfermedad crónica), es un estado en que hay pérdida sustancial de la masa corporal magra en presencia de inflamación crónica sistémica. Los cuadros que originan caquexia tienden a ser crónicos e indolentes como el cáncer y las neumopatías crónicas, en tanto que en países con altos ingresos la situación clásica para que surja marasmo se observa en individuos con anorexia nerviosa. Estos trastornos son relativamente sencillos de detectar por el aspecto de inanición del paciente. El diagnóstico se basa en la pérdida muscular y de grasa como consecuencia de la deficiencia prolongada de calorías, por la respuesta inflamatoria o por una combinación de ambas. La disminución del espesor de los pliegues cutáneos refleja la pérdida de las reservas de grasa; la disminución de la circunferencia de músculos del brazo, con consunción de músculos temporales e interóseos, refleja el catabolismo proteínico en todo el cuerpo, incluidos órganos vitales como el corazón, hígado y riñones.

CUADRO 97-1 Comparación del marasmo/caquexia y el kwashiorkor/desnutrición aguda

Características	Marasmo (desnutrición por inanición) y caquexia (desnutrición por enfermedad crónica)	Kwashiorkor (desnutrición por enfermedad aguda o por lesión) ^a
Entorno clínico	Disminución duradera de la ingesta de elementos calóricos y proteínicos con inflamación sistémica o sin ella	Disminución aguda de la ingesta de elementos calóricos y proteínicos con inflamación sistémica sustancial
Evolución cronológica hasta su manifestación	Meses o años	Semanas
Signos clínicos	Aspecto de inanición (índice de masa corporal <18.5) Disminución del espesor del pliegue cutáneo en el tríceps Disminución de la circunferencia muscular a mitad del brazo	Índice de masa corporal normal (aunque la pérdida de la masa corporal puede ser disimulada por edema) Recuento de linfocitos <1 500 células/ μ L Anergia
Datos de estudios de laboratorio	Albúmina sérica normal (marasmo sin inflamación) o disminución (caquexia con inflamación)	Albúmina sérica <2.8 g/100 mL Capacidad de fijación total de hierro <200 μ g/100 mL Linfocitos <1 500/ μ L Anergia
Evolución clínica	Reactividad conservada razonablemente a las agresiones de corto plazo	Infecciones Cicatrización de heridas deficiente, úlceras de decúbito, soluciones de continuidad en la piel
Riesgo de mortalidad	Bajo, salvo que dependa de la enfermedad primaria	Alto
Criterios diagnósticos	Espesor del pliegue cutáneo del tríceps <3 mm Circunferencia de músculos a mitad del brazo <15 cm	Albúmina sérica <2.8 g/100 mL Cuando menos uno de los signos siguientes: Cicatrización de heridas deficiente, úlceras de decúbito, soluciones de continuidad en la piel Desprendimiento fácil del cabello ^b Edema

^a Los hallazgos utilizados para diagnosticar el kwashiorkor/desnutrición aguda no son explicados por otras causas.

^b La prueba se realiza al tirar *firmemente* una madeja de cabello de la parte más alta de la cabeza (no de los lados ni de la nuca) al tomarla con el pulgar y el índice. Se considera un desprendimiento anormal de cabello la presencia de 3 o más cabellos, en promedio, que se desprenden fácilmente y sin dolor.

Los datos de estudios de laboratorio en el marasmo son poco significativos. La disminución del índice creatinina/talla (la excreción de creatinina en orina de 24 h en comparación con las cifras normales basadas en la talla), indica pérdida de masa muscular. A veces disminuye el nivel de albúmina sérica, pero se mantiene por encima de 2.8 g/100 mL cuando no hay inflamación sistémica. A pesar del aspecto macilento, en muchos sujetos se conserva bastante bien la respuesta inmunitaria, la cicatrización de heridas y la capacidad de superar lesiones a corto plazo.

La desnutrición relacionada con inanición pura es una forma de inanición crónica con relativa buena adaptación, más que consecuencia de una enfermedad aguda; debe tratarse con precaución cuando se intente corregir la tendencia gradual a la pérdida de peso. Se necesita el apoyo nutricional, pero la reposición franca intensa puede originar desequilibrios metabólicos graves e incluso letales como hipofosfatemia e insuficiencia cardiorrespiratoria (síndrome de realimentación). En la medida de lo posible se prefiere el apoyo nutricional oral o entérico; el tratamiento de comienzo lento permite la readaptación de las funciones metabólicas e intestinales (cap. 98e).

KWASHIORKOR (ENFERMEDAD AGUDA O LESIÓN RELACIONADA CON DESNUTRICIÓN)

A diferencia del marasmo, el *kwashiorkor* (enfermedad aguda o lesión relacionada con desnutrición) en países desarrollados aparece asociado con

enfermedades letales y agudas como traumatismo y septicemia. La tensión celular producida por estas enfermedades incrementa las necesidades de proteína y energía cuando el consumo de alimentos es limitado. Una situación clásica en que surge el kwashiorkor sería la del paciente con estado agudo de tensión que recibe únicamente soluciones de glucosa al 5%, incluso por periodos de tan sólo dos semanas. No se han identificado los mecanismos causales, pero la respuesta de ahorro de proteínas que aparece normalmente en la inanición es bloqueada por el estado de tensión y por las soluciones de carbohidratos en venoclisis.

En sus etapas incipientes, son escasos y sutiles los signos físicos de kwashiorkor/desnutrición aguda. En el comienzo, las reservas de grasa no consumidas y las masas musculares generan el aspecto engañoso de nutrición adecuada. Los signos que refuerzan el diagnóstico comprenden el desprendimiento fácil del cabello, edema, soluciones de continuidad de la piel y lentitud en la cicatrización de heridas. El signo característico y principal es la disminución intensa de las concentraciones séricas de albúmina (<2.8 g/100 mL) y transferrina (<150 mg/100 mL) o la capacidad de transporte de hierro (<200 μ g/100 mL). Hay disminución de la función inmunitaria celular que se refleja por linfopenia (<1 500 linfocitos/ μ L en adultos y niños de mayor edad) y ausencia de respuesta a antígenos de prueba en la piel (*anergia*).

El pronóstico de adultos con kwashiorkor/desnutrición aguda evidente no es alentador, incluso después de apoyo nutricional intensivo. Hay dehiscencia de las incisiones quirúrgicas, aparecen úlceras por presión, gastroparesia y diarrea con la alimentación entérica, aumenta el peligro de hemorragia de tubo digestivo por úlceras gastroduodenales agudas, disminuyen las defensas del hospedador y el sujeto puede morir por una infección grave a pesar de la antibioticoterapia. A diferencia del tratamiento en el marasmo, el apoyo nutricional intensivo está indicado para restaurar rápidamente el equilibrio metabólico (cap. 98e).

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICO E HIPERMETABÓLICO

Las características metabólicas y las necesidades nutricionales de sujetos con estados de hipermetabolismo con tensión fisiológica por lesiones, infecciones o cuadros inflamatorios crónicos difieren de las de individuos con estados hipometabólicos que no están sometidos a tensión fisiológica, pero que muestran inanición crónica. En los dos casos es importante el apoyo nutricional, pero los criterios erróneos para seleccionar la estrategia adecuada pueden tener consecuencias desastrosas.

El individuo con estado de *hipometabolismo* se caracteriza porque se ve sometido a tensión fisiológica relativamente menor, pero los individuos con inanición crónica y estado catabólico leve con el tiempo desarrollarán caquexia/marasmo. El estado *hipermetabólico* al cual se añade la tensión fisiológica inducida por la lesión o infección produce catabolismo (degradación rápida de la masa corporal) y un gran peligro de que aparezca desnutrición aguda/kwashiorkor, si las necesidades nutricionales no son satisfechas, si la enfermedad no muestra resolución rápida o coexisten las dos situaciones. Como se resume en el cuadro 97-2, las dos situaciones se diferencian por perturbaciones propias en el metabolismo, por los índices de degradación proteínica (*proteólisis*) y de gluconeogénesis. Las diferencias en cuestión son mediadas por citocinas proinflamatorias y hormonas contrarreguladoras: factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, proteína C reactiva, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), glucagon y cortisol, cuyos niveles presentan disminución relativa en sujetos con estados hipometabólicos y

CUADRO 97-2 Características fisiológicas de los estados hipometabólico e hipermetabólico

Características fisiológicas	Sujeto en estado de hipometabolismo no sometido a tensión fisiológica (riesgo de inanición/marasmo)	Paciente en estado de hipermetabolismo con tensión fisiológica (riesgo de kwashiorkor/desnutrición aguda)
Citocinas, catecolaminas, glucagon, cortisol e insulina	↓	↑
Índice metabólico, consumo de oxígeno	↓	↑
Proteólisis, gluconeogénesis	↓	↑
Ureagénesis, excreción de urea	↓	↑
Catabolismo de grasas y utilización de ácidos grasos	Relativo ↑	Absoluto ↑
Adaptación a la inanición	Normal	Anormal

aumenta en aquellos con hipermetabolismo. En los individuos sometidos a tensión fisiológica también aumentan las concentraciones de insulina, pero la resistencia a dicha hormona en los tejidos efectores impide las acciones anabólicas mediadas por la insulina. Las características fisiológicas de las personas en peligro de mostrar un cuadro de desnutrición por enfermedad crónica son menos predecibles y posiblemente representen una mezcla de los dos extremos señalados en el cuadro 97-2.

Índice metabólico En la inanición y la semiinanición, el metabolismo en reposo disminuye 10 a 30% como una reacción de adaptación a la restricción en el consumo energético, con lo cual el proceso de pérdida de peso se hace más lento, a diferencia de ello el metabolismo en reposo aumenta en presencia de sobrecargas fisiológicas, en forma directamente proporcional a la intensidad del estímulo. La tasa puede aumentar incluso 10% después de una operación programada; 20 a 30% luego de fracturas de huesos; 30 a 60% en el caso de infecciones graves como la peritonitis o la septicemia por gramnegativos e incluso 110% después de quemaduras graves.

Si el metabolismo (necesidades energéticas) no es satisfecho por el aporte energético, el sujeto perderá peso, lentamente en el caso del hipometabolismo y en forma rápida en el hipermetabolismo. Es poco probable que sean nocivas pérdidas incluso de 10% del peso corporal; sin embargo, las pérdidas mayores en el sujeto con estado hipermetabólico con un cuadro agudo, puede haber deterioro rápido de la función corporal.

Catabolia proteínica El índice de degradación de proteínas endógenas (catabolia) para cubrir las necesidades calóricas disminuye normalmente durante la privación energética no complicada. Después de 10 días de inanición total, la persona no sometida a tensión fisiológica pierde 12 a 18 g de proteína/día (equivalente a 60 g de tejido muscular o 2 a 3 g de nitrógeno). En contraste, en la lesión y la septicemia se acelera la degradación proteínica en proporción a la magnitud de la tensión fisiológica, es decir 30 a 60 g/día después de cirugía programada; 60 a 90 g/día con la infección; 100 a 130 g/día con la septicemia o el traumatismo esquelético grave y >175 g/día con quemaduras graves o lesiones craneoencefálicas. Las pérdidas en cuestión se reflejan por el incremento proporcional en la excreción de nitrógeno ureico, que es el producto secundario principal de la degradación de proteínas.

Gluconeogénesis El catabolismo proteínico durante la inanición tiene como finalidad aportar aminoácidos glucogénicos (en particular alanina y glutamina) que actúan como sustratos para la producción endógena de glucosa (*gluconeogénesis*) en el hígado. En el hipometabolismo/estado de inanición, se lleva al mínimo la degradación proteínica para gluconeogénesis, en particular cuando las cetonas provenientes de ácidos grasos se tornan el sustrato preferido por algunos tejidos. En el estado hipermetabólico con aumento de la tensión fisiológica, aumenta de modo impresionante la gluconeogénesis y en proporción a la magnitud del estímulo, con el fin de aportar glucosa (el elemento energético principal para reparación). La glucosa es el único elemento energético que utilizan los tejidos hipóxicos (*glucólisis anaeróbica*), leucocitos y fibroblastos recién formados. Las soluciones glucosadas en goteo compensan parcialmente el equilibrio energético negativo, pero no suprimen de manera significativa el incremento de la gluconeogénesis en el sujeto en catabolismo. Por tal razón, se necesitan aportes adecuados de proteínas para sustituir los aminoácidos utilizados para la respuesta metabólica.

En resumen, el individuo con estado hipermetabólico se adapta a la inanición y conserva su masa corporal al disminuir el metabolismo y utilizar la grasa como fuente energética primaria (no la glucosa y sus aminoácidos precursores). El individuo con estado hipermetabólico también utiliza la grasa como combustible, pero rápidamente degrada las proteínas corporales para generar glucosa, lo cual origina pérdida del tejido muscular y de órganos y pone en peligro funciones vitales.

DESNUTRICIÓN DE MICRONUTRIENTES

Las mismas enfermedades y disminuciones del consumo de nutrientes que culminan en PEM suelen producir deficiencias de vitaminas y minerales (**cap. 96e**). Las deficiencias de nutrientes almacenados en poca cantidad (como las vitaminas hidrosolubles) se presentan por pérdida por secreción externa como el cinc en líquido de diarrea o el exudado de quemaduras, y quizá sean más frecuentes de lo que suele identificarse.

Las deficiencias de vitamina C, ácido fólico y cinc son razonablemente frecuentes en enfermos. Los signos de escorbuto, como el cabello ensortijado en extremidades inferiores, aparecen a menudo en sujetos con enfermedades crónicas, en alcohólicos, o en ambos grupos de pacientes. El diagnóstico se confirma al medir los niveles plasmáticos de vitamina C. El consumo de ácido fólico y las concentraciones de éste en sangre suelen

ser menores de lo óptimo, incluso en sujetos sanos; cuando hay enfermedades, alcoholismo, pobreza o deficiencias en la dentadura, es frecuente que haya disminución de dichas concentraciones. La disminución de las concentraciones de cinc en sangre es prevalente en personas con síndromes de absorción deficiente como la enfermedad inflamatoria intestinal. El individuo con deficiencia de cinc muestra retraso en la cicatrización de heridas y presenta úlceras por presión y deterioro en la inmunidad. La deficiencia de tiamina es una complicación frecuente del alcoholismo, pero suelen evitarse sus manifestaciones por la administración de dosis terapéuticas de la vitamina en individuos tratados por abuso en el consumo de alcohol.

Las personas con concentraciones bajas de vitamina C suelen mejorar con las dosis que incluyen los preparados multivitamínicos, pero en caso de deficiencia de dicho micronutriente, habrá que utilizar complementos de 250 a 500 mg/día. Algunos preparados multivitamínicos ingeribles no tienen ácido fólico y por ello la persona con deficiencia debe recibirlo como complemento, a razón de 1 mg/día. Los sujetos con deficiencias de cinc por grandes pérdidas al exterior a veces necesitan complementos diarios de 220 mg de sulfato de cinc ingeridos una o tres veces al día. Por dichas razones, es conveniente valorar mediante estudios de laboratorio el estado que guardan los micronutrientes en sujetos de alto riesgo.

La hipofosfatemia aparece con extraordinaria frecuencia en individuos hospitalizados y suele ser consecuencia de los desplazamientos intracelulares rápidos de fosfato en personas caquéticas o alcohólicas que reciben soluciones glucosadas intravenosas (**cap. 63**). Las secuelas clínicas adversas son numerosas; algunas, como la insuficiencia cardiopulmonar aguda, se denominan en conjunto *síndrome de realimentación* y pueden poner en riesgo la vida.

CONSIDERACIONES MUNDIALES



Muchos países en vías de desarrollo se enfrentan con una alta prevalencia de las formas clásicas de desnutrición proteínico-energética: marasmo y kwashiorkor. La *inseguridad alimentaria* que caracteriza muchos países pobres, impide el consumo dietético suficiente consistente y con la calidad apropiada y conduce a desnutrición endémica o cíclica. Los factores que favorecen el riesgo de inseguridad alimentaria incluyen variaciones estacionales marcadas en la productividad agrícola (ciclos de lluvias de temporal-periodos de sequía), sequías periódicas, injusticias políticas y epidemias en especial de VIH/sida. La coexistencia de desnutrición y enfermedades epidémicas incrementa estas últimas e incrementa las complicaciones y tasas de mortalidad, creando ciclos viciosos de desnutrición y enfermedad.

Conforme mejora la prosperidad económica, los países en desarrollo han sufrido una transición epidemiológica, un componente que se ha denominado *transición nutricional*. Conforme mejoran los recursos económicos se hace posible una mayor diversidad alimentaria y las poblaciones de ingresos medios (p. ej., sureste asiático, China y América Latina) comienzan a adoptar hábitos del estilo de vida de países industrializados, con incremento del consumo de energía y grasa y disminución del nivel de actividad física. Esto ocasiona incremento en las cifras de obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, que en ocasiones coexisten en poblaciones con desnutrición persistente.

Las deficiencias de micronutrientes también son frecuentes en muchos países, afectando el estado funcional y la productividad y ocasionando incrementos en las tasas de mortalidad. La deficiencia de vitamina A, afecta la visión e incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad por infecciones como el sarampión. La deficiencia moderada de hierro puede ser prevalente hasta en 50% del mundo, como consecuencia de una mala diversidad alimentaria asociada con la pérdida periódica de sangre y embarazos. La deficiencia de yodo es frecuente, ocasionando bocio, hipotiroidismo y cretinismo. La deficiencia de cinc es endémica en muchas poblaciones, da origen a retraso del crecimiento, hipogonadismo y dermatosis y afecta la cicatrización de las heridas. Por fortuna, los programas complementarios de salud pública han mejorado sustancialmente las necesidades y los aportes de vitamina A y cinc en países en desarrollo en los últimos 20 años, y con ello han disminuido las cifras de mortalidad por sarampión, enfermedades diarreicas y otras manifestaciones. Sin embargo, con la transición nutricional cada vez más avanzada y el cambio hacia cuadros no transmisibles crónicos relacionados con la dieta, se ha calculado que la nutrición constituye uno de los tres grandes factores que contribuyen al riesgo de enfermedades y muerte a nivel mundial.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Las interacciones entre las enfermedades y la nutrición son complejas y por ello muchos datos de la exploración física y de estudios de laboratorio reflejan características de la enfermedad primaria y del estado nutricional.

CUADRO 97-3 Deficiencia nutricional: el paciente de alto riesgo

Peso bajo (índice de masa corporal <18.5), pérdida reciente de 10% o más del peso habitual, o ambos factores
 Consumo inadecuado: anorexia, rechazo de alimentos (como el caso de un trastorno psiquiátrico) o ayuno absoluto (NPO^a) por más de cinco días, en promedio
 Pérdidas a largo plazo de nutrientes: absorción deficiente, fistulas entéricas, abscesos o heridas húmedas, diálisis por enfermedad renal
 Estados hipermetabólicos, septicemia, fiebre duradera, traumatismos o quemaduras extensas
 Alcoholismo o abuso de fármacos con propiedades catabólicas o que antagonizan los nutrientes: glucocorticoides, antimetabolitos (como el metotrexato), inmunodepresores y antitumorales
 Pobreza, aislamiento o senectud

^a NPO, nada por la boca (*nil per os*).

Por esa razón, la valoración nutricional obliga a integrar datos de la anamnesis, la exploración física, e información antropométrica y de estudios de laboratorio. Esta estrategia permite identificar problemas nutricionales y no llegar a conclusiones de que los signos aislados denotan problemas nutricionales cuando en realidad no los indican. Por ejemplo, la hipoalbuminemia causada por un cuadro primario u oculto no necesariamente indica desnutrición.

Antecedentes nutricionales La obtención de la anamnesis se orienta a identificación de los mecanismos ocultos que hacen que el paciente esté en peligro de deficiencia o exceso nutricional. Tales mecanismos comprenden consumo inadecuado, disminución de la absorción y de la utilización, mayores pérdidas e incremento de las necesidades de nutrientes. Las personas con las características incluidas en el **cuadro 97-3** están expuestas al peligro particular de deficiencias nutricionales.

Exploración física En el **cuadro 97-4** se incluyen los signos físicos que sugieren deficiencias y excesos de vitaminas, minerales, proteínas y calorías. Muchos de los signos mencionados son inespecíficos respecto a deficiencias de nutrientes individuales y es importante integrarlos con los hallazgos de la anamnesis, antropométricos y de estudios de laboratorio. Por ejemplo, la hiperqueratosis folicular en el dorso de los brazos es un hallazgo normal muy frecuente. Por otra parte, si es muy extensa en el individuo que consume pocas frutas y verduras y que fuma con regularidad (mayores necesidades de ácido ascórbico), es posible que haya deficiencia de vitamina C. En forma semejante, el cabello que se desprende muy fácil puede ser consecuencia de quimioterapia, pero sugiere desnutrición aguda/kwashiorkor en un individuo hospitalizado con deficiente cicatrización de incisiones quirúrgicas y con hipoalbuminemia.

Mediciones antropométricas Los procedimientos antropométricos aportan información sobre la masa muscular y las reservas grasas del organismo. Las mediciones más prácticas y frecuentes son peso y talla, espesor del pliegue cutáneo sobre el tríceps (TSF, *triceps skinfold*), y la circunferencia de la parte media del brazo (MAMC, *midarm muscle circumference*). El peso es uno de los parámetros nutricionales más útiles por vigilar en individuos con alguna enfermedad aguda o crónica. La pérdida de peso no intencional durante enfermedades suele traducir la pérdida de la masa magra (tejido muscular y de vísceras), especialmente si es rápida y no es causada por diuresis. Dicha pérdida de peso es un signo ominoso porque denota el uso de reservas vitales de proteínas corporales para combustible metabólico. El estándar de referencia del peso corporal normal, que es el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*: peso en kilogramos dividido entre la talla en metros cuadrados) se expone en el **capítulo 416**. Se considera que las cifras de BMI <18.5 constituyen peso bajo; <17, peso significativamente bajo, y <16, emaciación grave. Los valores de 18.5 a 24.9 son normales, 25 a 29.9 es sobrepeso y 30 o más, obesidad.

La medición del espesor del pliegue cutáneo es útil para calcular las reservas grasas, porque, en promedio, la mitad de la grasa corporal suele estar situada en plano subcutáneo. Esta medición también permite diferenciar entre la masa de grasa y la muscular. El tríceps constituye un sitio conveniente que por lo común es representativo de la cantidad general de grasa del cuerpo. Menos de 3 mm de espesor sugiere agotamiento prácticamente completo de las reservas grasas. La MAMC suele utilizarse para estimar la masa de músculo estriado y se calcula con la ecuación siguiente:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{circunferencia del brazo (en cm)} - [0.314 \times \text{TSF (mm)}]$$

Estudios de laboratorio Diversas pruebas de laboratorio se utilizan de modo sistemático en la medicina clínica y pueden aportar información útil sobre el estado nutricional si se utiliza un enfoque algo diferente de su

interpretación. Por ejemplo, la disminución anormal de las concentraciones de albúmina sérica, la disminución de la capacidad total de transporte de hierro y la anergia, pueden tener una explicación independiente, pero en conjunto pudieran representar kwashiorkor. En el caso de un individuo con enfermedad aguda e hipermetabolismo, con edema y cuyo cabello se desprende fácilmente y con consumo inadecuado de proteína, es muy claro el diagnóstico de kwashiorkor. En el **cuadro 97-5** se definen los estudios de laboratorio más utilizados para valorar el estado nutricional, también incluye consejos para evitar darle importancia nutricional a métodos cuyos resultados pudieran ser anormales por causas no nutricionales.

VALORACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CIRCULANTES (VISCERALES) Las proteínas séricas más utilizadas para valorar el estado nutricional comprenden albúmina, la capacidad total de transporte de hierro (o transferrina), la prealbúmina que se une a tiroxina (o transtiretina) y la proteína transportadora de retinol. Su rapidez de síntesis y semivida son diferentes (la semivida de la albúmina sérica es de aproximadamente 21 días, en tanto que las de la prealbúmina y la proteína transportadora de retinol es cercana a dos días y 12 h, respectivamente), razón por la cual dichas proteínas traducen cambios en el estado nutricional, con mayor rapidez que otras. A pesar de ello, las fluctuaciones rápidas hacen que sean menos fiables las proteínas con una semivida más breve.

Las concentraciones de proteínas circulantes están influenciadas por su rapidez de síntesis y catabolismo, el paso al “tercer espacio” (pérdida al espacio intersticial) y, en algunos casos, pérdidas externas. Es necesario un consumo adecuado de calorías y proteínas para lograr concentraciones óptimas de proteínas circulantes, pero por lo común los valores de proteínas en suero no tienen relación directa con el consumo de tales nutrientes. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones séricas de albúmina o de transferrina suele acompañar a situaciones de sobrecarga fisiológica (p. ej., infecciones o lesiones) y no obligadamente denota desnutrición o consumo deficiente. La hipoalbuminemia en el quemado, que muestra hipermetabolismo y mayores pérdidas de proteína a través de la piel, tampoco denota desnutrición. Por otra parte, el apoyo nutricional adecuado respecto a las necesidades calóricas-proteínicas de una persona es de máxima importancia para que el nivel de proteínas circulantes se normalice conforme se resuelve el estado de tensión fisiológica; de este modo, las cifras bajas por sí mismas no denotan desnutrición, aunque a menudo indican un mayor riesgo de que ocurra, por el estado hipermetabólico de tensión fisiológica. Durante el tiempo que persista tensión intensa, permanecerán bajas las concentraciones de proteínas séricas, incluso con apoyo nutricional intensivo. Sin embargo, si los valores no aumentan después de que mejore la enfermedad primaria, habrá que revalorar las necesidades de proteínas y calorías para asegurar que el consumo sea suficiente.

VALORACIÓN DEL ESTADO DE VITAMINAS Y MINERALES Es conveniente recurrir a estudios de laboratorio para confirmar la sospecha de deficiencia de micronutrientes, porque los signos físicos en este sentido suelen ser dudosos o inespecíficos. Los valores bajos de tales elementos en la sangre pueden presagiar manifestaciones clínicas más graves y también denotar interacciones de fármacos y nutrientes.

ESTIMACIÓN DE LAS CANTIDADES NECESARIAS DE ELEMENTOS ENERGÉTICOS Y PROTEÍNICOS

Los gastos energéticos basales (BEE, *basal energy expenditures*, medidos en kilocalorías al día) se calculan a partir de la talla, el peso, la edad y el género y para tal fin se usan las ecuaciones de Harris-Benedict:

$$\begin{aligned} \text{Varones: BEE} &= 66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A \\ \text{Mujeres: BEE} &= 655.10 + 9.56W + 1.85H - 4.68A \end{aligned}$$

En las ecuaciones, *W* es el peso (*weight*) en kg; *H* es la talla (*height*) en cm y *A* es la edad (*age*) en años. Una vez resueltas las ecuaciones se calcula el requerimiento energético total al multiplicar BEE por un factor que incluye la sobrecarga de las enfermedades. Al multiplicar por 1.1 a 1.4 se obtienen cifras de 10 a 40% por arriba del consumo basal, que estima el gasto de energía en 24 h en la mayoría de los pacientes. El valor más bajo (1.1) se utiliza en el caso de sujetos sin manifestaciones de tensión o sobrecarga fisiológicas; el más alto (1.4) es adecuado para individuos con tensión fisiológica intensa como septicemia o traumatismo. El resultado se utiliza como el consumo energético ideal en 24 h.

Si es importante contar con una valoración más exacta del gasto energético se puede medir por medio de calorimetría indirecta; la técnica en cuestión es útil en sujetos que se consideran hipermetabólicos por septicemia o traumatismo y cuyo peso corporal no se puede conocer de manera precisa. La calorimetría indirecta es también útil en casos en que es difícil separar al paciente de un ventilador, porque sus necesidades energéticas

CUADRO 97-4 Signos físicos de deficiencias nutricionales

Signos físicos	Posible deficiencia o tipo de desnutrición	Posible exceso
Cabello y uñas		
Cabellos ensortijados y retenidos	Vitamina C	
Desprendimiento fácil del cabello	Desnutrición aguda	
Signo de la bandera (despigmentación transversa del cabello)	Desnutrición aguda	
Escasez de cabello	Biotina, cinc, desnutrición aguda	Vitamina A
Surcos transversos en las uñas	Desnutrición aguda	
Piel		
Aspecto de celofán	Desnutrición aguda	
Grietas (dermatosis descamativa)	Desnutrición aguda	
Hiperqueratosis folicular	Vitaminas A, C	
Petequias (en particular perifoliculares)	Vitamina C	
Púrpura	Vitaminas C, K	
Pigmentación, exfoliación de zonas expuestas a rayos solares	Niacina	
Cicatrización lenta de heridas, úlceras de decúbito	Vitamina C, cinc, desnutrición aguda	
Exfoliación	Vitamina A, ácidos grasos esenciales, biotina Cinc (hiperpigmentación)	Vitamina A
Pigmentación amarilla que no afecta las escleróticas (benigna)		Caroteno
Ojos		
Nictalopía	Vitamina A	
Papiledema		Vitamina A
Zona peribucal		
Estomatitis comisural	Riboflavina, piridoxina y niacina	
Queilosis (labios ulcerados, agrietados y secos)	Riboflavina, piridoxina y niacina	
Cavidad bucal		
Atrofia de papilas linguales (lengua lisa)	Riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina B ₁₂ , hierro, desnutrición aguda	
Glositis (lengua escarlata)	Riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico y vitamina B ₁₂	
Hipogeusestesia, hiposmia	Cinc	
Hinchazón de encías, sangrantes y con retracción (en caso de haber dientes)	Vitamina C	
Huesos y articulaciones		
Rosario raquíutico de costillas, agrandamiento de epífisis, rodilla vara	Vitamina D	
Hipersensibilidad y hemorragia subperióstica en niños	Vitamina C	
Sistema nervioso		
Confabulación, desorientación	Tiamina (psicosis de Korsakoff)	
Somnolencia, letargo, vómitos		Vitamina A
Demencia	Niacina, vitamina B ₁₂ y ácido fólico	
Cefalea		Vitamina A
Oftalmoplejía	Tiamina, fósforo	
Neuropatía periférica (como debilidad, parestesias, ataxia, pie péndulo e hiporeflexia tendinosa, sentidos adecuados del tacto, vibratorio y posición)	Tiamina, piridoxina y vitamina B ₁₂	Piridoxina
Tetania	Calcio, magnesio	
Otros		
Edema	Tiamina, desnutrición aguda	
Insuficiencia cardíaca	Tiamina ("beriberi húmedo"), fósforo	
Hepatomegalia	Desnutrición aguda	Vitamina A
Hipertrofia parotídea	Desnutrición aguda (considerar también la bulimia)	
Muerte súbita de origen cardíaco; defunción	Vitamina C	

no deben ser excedidas, para así evitar la producción excesiva de CO₂. Las personas en los extremos ponderales (como las obesas), de la edad, o en ambas situaciones, también son elegibles, porque las ecuaciones de Harris-Benedict fueron elaboradas a partir de mediciones en adultos con peso cercano al normal.

La urea es un producto secundario importante del catabolismo proteínico y por ello la cantidad de nitrógeno ureico excretado todos los días se puede utilizar para calcular la rapidez del catabolismo de proteínas y para saber si el consumo de proteínas basta para cubrir y superar tal situación. La pérdida y el equilibrio total de proteínas se pueden calcular a partir del nitrógeno ureico en orina (*urinary urea nitrogen*, UUN) de esta manera:

$$\text{Índice de catabolismo proteínico (g/día)} = [\text{UUN de 24 h (en g)} + 4] \times 6.25 \text{ (g de proteína/g de nitrógeno)}$$

La cifra de 4 g añadida al UUN representa un estimado del nitrógeno no cuantificable que se pierde en la orina (en forma de creatinina y ácido úrico), sudor, cabello, piel y heces. Si es poco el consumo proteínico (menor de unos 20 g/día), la ecuación indicará las necesidades de proteínas y la intensidad del catabolismo del enfermo (cuadro 97-5). La introducción más sustancial de proteínas puede hacer que aumente el UUN porque parte de la proteína ingerida (o administrada IV) es metabolizada y transformada en UUN. Por lo comentado, en concentraciones menores de consumo proteínico la ecuación es útil para calcular las *necesidades* y en el caso de ingresos más altos de proteínas será útil para valorar el *equilibrio* de proteínas.

$$\text{Equilibrio proteínico (g/día)} = \text{ingesta de proteína} - \text{índice catabólico de proteínas}$$

CUADRO 97-5 Pruebas de laboratorio para valoración nutricional

Prueba (valores normales)	Utilización nutricional	Causas de cifras normales a pesar de desnutrición	Otras causas de la cifra anormal
Albúmina sérica (3.5-5.5 g/100 mL)	2.8-3.5 g/100 mL: reducción proteínica o inflamación sistémica <2.8 g/100 mL: posible desnutrición aguda o inflamación grave La cifra mayor traduce un equilibrio (balance) proteínico positivo	Deshidratación Goteo endovenoso de albúmina, plasma fresco congelado o sangre total	Cifras bajas <i>Comunes:</i> Infección y otras situaciones de tensión fisiológica, en particular con consumo inadecuado de proteínas Quemaduras, traumatismo Insuficiencia cardiaca congestiva Sobrecarga de líquidos Hepatopatía grave Poco comunes: síndrome nefrótico Deficiencia de cinc Estasis/proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado
Prealbúmina sérica, llamada también transtiretina (20-40 mg/100 mL; menor en niños prepúberes)	10-15 mg/100 mL: reducción proteínica leve o inflamación 5-10 mg/100 mL: reducción proteínica moderada o inflamación <5 mg/100 mL: reducción proteínica profunda o inflamación La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo	Insuficiencia renal crónica	Similar a la albúmina sérica
Capacidad total transporte de hierro sérico, 240-450 µg/100 mL	<200 µg/dL: reducción proteínica o estado inflamatorio, posible desnutrición aguda La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo Más lábil que la albúmina	Ferropenia	Cifra baja Semejante a la albúmina sérica Cifra alta Ferropenia
Tiempo de protrombina 12.0-15.5 s	Prolongación: deficiencia de vitamina K		Prolongación Administración de anticoagulantes (warfarina) Hepatopatía profunda
Creatinina sérica 0.6-1.6 mg/100 mL	<0.6 mg/100 mL: consunción muscular por déficit duradero de sustancias calóricas Refleja la masa muscular		Alta A pesar de la consunción muscular: Insuficiencia renal Deshidratación profunda
Creatinina en orina de 24 h (500-1 200 mg/día, estandarizada para talla y sexo)	Cifra menor: consunción muscular por un déficit duradero de sustancias calóricas	Orina obtenida por un lapso mayor de 24 h Disminución de la creatinina sérica	Cifra baja Recolección incompleta de orina Incremento de creatinina sérica Consunción neuromuscular
Nitrógeno ureico en orina de 24 h (UUN; <5 g/día: según el consumo de proteínas)	<i>Calcular la magnitud del catabolismo</i> (el tiempo que el ingreso de proteínas sea de 10 g o más por debajo de la pérdida calculada de dichos nutrientes o <20 g del total, pero hay un aporte mínimo de 100 g de carbohidratos) 5-10 g/día: catabolia leve o estado alimentario normal 10-15 g/día: catabolia moderada >15 g/día: catabolia profunda <i>Calcular el equilibrio de proteínas</i> Equilibrio proteínico = ingreso de proteínas – pérdida de proteínas, en tanto que el cálculo de la pérdida de proteínas (catabolia de proteínas) = [UUN de 24 h (g) + 4] × 6.25 Se necesitan ajustes en quemados y otras personas con grandes pérdidas de nitrógeno extraurinarias y en pacientes con valores fluctuantes de BUN (como el caso de la insuficiencia renal)		
Nitrógeno de urea sanguínea (8-23 mg/100 mL)	<8 mg/100 mL: posiblemente consumo inadecuado de proteínas 12-23 mg/100 mL: posiblemente consumo adecuado de proteínas >23 mg/100 mL: posiblemente consumo excesivo de proteínas Si la creatinina sérica es normal, utilizar BUN Si hay aumento de la creatinina sérica, utilizar la razón BUN/creatinina (límites normales son esencialmente iguales a los de BUN)		Cifra baja Hepatopatía profunda Estado anabólico Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética Cifras altas A pesar del consumo inadecuado de proteínas: Insuficiencia renal (utilizar la proporción BUN/creatinina) Insuficiencia cardiaca congestiva Hemorragia de tubo digestivo

Este es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en
<http://www.mhhe.com/harrison19e>

Cuando se implementa de manera correcta, el apoyo nutricional especializado (SNS, *specialized nutritional support*) tiene una función sustancial,

a veces vital, en la medicina. El SNS tiene dos propósitos principales: 1) proporcionar un sustrato nutricional apropiado para mantener o reponer el estado nutricional de pacientes incapaces de ingerir de manera voluntaria o de absorber cantidades suficientes de alimento, y 2) mantener el estado nutricional y metabólico de los pacientes bien nutridos que experimentan los efectos catabólicos sistémicos exacerbados de la inflamación, lesión o infección graves durante una enfermedad crítica persistente. Los pacientes con pérdida sustancial permanente de la longitud o función intestinal a menudo necesitan SNS de por vida. Muchos enfermos que requieren tratamiento en instituciones de cuidados crónicos reciben SNS entérica, casi siempre porque su ingestión voluntaria de alimento se considera insuficiente o porque los trastornos en la masticación y deglución generan un riesgo elevado de neumonía por aspiración.

Nota: Cuando la sigla tiene más de un significado, sus diferentes correspondencias en inglés y significados en español fueron separados con balas (•). En los casos en que la sigla fue adaptada al español (p. ej., LCR = Líquido cefalorraquídeo) la segunda columna está vacía; los vacíos en la tercera columna se deben a que el significado de la sigla en español se conserva como en inglés (p. ej., AAP = *American Academy of Pediatrics*).

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
A		
AA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aplastic anemia</i> • <i>Amyloid A</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica • Amiloide A
AAA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aromatic aminoacids</i> • <i>Abdominal aortic aneurysm</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácidos aromáticos • Aneurisma de la aorta abdominal
AAF	<i>Aggregative adherence fimbriae</i>	Fimbrias de adherencia agregativa
AAN	<i>Autoimmune autonomic neuropathy</i>	Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo
AAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Accumulation-associated protein</i> • <i>American Academy of Pediatrics</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína relacionada con la acumulación
AAS	<i>Androgenic anabolic steroids</i>	Esteroides anabólicos androgénicos
AAV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Adeno-associated viral</i> • <i>Adeno-associated virus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vectores virales adenoasociados • Virus adenoasociados
ABC	<i>Airway, breathing, circulation</i>	Vía respiratoria, ventilación y establecimiento de un sostén de volumen adecuado a la circulación
ABCD	<i>AmB colloidal dispersion</i>	Dispersión coloidal de anfotericina B
ABG	<i>Arterial blood gases</i>	Gases en sangre arterial
ABI	<i>Ankle-brachial index</i>	Índice tobillo-brazo
ABL	<i>Abelson tyrosine kinase</i>	Tirosincinasa de Abelson
ABLC	<i>AmB lipid complex</i>	Complejo lipídico de anfotericina B
ABPA	<i>Allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
ABR	<i>Auditory brainstem responses</i>	Respuestas auditivas del tronco del encéfalo
ABU	<i>Asymptomatic bacteriuria</i>	Bacteriuria asintomática
AC	<i>Adenylate cyclase</i>	Ciclase de adenilato
ACA	<i>Anterior cerebral artery</i>	Arteria cerebral anterior
ACAS	<i>Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study</i>	
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>	
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>	
ACD	<i>Allergic contact dermatitis</i>	Dermatitis por contacto alérgica
ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>	Enzima convertidora de angiotensina
ACEI	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ACGME	<i>American College of Graduate Medical Education</i>	
Ach	<i>Acetylcholine</i>	Acetilcolina
AChE	<i>Acetylcholinesterase</i>	Acetilcolinesterasa
ACHE	<i>American Council for Headache Education</i>	
AChR	<i>Acetylcholine receptor</i>	Receptores de acetilcolina
AChR AB	<i>Acetylcholine receptor antibody</i>	Anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>	
aCL	<i>Anticardiolipin</i>	Anticardiolipina
ACLA	<i>Anticardiolipin antibody</i>	Anticuerpo anticardiolipina
ACLS	<i>Advanced Cardiac Life Support</i>	Apoyo cardiaco vital avanzado
ACME	<i>Arginine catabolic mobile element</i>	Elemento móvil catabólico de arginina
aCML	<i>Atypical chronic myeloid leukemia</i>	Leucemia mieloide crónica atípica
ACMV	<i>Assist control mode ventilation</i>	Ventilación asistida de modalidad controlada
ACOVE	<i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i>	
ACP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acid phosphatase</i> • <i>American College of Physicians</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ACS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute coronary syndrome</i> • <i>American Cancer Society</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome coronario agudo
ACT	<i>Artemisinin combination treatment</i>	Tratamiento de combinación con artemisinina
ACTA	<i>Actine alpha</i>	Actina alfa (α)
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>	Hormona adrenocorticotrópica
AD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alzheimer disease</i> • <i>Atopic dermatitis</i> • <i>Autosomal dominant</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer • Dermatitis atópica • Autosómico dominante
ADA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Adenosine deaminase</i> • <i>American Diabetes Association</i> 	Adenosina desaminasa
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i>	Coefficiente de difusión aparente
ADCC	<i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
ADD	<i>Attention deficit disorder</i>	Trastorno de déficit de atención
ADE	<i>Adverse drug events</i>	Episodios farmacológicos adversos
ADEM	<i>Acute disseminated encephalomyelitis</i>	Encefalomiélitis diseminada aguda
ADH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Antidiuretic hormone</i> • <i>Alcohol dehydrogenase</i> • <i>Autosomal dominant hypercholesterolemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona antidiurética o vasopresina • Deshidrogenasa alcohólica • Hipercolesterolemia autosómica dominante
ADHD	<i>Attention-deficit hyperactivity disorder</i>	Trastorno de hiperactividad con déficit de atención
ADHR	<i>Autosomal dominant hypophosphatemic rickets</i>	Raquitismo hipofosfémico autosómico dominante
ADL	<i>Activities of daily living</i>	Actividades cotidianas
ADMIMY	<i>Autosomal dominant inherited mitochondrial myopathy</i>	Miopatía mitocondrial con herencia autosómica dominante
ADNFLE	<i>Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy</i>	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
ADP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Adenosine diphosphate</i> • <i>ALA-Dehydratase porphyria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Difosfato de adenosina • Porfiria por ALA-deshidratasa
ADPasa	<i>Adenosine diphosphatase</i>	Adenosina difosfatasa
ADPEAF	<i>Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features</i>	Epilepsia parcial autosómica dominante con manifestaciones auditivas
adPEO	<i>Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia</i>	Oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante
ADPKD	<i>Autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Enfermedad renal poliquística autosómica dominante
ADT	<i>Androgen deprivation therapy</i>	Tratamiento de privación de andrógenos
AECA	<i>Anti-endothelial cell antibodies</i>	Anticuerpos contra células endoteliales
AED	<i>Automatic external defibrillators</i>	Desfibriladores externos automáticos
AER	<i>Albumin excretion rate</i>	Índice de excreción de albúmina
AF	<i>Atrial fibrillation</i>	Fibrilación auricular
AFB	<i>Acid-fast bacilli</i>	Bacilos acidorresistentes
AFCAPS/ TexCAPS	<i>Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study</i>	
AFLP	<i>Acute fatty liver pregnancy</i>	Hígado graso agudo del embarazo
AFO	<i>Ankle-foot orthoses</i>	Ortesis tobillo-pie
AFP	<i>Alpha-fetoprotein</i>	Fetoproteína alfa
AG	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Angular gyrus</i> • <i>Anion gap</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Circunvolución angular • Desequilibrio aniónico
AGE	<i>Advanced glycosylation end products</i>	Productos terminales avanzados de la glucosilación
AGEP	<i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i>	Pustulosis exantematosa generalizada aguda
AGHD	<i>Adult GH deficiency</i>	Deficiencia de GH en el adulto
AGMA	<i>Anion-gap metabolic acidosis</i>	Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico
agr	<i>Accessory gene regulator</i>	Regulador génico accesorio
AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>	Péptido relacionado con Agouti
AH	<i>Adipsic hypernatremia</i>	Hipernatremia adípsica
AHA	<i>American Heart Association</i>	
AHCPR	<i>Agency for Health Care Policy and Research</i>	
AHF	<i>Antihemophilic factor</i>	Factor antihemofílico
AHO	<i>Albright's hereditary osteodystrophy</i>	Osteodistrofia hereditaria de Albright
AHR	<i>Airway hyperresponsiveness</i>	Hipersensibilidad de las vías respiratorias
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
AHSP	<i>α-Hemoglobin stabilizing protein</i>	Proteína estabilizadora de la hemoglobina alfa
AI	<i>Adequate intake</i>	Consumo adecuado
AICAR	<i>Aminoimidazole carboxamide ribotide</i>	Ribótido de carboxamida de aminoimidazol
AICD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Activation-induced cytidine deaminase</i> • <i>Automatic implantable cardioverter-defibrillators</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Citidina desaminasa inducida por activación • Cardioversores-desfibriladores implantables automáticos
AIDP	<i>Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
AIF	<i>Apoptosis-inducing factor</i>	Factor inductor de apoptosis
AIH	<i>Autoimmune hepatitis</i>	Hepatitis autoinmunitaria
AIHA	<i>Autoimmune hemolytic anemia</i>	Anemia hemolítica autoinmunitaria
AIN	<i>Acute interstitial nephritis</i>	Nefritis intersticial aguda
AION	<i>Anterior ischemic optic neuropathy</i>	Neuropatía óptica isquémica anterior
AIP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute intermittent porphyria</i> • <i>Acute interstitial pneumonia</i> • <i>Autoimmune pancreatitis</i> • <i>Aryl hydrocarbon receptor interacting protein</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Porfiria intermitente aguda • Neumonía intersticial aguda • Pancreatitis autoinmunitaria • Proteína de interacción con el receptor de carbohidratos arilo
AIRE	<i>Autoimmune regulator</i>	Regulador autoinmunitario
AIS	<i>Androgen insensitivity syndrome</i>	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
AIT	<i>Amiodarone-induced thyrotoxicosis</i>	Tirotoxicosis inducida por amiodarona
AIVR	<i>Accelerated idioventricular rhythm</i>	Ritmo idioventricular acelerado
AJCC	<i>American Joint Commission on Cancer</i>	
AKA	<i>Alcoholic ketoacidosis</i>	Cetoacidosis alcohólica
AKI	<i>Acute kidney injury</i>	Lesión renal aguda
AL	<i>Amyloid L</i>	Amiloide L
ALA	<i>Aminolevulinic acid</i>	Ácido 5'-aminolevulínico
ALB	<i>Albumine</i>	Albumina
ALBP	<i>Acute low back pain</i>	Lumbalgia aguda
ALDH	<i>Aldehyde dehydrogenase</i>	Aldehído deshidrogenasa
ALG	<i>Antilymphocyte globulin</i>	Globulina antilinfocito
ALI	<i>Acute lung injury</i>	Lesión aguda del pulmón
ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>	Cinasa del linfoma anaplásico
Alk1	<i>Activin-receptor like kinase 1</i>	Cinasa 1 semejante al receptor de activina
ALL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute lymphoblastic leukemia</i> • <i>Acute lymphocytic leukemia</i> • <i>Acute lymphoid leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoblástica aguda • Leucemia linfocítica aguda • Leucemia linfoide aguda
ALO	<i>Actinomices-like organisms</i>	Microorganismos de tipo <i>Actinomyces</i>
ALP	<i>Alkaline phosphatase</i>	Fosfatasa alcalina
ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
ALS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acid-labile subunit</i> • <i>Agglutinin-like sequence</i> • <i>Amyotrophic lateral sclerosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Subunidad lábil a ácido • Secuencia similar a la aglutinina • Esclerosis lateral amiotrófica
ALT	<i>Alanine aminotransaminase</i>	Alanina aminotransaminasa
AMA	<i>Antimitochondrial antibody</i>	Anticuerpo antimitocondrial
AMAN	<i>Acute motor axonal neuropathy</i>	Neuropatía axonal motora aguda
AmB	<i>Amphotericin B</i>	Anfotericina B
AMDA	<i>American Medical Directors Association</i>	
AMH	<i>Anti-mullerian hormone</i>	Hormona antimülleriana
AMI	<i>Acute myocardial infarction</i>	Infarto agudo del miocardio
AML	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute myelocytic leukemia</i> • <i>Acute myelogenous leukemia</i> • <i>Acute myeloid leukemia</i> • <i>Acute myelomonocytic leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mielocítica aguda • Leucemia mielógena aguda • Leucemia mielóide aguda • Leucemia mielomonocítica aguda
5-ASA	<i>5-Aminosalicylic acid</i>	Ácido 5-aminosalicílico
AMP	<i>Adenosine monophosphate</i>	Monofosfato de adenosina
5'-AMP	<i>Adenosine 5'-monophosphate</i>	5'-Monofosfato de adenosina
AMSAN	<i>Acute motor sensory axonal neuropathy</i>	Neuropatía axonal sensitivomotora aguda
AN	<i>Anorexia nervosa</i>	Anorexia nerviosa

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ANA	<i>Antinuclear antibodies</i>	Anticuerpos antinucleares
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>	Recuento absoluto de neutrófilos
ANCA	<i>Antineutrophil cytoplasm antibody</i>	Anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos
AngII	<i>Angiotensin II</i>	Angiotensina II
ANK	<i>Ankirine</i>	Anquirina
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i>	Péptido natriurético auricular
ANT	<i>Adenine nucleotide translator</i>	Traductor del nucleótido de adenina
ANT1	<i>Adenine nucleotide translocator 1</i>	Gen traslocador 1 del nucleótido de adenina
anti-GBM	<i>Antiglomerular basement membrane (antibodies)</i>	Anticuerpos antimembrana basal del glomérulo
anti-HBc	<i>Antibody to hepatitis B core antigen</i>	Anticuerpo contra el antígeno central de hepatitis B
anti-HCV	<i>Antibody to hepatitis C</i>	Anticuerpos del virus de hepatitis C
anti-LKM	<i>Antibodies to liver-kidney microsomes</i>	Anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales
ANUG	<i>Acute necrotizing ulcerative gingivitis</i>	Gingivitis ulceronecrosante aguda
Ao	<i>Aorta</i>	Aorta
AOC	<i>Transient alteration in consciousness</i>	Alteración transitoria en el estado de alerta
AOM	<i>Acute otitis media</i>	Otitis media aguda
AOMI	<i>Arterioocclusive mesenteric ischemia</i>	Isquemia mesentérica arteriooclusiva
AOP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aortic pressure</i> • <i>Aortic pressure pulse</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión aórtica • Presión del pulso aórtico
AP	<i>Angina pectoris</i>	Angina de pecho
AP-1	<i>Activator protein 1</i>	Proteína 1 activadora
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>	
APACHE III	<i>Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation III</i>	
APAF	<i>Apoptosis-activating factor</i>	Factor de activación de la apoptosis
aPC	<i>Activated protein C</i>	Proteína C activada
APC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Activated protein C</i> • <i>Adenomatous polyposis coli</i> • <i>Antigen-presenting cells</i> • <i>Argon plasma coagulation</i> • <i>Atrial premature complexes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C activada • Poliposis adenomatosa de colon • Células presentadoras de antígeno • Coagulación de plasma con argón • Extrasístoles auriculares
APCBN	<i>Acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy</i>	Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda
APECED	<i>Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy</i>	Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica
APHA	<i>Acute post-hemorrhagic anemia</i>	Anemia poshemorrágica aguda
APIC	<i>Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.</i>	
APL	<i>Acute promyelocytic leukemia</i>	Leucemia promielocítica aguda
aPL	<i>Antibodies to phospholipids</i>	Anticuerpos contra fosfolípidos
apo	<i>Apolipoprotein</i>	Apolipoproteína
APOE	<i>Apolipoprotein E</i>	Apolipoproteína E
APP	<i>Amyloid precursor protein</i>	Proteína precursora de amiloide
AβPP	<i>Amyloid β-precursor protein</i>	Proteína precursora de amiloide beta
APRT	<i>Adenine phosphoribosyltransferase</i>	Adenina fosforribosiltransferasa
APS	<i>Antiphospholipid antibody syndrome</i>	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
APS-1	<i>Autoimmune polyendocrine syndrome-1</i>	Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1
aPTT	<i>Activated partial thromboplastin time</i>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
APUD	<i>Amine precursor uptake and decarboxylation</i>	Captación y descarboxilación de precursores de aminas
AQA	<i>Ambulatory Care Quality Alliance</i>	
AQP2	<i>Aquaporin 2</i>	Acuaporina 2
AR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aortic regurgitation</i> • <i>Androgen receptor</i> • <i>Arthritis, rash</i> • <i>Autosomal recessive</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia aórtica • Receptor de andrógenos • Artritis y exantema • Autosómico recesivo
ARB	<i>Angiotensin receptor blockers</i>	Antagonistas de los receptores de angiotensina
ARC	<i>AIDS-related complex</i>	Complejo relacionado con sida
ARCO	<i>Autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia</i>	Miocardiopatía y oftalmoplejía autosómicas recesivas

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ARDS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute respiratory distress syndrome</i> • <i>Adult respiratory distress syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda • Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto
ARF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute renal failure</i> • <i>Acute rheumatic fever</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda • Fiebre reumática aguda
ARH	<i>Autosomal recessive hypercholesterolemia</i>	Hipercolesterolemia autosómica recesiva
arPEO	<i>Autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia</i>	Oftalmoplejía externa progresiva autosómica recesiva
ARPKD	<i>Autosomal recessive polycystic kidney disease</i>	Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva
ARR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Absolute risk reduction</i> • <i>Aldosterone-renin ratio</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de riesgo absoluto • Razón aldosterona:renina
ARS	<i>Acute radiation sickness</i>	Enfermedad aguda por radiación
ART	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Antiretroviral therapy</i> • <i>Antiretroviral treatment</i> • <i>Assisted reproductive technologies</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento antirretroviral • Tratamiento antirretroviral • Técnicas de reproducción asistida
ARV	<i>Antiretroviral</i>	Antirretroviral
ARVCM/D	<i>Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia</i>	Miocardiopatías/displasias arritmógenas del ventrículo derecho
ARVD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Atherosclerotic renovascular disease</i> • <i>Arrhythmogenic right ventricular dysplasia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis renovascular • Displasia arritmógena del ventrículo derecho
ARX	<i>Aristaless related homeobox, X-linked</i>	Homeocaja relacionada sin arista, ligada a X
AS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alport syndrome</i> • <i>Atherosclerosis</i> • <i>Angelman syndrome</i> • <i>Ankylosing spondylitis</i> • <i>Aortic stenosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Alport • Aterosclerosis • Síndrome de Angelman • Espondilitis anquilosante • Estenosis aórtica
ASA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acetylsalicylic acid</i> • <i>American Society of Anesthesia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico
ASAP	<i>Acute syndrome apoptotic pan-epidermolysis</i>	Síndrome agudo de panepidermólisis apoptósica
ASAS	<i>Assessment of Spondyloarthritis International Society</i>	
ASCA	<i>Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies</i>	Anticuerpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ASCOT-LLA	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm</i>	
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>	Células escamosas atípicas de importancia indeterminada
ASCVD	<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>	Enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas
ASD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Atrial septal defect</i> • <i>Autism spectrum disorders</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación interauricular • Trastornos del espectro del autismo
ASH	<i>Asymmetric septal hypertrophy</i>	Hipertrofia asimétrica del tabique
ASHD	<i>Arteriosclerotic heart disease</i>	Cardiopatía arteriosclerótica
ASLO	<i>Antistreptolysin O</i>	Antiestreptolisina O
ASM	<i>Aggressive systemic mastocytosis</i>	Mastocitosis sistémica agresiva
ASMA	<i>Anti-smooth-muscle antibody</i>	Anticuerpos contra músculo liso
ASO	<i>Antistreptolysin O</i>	Antiestreptolisina O
ASPD	<i>Advanced sleep phase disorder</i>	Trastorno de fase avanzada del sueño
ASPS	<i>Advanced sleep phase syndrome</i>	Síndrome de fase avanzada del sueño
ASR	<i>Analyte-specific reagents</i>	Reactivos específicos para cada analito
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>	Aspartato aminotransferasa
ASWPD	<i>Advanced sleep-wake phase disorder</i>	Trastorno por avance de la fase de sueño y vigilia
AT	<i>Ataxia-telangiectasia</i>	Ataxia-telangiectasia
α1-AT	<i>α1-Antitripsine</i>	Antitripsina alfa 1
ATBC	<i>α-Tocopherol/β-carotene</i>	Tocoferol alfa/caroteno beta
ATC	<i>Anaplastic thyroid cancer</i>	Cáncer anaplásico de tiroides
ATG	<i>Antithymocyte globulin</i>	Globulina antitimocito
ATI	<i>Antibodies to infliximab</i>	Anticuerpos contra infliximab
ATL	<i>Adult T cell lymphoma</i>	Linfoma de linfocitos T del adulto
ATM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute transverse myelopathies</i> • <i>Ataxia-telangiectasia mutated</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielopatías transversas agudas • Gen mutado de la ataxia-telangiectasia
ATN	<i>Acute tubular necrosis</i>	Necrosis tubular aguda
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>	Trifosfato de adenosina
ATPasa	<i>Adenosine triphosphatase</i>	Adenosina trifosfatasa

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ATRA	<i>All-trans-retinoic acid</i>	Ácido holo- <i>trans</i> retinoico
ATRX	<i>Alpha-thalassemia, mental retardation on the X</i>	Talasemia alfa, retraso mental en el X
ATS	<i>American Thoracic Society</i>	
AUA	<i>American Urological Association</i>	
AUC	<i>Area under the curve</i>	Área bajo la curva
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>	
AV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Arteriovenous</i> • <i>Atrioventricular</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriovenosa • Auriculoventricular
AVA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anthrax vaccine adsorbed</i> • <i>Aortic valve area</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Vacuna adsorbida de <i>B. anthracis</i> Área valvular aórtica
AVD	<i>Atherosclerotic vascular disease</i>	Vasculopatía aterosclerótica
AVED	<i>Ataxia with vitamin E deficiency</i>	Ataxia con deficiencia de vitamina E
AVM	<i>Arteriovenous malformation</i>	Malformación arteriovenosa
AVN	<i>Atrioventricular node</i>	Nódulo auriculoventricular
AVNRT	<i>AV Nodal reentrant tachycardia</i>	Taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular
AVP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Arginine vasopressin</i> • <i>Aqueous vasopressin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Arginina vasopresina • Vasopresina acuosa
AVP-NPII	<i>AVP-Neurophysin II</i>	AVP-Neurofisiina II
AVRT	<i>Atrioventricular reentrant tachycardia</i>	Taquicardia auriculoventricular de reentrada
AZF	<i>Azoospermia factor</i>	Factor de azoospermia
AZT	<i>Zidovudine</i>	Zidovudina
B		
BAC	<i>Bacterial artificial chromosomes</i>	Cromosomas artificiales bacterianos
BaE	<i>Barium esophagography</i>	Esofagografía con bario
BAEP	<i>Brainstem auditory evoked potentials</i>	Potenciales evocados (provocados) auditivos del tronco del encéfalo
BAFF	<i>B Cell activating factor</i>	Factor activador de linfocito B
BAL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>British Anti-Lewisite</i> • <i>Bronchoalveolar lavage</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Antilewisita británica • Lavado broncoalveolar
BAO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Basal acid output</i> • <i>Basal gastric acid output</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción ácida basal • Secreción basal de ácido gástrico
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>	Índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>	Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath
BAT	<i>Brown adipose tissue</i>	Tejido adiposo pardo
BBB	<i>Blood-brain barrier</i>	Barrera hematoencefálica
BBS	<i>Bardet-Biedl syndrome</i>	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS	<i>Blinded bronchial sampling</i>	Obtención de muestras bronquiales a ciegas
BCAA	<i>Branch chain amino acids</i>	Aminoácidos de cadena ramificada
BCC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Basal cell carcinomas</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas de células basales • Carcinomas basocelulares
BCDSP	<i>Boston Collaborative Drug Surveillance Program</i>	
BCG	<i>Bacille Calmette-Guérin</i>	Bacilo de Calmette-Guérin
BCM	<i>Body cell mass</i>	Masa celular corporal
BCNU	<i>Carmustine</i>	Carmustina
BCOADC	<i>Branched chain-2-oxoacid dehydrogenase complex</i>	Complejo de deshidrogenasa de 2-oxoácido de cadena ramificada
BCPT	<i>Breast Cancer Prevention Trial</i>	
BCR	<i>B Cell receptors</i>	Receptores de antígeno de linfocitos B
BCR	<i>Breakpoint cluster region</i>	Zona de conglomerados del sitio de rotura
BCS	<i>Budd-Chiari syndrome</i>	Síndrome de Budd-Chiari
BCYE	<i>Buffered charcoal yeast extract</i>	Taponado con carbón y extracto de levadura
BD	<i>Bile duct</i>	Conducto biliar
BDG	<i>Bilirubin diglucuronide</i>	Diglucurónido de bilirrubina
bDNA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Branched-chain complementary DNA</i> • <i>Branched-chain DNA</i> • <i>Branched DNA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • DNA complementario de cadena ramificada • DNA de cadena ramificada • DNA ramificado

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>	Factor neurotrófico derivado del éncéfalo
BEE	<i>Basal energy expenditures</i>	Gastos energéticos basales
BEER	<i>Bone-expressed equilibrium regulator</i>	Regulador del equilibrio expresado en el hueso
BeLPT	<i>Beryllium lymphocyte proliferation test</i>	Prueba de proliferación de berilio en el linfocito
BFGF	<i>Basic fibroblast growth factor</i>	Factor de crecimiento fibroblástico básico
BFNC	<i>Benign familial neonatal convulsions</i>	Convulsiones familiares benignas del recién nacido
BFP-STS	<i>Biologic false-positive serologic test for syphilis</i>	Pruebas serológicas positivas falsas de sífilis
BFU/CFU-E	<i>Burst-forming units and erythroid colony forming units</i>	Unidades formadoras de colonias eritrocitoceladoras y unidades formadoras de colonias eritroides
BG	<i>Bronchocentric granulomatosis</i>	Granulomatosis broncocéntrica
bHLH	<i>Basic helix-loop-helix</i>	Proteínas básicas hélice-bucle-hélice
BI	<i>Bacteriologic index</i>	Índice bacteriológico
Bi-PAP	<i>Bilevel positive airway pressure</i>	Presión respiratoria positiva en dos niveles
BIA	<i>Bioelectric impedance analysis</i>	Análisis de la impedancia bioeléctrica
bid	<i>Bis in die</i>	Dos veces al día
BiP	<i>Immunoglobulin binding protein</i>	Proteína de unión a inmunoglobulina
BK	<i>Bradykinin</i>	Bradicinina
BK-A	<i>Basophil kallikrein of anaphylaxis</i>	Calicreína del basófilo de la anafilaxia
Bk2R	<i>Bradykinin 2 receptor</i>	Receptor de bradicinina 2
BL	<i>Borderline lepromatous</i>	Forma lepromatosa límite
BLOC	<i>Biogenesis of lysosome-related organelles complex</i>	Biogénesis del complejo de organelos relacionados con lisosoma
BLV	<i>Bovine leukemia virus</i>	Virus de la leucemia bovina
BM	<i>Bone marrow</i>	Médula ósea
BMD	<i>Bone mineral density</i>	Densidad mineral ósea
BME	<i>Bacteria-mediated endocytosis</i>	Endocitosis mediada por bacterias
BMF	<i>Bone marrow failure</i>	Insuficiencia de médula ósea
BMG	<i>Bilirubin monoglucuronide</i>	Monoglucurónido de bilirrubina
BMI	<i>Body mass index</i>	Índice de masa corporal
BMP	<i>Bone morphogenetic proteins</i>	Proteínas morfogenéticas óseas
BMP-2	<i>Bone morphogenetic protein 2</i>	Proteína morfogenética ósea 2
BMPR II	<i>Bone morphogenetic protein receptor type II</i>	Receptor de proteína morfogenética ósea tipo II
BMSC	<i>Bone marrow stromal cell</i>	Células de estroma de médula ósea
BMT	<i>Bone marrow transplantation</i>	Trasplante de médula ósea
BMU	<i>Basic molecular unit</i>	Unidad molecular básica
BMZ	<i>Basement membrane zone</i>	Zona de membrana basal
BN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bridging necrosis</i> • <i>Bulimia nervosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis en puentes • Bulimia nerviosa
BNP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Brain natriuretic peptide</i> • <i>B-Type natriuretic peptide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptido natriurético cerebral • Péptido natriurético de tipo B
BOAA	<i>β-N-Oxalylaminoalanine</i>	<i>β-N-oxalilaminoalanina</i>
BOOP	<i>Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia</i>	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
BOS	<i>Bronchiolitis obliterans syndrome</i>	Síndrome de bronquiolitis obliterante
bp	<i>Base pairs</i>	Pares de bases
BP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Blood pressure</i> • <i>Bullous pemphigoid</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial • Penfigoide ampolloso
BPA	<i>Bronchopulmonary aspergillosis</i>	Aspergilosis broncopulmonar
BPAG	<i>Bullous pemphigoid antigen</i>	Antígeno del penfigoide ampolloso
BPb	<i>Blood plumbum</i>	Plomo en la sangre
BPBB	<i>Beat-to-beat blood pressure</i>	Presión arterial latido a latido
BPD	<i>Biliopancreatic diversion</i>	Derivación biliopancreática
BPDDS	<i>Biliopancreatic diversion with duodenal switch</i>	Derivación biliopancreática con exclusión duodenal
BPF	<i>Brazilian purpuric fever</i>	Fiebre purpúrica brasileña
BPG	<i>Bisphosphoglycerate</i>	Bisfosfoglicerato

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
2,3-BPG	<i>2,3-Bisphosphoglycerate</i>	2,3-Bisfosfoglicerato
BPH	<i>Benign prostatic hyperplasia</i>	Hiperplasia prostática benigna
Bpi	<i>Bactericidal/permeability-increasing protein</i>	Proteína bactericida-intensificadora de la permeabilidad
BPL	<i>Benzylpenicilloyl polylysine</i>	Bencilpeniciloil-polilisina
BPPV	<i>Benign paroxysmal positional vertigo</i>	Vértigo postural paroxístico benigno
BRC	<i>Benign recurrent cholestasis</i>	Colestasis recurrente benigna
BRCA1	<i>Breast cancer 1</i>	Cáncer de mama 1
BRIC	<i>Benign recurrent intrahepatic cholestasis</i>	Colestasis intrahepática recurrente benigna
BSA	<i>Body surface area</i>	Área de superficie corporal
BSE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bovine spongiform encephalopathy</i> • <i>Breast self-examination</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía espongiiforme bovina • Autoexploración de las mamas
BSEP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bile salt excretory protein</i> • <i>Bile salt export pump</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína excretora de sales biliares • Bomba de exportación de sales biliares
BSK	<i>Barbour-Stoenner-Kelly</i>	Medio de Barbour-Stoenner-Kelly
BSS	<i>Bismuth subsalicylate</i>	Subsalicilato de bismuto
BT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bilirubin transporter</i> • <i>Borderline tuberculoid</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Transportador de bilirrubina • Forma tuberculoides limítrofe
Btk	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>	Tirosincinasa de Bruton
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>	Nitrógeno ureico sanguíneo
BW	<i>Body weight</i>	Peso corporal
BWS	<i>Beckwith-Wiedemann syndrome</i>	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
C		
CA	<i>Carbonic anhydrase</i>	Anhidrasa carbónica
CA-ABU	<i>Catheter associated asymptomatic bacteriuria</i>	Bacteriuria asintomática por presencia de sonda
CAB	<i>Combined androgen blockade</i>	Bloqueo andrógeno combinado
CABG	<i>Coronary artery bypass grafting</i>	Cirugía de derivación arterial coronaria con injerto
CAC	<i>Colitis-associated colon cancer</i>	Cáncer asociado a colitis
CAD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cold agglutinin disease</i> • <i>Coronary artery disease</i> • <i>Coronary atherosclerotic disease</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Crioaglutininemia • Coronariopatía • Coronariopatía aterosclerótica
CADASIL	<i>Cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
cag-PAI	<i>cag Pathogenicity island</i>	Isla de patogenicidad cag
CAH	<i>Congenital adrenal hyperplasia</i>	Hiperplasia suprarrenal congénita
CALGB	<i>The Cancer and Leukemia Group B</i>	
CALM	<i>Cafe au lait macules</i>	Manchas café con leche
CAM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Complementary and alternative medicine</i> • <i>Confusion assessment method</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicina alternativa y complementaria • Método de valoración de confusión
CAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>	Monofosfato de adenosina cíclico
CA-MRSA	<i>Community acquired MRSA</i>	<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina de origen extrahospitalario
c-ANCA	<i>Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody</i>	Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplásmico
CaOx	<i>Calcium oxalate</i>	Oxalato de calcio
CAP	<i>College of American Pathologists</i>	
CAP	<i>Community-acquired pneumonia</i>	Neumonía extrahospitalaria
CAPD	<i>Continuous ambulatory peritoneal dialysis</i>	Diálisis peritoneal ambulatoria continua
CAPS	<i>Catastrophic APS</i>	APS letal
CAPS	<i>Cryopyrin-associated periodic syndromes</i>	Síndromes periódicos relacionados con criopirina
CAR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cancer-associated retinopathy</i> • <i>Constitutive androstane receptor</i> • <i>Coxsackie-adenovirus receptor</i> • <i>Chimeric antigen receptor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía relacionada con cáncer • Receptor de androstano constitutivo • Receptor de virus coxsackie y adenovirus • Receptor antigénico quimérico
CARDS	<i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i>	
CARE	<i>Cholesterol and Recurrent Events</i>	
CARET	<i>Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial</i>	
CART	<i>Cocaine and amphetamine-related transcript</i>	Transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CASG	<i>Collaborative Antiviral Study Group</i>	
CASPAR	<i>Classification of psoriatic arthritis</i>	Criterios de clasificación de la artritis psoriásica
CaSR	<i>Calcium sensor receptor</i>	Receptor sensible al calcio
CAST	<i>Chinese Acute Stroke Trial</i>	
CAUTI	<i>Catheter associated urinary tract infection</i>	Infecciones de vías urinarias por la presencia de una sonda
CAVH	<i>Continuous arteriovenous hemofiltration</i>	Hemofiltración arteriovenosa continua
CAVHD	<i>Continuous arteriovenous hemodialysis</i>	Hemodiálisis arteriovenosa continua
CAVHDF	<i>Continuous arteriovenous hemodiafiltration</i>	Hemodiafiltración arteriovenosa continua
CAVR	<i>Continuous arteriovenous rewarming</i>	Calentamiento arteriovenoso continuo
CBC	<i>Complete blood count</i>	Biometría hemática completa
CBD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic beryllium disease</i> • <i>Common bile duct</i> • <i>Corticobasal degeneration</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Beriliosis crónica • Colédoco • Degeneración corticobasal
CBE	<i>Clinical breast examination</i>	Exploración clínica de las mamas
CBF	<i>Cerebral blood flow</i>	Flujo sanguíneo cerebral
CBFA	<i>Core-binding factor alpha</i>	Factor alfa de unión al núcleo
CBFB	<i>Core-binding factor beta</i>	Factor beta de unión al núcleo
CBG	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cortisol-binding globulin</i> • <i>Corticosteroid-binding globulin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Globulina transportadora de cortisol • Globulina transportadora de corticosteroide
Cbl	<i>Cobalamin</i>	Cobalamina
CBP	<i>CREB-binding protein</i>	Proteína de unión a CREB
CBS	<i>Colloidal bismuth subcitrate</i>	Subcitrate coloidal de bismuto
CBT	<i>Cognitive behavioral therapy</i>	Terapia cognitiva conductual
CBV	<i>Cerebral blood volume</i>	Volumen sanguíneo cerebral
CCD	<i>Cortical collecting duct</i>	Conducto colector cortical
CCI	<i>Corrected count increment</i>	Incremento del recuento corregido
CCK	<i>Cholecystokinin</i>	Colecistocinina
CCK-4	<i>Cholecystokinin tetrapeptide</i>	Tetrapéptido de colecistocinina
CCK-RF	<i>CCK-Releasing factor</i>	Factor liberador de CCK
CCNU	<i>Lomustine</i>	Lomustina
CCP	<i>Cyclic citrullinated peptide</i>	Péptido citrulinado cíclico
CCPD	<i>Continuous cyclic peritoneal dialysis</i>	Diálisis peritoneal cíclica continua
CCT	<i>Cardiac computed tomography</i>	Tomografía computarizada cardíaca
CCTA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Computed tomography coronary angiography</i> • <i>Coronary computed tomographic angiography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiografía coronaria y tomografía computarizada • Angiotomografía computarizada de arterias coronarias con medio de contraste
CCU	<i>Cardiac care unit</i>	Unidad de cuidados coronarios
CD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chondrodysplasia</i> • <i>Cluster designation</i> • <i>Cluster determinant</i> • <i>Crohn's disease</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Condrodisplasia • Designación de grupo • Determinante de grupo • Enfermedad de Crohn
CDAD	<i>Clostridium difficile-associated disease</i>	Enfermedad por <i>Clostridium difficile</i>
CDAI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Crohn's Disease Activity Index</i> • <i>Clinical Disease Activity Index</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de actividad de enfermedad de Crohn • Índice de actividad de enfermedad clínica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	
CDCA	<i>Chenodeoxycholic acid</i>	Ácido quenodesoxicólico
CDDC	<i>Conduction system disease/dilated cardiomyopathy</i>	Enfermedades primarias del sistema de conducción y miocardiopatía dilatada
CDGIIc	<i>Congenital disorder of glycosylation IIc</i>	Trastorno congénito de la glucosilación IIc
CDH	<i>Chronic daily headache</i>	Cefalea diaria crónica
CDI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Central diabetes insipidus</i> • <i>Conformation-dependent immunoassay</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes insípida central • Inmunoanálisis que depende de la conformación
CDK	<i>Cyclin dependent kinases</i>	Cinasas dependientes de ciclina
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>	Inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina
cDNA	<i>Complementary DNA</i>	DNA complementario
CDPC	<i>Cytidine diphosphate choline</i>	Citidina difosfato de colina

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CDR	<i>Clinical dementia rating</i>	
CDT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Carbohydrate-deficient transferrin</i> • <i>Clock-drawing test</i> • <i>Cytolethal distending toxin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Transferrina con deficiencia de carbohidratos • Prueba de dibujo de la carátula de un reloj • Toxina distensora citoletal
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>	Antígeno carcinoembrionario
CEACAM	<i>Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule</i>	Molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario
CECT	<i>Contrast-enhanced CT</i>	Tomografía computarizada intensificada con medio de contraste
CEE	<i>Combined continuous equine estrogen</i>	Estrógeno combinado y continuo de origen equino
CEL	<i>Chronic eosinophilic leukemia</i>	Leucemia crónica eosinófila
CEL-NOS	<i>Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified</i>	Leucemia crónica eosinófila, sin más especificación
CEN	<i>Conditionally essential nutrients</i>	Nutrientes condicionalmente esenciales
CEP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Circulating endothelial cell precursors</i> • <i>Congenital erythropoietic porphyria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Precusores de células endoteliales circulantes • Porfiria congénita eritropoyética
CES	<i>Cauda equina syndrome</i>	Síndrome de cola de caballo
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>	Proteína de transporte de ésteres colesterilo
CF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Complement-fixing</i> • <i>Cystic fibrosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fijación de complemento • Fibrosis quística
CFS	<i>Chronic fatigue syndrome</i>	Síndrome de fatiga crónica
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>	Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CFU	<i>Colony-forming units</i>	Unidades formadoras de colonias
CG	<i>Cingulate cortex</i>	Corteza del cíngulo
CGAP	<i>Cancer Genome Anatomy Project</i>	
CGD	<i>Chronic granulomatous disease</i>	Enfermedad granulomatosa crónica
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i>	Hibridación genómica comparativa
cGMP	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>	Monofosfato de guanosina cíclico
CGMS	<i>Current continuous glucose monitoring systems</i>	Sistemas de medición actuales y continuos de la glucosa
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>	Péptido relacionado con el gen de calcitonina
Ch/cre	<i>Case history/cumulative radiation effect</i>	Antecedentes/efecto de radiación acumulativa
CHART	<i>Continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy</i>	Radioterapia acelerada hiperfraccionada continua
CHB	<i>Complete heart block</i>	Bloqueo cardíaco completo
Chd	<i>Common hepatic duct</i>	Conducto hepático común
CHD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Congenital heart disease</i> • <i>Coronary heart disease</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía congénita • Cardiopatía coronaria
CHF	<i>Congestive heart failure</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva
CHIPS	<i>Chemotaxis inhibitory protein of staphylococci</i>	Proteína inhibidora de la quimiotaxia de los estafilococos
CHN	<i>Congenital hypomyelinating neuropathy</i>	Neuropatía hipomielinizante congénita
CHS	<i>Chediak-Higashi syndrome</i>	Síndrome de Chédiak-Higashi
CI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cardiac index</i> • <i>Confidence interval</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice cardíaco • Intervalo de confianza
CIDP	<i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
CIED	<i>Cardiovascular implantable electronic devices</i>	Dispositivos cardiovasculares electrónicos implantables
CIN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> • <i>Chromosomal instability</i> • <i>Chronic interstitial nephritis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia intraepitelial cervicouterina • Inestabilidad cromosómica • Nefritis intersticial crónica
CIRCI	<i>Critical illness-related corticosteroid insufficiency</i>	Insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedad grave
CIS	<i>Carcinoma in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
CJD	<i>Creutzfeldt-Jakob disease</i>	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
CK	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Creatine kinase</i> • <i>Cytokeratin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatina cinasa • Citoqueratina
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>	Nefropatía crónica
Cl	<i>Clearance</i>	Depuración
CLABSI	<i>Central line-associated bloodstream infection</i>	Infección sanguínea relacionada con un catéter central
CLBP	<i>Chronic low back pain</i>	Lumbalgia crónica
Clcr	<i>Creatinine clearance rate</i>	Depuración de creatinina

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ClFA	<i>Clumping factor A</i>	Factor aglutinante A
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>	Programa Italiano de Cáncer Hepático
CLIP	<i>Corticotropin-like intermediate lobe protein</i>	Proteína del lóbulo medio similar a corticotropina
CLL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic lymphocytic leukemia</i> • <i>Chronic lymphoid leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfocítica crónica • Leucemia linfoide crónica
CLRD	<i>Chronic lower respiratory disease</i>	Enfermedad crónica de vías respiratorias inferiores
cM	<i>Centimorgan</i>	Centimorgan
CM	<i>Cutaneous mastocytosis</i>	Mastocitosis cutánea
CMAP	<i>Compound motor action potential</i>	Potencial de acción muscular compuesto
CMC	<i>Carpometacarpal</i>	Carpometacarpiana
CMD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cranial metaphyseal dysplasia</i> • <i>Congenital muscular dystrophy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia metafisaria craneal • Distrofias musculares congénitas
CMI	<i>Cell-mediated immunity</i>	Inmunidad celular
CML	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic myelocytic leukemia</i> • <i>Chronic myelogenous leukemia</i> • <i>Chronic myeloid leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mielocítica crónica • Leucemia mielógena crónica • Leucemia mioide crónica
CMML	<i>Chronic myelomonocytic leukemia</i>	Leucemia mielomonocítica crónica
CMP	<i>Cardiomyopathy</i>	Miocardiopatía
CMR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cerebral metabolic rate</i> • <i>Cardiac magnetic resonance</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo cerebral • Resonancia magnética cardíaca
CMRNG	<i>Chromosomally mediated resistance N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i> con resistencia mediada por cromosomas
CMS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i> • <i>Congenital myasthenic syndromes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes miasténicos congénitos
CMT1A	<i>Type 1A Charcot-Marie-Tooth disease</i>	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>	Citomegalovirus
c-MYC	<i>Cellular homologue of myelocytomatosis</i>	Homólogo celular del protooncogén del virus de la mielocitomatosis
CN	<i>Cranial nerves</i>	Pares craneales
CN-I	<i>Crigler-Najjar syndrome type I</i>	Síndrome de Crigler-Najjar de tipo I
CN-II	<i>Crigler-Najjar syndrome type II</i>	Síndrome de Crigler-Najjar de tipo II
CNI	<i>Calcineurin inhibitor</i>	Inhibidores de la calcineurina
CNL	<i>Chronic neutrophilic leukemia</i>	Leucemia crónica neutrófila
CNSHA	<i>Chronic nonspherocytic hemolytic anemia</i>	Anemia hemolítica no esferocítica crónica
CNT	<i>Connecting tubule</i>	Túbulo conector
CNTF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ciliary neurotrophic factor</i> • <i>Ciliary neurotrophyl factor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor neurotrófico ciliar • Factor neutrófilo ciliar
CNV	<i>Copy number variation</i>	Variación del número de copias
CO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Carbon monoxide</i> • <i>Cardiac output</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Monóxido de carbono • Gasto cardíaco
Co-A	<i>Acethyl coenzyme A</i>	Acetil coenzima A
COHb	<i>Carboxyhemoglobin</i>	Carboxihemoglobina
COMMIT	<i>Community Intervention Trial for Smoking Cessation</i>	
COMP	<i>Cartilage oligomeric matrix protein</i>	Proteína de la matriz oligomérica del cartílago
CoNS	<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	Estafilococos coagulasa-negativos
COP	<i>Cryptogenic organizing pneumonia</i>	Neumonía organizativa criptógena
COPRO	<i>Coproporphyrinogen</i>	Coproporfirinógeno
COT	<i>Chronic opioid therapy</i>	Opioides por tiempo prolongado
COX	<i>Ciclooxigenase</i>	Ciclooxigenasa
COX-1	<i>Ciclooxigenase-1</i>	Ciclooxigenasa 1
COX-2	<i>Ciclooxigenase-2</i>	Ciclooxigenasa 2
CP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Carotid pulse</i> • <i>Chronic pancreatitis</i> • <i>Cicatrizal pemphigoid</i> • <i>Creatine phosphate</i> • <i>Cutaneous photosensitivity</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulso carotídeo • Pancreatitis crónica • Penfigoide cicatricial • Fosfato de creatina • Fotosensibilidad cutánea
CPA	<i>Carboxypeptidase A</i>	Carboxipeptidasa A
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>	Presión positiva continua de las vías respiratorias

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CPB	<i>Cardiopulmonary bypass</i>	Circulación extracorporeal
CPC	<i>Capsular polysaccharide complex</i>	Complejo de polisacáridos capsulares
CPDD	<i>Calcium pyrophosphate deposition disease</i>	Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio
CPEB	<i>Cytoplasmic polyadenylation element binding</i>	Unión con el elemento de poliadenilación citoplásmico
CPEO	<i>Chronic progressive external ophthalmoplegia</i>	Oftalmoplejía externa progresiva crónica
CPG	<i>Clinical practice guidelines</i>	Guías de práctica clínica
CPHD	<i>Combined pituitary hormone deficiency</i>	Deficiencia hormonal hipofisaria combinada
CPIS	<i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>	
CPK	<i>Creatine phosphokinase</i>	Creatina fosfoquinasa
CPOE	<i>Computerized physician order entry</i>	Introducción por computadora de prescripciones médicas
CPP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Central precocious puberty</i> • <i>Cerebral perfusion pressure</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pubertad precoz central • Presión de perfusión cerebral
CPPD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Calcium pyrophosphate deposition disease</i> • <i>Calcium pyrophosphate dihydrate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio • Pirofosfato de calcio dihidratado
CPPS	<i>Chronic pelvic pain syndrome</i>	Síndrome de dolor pélvico crónico
CPR	<i>Cardiopulmonary resuscitation</i>	Reanimación cardiopulmonar
CPT	<i>Carnitine palmitoyltransferase</i>	Carnitina palmitoiltransferasa
CR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Complete remission</i> • <i>Complete response</i> • <i>Controlled release</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión completa • Respuesta completa • Liberación controlada
CR1	<i>Complement receptor 1</i>	Receptor del complemento 1
CRAg	<i>Cryptococcal antigen</i>	Antígeno criptocócico
CRC	<i>Colorrectal cancer</i>	Cáncer colorrectal
Cr _{Cl}	<i>Creatinine clearance</i>	Depuración de creatinina
CRCP	<i>Castration-resistant prostate cancer</i>	Cáncer prostático resistente a la castración
CRD	<i>Chronic renal disease</i>	Nefropatía crónica
CRE	<i>Cyclic AMP responsive element</i>	Elemento de respuesta al AMP cíclico
CREB	<i>Cyclic AMP response element binding protein</i>	Proteína de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico
CREST	<i>Calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia</i>	Calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia
CRF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic renal failure</i> • <i>Circulating recombinant forms</i> • <i>Coronary risk factors</i> • <i>Corticotropin-releasing factor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal crónica • Formas recombinantes circulantes • Factores de riesgo coronario • Factor liberador de corticotropina
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de corticotropina
CRISPR	<i>Clustered regularly interspaced short pal palindromic repeats</i>	Repeticiones palindrómicas cortas en grupos con intervalos regulares
CRP	<i>C-Reactive protein</i>	Proteína C reactiva
CRPS	<i>Complex regional pain syndrome</i>	Síndrome de dolor regional complejo
CRRT	<i>Continuous renal replacement therapies</i>	Tratamientos de sustitución continua de la función renal
Crs	<i>Respiratory system compliance</i>	Distensibilidad del aparato respiratorio
CRS	<i>Congenital rubella syndrome</i>	Síndrome de rubeola congénita
CRT	<i>Cardiac resynchronization therapy</i>	Terapia de resincronización cardiaca
CRY	<i>Cryptochromes</i>	Criptocromos
CS	<i>Cardiogenic shock</i>	Choque cardiogénico
CSA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Central sleep apnea</i> • <i>Cyclosporin A</i> • <i>Central sleep apnea</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Apnea del sueño central • Ciclosporina A • Apnea del sueño de origen central
CSD	<i>Cat-scratch disease</i>	Linforreticulosis; enfermedad por arañazo de gato
CSF	<i>Colony-stimulating factors</i>	Factores estimulantes de colonias
CSII	<i>Continuous subcutaneous insulin infusion</i>	Infusión subcutánea continua de insulina
CSPN	<i>Cryptogenic (idiopathic) sensory and sensorimotor polyneuropathy</i>	Polineuropatía sensitiva y sensitivomotora criptógena (idiopática)
C _{ss}	<i>Steady-state plasma concentrations</i>	Concentraciones plasmáticas en estado estable
CT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cholera toxin</i> • <i>Computed tomography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxina del cólera • Tomografía computarizada
CTA	<i>Computed tomography angiography</i>	Angiografía por tomografía computarizada
cTAL	<i>Cortical thick ascending limb of Henle loop</i>	Rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CTCA	<i>Computed tomographic coronary angiography</i>	Angiografía coronaria por tomografía computarizada
CTCL	<i>Cutaneous T cell lymphoma</i>	Linfoma cutáneo de linfocitos T
CTD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Connective tissue diseases</i> • <i>Carbohydrate-deficient transferrin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Colagenopatías • Transferrina con deficiencia de carbohidratos
CTE	<i>Chronic traumatic encephalopathy</i>	Encefalopatía traumática crónica
CTFPHC	<i>Canadian Task Force on Prevention Health Care</i>	
CTFV	<i>Colorado tick fever virus</i>	Virus de la fiebre por garrapatas del Colorado
CTGF	<i>Connective tissue growth factor</i>	Factor de crecimiento del tejido conjuntivo
CTL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cytolytic T lymphocytes</i> • <i>Cytotoxic T lymphocytes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T citolíticos • Linfocitos T citotóxicos
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i>	Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos humanos
CTO	<i>Chronic total occlusion</i>	Oclusión crónica total
CTP	<i>Child-Turcotte-Pugh</i>	Puntuación de Child-Turcotte-Pugh
CTS	<i>Carpal tunnel syndrome</i>	Síndrome del túnel del carpo
CTZ	<i>Chemoreceptor trigger zone</i>	Zona de desencadenamiento de quimiorreceptores
CU	<i>Clinic unit</i>	Unidad clínica
CUP	<i>Carcinoma of unknown primary</i>	Carcinoma de origen primario desconocido
CUTE	<i>Corticotropin upstream transcription element</i>	Elemento de transcripción retrógrado de corticotropina
CV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Central vein</i> • <i>Conduction velocities</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vena central • Velocidades de conducción
CVA	<i>Cerebrovascular accident</i>	Accidente vascular cerebral
CVC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Central vascular catheters</i> • <i>Central venous catheter</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Catéteres vasculares centrales • Catéter venoso central
CVD	<i>Cardiovascular diseases</i>	Enfermedades cardiovasculares
CVP	<i>Central venous pressure</i>	Presión venosa central
CVS	<i>Chorionic villus sampling</i>	Muestras de vellosidades coriónicas
CVWH	<i>Continuous venovenous hemofiltration</i>	Hemofiltración venovenosa continua
CVVHD	<i>Continuous venovenous hemodialysis</i>	Hemodiálisis venovenosa continua
CVVHDF	<i>Continuous venovenous hemodiafiltration</i>	Hemodiafiltración venovenosa continua
CWA	<i>Chemical warfare agents</i>	Sustancias químicas con fin bélico
CWD	<i>Chronic wasting disease</i>	Enfermedad por consunción crónica
CWP	<i>Coal worker's pneumoconiosis</i>	Neumoconiosis de los mineros del carbón
CXCR	<i>CXC-Type chemokine receptor</i>	Receptor de quimiocinas de tipo CXC
CXR	<i>Chest X-ray</i>	Radiografía de tórax
CYP	<i>Cytochrome P450</i>	Citocromo P450
D		
DA	<i>Dopamine agonist</i>	Agonistas de dopamina
DAD	<i>Delayed afterdepolarizations</i>	Posdespolarizaciones tardías
DAEC	<i>Diffusely adherent E. coli</i>	<i>E. coli</i> con adherencia difusa
DAG	<i>Diacylglycerol</i>	Diacilglicerol
DAH	<i>Diffuse alveolar hemorrhage</i>	Hemorragia alveolar difusa
DALM	<i>Dysplasia-associated lesion or mass</i>	Lesión o tumoración asociada a una displasia
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>	Modelos moleculares asociados a la lesión
dao	<i>Descending aorta</i>	Aorta descendente
3,4-DAP	<i>3,4-Diamine pyridine</i>	3,4-Diaminopiridina
DAS	<i>Disease Activity Score</i>	Calificación de actividad de la enfermedad
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>	
DAT	<i>Direct antiglobulin test</i>	Prueba directa de antiglobulinas
DAX	<i>Dosage sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenital, X-chromosome</i>	Inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X
DAX1	<i>Dosage-sensitivity sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome</i>	Región crítica del cromosoma X para reversión sexual sensible a dosis e hipoplasia suprarrenal congénita

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
DAZ	<i>Deleted azoospermia</i>	Eliminado en la azoospermia
DBS	<i>Deep brain stimulation</i>	Estimulación cerebral profunda
DBT	<i>Dialectical behavior therapy</i>	Terapia conductual dialéctica
DC	<i>Dendritic cell</i>	Células dendríticas
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>	
DCIS	<i>Ductal carcinoma in situ</i>	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
DCM	<i>Dilated cardiomyopathy</i>	Miocardiopatía dilatada
DCP	<i>Disease Control Priorities in Developing Countries</i>	
DCT	<i>Distal convoluted tubule</i>	Túbulo contorneado distal
DcytD	<i>Duodenal cytochrome D</i>	Citocromo D duodenal
DD	<i>Death domain</i>	Dominio muerto
DDAVP	<i>Desmopressin</i>	Desmopresina
ddC	<i>Zalcitabine</i>	Zalcitabina
ddl	<i>Didanosine</i>	Didanosina
DEC	<i>Diethylcarbamazine</i>	Dietilcarbamazina
DED	<i>Death effector domain</i>	Dominio efector de muerte
DEET	<i>Diethyl-toluamide</i>	Dietiltoluamida
DEJ	<i>Dermal-epidermal junction</i>	Unión dermoepidérmica
DEL	<i>Discoid lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso discoide
DES	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diethylstilbestrol</i> • <i>Diffuse esophageal spasm</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Dietilestilbestrol • Espasmo esofágico difuso
DES	<i>Drug-eluting stents</i>	Endoprótesis liberadoras de fármacos
DEXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>	Absorciometría radiográfica con doble energía
DF	<i>Discriminant function</i>	Función discriminante
DF-2	<i>Dysgonic fermenter 2</i>	Fermentador disgónico 2
DFA	<i>Direct fluorescent antibody</i>	Anticuerpo fluorescente directo
DFA-TP	<i>Direct fluorescent antibody T. pallidum</i>	Anticuerpos fluorescentes directos contra <i>T. pallidum</i>
DFE	<i>Dietary folate equivalents</i>	Equivalentes de ácido fólico alimentario
DFMO	<i>Difluoromethylornithine</i>	Difluorometilornitina
DFV	<i>Deep femoral vein</i>	Vena femoral profunda
DGGE	<i>Denaturing gradient gel electrophoresis</i>	Electroforesis en gradiente de gel desnaturalizado
DGI	<i>Disseminated gonococcal infection</i>	Infección gonocócica diseminada
DGKH	<i>Diacylglycerol kinase eta [Homo sapiens]</i>	Diacilglicerol cinasa η de ser humano
DH	<i>Dermatitis herpetiformis</i>	Dermatitis herpetiforme
DHA	<i>Decoheanoic acid</i>	Ácido decohexanoico
DHE	<i>Dihydroergotamine</i>	Dihidroergotamina
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i>	Deshidroepiandrosterona
DHEAS	<i>Dehydroepiandrosterone sulfate</i>	Sulfato de deshidroepiandrosterona
DHF/DSS	<i>Dengue HF/dengue shock syndrome</i>	Síndrome del choque por dengue/HF del dengue
DHFR	<i>Dihydrofolate reductase</i>	Dihidrofolato reductasa
DHH	<i>Desert hedgehog</i>	Puerco espín del desierto
DHIC	<i>Detrusor hyperactivity with impaired contractility</i>	Hiperactividad del detrusor con menor contractilidad
DHPS	<i>Dihydropteroate synthetase</i>	Dihidropteroato sintasa
DHQP	<i>Division of Healthcare Quality Promotion</i>	
DHR	<i>Dihydrorodamine</i>	Dihidrorrodamina
DHT	<i>Dihydrotestosterone</i>	Dihidrotestosterona
DHTR	<i>Delayed hemolytic transfusion reactions</i>	Reacciones transfusionales hemolíticas tardías
DI	<i>Diabetes insipidus</i>	Diabetes insípida
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>	Coagulación intravascular diseminada
DIDA	<i>Diisopropyl iminodiacetic acid</i>	Ácido diisopropil-iminodiacético
DIDMOAD	<i>Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and neural deafness</i>	Diabetes insípida o mellitus; atrofia del nervio óptico e hipoacusia neurológica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
Diff	<i>Differential</i>	Diagnóstico diferencial
DIHS	<i>Drug-induced hypersensitivity syndrome</i>	Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos
DILS	<i>Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome</i>	Síndrome de linfocitosis infiltrante difuso
DIOS	<i>Distal intestinal obstruction syndrome</i>	Síndrome de obstrucción intestinal distal
DIP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Desquamative interstitial pneumonia</i> • <i>Distal interphalangeal</i> • <i>Drug-induced parkinsonism</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía intersticial descamativa • Interfalángico/a distal • Parkinsonismo inducido por fármacos
DISH	<i>Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis</i>	Hiperostosis esquelética idiopática difusa
DIT	<i>Diiodotyrosine</i>	Diyodotirosinas
DJS	<i>Dubin-Johnson syndrome</i>	Síndrome de Dubin-Johnson
DKA	<i>Diabetic ketoacidosis</i>	Cetoacidosis diabética
DLB	<i>Dementia with Lewy bodies</i>	Demencia con cuerpos de Lewy
DL _{CO}	<i>Carbon monoxide diffusing capacity of the lung</i>	Capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón
DLE	<i>Discoid lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso discoide
DLPFC	<i>Dorsolateral prefrontal cortex</i>	Corteza prefrontal dorsolateral
DLT	<i>Dose-limiting toxicity</i>	Toxicidad limitante de la dosis
DM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diabetes mellitus</i> • <i>Dermatomyositis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diabetes mellitus</i> • <i>Dermatomiositis</i>
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
DMD	<i>Duchenne's muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular de Duchenne
DMPA	<i>Medroxyprogesterone acetate</i>	Acetato de medroxiprogesterona
DMSA	<i>Dimercaptosuccinic acid</i>	Ácido dimercaptosuccínico
DMT-1	<i>Divalent metal transporter</i>	Transportador de metales divalentes 1
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	Ácido desoxirribonucleico
DNAR	<i>Do not attempt resuscitate</i>	Orden de no reanimar
dNTP	<i>Deoxyribonucleotide</i>	Desoxirribonucleótidos
DO	<i>Detrusor overactivity</i>	Hiperactividad del detrusor
DOC	<i>Deoxycorticosterone (11-deoxycorticosterone acetate)</i>	Desoxicorticosterona; acetato de 11-desoxicorticosterona
DOPA	<i>Dihydroxyphenylalanine</i>	Dihidroxifenilalanina
dot	<i>Defective organelle trafficking</i>	Tráfico defectuoso de organelos
DOT	<i>Directly observed therapy</i>	Tratamiento bajo observación directa
DOTS	<i>Directly observed therapy using short course</i>	Terapia observada directamente con regímenes breves
DPD	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase</i>	Deshidrogenasa de dihidropirimidina
DPGN	<i>Diffuse proliferative glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis proliferativa difusa
DPP	<i>Diabetes Prevention Program</i>	
DPP-IV	<i>Dipeptidyl-peptidase IV</i>	Dipeptidilpeptidasa IV
DRE	<i>Digital rectal examination</i>	Examen rectal digital
DRESS	<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>	Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales
DRI	<i>Dietary reference intakes</i>	Consumos alimenticios de referencia
DRPLA	<i>Dentorubral pallidoluisiane atrophy</i>	Atrofia dentadorrubropalidoluisiana
DRSP	<i>Drug-resistant S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> farmacorresistente
dRTA	<i>Distal renal tubular acidosis</i>	Acidosis tubular renal distal
dRVVT	<i>Dilute Russell viper venom test</i>	Prueba con veneno diluido de serpiente de Russell
Ds	<i>Double-strand</i>	Doble cadena
DS	<i>Double-strength</i>	Doble potencia; doble dosis
Ds-DNA	<i>Double stranded-DNA</i>	DNA de doble cadena
DSD	<i>Dejerine-Sottas disease</i>	Enfermedad de Dejerine-Sottas
DSD	<i>Disorders of sex development</i>	Trastornos del desarrollo sexual
DSE	<i>Dobutamine stress echocardiography</i>	Ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina
Dsg	<i>Desmogleins</i>	Desmogleínas
DSHEA	<i>Dietary Supplements Health and Education Act</i>	
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual-IV of Mental Disorders</i>	
DSME	<i>Diabetes self-management education</i>	Autoenseñanza del tratamiento de la diabetes
DSMIV	<i>Diagnostic and Statistical Manual-IV</i>	
DSP	<i>Distal symmetric polyneuropathy</i>	Polineuropatía simétrica distal
DSPN	<i>Diabetic distal symmetric sensory and sensorimotor polyneuropathy</i>	Polineuropatía sensitiva y sensitivomotora distal simétrica diabética
DSWPD	<i>Delayed sleep-wake phase disorder</i>	Trastorno por retraso en la fase de sueño y vigilia
DT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Deceleration time</i> • <i>Diphtheria-tetanus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desaceleración • Toxoides de difteria y tétanos
d4T	<i>Estavudine</i>	Estavudina
DTaP	<i>Diphtheria & tetanus toxoids & acellular pertussis (vaccine)</i>	Toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular contra tosferina
DTH	<i>Delayed-type hypersensitivity</i>	Hipersensibilidad tardía
DTI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diffusion tract imaging</i> • <i>Direct thrombin inhibitors</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia por difusión de fascículos • Inhibidores directos de la trombina
dTMP	<i>Deoxythymidylate monophosphate</i>	Desoxitimidilato monofosfato
DTP	<i>Diphtheria, tetanus and pertussis</i>	Vacuna contra difteria, tétanos y tosferina
DTPA	<i>Diethylenetriamine pentaacetic acid</i>	Ácido dietilentriaminopentaacético
DU	<i>Duodenal ulcers</i>	Úlceras duodenales
dUMP	<i>Deoxyuridylate monophosphate</i>	Desoxiuridilato monofosfato
DUOX	<i>Dual oxidase</i>	Oxidasa dual
dUTP	<i>Deoxyuridine triphosphate</i>	Trifosfato de desoxiuridina
DV	<i>Daily value</i>	Valor diario
DVT	<i>Deep venous thrombosis</i>	Trombosis venosa profunda
D ₅ W	<i>5% Dextrose in water</i>	Dextrosa a 5% en agua
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>	Imágenes ponderadas por difusión
DXA	<i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i>	Absorciometría por rayos X de energía doble
DYT1	<i>Dystonia 1</i>	Distonía primaria
E		
EA	<i>Early antigens</i>	Antígenos tempranos
EAA	<i>Essential amino acids</i>	Aminoácidos esenciales
EACA	<i>ε-Aminocaproic acid</i>	Ácido aminocaproico épsilon
EAD	<i>Early afterdepolarizations</i>	Posdespolarizaciones precoces
EAEC	<i>Enterococcal E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteroagregativa
EAN	<i>Experimental allergic neuritis</i>	Neuritis alérgica experimental
EAP	<i>Extracellular adherence protein</i>	Proteína de adhesión extracelular
EAR	<i>Estimated average requirement</i>	Necesidades promedio calculadas
EB	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Elementary body</i> • <i>Epidermolysis bullosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo elemental • Epidermólisis ampollosa
EBA	<i>Epidermolysis bullosa acquisita</i>	Epidermólisis ampollosa adquirida
EBM	<i>Evidence-based medicine</i>	Medicina basada en evidencias
EBNA	<i>Epstein-Barr virus nuclear antigens</i>	Antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr
EBS	<i>Endoscopic biliary sphincterotomy</i>	Esfinterotomía biliar endoscópica
EBUS	<i>Endobronchial-ultrasonography</i>	Ecografía endobronquial
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>	Virus de Epstein-Barr
EBV-LPD	<i>Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease</i>	Enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr
EC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Embryonic carcinoma cells</i> • <i>Endothelial cells</i> • <i>Erythema chronic</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Células embrionarias de carcinoma • Células endoteliales • Eritema crónico
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>	
ECF	<i>Extracellular fluid</i>	Líquido extracelular
ECFa	<i>Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis</i>	Factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia
ECFV	<i>Extracellular fluid volume</i>	Volumen de líquido extracelular
ECG	<i>Electrocardiogram</i>	Electrocardiograma
ECHO	<i>Echocardiography</i>	Ecocardiografía

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ECL	<i>Enterochromaffin-like cells</i>	Células similares a las enterocromafines
ECM	<i>Extracellular matrix</i>	Matriz extracelular
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>	Oxigenación con membrana extracorporeal
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	
ECSIT	<i>Evolutionarily conserved signaling intermediate in toll pathways</i>	Vía del intermediario de señalización evolutivamente conservado en las vías tipo toll
ECST	<i>European Carotid Surgery Trial</i>	
ECT	<i>Electroconvulsive therapy</i>	Tratamiento electroconvulsivo
ED	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emergency departments</i> • <i>Erectile dysfunction</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Servicio de urgencias • Disfunción eréctil
ED&C	<i>Electrodesiccation and curettage</i>	Electrodesecación y raspado
EDM	<i>Early diastolic murmur</i>	Soplo protodiastólico
EDMD	<i>Emery-Dreifuss muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
EDRF	<i>Endothelium-derived relaxation factor</i>	Factor de relajación derivado del endotelio
EDS	<i>Ehlers-Danlos syndrome</i>	Síndrome de Ehlers-Danlos
EDSS	<i>Kurtzke Expanded Disability Status Score</i>	Puntuación Expandida de Kurtzke del Estado de Discapacidad
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>	Ácido etilendiaminotetraacético
EDV	<i>End-diastolic volume</i>	Volumen telediastólico ventricular
EED	<i>Erythema elevatum diutinum</i>	Eritema elevado diutino
EEE	<i>Eastern equine encephalitis</i>	Encefalitis equina oriental
EEG	<i>Electroencephalography</i>	Electroencefalografía
EF	<i>Ejection fraction</i>	Fracción de expulsión
EF-2	<i>Elongation factor 2</i>	Factor de elongación 2
EG	<i>Embryonic germ</i>	Embrionarios germinales
EGD	<i>Esophagogastroduodenoscopy</i>	Esofagogastroduodenoscopia
EGDT	<i>Early goal-directed therapy</i>	Tratamiento inicial orientado a objetivos
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
EHE	<i>Epithelioid hemangioendothelioma</i>	Hemangioendelioma epitelioides
EHEC	<i>Enterohemorrhagic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enterohemorrágica
EIA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enzyme immunoassays</i> • <i>Exercise-induced asthma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimoinmunoanálisis • Asma inducido por ejercicio
EIEC	<i>Enteroinvasive E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteroinvasora
EKG	<i>Electrocardiogram</i>	Electrocardiograma
ELAD	<i>Extracorporeal liver assist device</i>	Dispositivo de sostén extracorpóreo hepático
ELAM-1	<i>Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1</i>	Molécula de adhesión del leucocito al endotelio 1
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Enzimoinmunoanálisis de adsorción
ELU	<i>Enzyme-linked immunoassay units</i>	Unidades de enzimoinmunoanálisis
EM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Electron microscopy</i> • <i>Extensive metabolizers</i> • <i>Erythema multiforme</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Microscopía electrónica • Metabolizadores extensos • Eritema multiforme
ema	<i>Epithelial membrane antigen</i>	Antígeno de membrana epitelial
EMBP	<i>Estramustine-binding proteins</i>	Proteínas de unión a estramustina
EMC	<i>Essential mixed cryoglobulinemia</i>	Crioglobulinemia mixta esencial
EMD	<i>Electromechanical dissociation</i>	Disociación electromecánica
EMG	<i>Electromyography</i>	Electromiografía
EMJH	<i>Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris</i>	Medio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris
EMR	<i>Endoscopic mucosal resection</i>	Resección endoscópica de la mucosa
EMS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emergency medical service</i> • <i>Eosinophilia-myalgia syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Servicios médicos de urgencia • Síndrome de eosinofilia-mialgia
EMT	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i>	Transición epitelial-mesenquimatosa
EN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enteral nutrition</i> • <i>Erythema nodosum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición enteral • Eritema nudoso
En2	<i>Engrailed 2 transcription factor</i>	Factor de transcripción dentado 2

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ENA	<i>Epithelial neutrophil-activity</i>	Actividad de neutrófilos epiteliales
ENaC	<i>Epithelial sodium channels</i>	Conductos de sodio de epitelio
ENL	<i>Erythema nodosum leprosum</i>	Eritema nodular leproso
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>	Óxido nítrico sintasa endotelial
ENS	<i>Enteric nervous system</i>	Sistema nervioso entérico
ENT	<i>Ear, nose, and throat</i>	Oído, nariz y garganta; otorrinolaringología
EoE	<i>Eosinophilic esophagitis</i>	Esofagitis eosinofílica
EOG	<i>Electro-oculogram</i>	Electrooculograma
EOM	<i>Extraocular muscles</i>	Músculos extraoculares
EP	<i>Evoked potentials</i>	Potenciales evocados (provocados)
EPA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Eicosapentanoic acid</i> • <i>Environmental Protection Agency</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido eicosapentanoico
EPEC	<i>Enteropathogenic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteropatógena
EPI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Echo-planar MRI</i> • <i>Expanded Programme on Immunization</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • MRI eco-planar • Programa Ampliado de Vacunación
EPO	<i>Erythropoietin</i>	Eritropoyetina
EPOC		Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPP	<i>Erythropoietic protoporphyria</i>	Protoporfiria eritropoyética
EPS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Electrophysiologic study</i> • <i>Extrapyramidal symptoms</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio electrofisiológico • Síntomas extrapiramidales
EPSE	<i>Extrapyramidal side effects</i>	Efectos secundarios extrapiramidales
EPT	<i>Expedited partner therapy</i>	Tratamiento expedido a través de la pareja sexual
ER	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Endoplasmic reticulum</i> • <i>Estrogen receptor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retículo endoplásmico • Receptor de estrógenos
ERA	<i>Estrogen replacement and atherosclerosis</i>	Estudio de sustitución de estrógenos y aterosclerosis
ERAAP	<i>ER aminopeptidase associated with antigen processing</i>	ER aminopeptidasa asociada a la preparación del antígeno
ERC	<i>Endoscopic retrograde cholangiogram</i>	Colangiograma retrógrado endoscópico
ERCP	<i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i>	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ERG	<i>Electroretinogram</i>	Electrorretinograma
ERP	<i>Event-related potentials</i>	Potenciales relacionados con el episodio
ERT	<i>Enzyme replacement therapy</i>	Terapia de remplazo enzimático
ERV	<i>Early revascularization</i>	Revascularización temprana
ERV	<i>Expiratory reserve volume</i>	Volumen de reserva espiratorio
ES	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ejection sound</i> • <i>Embryonic stem</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Chasquido de expulsión • Embrioblastos
ESA	<i>Erythropoiesis-stimulating agents</i>	Estimulantes de la eritropoyesis
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamases</i>	Lactamasas beta de amplio espectro
ESD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Endoscopic submucosal dissection</i> • <i>End-systolic dimension</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Disección endoscópica de la submucosa • Dimensión telediastólica
ESPAC1	<i>European Study Group for Pancreatic Cancer 1</i>	
ESPRIT	<i>Estrogen in the prevention of reinfarction trial</i>	
ESPVR	<i>End-systolic pressure volume relation</i>	Relación telesistólica de presión-volumen
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>	Velocidad de eritrosedimentación
ESRD	<i>End-stage renal disease</i>	Nefropatía en etapa terminal
EST	<i>Expressed-sequence tags</i>	Etiquetas de secuencias expresadas
ET	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Electrophoretic types</i> • <i>Endotracheal tube</i> • <i>Essential thrombocytosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipos electroforéticos • Sonda endotraqueal • Trombocitosis esencial
ET-1	<i>Endothelin-1</i>	Endotelina-1
ETC	<i>Electron transport chain</i>	Cadena de transporte de electrones
ETEC	<i>Enterotoxigenic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enterotoxigena
ETT	<i>Exercise tolerance test</i>	Prueba de tolerancia al ejercicio
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>	
EUS	<i>Endoscopic ultrasound</i>	Ecografía endoscópica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
EVL	<i>Endoscopic variceal ligation</i>	Ligadura endoscópica de las várices
EVS	<i>Endoscopic variceal sclerotherapy</i>	Escleroterapia endoscópica de las várices
ExPEC	<i>Extraintestinal pathogenic strains of E. coli</i>	Cepas patógenas extraintestinales de <i>E. coli</i>
F		
FA	<ul style="list-style-type: none"> • Femoral artery • Fluorescent antibody 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteria femoral • Anticuerpo fluorescente
FAB	<i>French-american-british</i>	Grupo francoangloestadounidense
FAD	<i>Flavin-adenine dinucleotide</i>	Dinucleótido de flavina y adenina
FADD	<i>Fas-associated death domain</i>	Dominio de muerte relacionado con Fas
FAK	<i>Focal adhesion kinase</i>	Cinasa de adhesión focal
FALS	<i>Familial ALS</i>	ALS familiar
FAMA	<i>Fluorescent antibody to membrane antigen</i>	Anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana
FAP	<ul style="list-style-type: none"> • Familial adenomatous polyposis • Familial amyloid polyneuropathy 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis adenomatosa familiar • Polineuropatía amiloide familiar
FAS	<i>Fetal alcohol syndrome</i>	Síndrome de alcoholismo fetal
FASD	<i>Fetal alcohol spectrum disorder</i>	Trastorno del espectro alcohólico fetal
FasL	<i>Fas ligand</i>	Ligando de Fas
FCAS	<i>Familial cold autoinflammatory syndrome</i>	Síndrome autoinflamatorio familiar por frío
FCHL	<i>Familial combined hyperlipidemia</i>	Hiperlipidemia combinada familiar
FCMD	<i>Fukuyama congenital muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular congénita de Fukuyama
FcR	<i>Immunoglobulin Fc-binding receptor</i>	Receptor de unión con Fc de la inmunoglobulina
FCS	<ul style="list-style-type: none"> • Familial chylomicronemia syndrome • Fetal calf serum 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de quilomicronemia familiar • Suero de feto de ternero
FCU	<i>Familial cold urticaria</i>	Criourticaria familiar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	
FDB	<i>Familial defective apoB-100</i>	ApoB-100 defectuosa familiar
FDBL	<i>Familial dysbetalipoproteinemia</i>	Disbetalipoproteinemia familiar
FDC	<ul style="list-style-type: none"> • Fixed-drug combination • Follicular dendritic cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Combinaciones farmacológicas en dosis fijas • Células dendríticas foliculares
FDCN	<i>Follicular dendritic cells neoplasm</i>	Neoplasias de células dendríticas foliculares
FDG	<i>F-18-Fluorodeoxyglucose gammagraphy</i>	Gammagrafía con [18]F-fluorodesoxiglucosa
FDG-PET	<i>F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography</i>	Tomografía por emisión de positrones con [18]F-fluorodesoxiglucosa
FDH	<i>Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia</i>	Hipertiroxemia disalbuminémica familiar
FDP	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrin degradation products • Fibrin-fibrinogen degradation products 	<ul style="list-style-type: none"> • Productos de la degradación de fibrina • Productos de la degradación de fibrina y fibrinógeno
FdUMP	<i>Fluorodeoxyuridine</i>	Fluorodesoxiuridilato
FEF	<ul style="list-style-type: none"> • Forced expiratory flow • Frontal eye fields 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo espiratorio forzado • Campos oculares frontales
FENa	<i>Fractional excretion of sodium</i>	Fracción de excreción de sodio
F _e NO	<i>Fractional exhaled nitric oxide</i>	NO espirado fraccionario
FEV	<i>Forced expiratory capacity</i>	Capacidad espiratoria forzada
FEV1	<i>Forced expiratory volume in 1 s</i>	Volumen espiratorio forzado en 1 s
FFA	<i>Free fatty acids</i>	Ácidos grasos libres
FFI	<i>Fatal familial insomnia</i>	Insomnio familiar letal
FFM	<i>Fat-free mass</i>	Masa no grasa
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i>	Plasma fresco congelado
FG	<i>Fusiform gyrus</i>	Circunvolución fusiforme
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>	Factor de crecimiento de fibroblastos
FGF-2	<i>Fibroblast growth factor 2</i>	Factor 2 de crecimiento de fibroblastos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
FGF23	<i>Fibroblast growth factor 23</i>	Factor 23 de crecimiento de fibroblastos
FGFR1	<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>	Receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos
FGFR3	<i>Fibroblast growth factor receptor 3</i>	Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos
FH	<i>Familial hipercolesterolemia</i>	Hipercolesterolemia familiar
FHH	<i>Familial hypocalciuric hypercalcemia</i>	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
FHHNC	<i>Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis</i>	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis
FHHt	<i>Familial hyperkalemic hypertension</i>	Hipertensión hiperpotasémica familiar
FHL	<i>Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
FHM	<i>Familial hemiplegic migraine</i>	Migraña hemipléjica familiar
FHTG	<i>Familial hypertriglyceridemia</i>	Hipertrigliceridemia familiar
FIC	<i>Familial intrahepatic cholestasis</i>	Colestasis intrahepática familiar
FIELD	<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i>	
FIGO		Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FIHP	<i>Familial isolated hyperparathyroidism</i>	Hiperparatiroidismo aislado familiar no sindrómico
FIO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i>	Fracción de oxígeno inspirado
FIPH	<i>Familial isolated primary hyperparathyroidism</i>	Hiperparatiroidismo primario familiar aislado
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>	Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
fit	<i>Fecal immunochemical test</i>	Prueba inmunoquímica en heces
FKBP-12	<i>FK506 binding protein 12</i>	Proteína 12 fijadora de FK506
FKRP	<i>Fukutin-related protein</i>	Proteína relacionada con fukutina
FL-HCC	<i>Fibrolamellar HCC</i>	Carcinoma hepatocelular fibrolaminar
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>	Recuperación de inversión atenuada por líquido
Flt3	<i>FMS-Like tyrosine kinase 3</i>	Tirosincinasa similar a FMS 3
FMF	<i>Familial mediterranean fever</i>	Poliserositis familiar recurrente
FMI		Fondo Monetario Internacional
FMLA	<i>Family Medical Leave Act</i>	
FMN	<i>Flavin-monomonucleotide</i>	Mononucleótido de flavina
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i>	Imágenes por resonancia magnética funcional
FMT	<i>Fecal microbiota transplantation</i>	Trasplante de microbiota fecal
FMTC	<i>Familial medulary thyroid carcinoma</i>	Carcinoma medular de tiroides familiar
FN	<i>False-negative</i>	Falso negativo
FNA	<i>Fine-needle aspiration</i>	Aspiración con aguja fina
FNH	<i>Focal nodular hyperplasia</i>	Hiperplasia nodular focal
FNHTR	<i>Febrile nonhemolytic transfusion reaction</i>	Reacción transfusional febril no hemolítica
FOB	<i>Fiberoptic bronchoscope</i>	Fibrobroncoscopio
FOBT	<i>Fecal occult blood testing</i>	Prueba de sangre oculta en heces
FOS	<i>Framingham Off Spring Study</i>	
FP	<i>False-positive</i>	Falso positivo
FPG	<i>Fasting plasma glucose</i>	Glucosa plasmática en ayunas
FPR	<i>False-positive rate</i>	Tasa de resultados positivos falsos
FRAMES	<i>Feedback to the patient; responsibility to be taken by the patient; advice, rather than orders, on what needs to be done; menus of options that might be considered; empathy for understanding of the patient's thoughts and feelings; and self efficacy</i>	Retroalimentación al paciente; responsabilidad asumida por el paciente; consejo, más que órdenes, acerca de lo que es necesario hacer; menús de opciones que podrían valorarse; comprensión para entender los pensamientos y sentimientos del paciente, y autoeficacia
FRC	<i>Functional residual capacity</i>	Capacidad funcional residual
FRDA	<i>Friedreich ataxia</i>	Ataxia de Friedreich
FS	<ul style="list-style-type: none"> • Fogo selvagem • Functional status 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénfigo brasileño o fuego salvaje • Estado funcional
FSD	<i>Female sexual dysfunction</i>	Disfunción sexual de la mujer
FSE	<i>Feline spongiform encephalopathy</i>	Encefalopatía espongiiforme felina
FSGS	<i>Focal segmental glomerulosclerosis</i>	Glomeruloesclerosis segmentaria focal
FSH	<ul style="list-style-type: none"> • Facioscapulohumeral • Follicle-stimulating hormone 	<ul style="list-style-type: none"> • Facioescapulohumeral • Hormona foliculoestimulante

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
FSHD	<i>Facioscapulohumeral muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular facioescapulohumeral
FSH β	<i>Follicle-stimulating hormone β chain</i>	Cadena β de la hormona foliculoestimulante
FSP	<i>Familial spastic paraplegia</i>	Paraplejía espástica familiar
FTA	<i>Fluorescent treponema antibody</i>	Anticuerpos treponémicos fluorescentes
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody-absorbed</i>	Prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos
FTC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Emtricitabine</i> • <i>Follicular thyroid cancer</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabina • Cáncer folicular de tiroides
FTD	<i>Frontotemporal dementia</i>	Demencia de tipo frontotemporal
FTI	<i>Farnesyltransferase inhibitors</i>	Inhibidores de la farnesiltransferasa
FTLD	<i>Frontotemporal lobar degenerations</i>	Degeneraciones lobulares frontotemporales
5-FU	<i>Fluorouracile</i>	Fluorouracilo
FUO	<i>Fever of unknown origin</i>	Fiebre de origen desconocido
FVC	<i>Forced vital capacity</i>	Capacidad vital forzada
FXa	<i>Activated factor X</i>	Factor X activado
G		
G	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Glycogenin</i> • <i>Granulocytes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenina • Granulocitos
G-CSF	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
G6PD	<i>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>	Ácido aminobutírico gamma
GABA-B	<i>Gamma-aminobutyric acid B</i>	Ácido aminobutírico gamma B
GABAA	<i>Gamma-aminobutyric acid A</i>	Ácido aminobutírico gamma A
GAD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generalized anxiety disorder</i> • <i>Glutamic acid decarboxylase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de ansiedad generalizada • Ácido glutámico descarboxilasa
GAG	<i>Glucosaminoglycans</i>	Glucosaminoglucanos
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>	Tejido linfoide relacionado con el intestino
GAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>GTP-Activating proteins</i> • <i>GTPase activating proteins</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas activadoras de GTP • Proteínas activadoras de trifosfatasa de guanosina
GAPDH	<i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>	Deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato
GARS	<i>Glycyl tRNA synthase</i>	tRNA de glicilo sinatasa
GAS	<i>Group A Streptococcus</i>	Estreptococo del grupo A
GAVE	<i>Gastric antral vascular ectasia</i>	Ectasia vascular del antro gástrico
GB	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gallbladder</i> • <i>Gallbladder cancer</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vesícula biliar • Cáncer vesicular
GBD	<i>Global burden of disease</i>	Carga de morbilidad global
GBM	<i>Glomerular basement membrane</i>	Membrana basal glomerular
GBS	<i>Group B streptococcal</i>	Estreptococos del grupo B
GBUS	<i>Gallbladder ultrasound</i>	Ecografía de la vesícula biliar
GBV-C	<i>GB Virus C</i>	Virus C-GB
GC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Germinal center</i> • <i>Gonococci</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Centro germinativo • Gonocócica
GCS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Glasgow Coma Scale</i> • <i>Graduated compression stockings</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Escala del Coma de Glasgow • Medias de compresión graduadas
GCT	<i>Germ cell tumors</i>	Tumores de células germinales
GDAP1	<i>Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1</i>	Proteína-1 vinculada con la diferenciación inducida por gangliósido
GDF-9	<i>Growth differentiation factor 9</i>	Factor 9 de diferenciación de crecimiento
GDM	<i>Gestational diabetes mellitus</i>	<i>Diabetes mellitus</i> gestacional
GDNF	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>	Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales
GDP	<i>Guanosine diphosphate</i>	Difosfato de guanosina
GDS	<i>Geriatric depression scale</i>	Escala de depresión en ancianos
ge	<i>Genome equivalents</i>	Equivalentes del genoma
GEF	<i>Guanine exchange factors</i>	Factores de intercambio de guanina
GEFS+	<i>Generalized epilepsy with febrile seizures plus</i>	Epilepsia generalizada además de episodios febriles

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
GERD	<i>Gastroesophageal reflux disease</i>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
GET	<i>Graded exercise therapy</i>	Terapia con ejercicio graduado
GF	<i>Growth factor</i>	Factor de crecimiento
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>	Tasa de filtración glomerular
GFRa	<i>GDNF family-receptor alpha</i>	Receptor de GDNF familiar alfa
GGCX		Carboxilasa gamma
GGT	<i>Gammaglutamyl transpeptidase</i>	Glutamiltanspeptidasa gamma
GGT	<i>γ-Glutamyltransferase</i>	Glutamilttransferasa γ
GGT-I	<i>Geranylgeranyl transferase-I</i>	Transferasa de geranilgeranilo I
GGTP	<i>Gamma-glutamyl transpeptidase</i>	Glutamiltanspeptidasa gamma
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormona del crecimiento
GHB	<i>Gamma-hydroxybutyrate</i>	Hidroxibutirato gamma
GHBP	<i>GH Binding protein</i>	Proteína de unión a la GH
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de hormona del crecimiento
GHRP	<i>Growth hormone-releasing peptides</i>	Péptidos liberadores de hormona del crecimiento
GI	<i>Gastrointestinal</i>	Gastrointestinal
GIB	<i>GI Bleeding</i>	Hemorragia de tubo digestivo
GINA	<i>Genetic Information Nondiscrimination Act</i>	Ley de no discriminación por información genética
GIP	<i>Gastric inhibitory peptide</i>	Péptido inhibidor gástrico
GIST	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gastrointestinal stromal cell tumors</i> • <i>Gastrointestinal stromal tumors</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores de células del estroma gastrointestinal • Tumores del estroma del aparato digestivo
GLC	<i>Gas-liquid chromatography</i>	Cromatografía gas-líquido
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>	Péptido similar al glucagón 1
GLP-1	<i>Glucagon-related peptide-1</i>	Péptido 1 relacionado con el glucagón
GLP-2	<i>Glucagon-like peptide 2</i>	Péptido 2 relacionado con el glucagón
GLUR	<i>Glutamate receptor</i>	Receptor de glutamato
GLUT-1	<i>Glucose transporter protein 1</i>	Proteína transportadora de la glucosa 1
GLUT-2	<i>Glucose transporter 2</i>	Transportador de la glucosa 2
GlyCAM1	<i>Glycosylation-dependent cell adhesion molecule</i>	Molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
GMP	<i>Guanosine monophosphate</i>	Monofosfato de guanosina
GNB	<i>Gram-negative bacilli</i>	Bacilo gramnegativo
GNHRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone receptor</i>	Receptor para la hormona liberadora de gonadotropina
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de gonadotropina
GnRHR	<i>Gonadotropin-releasing hormone receptor</i>	Receptor de hormona liberadora de gonadotropinas
GOLD	<i>Genomes Online Database</i>	
GPCR	<i>G Protein-coupled receptor(s)</i>	Receptores acoplados a la proteína G
GPe	<i>Globus pallidus externus</i>	Segmento externo del globo pálido
GPi	<i>Globus pallidus internus</i>	Segmento interno del globo pálido
GPI	<i>Glycosylphosphatidylinositol</i>	Glucosilfosfatidilinositol
GPR54	<i>G Protein-coupled receptor 54</i>	Receptor 54 acoplado a la proteína G
GR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Glucocorticoid receptor</i> • <i>Genu recurvatum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor de glucocorticoides • Hiperextensión de la rodilla
GRA	<i>Glucocorticoid-remediable aldosteronism</i>	Hiperaldosteronismo que responde a glucocorticoides
GRE	<i>Glucocorticoid response element</i>	Elementos de respuesta de glucocorticoides
GRF	<i>Growth hormone-releasing factor</i>	Factor liberador de hormona del crecimiento
GRK	<i>G Protein coupled receptor kinases</i>	Receptores de cinasas acoplados a proteínas G
GRO	<i>Growth-related peptide</i>	Péptido relacionado con el crecimiento
GRP	<i>Gastrin-releasing peptide</i>	Péptido liberador de gastrina
GS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Germline stem cells</i> • <i>Gilbert's syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Células madre de líneas germinales • Síndrome de Gilbert
GSa	<i>Active glycogen synthase</i>	Glucógeno sintasa activa
GSb	<i>Inactive glycogen synthase</i>	Glucógeno sintasa inactiva

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
GSHPx	<i>Glutathione peroxidase</i>	Peroxidasa de glutatión
GSK3β	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Glycogen synthetase kinase 3β</i> • <i>Glycogen sintase kinase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintetasa cinasa de glucógeno 3β • Glucógeno sintasa cinasa 3β
GSS	<i>Gerstmann-Straussler-Scheincker disease</i>	Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheincker
γ-GT	<i>γ-Glutamyltransferase</i>	Glutamyltransferasa gamma
GTF	<i>General transcription factors</i>	Factores de transcripción general
GTP	<i>Guanosine triphosphate</i>	Trifosfato de guanosina
GTPasa	<i>Guanosine triphosphatase</i>	Trifosfatasa de guanosina
GU	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Genitourinary</i> • <i>Gastric ulcers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Genitourinario • Úlceras gástricas
GVHD	<i>Graft-versus-host disease</i>	Enfermedad de injerto contra hospedador
GVL	<i>Graft-versus-leukemia</i>	Injerto contra la leucemia
GVT	<i>Graft-versus-tumor</i>	Injerto contra tumor
GWAS	<i>Genomewide association study</i>	Estudio de relación con el genoma completo
GWASK	<i>Genomic-wide association studies</i>	Estudios de vinculación al nivel del genoma
H		
HA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hemolytic anemias</i> • <i>Hepatic artery hypothalamic amenorrhea</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas • Arteria hepática • Amenorrea hipotalámica
HAAF	<i>Hypoglycemia-associated autonomic failure</i>	Insuficiencia autónoma por hipoglucemia
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>	Tratamiento antirretroviral de alta actividad
HACE	<i>High-altitude cerebral edema</i>	Edema cerebral por alturas elevadas
HACEK	<i>Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens and Kingella kingae</i>	<i>Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens y Kingella kingae</i>
HAHA	<i>Bone-anchored hearing aid</i>	Prótesis auditiva anclada en hueso
HAI	<i>Histologic activity index</i>	Índice de actividad histológica
HAM	<i>HTLV-I-Associated myelopathy</i>	Mielopatía asociada a HTLV-I
HAND	<i>HIV-Associated neurocognitive disorder</i>	Trastorno neurocognitivo asociado al VIH
HAP	<i>Hospital-acquired pneumonia</i>	Neumonía hospitalaria
HAPC	<i>High-amplitude propagated contractions</i>	Contracciones propagadas de gran amplitud
HAPE	<i>High-altitude pulmonary edema</i>	Edema pulmonar de grandes altitudes
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>	Cuestionario de Valoración de Salud
hASH-1	<i>Human achaetesclute homologue-1</i>	
HAT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Histone acetyl transferase</i> • <i>Human African trypanosomiasis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Histona acetiltransferasa • Tripanosomosis africana humana
HAV	<i>Hepatitis A virus</i>	Virus de la hepatitis A
HAZMAT	<i>Hazardous materials</i>	Materiales industriales peligrosos
Hb	<i>Hemoglobin</i>	Hemoglobina
Hb-O ₂	<i>Hemoglobin-oxygen</i>	Hemoglobina-oxígeno
HBcAg	<i>Hepatitis B core antigen</i>	Antígeno central del virus de la hepatitis B
HBeAg	<i>Hepatitis B e antigen</i>	Antígeno e de la hepatitis B
HBlg	<i>Hepatitis B immune globulin</i>	Inmunoglobulina de hepatitis B
HBoV	<i>Human bocavirus</i>	Bocavirus de humanos
HBP	<i>High blood pressure</i>	Hipertensión arterial
HbS	<i>Sickle hemoglobin</i>	Hemoglobina falciforme
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i>	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>	Virus de la hepatitis B
HBxAg	<i>Hepatitis B x antigen</i>	Antígeno x de hepatitis B
HBZ	<i>HTLV-I Basic leucine zipper domain-containing protein</i>	Dominio de la cremallera de leucina básica de HTLV-I que contiene proteína
HCAP	<i>Health care-associated pneumonia</i>	Neumonía vinculada con la atención de la salud
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>	Carcinoma hepatocelular
HCFA	<i>Health Care Financing Administration</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>	Gonadotropina coriónica humana
β-hCG	<i>β-Human chorionic gonadotropin</i>	Gonadotropina coriónica humana beta
HCM	<i>Hypertrophic cardiomyopathy</i>	Miocardiopatía hipertrófica
HCP	<i>Hereditary coproporphria</i>	Coproporfiría hereditaria
HCR	<i>Heavy chain gene rearrangement</i>	Reordenamiento del gen de las cadenas pesadas
HCS	<i>Human chorionic somatotropin</i>	Somatotropina coriónica humana
Hct	<i>Hematocrit</i>	Hematocrito
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>	Virus de hepatitis C
HD	<i>Huntington disease</i>	Enfermedad de Huntington
HDAC	<i>Histone deacetylases</i>	Histona desacetilasas
HDCV	<i>Human diploid cell vaccine</i>	Vacuna contra la rabia de células diploides humanas
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>	Lipoproteína de alta densidad
HDN	<i>Hemolytic disease of the newborn</i>	Enfermedad hemolítica del recién nacido
HDT	<i>High-dose melphalan therapy</i>	Tratamiento de melfalán en dosis altas
HDV	<i>Hepatitis D virus</i>	Virus de hepatitis D
HE	<i>Hereditary elliptocytosis</i>	Eliptocitosis hereditaria
H&E	<i>Hematoxylin and eosin</i>	Hematoxilina y eosina
HEDIS	<i>Healthcare Effectiveness Data and Information Set</i>	
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>	Hemólisis, incremento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo
HEP	<i>Hepatoerythropoietic porphyria</i>	Porfiria hepatoeritropoyética
HEPA	<i>High-efficiency particulate air</i>	Aire particulado de alta eficacia
Heph	<i>Hephaestin</i>	Hefaestina
HERS	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>	Estudio Cardiológico y de Sustitución de Estrógenos/Progestágenos
HES	<i>Hypereosinophilic syndrome</i>	Síndrome hipereosinófilo
HES-1	<i>Hairy enhancer of split-1</i>	Intensificador piloso de las proteínas split-1
HESX1	<i>Homeobox gene expressed in embryonic stem cells 1</i>	Gen homeocaja expresado en células madre embrionarias 1
HEV	<i>Hepatitis E virus</i>	Virus de la hepatitis E
HF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Heart failure</i> • <i>Hemorrhagics fevers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca • Fiebres hemorrágicas
HFOV	<i>High-frequency oscillatory ventilation</i>	Ventilación oscilatoria de alta frecuencia
hFSH	<i>Human FSH</i>	FSH humana
HFV	<i>High-frequency ventilation</i>	Ventilación de alta frecuencia
HGA	<i>Human granulocytotropic anaplasmosis</i>	Anaplasmosis granulocitotrópica humana
HGC	<i>High-gene-count</i>	Recuento alto de genes
HGD	<i>High-grade dysplasia</i>	Displasia maligna
HGE	<i>Human granulocytotropic ehrlichiosis</i>	Ehrlichiosis granulocitotrópica humana
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i>	Factor de crecimiento de los hepatocitos
hGH	<i>Human growth hormone</i>	Hormona del crecimiento humana
HGP	<i>Human Genome Project</i>	Proyecto del Genoma Humano
HH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Human haplogroups</i> • <i>Hereditary hemochromatosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Haplogrupos humanos • Hemocromatosis hereditaria
HHI	<i>Hereditary hearing impairment</i>	Hipoacusia hereditaria
HHM	<i>Humoral hypercalcemia of malignancy</i>	Hipercalcemia humoral de los cánceres
HHRH	<i>Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria</i>	Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria
HHS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helsinki Heart Study</i> • <i>Hyperglycemic hyperosmolar state</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Estado hiperosmolar hiperglucémico
HHT	<i>Hereditary hemorrhagic telangiectasia</i>	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
HHV	<i>Human herpesvirus</i>	Virus del herpes humano
HI	<i>Hemagglutination inhibition</i>	Inhibición de la hemaglutinación
5-HIAA	<i>5-Hydroxy indolacetic acid</i>	Ácido 5-hidroxiindolacético
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b
h-IBM	<i>Hereditary IBM</i>	Miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión
HICPAC	<i>Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
HIDS	<i>Hyper IgD periodic fever syndrome</i>	Síndrome de fiebre periódica por hiper IgD
HIE	<i>Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection</i>	Síndrome de infección recurrente-hiperinmunoglobulina E
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>	Factor inducible por hipoxia
HIF-1α	<i>Hypoxia-inducible factor 1, α subunit</i>	Factor 1 inducible por hipoxia, subunidad alfa
hiper-KPP	<i>Hyperkalemic periodic paralysis</i>	Parálisis periódica hiperpotasémica
hipoKPP	<i>Hypokalemic periodic paralysis</i>	Parálisis periódica hipopotasémica
HIT	<i>Heparin-induced thrombocytopenia</i>	Trombocitopenia inducida por heparina
HITT	<i>HIT and thrombosis</i>	Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis
HIVAN	<i>HIV-Associated nephropathy</i>	Nefropatía asociada al VIH
HK	<i>High-molecular weight kininogen</i>	Cininógeno de alto peso molecular
HL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hearing loss</i> • <i>Hepatic lipase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia • Lipasa hepática
HLA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Histocompatibility leukocyte antigen</i> • <i>Human leukocyte antigen</i> • <i>Histocompatibility locus antigen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno leucocítico de histocompatibilidad • Antígeno leucocítico humano • <i>Locus</i> de los antígenos de histocompatibilidad
hLFA-1	<i>Human leukocyte function-associated antigen 1</i>	Antígeno asociado a la función leucocítica humana 1
HMB	<i>Hydroxymethylbilane</i>	Hidroximetilbilano
HME	<i>Human monocytotropic ehrlichiosis</i>	Ehrlichiosis monocitotrópica humana
hMG	<i>Human menopausal gonadotropin</i>	Gonadotropina menopáusica humana
HMG-CoA	<i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i>	Hidroximetilglutaril-coenzima A
HMG-CoAR	<i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase</i>	Hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa
HMGB-1	<i>High mobility group band-1</i>	Banda de grupo de gran movilidad 1
HMO	<i>Health maintenance organizations</i>	Organizaciones de conservación de la salud
HMPV	<i>Human metapneumovirus</i>	Metaneumovirus humano
HMSN	<i>Hereditary motor and sensory neuropathies</i>	Neuropatías motoras y sensitivas hereditarias
HMWK	<i>High-molecular-weight kininogen</i>	Cininógeno de alto peso molecular
HN	<i>Hilar nodes</i>	Ganglios linfáticos hiliares
HNCI	<i>HIV-Associated neurocognitive impairment</i>	Trastorno neurocognitivo asociado al VIH
HNF	<i>Hepatocyte nuclear transcription factor</i>	Factor de transcripción nuclear de hepatocitos
HNF4α	<i>Hepatic nuclear factor 4α</i>	Factor nuclear hepático 4α
HNFα	<i>Hepatocyte nuclear factor α</i>	Factor nuclear de hepatocitos alfa
HNPCC	<i>Hereditary nonpolyposis colon cancer</i>	Cáncer de colon hereditario sin poliposis
HNPP	<i>Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies</i>	Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión
hnRNP A1	<i>Heteronuclear ribonuclear protein A1</i>	Proteína A1 ribonuclear heteronuclear
HOA	<i>Hypertrophic osteoarthropathy</i>	Osteoartropatía hipertrófica
HOCM	<i>Hypertrophic obstructive cardiomyopathy</i>	Miocardiopatía obstructiva hipertrófica
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>	Evaluación de Modelo de Homeostasis
HP	<i>Hypersensitivity pneumonitis</i>	Neumonitis por hipersensibilidad
HPA	<i>Hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>	Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
HPEN	<i>Home parenteral and enteral nutrition</i>	Nutrición enteral y parenteral domiciliarias
HPF	<i>High-power field</i>	Campo microscópico de gran aumento
HPFH	<i>Hereditary persistence of fetal hemoglobin</i>	Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal
hPL	<i>Human placental lactogen</i>	Lactógeno placentario humano
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>	Cromatografía líquida de alta eficacia
HPRT	<i>Hypoxanthine phosphoribosyltransferase</i>	Fosforribosiltransferasa de hipoxantina
HPS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hemophagocytic syndrome</i> • <i>Hantavirus pulmonary syndrome</i> • <i>Heart Protection Study</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemofagocítico • Síndrome pulmonar por el virus Hanta
HPT	<i>Hypothalamic-pituitary-testicular</i>	Hipotálamo-hipófisis-testículo
HPT-JT	<i>Hyperparathyroidism jaw tumor</i>	Hiperparatiroidismo y tumor mandibular
HPV	<i>Human papillomavirus</i>	Virus del papiloma humano
HR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Heart rate</i> • <i>Hazard ratios</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardíaca • Tasas de riesgo
H2RA	<i>Histamine 2 receptor antagonists</i>	Antagonistas de los receptores de histamina tipo 2

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
HRCT	<i>High-resolution computed tomography</i>	Tomografía computarizada de alta resolución
HRDB	<i>Heart rate response to deep breathing</i>	Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda
HRS	<i>Hepatorenal syndrome</i>	Síndrome hepatorenal
HRT	<i>Hormone replacement therapy</i>	Tratamiento de sustitución hormonal
HRV	<i>Heart rate variability</i>	Variabilidad del latido cardíaco
HS	<i>Hereditary spherocytosis</i>	Esferocitosis hereditaria
hs-CRP	<i>High sensitivity measurement CRP</i>	Medición de CRP de alta sensibilidad
HSAN	<i>Hereditary sensory and autonomic neuropathies</i>	Neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo
HSC	<i>Hematopoietic stem cells</i>	Células madre hematopoyéticas
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplant</i>	Trasplante de células madre hematopoyéticas
HSD17B3	<i>Hydroxysteroid dehydrogenase 17β-3</i>	17β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3
HSD3B2	<i>Hydroxysteroid dehydrogenase 3β-2</i>	3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2
11β-HSDH	<i>11β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i>	Deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide
HSG	<i>Hysterosalpingogram</i>	Histerosalpingografía
HSH	<i>Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia</i>	Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>	Lesión intraepitelial epidermoide de alta malignidad
HSM	<ul style="list-style-type: none"> <i>Hereditary sensory neuropathies</i> <i>Holosystolic murmur</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Neuropatías sensitivas hereditarias Soplo holosistólico
HSP	<ul style="list-style-type: none"> <i>Heat shock protein</i> <i>Henoch-Schonlein purpura</i> <i>Hereditary spastic paraplegia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Proteína del choque térmico Púrpura de Henoch-Schönlein Paraplejía espástica hereditaria
HSP60	<i>Heat shock protein 60</i>	Proteína del choque térmico 60
HSR	<ul style="list-style-type: none"> <i>Homogeneous staining regions</i> <i>Hypersensitivity reaction</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Regiones de tinción homogénea Reacción de hipersensibilidad
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>	Virus del herpes simple
HT	<i>Hormone therapy</i>	Tratamiento hormonal
5HT	<i>Serotonin</i>	Serotonina
5-HT	<i>5-Hydroxytryptamine</i>	5-Hidroxitriptamina
HTA	<i>Human thymocyte antigen</i>	Antígeno timocítico humano
HTLV	<ul style="list-style-type: none"> <i>Human T cell leukemia/lymphoma virus</i> <i>Human T-cell lymphotropic virus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Virus de leucemia/linfoma de linfocitos T del ser humano Virus linfotrópico de linfocitos T humanos
HTLV-1	<ul style="list-style-type: none"> <i>Human T lymphotropic virus type 1</i> <i>Human T cell lymphotropic virus type 1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1 Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1
5HTP	<i>5-Hydroxytryptophan</i>	5-Hidroxitriptófano
HTR	<i>Hemolytic transfusion reaction</i>	Reacción transfusional hemolítica
hUAT	<i>Human uric acid transporter</i>	Transportador de ácido úrico humano
HUS	<i>Hemolytic-uremic syndrome</i>	Síndrome hemolítico-urémico
HUT	<i>Head-up tilt</i>	Prueba de la mesa oscilante
HVA	<i>Homovanillic acid</i>	Ácido homovanílico
HVPG	<i>Hepatic venous pressure gradient</i>	Gradiente de presión venosa hepática
HVR	<i>Hypervariable regions</i>	Regiones hipervariables
I		
IABP	<i>Intraaortic balloon pumping</i>	Bombeo con globo intraaórtico
IADL	<i>Instrumental activities of daily living</i>	Actividades instrumentales de la vida diaria
IADT	<i>Intermittent Androgen Deprivation Therapy</i>	Tratamiento intermitente de privación de andrógenos
IAP	<i>Inhibitor of apoptosis proteins</i>	Inhibidor de las proteínas de apoptosis
IAPP	<i>Islet amyloid polypeptide</i>	Polipéptido de amiloide insular
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>	Enfermedad intestinal inflamatoria
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>	
IBIS-I	<i>International Breast Cancer Intervention Study</i>	
IBM	<i>Inclusion body myositis</i>	Miositis con cuerpos de inclusión

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
IBMPFD	<i>Inclusion body myopathy with Paget disease and frontotemporal dementia</i>	Miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal
IBPN	<i>Immune-mediated brachial plexus neuropathy</i>	Neuropatía del plexo braquial inmunitaria
IBS	<i>Irritable bowel syndrome</i>	Síndrome de intestino irritable
IC	<i>Inspiratory capacity</i>	Capacidad inspiratoria
ICA	<i>Islet cell autoantibodies</i>	Autoanticuerpos contra las células de los islotes
ICAM	<i>Intracellular adhesion molecule</i>	Molécula de adherencia intracelular
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>	Molécula de adhesión intercelular 1
ICARE	<i>Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology</i>	
ICD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Implantable cardioverter defibrillators</i> • <i>Implantation of a cardioverter/defibrillator</i> • <i>International Classification of Diseases</i> • <i>Irritant contact dermatitis</i> • <i>Implantable cardioverter-defibrillator</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Desfibriladores cardioversores implantables • Implantación de un cardioversor/desfibrilador • Dermatitis de contacto irritante • Desfibriladores cardioversores implantables
ICF	<i>Intracellular fluid</i>	Líquido intracelular
ICG	<i>Indocyanine green</i>	Verde indocianina
ICH	<i>Intracerebral hemorrhage</i>	Hemorragia intracerebral
iCJD	<i>Iatrogenic CJD</i>	CJD iatrogénica
ICL	<i>Idiopathic CD4+ lymphocytopenia</i>	Linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+
ICM	<i>Inner cell mass</i>	Tumoración intracelular
icm	<i>Intracellular multiplication</i>	Multiplicación intracelular
ICMA	<i>Immunoradiometric assays</i>	Análisis de inmunoquimioluminiscencia
ICOPER	<i>International Cooperative Pulmonary Embolism Registry</i>	
ICOS	<i>Inducible co-stimulator</i>	Coestimulante inducible
ICP	<i>Intracranial pressure</i>	Presión intracraneal
ICS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inhaled corticosteroids</i> • <i>Immunochromatographic strip</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides inhalados • Tira inmunocromatográfica
ICSI	<i>Intracytoplasmic sperm injection</i>	Inyección intracitoplásmica de espermatozoides
ICU	<i>Intensive care unit</i>	Unidad de cuidados intensivos
ID	<i>Intradermal</i>	Intradérmico/a
IDDM	<i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>	<i>Diabetes mellitus</i> insulino dependiente
IDF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>International Diabetes Foundation</i> • <i>Impaired glucose tolerance</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a la glucosa
IDL	<i>Intermediate-density lipoproteins</i>	Lipoproteínas de densidad intermedia
IDOX	<i>Iododoxorubicin</i>	Yododoxorrubicina
IDPN	<i>Intradialytic parenteral nutrition</i>	Nutrición parenteral intradialítica
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>	
IDU	<i>Injection drug users</i>	Adictos a drogas por vía parenteral
IE2	<i>Immediate early region 2</i>	Región precoz inmediata 2
IF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inspiratory force</i> • <i>Intrinsic factor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fuerza inspiratoria • Factor intrínseco
IFA	<i>Indirect fluorescent antibody</i>	Anticuerpo fluorescente indirecto
IFAT	<i>Indirect immunofluorescent antibody test</i>	Método de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i>	Intolerancia a la glucosa en ayuno
IFN	<i>Interferon</i>	Interferón
IFN- α	<i>Interferon-α</i>	Interferón alfa
IFN- γ	<i>Interferon-γ</i>	Interferón gamma
Ig	<i>Immunoglobulin</i>	Inmunoglobulina
IGCCCG	<i>International Germ Cell Cancer Consensus Group</i>	
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>	Factor de crecimiento similar a la insulina
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>	Factor de crecimiento similar a insulina 1
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor type I</i>	Factor de crecimiento similar a insulina I
IGF-II	<i>Insulin-like growth factor II</i>	Factor de crecimiento similar a insulina tipo II
IGFBP	<i>IGF-Binding proteins</i>	Proteínas de unión a IGF

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
IGFBP-3	<i>IGF Binding protein-3</i>	Proteína 3 de unión a IGF
IGFR	<i>Insulin-like growth factor receptor</i>	Receptor del factor de crecimiento similar a insulina
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>	Inmunoglobulina G
IgH	<i>Immunoglobulin heavy chain</i>	Cadena pesada de inmunoglobulina
IGHD	<i>Idiopathic GH deficiency</i>	Deficiencia idiopática de GH
IgM-ISAGA	<i>IgM-Immunesorbent assay</i>	Análisis por inmunoabsorción de IgM
IGRA	<i>IFN-γ Release assays</i>	Análisis con liberación de IFN-γ
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i>	Intolerancia a la glucosa
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>	Inmunohistoquímica
IHD	<i>Ischemic heart disease</i>	Cardiopatía isquémica
Ihh	<i>Indian hedgehog</i>	Erizo indio
IHH	<i>Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism</i>	Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
IHH	<i>Isolated hypogonadotropic hypogonadism</i>	Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado
IHI	<i>Institute for Helthcare Improvement</i>	
IHR	<i>Intrinsic heart rate</i>	Frecuencia cardíaca intrínseca
IHS	<i>Idiopathic hypersomnolence</i>	Hipersomnia idiopática
IHSS	<i>Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis</i>	Estenosis aórtica hipertrófica idiopática
IIF	<i>Indirect immunofluorescence</i>	Inmunofluorescencia indirecta
IKK	<i>IκB-Kinase</i>	IκB-Cinasa
IL	<i>Interleucine</i>	Interleucina
IL-1Ra	<i>IL-1 Receptor antagonist</i>	Antagonista de los receptores de IL-1
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>	
ILD	<i>Interstitial lung diseases</i>	Neumopatías intersticiales
ILO	<i>International Labor Organisation</i>	
IM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Infectious mononucleosis</i> • <i>Inner membrane</i> • <i>Intramuscular</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Mononucleosis infecciosa • Membrana interna • Intramuscular
IMA	<i>Inferior mesenteric artery</i>	Arteria mesentérica inferior
IMF	<i>Idiopathic myelofibrosis</i>	Mielofibrosis idiopática
IMP	<i>Inosine monophosphate</i>	Monofosfato de inosina
IMRT	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>	Radioterapia de intensidad modulada
IMS	<i>Initial mechanical stabilization</i>	Estabilización mecánica inicial
IND	<i>Investigational new drug</i>	Producto en fase de investigación
iNKR	<i>Inhibitory NK cell receptors</i>	Inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales
INO	<i>Internuclear ophthalmoplegia</i>	Oftalmoplejía internuclear
iNOS	<i>Nitric oxid synthase</i>	Óxido nítrico sintasa
INR	<i>International normalized ratio</i>	Razón internacional normalizada
INSL3	<i>Insulin-like factor 3</i>	Factor 3 semejante a la insulina
IOM	<i>Institute of Medicine</i>	
IOSCA	<i>Infantile-onset spinocerebellar ataxia</i>	Ataxia espinocerebelosa de inicio la infancia
IP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inducible protein</i> • <i>Interphalangeal</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína inducible • Interfalángico
IP3	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inositol triphosphate</i> • <i>Inositol 1,4,5-triphosphate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Trifosfato de inositol • Inositol 1,4,5-trifosfato
IPAA	<i>Ileal pouch-anal anastomosis</i>	Anastomosis anoileal
IPAH	<i>Idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>	Hipertensión idiopática de arteria pulmonar
IPC	<i>Intermittent pneumatic compression devices</i>	Dispositivos de compresión neumática intermitente
IPF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> • <i>Insulin promoter factor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis idiopática pulmonar • Factor promotor de insulina
IPI	<i>International prognostic index</i>	Índice pronóstico internacional
IPL	<i>Inferior parietal lobule</i>	Lóbulo parietal inferior
IPSID	<i>Immunoproliferative small intestinal disease</i>	Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
IPSS	<i>Inferior petrosal sinus sampling</i>	Muestras del seno petroso inferior de ambos lados
IPV	<i>Inactivated poliovirus vaccine</i>	Vacuna de poliovirus inactivado
IQ	<i>Intelligence quotient</i>	Cociente de inteligencia
IR	<i>Immediate release</i>	Liberación inmediata
IRA	<i>Deficiency in the interleukin-1 receptor antagonist</i>	Deficiencia del antagonista del receptor para IL-1
IRAK1	<i>IL-1Rc-Associated kinases</i>	Cinasa 1 asociada a IL-1Rc
IRAK4	<i>IL-1 Receptor-associated kinase 4</i>	Cinasa 4 asociada al receptor IL-4
iRBD	<i>Idiopathic behavioral sleep disorder</i>	Trastorno del sueño conductual idiopático
IRIS	<i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i>	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
IRMA	<i>Immunoradiometric assays</i>	Análisis inmunoradiométricos
IRS	<i>Insulin receptor substrates</i>	Sustratos del receptor de insulina
IRV	<i>Inverse inspiratory-to-expiratory ratio ventilation</i>	Ventilación de proporción inspiratoria-espирatoria inversa
ISAT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>International Study of Aneurysm Treatment</i> • <i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i> 	
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>	
ISI	<i>International Sensitivity Index</i>	Índice Internacional de Sensibilidad
ISM	<i>Indolent systemic mastocytosis</i>	Mastocitosis sistémica indolente
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>	
ISS	<i>International Staging System</i>	
IST	<i>International Stroke Trial</i>	
ITAM	<i>Immunoreceptor tyrosine-based activation motif(s)</i>	Motivo de activación de inmunorreceptores (basado en tirosina)
ITD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Idiopathic torsion dystonia</i> • <i>Internal tandem duplications</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía con torsión idiopática • Duplicaciones internas en tándem
ITG	<i>Inferior temporal gyrus</i>	Circunvolución temporal inferior
ITI	<i>Immune tolerance induction</i>	Inducción de la tolerancia inmunitaria
ITN	<i>Insecticide-treated bed nets</i>	Mosquiteros tratados con insecticidas
ITP	<i>Immune thrombocytopenic purpura</i>	Púrpura trombocitopénica inmunitaria
ITP2	<i>Immune-mediated thrombocytopenia</i>	Trombocitopenia mediada por factores inmunitarios
IUCD	<i>Intrauterine contraceptive devices</i>	Dispositivos anticonceptivos intrauterinos
IUD	<i>Intrauterine device</i>	Dispositivo intrauterino
IUI	<i>Intrauterine insemination</i>	Inseminación intrauterina
IV	<i>Intravenous</i>	Vía intravenosa
IVC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inferior vena cava</i> • <i>Inspiratory vital capacity</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vena cava inferior • Capacidad vital inspiratoria
IVF	<i>In vitro fertilization</i>	Fecundación <i>in vitro</i>
IVg	<i>Intravenous immunoglobulin</i>	Inmunoglobulina intravenosa
IVgG	<i>Intravenous gamma globulin</i>	Gammaglobulina intravenosa
IVP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intravenous pyelogram</i> • <i>Intravenous pyelography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pielograma intravenoso • Pielografía intravenosa
IVR	<i>Idioventricular rhythm</i>	Ritmo idioventricular
IVU	<i>Intravenous urography</i>	Urografía intravenosa
IVUS	<i>Intravascular ultrasound</i>	Ecografía intravascular
J		
J	<i>Jules</i>	Julios
JA	<i>Juvenile arthritis</i>	Artritis juvenil
JAK	<i>Janus kinases</i>	Cinasas Janus
JCAHO	<i>Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations</i>	
JME	<i>Juvenile myoclonic epilepsy</i>	Epilepsia mioclónica juvenil
JMML	<i>Juvenile myelomonocytic leukemia</i>	Leucemia mielomonocítica juvenil
JNC	<i>Joint National Committee</i>	
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>	Cinasa de terminaciones N c-Jun
JRA	<i>Juvenile rheumatoid arthritis</i>	Artritis reumatoide juvenil

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
JVP	<ul style="list-style-type: none"> Jugular venous pressure Jugular venous pulse 	<ul style="list-style-type: none"> Presión venosa Pulso venoso yugular
K		
K	<i>Kallikrein</i>	Caliceína
KA	<i>Ketoanalogues</i>	Complemento de cetanoálogos
Kb	<i>Kilobases</i>	Kilobases
KCC	<i>Kulchitsky cell carcinoma</i>	Carcinoma de células de Kulchitsky
KCT	<i>Kaolin clotting time</i>	Tiempo de coagulación con caolín
KD	<i>Kinase domain</i>	Dominio de la cinasa
KDOQI	<i>Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative</i>	
KF	<i>Kayser-Fleischer</i>	
KIF1B	<i>Kinesin family member 1B</i>	Miembro 1B de la familia de la kinesina
KIR	<ul style="list-style-type: none"> Killer immunoglobulin-like receptor Killer cell-inhibitory cell receptor 	<ul style="list-style-type: none"> Receptor similar a inmunoglobulina citolítica Receptor inhibidor de linfocitos citolíticos
KITL	<i>KIT Ligand</i>	Ligando KIT
KOH	<i>Potassium hydroxide</i>	Hidróxido potásico
KPS	<i>Karnofsky performance status</i>	Estado funcional de Karnofsky
KS	<ul style="list-style-type: none"> Kaposi's sarcoma Klinefelter syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma de Kaposi Síndrome de Klinefelter
17-KS	<i>17-Ketosteroids</i>	17-Cetoesteroides
KSHV	<i>Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus</i>	Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi
KSS	<i>Kearns-Sayre syndrome</i>	Síndrome de Kearns-Sayre
KUB	<i>Kidney, ureter and bladder</i>	Estudios de riñón, uréter y vejiga
KXRF	<i>K-X-Ray fluorescence</i>	Instrumentos fluorescentes con rayos X-K
L		
LA	<ul style="list-style-type: none"> Latex agglutination Left atrium Lupus anticoagulant 	<ul style="list-style-type: none"> Prueba de aglutinación con látex Aurícula izquierda Anticoagulante lúpico
LAA	<i>Left atrial appendage</i>	Apéndice auricular izquierdo
LAAM	<i>Levo-acetyl-α-methadol</i>	Levoacetil metadol alfa
L-AB	<i>Liposomal amphotericin B</i>	Anfotericina B liposómica
LABA	<i>Long-acting β2 agonists</i>	Agonistas β 2 de acción prolongada
LAD	<ul style="list-style-type: none"> Left anterior descending arteria Leukocyte adhesion deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Coronaria descendente anterior izquierda Déficit de adhesión leucocítica/deficiencia de la adherencia leucocítica
LAIV	<i>Live, attenuated influenza vaccine</i>	Vacuna contra la gripe con virus vivos atenuados
LAK	<i>Lymphokine-activated killer</i>	Células citolíticas activadas por linfocinas
LAM	<ul style="list-style-type: none"> Lymphangioliomyomatosis Lipoarabinomannan 	<ul style="list-style-type: none"> Linfangioliomiomatosis Lipoarabinomannano
LAMB	<i>Lentigines, atrial myxomas, and blue nevi</i>	Lentigos, mixomas auriculares y nevos azules
LAMP2	<i>Lysosomal-associated membrane protein 2</i>	Proteína 2 de membrana, asociada a lisosomas
LANA	<i>Latency-associated nuclear antigen</i>	Antígeno nuclear asociado a la latencia
LAP	<ul style="list-style-type: none"> Left atrial pressure Leukocyte alkaline phosphatase 	<ul style="list-style-type: none"> Presión de la aurícula izquierda Fosfatasa alcalina leucocítica
LAR	<i>Long-acting release</i>	Liberación de acción prolongada
LARC	<i>Liver and activation-regulated chemokine</i>	Quimiocina hepática y regulada por activación
LASGB	<i>Laparoscopic adjustable silicone gastric banding</i>	Cerclaje gástrico de silicona ajustable con laparoscopia
LASIK	<i>Laser in situ keratomileusis</i>	Queratomileusis <i>in situ</i> asistida por láser
LAT	<ul style="list-style-type: none"> Activated T lymphocytes Left anterior tibialis Linker for activation of T cells 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos T activados Tibial anterior izquierdo Ligador para la activación de linfocitos T
LATS	<i>Long-acting thyroid stimulator</i>	Estimulador tiroideo de acción prolongada
LB	<i>Lewy bodies</i>	Cuerpos de Lewy
LBB	<i>Left bundle branch</i>	Rama izquierda del haz de His

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
LBBB	<i>Left bundle branch block</i>	Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
LBP	<i>Lipopolysaccharide binding protein</i>	Proteína de unión a lipopolisacárido
LBRF	<i>Louse-borne relapsing fever</i>	Borreliosis transmitida por piojos
LC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Langerhans cells</i> • <i>Light chain</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Células de Langerhans • Cadena ligera
LCA	<i>Leber's congenital amaurosis</i>	Amaurosis congénita de Leber
LCA	<i>Leukocyte common antigen</i>	Antígeno leucocítico común
LCAT	<i>Lecithin-cholesterol acyltransferase</i>	Lecitina-colesterol aciltransferasa
LCCN	<i>Light chain cast nephropathy</i>	Nefropatía por cilindros de cadena ligera
LCDD	<i>Light chain deposition disease</i>	Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
LCFA	<i>Long-chain fatty acids</i>	Ácidos grasos de cadena larga
LCM	<i>Lymphocytic choriomeningitis</i>	Coriomeningitis linfocítica
LCME	<i>Liaison Committee on Medical Education</i>	
LC-MS/MS	<i>Liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry</i>	Cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem
LCMV	<i>Lymphocytic choriomeningitis virus</i>	Virus de la coriomeningitis linfocítica
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ligase chain reaction</i> • <i>Locus control region</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Líquido cefalorraquídeo • Reacción en cadena de la ligasa • Región de control del <i>locus</i>
LCR-VDRL		Estudio VDRL en líquido cefalorraquídeo
LCT	<i>Long-chain triglycerides</i>	Triglicéridos de cadena larga
LCV	<i>Leukocytoclastic vasculitis</i>	Vasculitis leucocitoclástica
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>	Lactato deshidrogenasa
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	Lipoproteína de baja densidad
LDLT	<i>Live-donor liver transplants</i>	Trasplantes hepáticos de donadores vivos
LDS	<i>Loeys-Dietz syndrome</i>	Síndrome de Loeys-Dietz
LE	<i>Lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso
LEE	<i>Locus for enterocyte effacement</i>	<i>Locus</i> genómico para el borramiento de enterocitos
LEMS	<i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i>	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
LEP	<i>Leptin</i>	Leptina
LEPR	<i>Leptin receptor</i>	Receptor de leptina
LES	<i>Lower esophageal sphincter</i>	Esfínter esofágico inferior
LET	<i>Linear energy transfer</i>	Transferencia de energía lineal
LFA	<i>Leukocyte function-associated antigen</i>	Antígeno asociado a la función leucocítica
LFA-1	<i>Leukocyte function-associated antigen-1</i>	Antígeno 1 asociado a la función leucocítica
LFA-1	<i>Leukocyte function-associated molecule 1</i>	Molécula 1 de integrina asociada a la función leucocítica
LFT	<i>Liver function tests</i>	Pruebas de función hepática
LG	<i>Lingual gyrus</i>	Circunvolución lingual
LGC	<i>Low-gene-count</i>	Recuento bajo de genes
LGD	<i>Low-grade dysplasia</i>	Displasia de baja malignidad
LGIB	<i>Lower gastrointestinal hemorrhage</i>	Hemorragia de tubo digestivo bajo
LGL	<i>Large granular lymphocytes</i>	Linfocitos granulares grandes
LGMD	<i>Limb-girdle muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular de cinturas
LGV	<i>Lymphogranuloma venereum</i>	Linfogranuloma venéreo
LH	<i>Luteinizing hormone</i>	Hormona luteinizante
LHON	<i>Leber hereditary optic neuropathy</i>	Neuropatía óptica hereditaria de Leber
LHR	<i>LH receptor</i>	Receptor de LH
LHRH	<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de hormona luteinizante
LHX3	<i>LIM Homeobox gene 3</i>	Gen 3 de la homeosecuencia
LH β	<i>Luteinizing hormone β</i>	Subunidad beta de la hormona luteinizante
LIF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leukemia inhibitory factor</i> • <i>Leukocyte inhibitory factor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor inhibidor de la leucemia • Factor inhibidor de leucocitos
LIMA	<i>Left internal mammary artery</i>	Arteria mamaria interna izquierda
LIP	<i>Lymphoid interstitial pneumonitis</i>	Neumonitis intersticial linfática

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
LIPID	<i>Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease</i>	
LIR	<i>Leukocyte Ig-like receptor</i>	Receptor similar a Ig leucocítico
LKM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Liver-kidney microsomal</i> • <i>Liver-kidney microsomal antibody</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Microsoma hepatorenal • Anticuerpo contra microsomas hepáticos y renales
LL	<i>Lepra lepromatosa</i>	Lepra lepromatosa
LLO	<i>Listeriolisin O</i>	Listeriolisina O
LMN	<i>Lower motor neuron</i>	Motoneurona inferior
LMNA	<i>Laminine A</i>	Laminina A
LMP	<i>Latent membrane proteins</i>	Proteínas latentes de membrana
LMWH	<i>Low-molecular-weight heparin</i>	Heparina de bajo peso molecular
LOC	<i>Loss of consciousness</i>	Pérdida de la conciencia
Lod	<i>Logarithm of odds</i>	Logaritmo de disparidad
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i>	Pérdida de la heterocigosidad
LOPS	<i>Loss of protective sensation</i>	Pérdida de sensación de protección
LOS	<i>Lipooligosaccharide</i>	Lipooligosacáridos
LP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lichen planus</i> • <i>Lumbar puncture</i> • <i>Lung parenchyma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Liqueo plano • Punción lumbar • Parénquima pulmonar
Lp(a)	<i>Lipoprotein (a)</i>	Lipoproteína A
L-PAM	<i>L-Phenylalanine mustard</i>	Mostaza de L-fenilalanina
LPD	<i>Lymphoproliferative disease</i>	Enfermedad linfoproliferativa
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>	Lipasa de lipoproteína
lpm		Latidos por minuto
LPO	<i>Left posterior oblique</i>	Oblicua posterior izquierda
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>	Lipopolisacárido
LQA	<i>Lot Quality Assessment</i>	
LQTS	<i>Long QT syndrome</i>	Síndrome de QT largo congénito
LRP5	<i>Lipoprotein receptor-related protein 5</i>	Proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas
LRR	<i>Leucine-rich domain</i>	Dominio rico en leucina
LSB	<i>Left sternal border</i>	Borde esternal izquierdo
LSCA	<i>Left subclavian artery</i>	Arteria subclavia izquierda
LSD	<i>Lysergic acid diethylamide</i>	Dietilamida del ácido lisérgico
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i>	Lesión intraepitelial escamosa de baja malignidad
LT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Labile enterotoxin</i> • <i>Labile toxin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enterotoxina termolábil • Toxina termolábil
LTACH	<i>Long-term acute-care hospitals</i>	Hospitales de cuidados agudos prolongados
LTBI	<i>Latent tuberculosis infection</i>	Infección latente por <i>M. tuberculosis</i>
LTCF	<i>Long-term-care facilities</i>	Instituciones de cuidados de largo plazo
LTP	<i>Long-term potentiation</i>	Potenciación a largo plazo
LTR	<i>Long terminal repeats</i>	Repeticiones terminales largas
LUQ	<i>Left upper quadrant</i>	Cuadrante superior izquierdo
LUTS	<i>Lower urinary tract symptoms</i>	Síntomas de vías urinarias bajas en varones
LV	<i>Left ventricle</i>	Ventrículo izquierdo
LVAD	<i>Left ventricular assist device</i>	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
LVEDP	<i>Left ventricular end-diastolic pressure</i>	Presión telediastólica del ventrículo izquierdo
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
LVH	<i>Left ventricular hypertrophy</i>	Hipertrofia ventricular izquierda
LVOT	<i>Left ventricular outflow tract</i>	Porción del flujo de salida del ventrículo izquierdo
LVP	<i>Large-volume paracentesis</i>	Paracentesis de gran volumen
LVP	<i>Left ventricular pressure</i>	Presión del ventrículo izquierdo
LVRS	<i>Lung volume reduction surgery</i>	Cirugía de disminución del volumen pulmonar

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
LVSW	<i>Left ventricular stroke work</i>	Trabajo sistólico de ventrículo izquierdo
LYST	<i>Lysosomal transport protein</i>	Proteína de transporte lisosómico
M		
MAA	<i>Malondialdehyde-acetaldehyde</i>	Malondialdehído-acetaldehído
MAB	<i>Maximal androgen blockade</i>	Bloqueo andrógeno máximo
MAb	<i>Monoclonal antibody</i>	Anticuerpo monoclonal
MAC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. avium complex</i> • <i>Membrane-attack complex</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Complejo de <i>M. avium</i> • Complejo de ataque a la membrana
MAG	<i>Myelin-associated glycoprotein</i>	Glucoproteína asociada a la mielina
MAGE	<i>Melanoma antigens</i>	Antígenos del melanoma
maGSC	<i>Multipotent adult germline stem cells</i>	Células madre germinales multipotentes de adultos
MALDI-TOF	<i>Matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight</i>	Tiempo de volatilidad de iones por absorción de láser asistida con una matriz
MALDI-TOF MS		Espectrometría de masas con MALDI-TOF
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>	Tejido linfoide asociado a las mucosas
MAMC	<i>Mid-arm muscle circumference</i>	Perímetro mesobraquial
MAO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Maximal acid output</i> • <i>Monoamine oxidase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción ácida máxima • Monoaminoxidasa
MAOI	<i>Monoamine oxidase inhibitor</i>	Inhibidor de monoaminoxidasa
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>	Presión arterial media
MAP	<i>Mitogen-activated protein</i>	Proteína activada por mitógenos
MAPC	<i>Multipotent adult stem cells</i>	Células madre multipotentes del adulto
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>	Proteína cinasa activada por mitógenos
MAPPET-3	<i>Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial</i>	
MAR	<i>Melanoma-associated retinopathy</i>	Retinopatía asociada a melanoma
MAS	<i>McCune-Albright syndrome</i>	Síndrome de McCune-Albright
MAST	<i>Military anti shock trousers</i>	Pantalones militares antichoque
MAT	<i>Microscopic agglutination test</i>	Prueba de aglutinación microscópica
MAT	<i>Multifocal atrial tachycardia</i>	Taquicardia auricular multifocal
MAVS	<i>Mitochondrial antiviral-signaling</i>	Proteína de señalización antiviral mitocondrial
Mb	<i>Megabasis</i>	Megabases
MBC	<i>Minimal bactericidal concentration</i>	Concentración bactericida mínima
MBEH	<i>Monobenzyl ether of hydroquinone</i>	Éter monobencílico de hidroquinona
MBL	<i>Mannose-binding lectin</i>	Lecitina fijadora de manosa
MBM	<i>Meat and bone meal</i>	Harina de carne y huesos
MBP	<i>Myelin basic protein</i>	Proteína básica de la mielina
MCA	<i>Middle cerebral artery</i>	Arteria cerebral media
MCD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mast cell disease</i> • <i>Medullary collecting duct</i> • <i>Minimal change disease</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por mastocitos • Conducto colector medular • Enfermedad de cambios mínimos
MCFA	<i>Medium-chain fatty acids</i>	Ácidos grasos de cadena media
MCFD2	<i>Multiple coagulation factor deficiency 2</i>	Deficiencia de factor de la coagulación múltiple 2
MCH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mean corpuscular hemoglobin</i> • <i>Melanin-concentrating hormone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina corpuscular media • Hormona concentradora de melanina
MCHC	<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>	Concentración media de hemoglobina corpuscular
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i>	Deficiencia cognitiva leve
MCKD	<i>Medullary cystic kidney disease</i>	Nefropatía quística medular
MCL	<i>Mast cell leukemia</i>	Leucemia mastocítica
MCP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Metacarpophalangeals</i> • <i>Membrane cofactor protein</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Metacarpofalángico/as • Proteína del cofactor de membrana
MCP-1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Macrophage chemoattractant protein</i> • <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína quimiotaxina de macrófago • Proteína quimiotaxina de monocito 1

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MCR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Metabolic clearance rate</i> • <i>Mutation cluster region</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de depuración metabólica • Región de agrupación de la mutación
MCS	<i>Mast cell sarcoma</i>	Sarcoma mastocítico
M-CSF	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i>	Factor estimulador de colonias de macrófagos
MCT	<i>Medium-chain triglyceride</i>	Triglicérido de cadena media
MCTD	<i>Mixed connective tissue disorders</i>	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
MCV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mean cell volume</i> • <i>Mean corpuscular volume</i> • <i>Molluscum contagiosum virus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen corpuscular medio • Volumen corpuscular medio • Virus del molusco contagioso
MCV4		Vacuna de conjugado meningocócico
MD	<i>Machado-Joseph disease</i>	Enfermedad de Machado-Joseph
MDC	<i>Macrophage-derived chemokine</i>	Quimiocina derivada de macrófagos
MDCT	<i>Multidetector computed tomography</i>	Tomografía computarizada de multidetección
MDD	<i>Major depressive disorder</i>	Trastorno depresivo mayor
MDI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Metered-dose inhaler</i> • <i>Multiple daily injections</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalador de dosis medidas • Inyecciones múltiples al día
MDM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Middiastolic murmur</i> • <i>Minor determinant mixture</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Soplo mesodiastólico • Mezcla determinante menor
MDMA	<i>Methylenedioxyamphetamine</i>	Metilendioxi metanfetamina (éxtasis)
MDP	<i>Monodiphosphonate</i>	Monodifosfonato
MDR	<i>Multidrug-resistant</i>	Resistente a múltiples fármacos
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>	Modificación de la dieta en la nefropatía
MDS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Miller-Dieker syndrome</i> • <i>Myelodysplastic syndromes</i> • <i>Mitochondrial DNA depletion syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Miller-Dieker • Síndromes mielodisplásicos • Síndrome por agotamiento de DNA mitocondrial
MDS-U	<i>Myelodysplastic syndrome unclassified</i>	Síndrome mielodisplásico no clasificado
MEB	<i>Muscle-eye-brain</i>	Enfermedad muscular-ocular-cerebral
MeCP2	<i>Methyl CpG-binding protein 2</i>	Proteína 2 de unión con CpG de metilo
MED	<i>Minimal erythema dose</i>	Dosis eritematogénica mínima
MedQIC	<i>Medicare Quality Improvement Community</i>	
MEF	<i>Mouse embryonic fibroblast</i>	Fibroblasto embrionario de ratón
MEK	<i>Mitogen extracellular signal-regulated kinase</i>	Cinasa de mitógeno regulada por señales extracelulares
MELAS	<i>Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes</i>	Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>	Modelo de hepatopatía en etapa terminal
MEN	<i>Multiple endocrine neoplasia</i>	Neoplasia endocrina múltiple
MenC	<i>Serogroup C meningococcal conjugate vaccine</i>	Vacuna elaborada con conjugado del serogrupo C de meningococos
MEOS	<i>Microsomal ethanol-oxidizing system</i>	Sistema microsómico oxidante de etanol
MEP	<i>Maximal expiratory pressure</i>	Presión espiratoria máxima
MEPP	<i>Maniature end-plate potentials</i>	Potenciales de placa motora en miniatura
MERRF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Myoclonic epilepsy and ragged red fibers</i> • <i>Myoclonic epilepsy with ragged red fibers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas • Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>	Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente
MESNA	<i>2-Mercaptoethane sulfonate</i>	2-Mercaptoetanosulfonato
MET	<i>Metabolic equivalent</i>	Equivalente metabólico
MFC	<i>Minimal fungicidal concentration</i>	Concentración fungicida mínima
m-FISH		FISH multicolor (cariotipificación)
MFM	<i>Myofibrillar myopathies</i>	Miopatías miofibrilares
MFS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Marfan syndrome</i> • <i>Miller-Fisher syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Marfan • Síndrome de Miller-Fisher
MG	<i>Myasthenia gravis</i>	Miastenia grave
mGlu3	<i>Metabotropic glutamate</i>	Receptor metabotrópico-3 para glutamato
MGN	<i>Membranous glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis membranosa
MGUS	<i>Monoclonal gammopathy of uncertain significance</i>	Gammopatía monoclonal de importancia incierta
MHA-TP	<i>Microhemagglutination assay for T. pallidum</i>	Método de microhemaglutinación de <i>T. pallidum</i>

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>	Complejo mayor de histocompatibilidad
MI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Morphologic index</i> • <i>Myocardial infarction</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice morfológico • Infarto del miocardio
MIBG	<i>Metaiodobenzylguanidine [¹³¹I]</i>	Metayodobencilguanidina
MIC	<i>Minimal inhibitory concentration</i>	Concentración inhibitoria mínima
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment Score</i>	
MIF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Macrophage inhibitory factor</i> • <i>Maximal inspiratory force</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor inhibitorio de macrófagos • Fuerza inspiratoria máxima
MILS	<i>Maternal inherited Leigh syndrome</i>	Síndrome de Leigh de herencia materna
MIN	<i>Microsatellite instability</i>	Inestabilidad de los microsatélites
MIP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Macrophage inflammatory protein</i> • <i>Maximal inspiratory pressure</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína inflamatoria de los macrófagos • Presión inspiratoria máxima
MIS	<i>Mullerian-inhibiting substance</i>	Sustancia inhibitoria mülleriana
MIT	<i>Monoiodotyrosine</i>	Monoyodotirosinas
MITF	<i>Microphthalmia transcription factor</i>	Factor de transcripción de microftalmía
MJD	<i>Machado-Joseph disease</i>	Enfermedad de Machado-Joseph
mKatG	<i>Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase</i>	Catalasa-peroxidasa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MLCK	<i>Myosin light chain kinase</i>	Cinasa de la cadena ligera de miosina
MLCP	<i>Myosin light chain phosphatase</i>	Fosfatasa de la cadena ligera de miosina
MLEE	<i>Multilocus enzyme electrophoresis</i>	Electroforesis enzimática de múltiples <i>loci</i>
MLF	<i>Medial longitudinal fasciculus</i>	Fascículo longitudinal medial
MLL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mixed-lineage leukemia</i> • <i>Myeloid lymphoid leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia de líneas celulares mixtas • Leucemia linfoide-mielógena
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>	• Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples
MLR	<i>Mineralocorticoid receptor</i>	Receptor de mineralocorticoide
MLST	<i>Multilocus sequence typing</i>	Tipificación de secuencias de múltiples <i>loci</i>
MM	<i>Myeloma multiple</i>	Mieloma múltiple
MMAS	<i>Massachusetts Male Aging Study</i>	
MMC	<i>Migrating motor complex</i>	Complejo motor migratorio
MMCB	<i>Multifocal motor neuropathy with conduction block</i>	Neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción
MMF	<i>Mycophenolate mofetil</i>	Micofenolato de mofetil
MMFR	<i>Maximal midexpiratory flow rate</i>	Velocidad máxima del flujo mesoespiratorio
MMN	<i>Multifocal motor neuropathy</i>	Neuropatía motora multifocal
MMP	<i>Matrix metalloproteinases</i>	Metaloproteinasas de la matriz
MMP-3	<i>Matrix metalloproteinase 3</i>	Metaloproteinasa de matriz 3
MMR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Measles-mumps-rubella</i> • <i>Mismatch repair</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubeola • Reparación de los errores de emparejamiento
MMS	<i>Mohs micrographic surgery</i>	Cirugía micrográfica de Mohs
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>	Minexamen del estado mental
MMT	<i>Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl</i>	Tricarbonilmanganeso de metilciclopentadienilo
MMuLV	<i>Moloney murine leukemia viruses</i>	Virus de la leucemia murina de Moloney
MNC	<i>Mononuclear cells</i>	Mononucleares
MNG	<i>Multinodular goiter</i>	Bocio multinodular
MNGIE	<i>Myo-neuro-gastrointestinal encephalopathy</i>	Encefalopatía mioneurogastrointestinal
MNT	<i>Medical nutrition therapy</i>	Tratamiento nutricional médico
MOD	<i>Multiple organ dysfunction</i>	Falla de múltiples órganos
MODS	<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>	Síndrome de disfunción multiorgánica
MODY	<i>Maturity-onset diabetes of the young</i>	Diabetes hereditaria juvenil de tipo 2
MOF	<i>Multiple organ failure</i>	Insuficiencia de múltiples órganos
MOG	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>	Glucoproteína mielínica de oligodendrocitos
MP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Macrophages</i> • <i>Mononuclear phagocytes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Fagocitos mononucleares
MPA	<i>Medroxyprogesterone acetate</i>	Acetato de medroxiprogesterona
MPAP	<i>Mean pulmonary artery pressure</i>	Presión media de arteria pulmonar

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MPC	<i>Mucopurulent cervicitis</i>	Cervicitis mucopurulenta
MPCM	<i>Maculopapular cutaneous mastocytosis</i>	Mastocitosis cutánea maculopapular
MPFC	<i>Medial prefrontal cortex</i>	Corteza prefrontal interna
MPGN	<i>Membranoproliferative glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis membranoproliferativa
MPM	<i>Mortality probability model</i>	Modelo de probabilidad de mortalidad
MPN-U	<i>Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable</i>	Neoplasia mieloproliferativa inclasificable
MPSV4	<i>Meningococcal polysaccharide vaccine</i>	Vacuna de polisacárido meningocócico
MPTP	<i>1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine</i>	1-Metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina
MR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Magnetic resonance</i> • <i>Mineralocorticoid receptor</i> • <i>Mitral regurgitation</i> • <i>Mortality rate</i> • <i>Mental retardation</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética • Receptor de mineralocorticoides • Insuficiencia mitral • Tasa de mortalidad • Retraso mental
MRA	<i>Magnetic resonance angiography</i>	Angiografía por resonancia magnética
MRC	<i>Magnetic resonance cholangiography</i>	Colangiografía por resonancia magnética
MRCP	<i>Magnetic resonance cholangiopancreatography</i>	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>	
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>	Imágenes por resonancia magnética
mRNA	<i>Messenger RNA</i>	RNA Mensajero
MRP 8 y MRP 14	<i>Myeloid-related proteins</i>	Proteínas 8 y 14 ligadas al mielóide
MRP2	<i>Multidrug resistance-associated protein 2</i>	Proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos
MRS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Magnetic resonance spectroscopy</i> • <i>Mandibular repositioning splint</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Espectroscopia por resonancia magnética • Férula para realineación mandibular
MRSA	<i>Methicillin resistant S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> resistente a metacilina
MRSE	<i>Methicillin-resistant S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i> resistente a meticilina
MRSI	<i>Magnetic resonance spectroscopic imaging</i>	Espectroscopia por resonancia magnética
MRV	<i>Magnetic resonance venography</i>	Venografía por resonancia magnética
MS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mass spectrometry</i> • <i>Mitral stenosis</i> • <i>Multiple sclerosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Espectrometría de masas • Estenosis mitral • Esclerosis múltiple
MSA	<i>Multiple system atrophy</i>	Atrofia de múltiples sistemas
MSAS	<i>Memorial Symptom Assessment Scale</i>	Células madre de mesénquima
MSC	<i>Mesenchymal stem cells</i>	Compresión maligna de médula espinal
MSCC	<i>Malignant spinal cord compression</i>	
MSCRAMM	<i>Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>	Componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz
MSF	<i>Mediterranean spotted fever</i>	Rickettsiosis exantemática de Conor
MSG	<i>Major surface glycoprotein</i>	Glucoproteína principal de superficie
MSH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Melanocyte-stimulating hormone</i> • <i>Melanotrope-stimulating hormone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona estimulante de melanocitos • Hormona estimulante de melanotropos
α-MSH	<i>α-Melanocyte stimulating hormone</i>	Hormona estimulante de los melanocitos alfa
γ-MSH	<i>Gamma-melanocyte-stimulating hormone</i>	Hormona estimulante de los melanocitos gamma
MSK	<i>Medullary sponge kidney</i>	Riñón esponjoso medular
MSLT	<i>Multiple sleep latency test</i>	Prueba múltiple de latencia del sueño
MSM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Men who have sex with men</i> • <i>Midsystolic murmur</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Varones homosexuales • Soplo mesosistólico
MSMD	<i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>	Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias
MS/MS	<i>Mass spectrometry/mass spectrometry</i>	Espectrometría de masas en tándem
MSSA	<i>Methicillin-sensitive S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> sensible (susceptible) a meticilina
MSU	<i>Monosodium urate</i>	Urato monosódico
MSY	<i>Male-specific region of the Y</i>	Región específica masculina de Y
mTBI	<i>Mild traumatic brain injury</i>	Lesión encefálica traumática leve
MTC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Medullary thyroid cancer</i> • <i>Medullary thyroid carcinoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer medular de tiroides • Carcinoma medular de tiroides
MTD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Maximal tolerated dose</i> • <i>Minimum target dose</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima tolerada • Dosis mínima objetivo

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
mtDNA	<i>Mitochondrial DNA</i>	DNA mitocondrial
MTG	<i>Middle temporal gyrus</i>	Circunvolución temporal media
MTLE	<i>Mesial temporal lobe epilepsy</i>	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>	Blanco de la rapamicina en los mamíferos
MTP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Metatarsophalangeal</i> • <i>Microsomal triglyceride transfer protein</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Metatarsofalángica • Proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos
MTR	<i>Magnetization transfer ratio</i>	Razón de transferencia de magnetización
<i>mtrR</i>	<i>Multiple transferable resistance repressor</i>	Represor transferible múltiple de resistencia
MTS	<i>Multiple tumor suppressor</i>	Supresor tumoral múltiple
MTX	<i>Methotrexate</i>	Metotrexato
MUAP	<i>Motor unit action potentials</i>	Potenciales de acción polifásicos de la unidad motora
MUFA	<i>Monounsaturated fatty acids</i>	Ácidos grasos monoinsaturados
MUGA	<i>Multi-gated acquisition scan</i>	Angiografía con radionúclidos
MuLv	<i>Murine leukemia virus</i>	Virus de la leucemia murina
MuSK	<i>Muscle-specific kinase</i>	Cinasa mioespecífica
MVA	<i>Modified vaccinia Ankara</i>	Vacuna modificada Ankara
MVK	<i>Mevalonate kinase</i>	Mevalonato cinasa
MVP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mitral valve prolapse</i> • <i>Myxomatous mitral valve disease</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso de la válvula mitral • Valvulopatía mitral mixomatosa
MVT	<i>Mesenteric venous thrombosis</i>	Trombosis venosa mesentérica
MVV	<i>Maximum voluntary ventilation</i>	Ventilación voluntaria máxima
MW	<i>Molecular weight</i>	Peso molecular
MWA	<i>Microwave ablation</i>	Extirpación quirúrgica con microondas
MWS	<i>Muckle-wells syndrome</i>	Síndrome de Muckle-Wells
MyD88	<i>Myeloid differentiation factor 88</i>	Factor 88 de diferenciación mieloide
MYH11	<i>Myosin heavy chain</i>	Cadena pesada de la miosina
Myx	<i>Myxoma</i>	Mixoma
N		
NAAT	<i>Nucleic acid amplification tests</i>	Pruebas de amplificación de ácido nucleico
NAD	<i>Nicotinamide-adenine dinucleotide</i>	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase</i>	Deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADP	<i>Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate</i>	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADPH	<i>Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphatase</i>	Fosfatasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina
NAF	<i>Neutrophil activating factor</i>	Factor activador de neutrófilos
NAFLD	<i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>	Hígado graso no alcohólico; esteatosis hepática no alcohólica
NAME	<i>Nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, and ephelides</i>	Nevos, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efélides
NANA	<i>N-Acetyl neuraminic acid</i>	Ácido N-acetilneuramínico
NAP	<i>Neutrophil-activating protein</i>	Proteína activadora de neutrófilos
NAPA	<i>N-Acetyl procainamide</i>	N-Acetil-procaínamida
NAPQI	<i>N-Acetyl-p-benzo-quinone imine</i>	N-Acetil-benzoquinona-imida
NAR	<i>Nalidixic acid-resistant</i>	Resistente a ácido nalidíxico
NARES	<i>Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome</i>	Rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia
NARP	<i>Neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa</i>	Debilidad neurógena, ataxia y retinitis pigmentaria
NARST	<i>Nalidixic acid-resistant S. typhi</i>	<i>S. typhi</i> resistente al ácido nalidíxico
NASBA	<i>Nucleic acid sequenced based assay</i>	Secuencia del ácido nucleico
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>	
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>	Esteatohepatitis no alcohólica
NAT	<i>N-Acetyltransferase</i>	N-Acetiltransferasa
NAT	<i>Nucleic acid amplification testing</i>	Pruebas de amplificación de ácido nucleico
NBT	<i>Nitroblue tetrazolium</i>	Azul de nitrotetrazolio
NBTE	<i>Nonbacterial thrombotic endocarditis</i>	Endocarditis trombótica no bacteriana
NBUV-B	<i>Narrow-band ultraviolet B</i>	(Luz) ultravioleta B de banda estrecha

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>	
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>	
NCCT	<i>Na-Cl co-transporter</i>	Cotransportador de cloruro de sodio
NCD	<i>Noncommunicable diseases</i>	Enfermedades crónicas no transmisibles
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>	
NCEP:ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III</i>	
NCF	<i>Neutrophil chemotactic factor</i>	Factor quimiotáctico de neutrófilos
NGCN	<i>Necrotizing and crescentic glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis necrosante y con semilunar
NCR	<i>Natural cytotoxicity receptors</i>	Receptores de citotoxicidad natural
NCS	<i>Nerve conduction studies</i>	Estudios de conducción nerviosa
NCV	<i>Nerve conduction velocity</i>	Velocidad de conducción nerviosa
NCVIA	<i>National Childhood Vaccine Injury Ac</i>	
nd-NMBA	<i>Nondepolarizing neuromuscular blocking agents</i>	Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes
Nd:YAG	<i>Neodymium:yttrium-aluminum-garnet</i>	Neodimio:itrio-aluminio-granate
NDI	<i>Nephrogenic diabetes insipidus</i>	Diabetes insípida nefrónica
NDPH	<i>New daily persistent headache</i>	Cefalea nueva diaria y persistente
NE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Niacin equivalents</i> • <i>Norepinephrine</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalentes de niacina • Noradrenalina
NEAA	<i>Nonessential amino acids</i>	Aminoácidos no esenciales
NEAT	<i>Nonexercise activity thermogenesis</i>	Termogénesis de la actividad sin ejercicio
NEB	<i>Nebuline</i>	Nebulina
NEFA	<i>Nonesterified fatty acids</i>	Ácidos grasos no esterificados
NELF	<i>Nasal embryonic LHRH factor</i>	Factor embrionario nasal de LHRH
NEMO	<i>NF-κB Essential modulator</i>	Modulador esencial de NF-κB
NEP	<i>Nuclear export factor</i>	Factor de exportación nuclear
NERD	<i>Nonerosive reflux disease</i>	Enfermedad por reflujo no erosivo
NEST	<i>Needs near the end of life screening tool</i>	Instrumento de detección de las necesidades al final de la vida
NET	<i>Neutrophil extracellular traps</i>	Trampas extracelulares neutrofílicas
NET	<i>Neuroendocrine tumors</i>	Tumores neuroendocrinos
NF	<i>Neurofibromatosis</i>	Neurofibromatosis
NF-B	<i>Nuclear factor kappa B</i>	Factor nuclear B
NF-PET	<i>Nonfunctional pancreatic endocrine tumors</i>	Tumores endocrinos del páncreas no funcionales
NFT	<i>Neurofibrillary tangles</i>	Marañas de neurofibrillas
NF-κB	<i>Nuclear factor-κB</i>	Factor nuclear κB
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>	Lipocalina relacionada con gelatinasa neutrofílica
NGF	<i>Nerve growth factor</i>	Factor de crecimiento nervioso
NGU	<i>Nongonococcal urethritis</i>	Uretritis no gonocócica
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>	
NHDR	<i>National Healthcare Disparities Report</i>	
NHE 3	<i>Hydrogen exchanger isoform 3</i>	Isoforma 3 del intercambiador endógeno de sodio-hidrógeno
NHL	<i>Non-Hodgkin's lymphomas</i>	Linfomas no Hodgkin
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>	
NHSLS	<i>National Health and Social Life Survey</i>	
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>	
NIDDM	<i>Noninsulin-dependent diabetes mellitus</i>	<i>Diabetes mellitus no insulino-dependiente</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>	
NIK	<i>Nck-Interacting kinase</i>	Cinasa de interacción Nck
NIK	<i>NFκB inducing kinase</i>	Cinasa inductora de NFκB
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>	
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>	
NIP	<i>Nonspecific interstitial pneumonitis</i>	Neumonitis intersticial inespecífica
NIPD	<i>Nocturnal intermittent peritoneal dialysis</i>	Diálisis peritoneal intermitente nocturna

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
NIPPV	<i>Noninvasive positive pressure ventilation</i>	Ventilación con presión positiva sin penetración corporal
NIS	<i>Sodium iodide symporter</i>	Transportador paralelo (simportador) de sodio/yoduro
NIV	<i>Noninvasive ventilation</i>	Ventilación sin penetración corporal
NK	<i>Natural killers</i>	Citolíticos naturales
NK1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neurokine</i> • <i>Neurokinin-1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurocina • Neurocinina-1
NKCC	<i>NaK2Cl Cotransporter</i>	Cotransportador de NaK ₂ Cl
NMDA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>N-Methyl-D-aspartic acid</i> • <i>N-Methyl-D-aspartate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido N-metil-D-aspartato • N-Metil-D-aspartato
NMR	<i>Nictitating membrane response</i>	Respuesta parpadeante de membrana
NMS	<i>Neuroleptic malignant syndrome</i>	Síndrome neuroléptico maligno
NMSC	<i>Nonmelanoma skin cancer</i>	Cáncer cutáneo no melanomatoso
NNIS	<i>National Nosocomial Infections Surveillance System</i>	
NNJ	<i>Neonatal jaundice</i>	Ictericia neonatal
NNOS	<i>Neuronal nitric oxide synthase</i>	Sintasa de óxido nítrico neuronal
nNOS	<i>Neuronal nitric oxide synthase</i>	Sintasa neuronal de óxido nítrico
NNRTI	<i>Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>	Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa
NNT	<i>Number needed to treat</i>	Número necesario para tratar
NO	<i>Nitric oxide</i>	Óxido nítrico
NOD	<i>Non-obese diabetes mouse model</i>	Modelo del ratón diabético no obeso
NOMI	<i>Nonocclusive mesenteric ischemia</i>	Isquemia meséptica no oclusiva
NOMID	<i>Neonatal onset multisystem (multisystemic) inflammatory disease</i>	Enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>	Sintetasa de óxido nítrico
NOTES	<i>Natural orifice transluminal endoscopic surgery</i>	Intervención quirúrgica endoscópica transluminal a través de orificios naturales
NP	<i>Nucleoprotein</i>	Nucleoproteína
NPD	<i>Niemann-Pick disease</i>	Enfermedad de Niemann-Pick
NPH	<i>Normal-pressure hydrocephalus</i>	Hidrocefalia normotensa
NPHP	<i>Nephronophthisis</i>	Nefronoptosis
NPM	<i>Nucleophosphamide</i>	Nucleofosfamida
NPT	<i>Neopterin</i>	Neopterina
NPV	<i>Negative predictive value</i>	Valor predictivo negativo
NPY	<i>Neuropeptide Y</i>	Neuropéptido Y
NQF	<i>National Quality Forum</i>	
NRAMP1	<i>Natural resistance-associated macrophage protein 1</i>	Proteína 1 de los macrófagos asociada a la resistencia natural
NREM	<i>Non-rapid eye movement</i>	Sueño de movimientos oculares no rápidos
NRP-1	<i>Neurolipin-1</i>	Neuropilina 1
NRT	<i>Nicotine-replacement therapy</i>	Tratamiento de remplazo de nicotina
NRTI	<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>	Nucleósido antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa
NSAID	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	Antiinflamatorios no esteroideos
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer</i>	Cáncer pulmonar no microcítico
NSE	<i>Neuron-specific enolase</i>	Enolasa específica de neurona
NSIP	<i>Nonspecific interstitial pneumonia</i>	Neumonía intersticial inespecífica
NSR	<i>Normal sinus rhythm</i>	Ritmo sinusal normal
NSTEMI	<i>Non-ST-segment myocardial infarction</i>	Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST
NT	<i>Nuclear transfer</i>	Transferencia de núcleo
NTCP	<i>Na+/taurocholate cotransporter</i>	Cotransportador de sodio/taurocolato
NTM	<i>Nontuberculous mycobacteria</i>	Micobacterias no tuberculosas
NTS	<i>Nontyphoidal Salmonella</i>	<i>Salmonella</i> no tifóidica
NTZ	<i>Nitazoxanide</i>	Nitazoxanida
NUD	<i>Nonulcer dyspepsia</i>	Dispepsia no ulcerosa
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
O		
OA	• Arthrosis • Osteoarthritis	• Artrosis • Osteoartrosis
OAE	Otoacoustic emissions	Emisiones otoacústicas
OAF	Osteoclast activating factors	Factores activadores de osteoclastos
OAT	Organic anion transporters	Transportadores específicos de aniones orgánicos
OATP	Organic anion transporting proteins	Proteínas que transportan aniones orgánicos
OCA	Oculocutaneous albinism	Albinismo oculocutáneo
OCB	Oligoclonal banding	Bandas oligoclonales
OCD	Obsessive-compulsive disorder	Trastorno obsesivo-compulsivo
OCG	Oral cholecystography	Colecistografía oral
OCP	Oral contraceptive	Anticonceptivos orales
OCS	Oral corticosteroid	Corticosteroides orales
ODAS	Organic dust toxic syndrome	Síndrome tóxico por polvo orgánico
ODD	Once-daily dosing	Una sola dosis al día
ODS	Osmotic demyelination syndrome	Síndrome de desmielinización osmótica
OFC	Orbitofrontal cortex	Corteza orbitofrontal
OGB	Oligoclonal bands	Bandas oligoclonales
OGDC	2-Oxoglutarate dehydrogenase complex	Complejo de deshidrogenasa de 2-oxoglutarato
OGTT	Oral glucose tolerance test	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
OH	Orthostatic hypotension	Hipotensión ortostática
OHP	Hydroxyprogesterone	Hidroxiprogesterona
OLT	Orthotopic liver transplant	Trasplante ortotópico de hígado
OLV	Open lung ventilation	Ventilación a pulmón abierto
OM	Outer membrane	Membrana externa
OMGP	Oligodendrocyte myelin glycoprotein	Glucoproteína mielínica oligodendrocítica
OMIA	Online Mendelian Inheritance in Animals	
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man	
OMMBID	Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease	
OMP	Outer-membrane protein	Proteína de la membrana externa
Omp C	Outer-membrane porine C	Porina C de la membrana externa
OMS		Organización Mundial de la Salud
OMS/FAO		Organización Mundial de Salud/Organización para Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas
OMV	Outer-membrane vesicles	Vesículas de la membrana externa
ON	Optic neuritis	Neuritis óptica
ONG		Organizaciones No Gubernamentales
ONTT	Optic Neuritis Treatment Trial	Estudio del Tratamiento de la Neuritis Óptica
ONUSIDA		Programa Mixto de la Organización de Naciones Unidas contra VIH/sida
OPAT	Outpatient parenteral antimicrobial therapy	Administración intravenosa ambulatoria de antibióticos
OPCA	Olivopontocerebellar atrophy	Atrofia olivopontocerebelosa
OPG	Osteoprotegerin	Osteoprotegerina
OPLL	Ossification of the posterior longitudinal ligament	Osificación del ligamento longitudinal posterior
OPMD	Oculopharyngeal muscular dystrophy	Distrofia muscular orofaríngea
OPV	Oral poliovirus vaccine	Vacuna de poliovirus oral
OR	Odd ratio	Razón de posibilidades; razón de momios
O.R.	Operating room	Quirófano
ORF	Open reading frames	Marcos abiertos de lectura
ORS	Oral rehydration solution	Solución de rehidratación oral
OS	Opening snap	Chasquido de apertura
OS	Overall survival	Sobrevida global

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
OSA	<i>Obstructive sleep apnea</i>	Apnea obstructiva del sueño
OSAHS	<i>Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome</i>	Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño
OSH	<i>Oligonucleotide-specific hybridization</i>	Hibridación específica de oligonucleótidos
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>	
OSP	<i>Outer-surface protein</i>	Proteína de superficie externa
OspA	<i>Outer-surface protein A</i>	Proteína A de superficie externa
OspC	<i>Outer-surface protein C</i>	Proteína C de superficie externa
OT	<i>Old tuberculin</i>	Tuberculina antigua
OTAN		Organización del Tratado del Atlántico Norte
OTC	<i>Over-the counter</i>	Productos que se obtienen sin prescripción médica
P		
P	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphoprotein • Phosphorylation • Platelet 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfoproteína • Fosforilación • Plaquetas
Pa	<i>Active phosphorylase</i>	Fosforilasa activa
PA	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma aldosterone • Plasminogen activator • Pulmonary artery 	<ul style="list-style-type: none"> • Aldosterona plasmática • Activador de plasminógeno • Arteria pulmonar
PABA	<i>p-Aminobenzoic acid</i>	Ácido p-aminobenzoico
PABC	<i>Pregnancy-associated breast cancer</i>	Cáncer mamario relacionado con el embarazo
PABP2	<i>Poly-RNA binding protein</i>	Proteína de unión a poli-RNA
PAC	<i>Pulmonary artery cateter</i>	Catéter en la arteria pulmonar
PACAP	<i>Pituitary adenylate-cyclase activating peptide</i>	Péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria
PaCO ₂	<i>Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood</i>	Presión parcial arterial de dióxido de carbono
PAD	<i>Peripheral arterial disease</i>	Arteriopatía periférica
PADI4	<i>Peptidyl arginine deiminase type IV</i>	Peptidilarginina desiminasa tipo IV
PAF	<ul style="list-style-type: none"> • Platelet activating factor • Progressive autonomic failure • Pure autonomic failure 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor activador de plaquetas • Insuficiencia autonómica progresiva • Insuficiencia pura del sistema autónomo
PAH	<ul style="list-style-type: none"> • Primary alveolar hypoventilation • Pulmonary arterial hypertension • Phenylalanine hydroxylase 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoventilación alveolar primaria • Hipertensión arterial pulmonar • Fenilalanina hidroxilasa
Pal	<i>Pathogenicity island</i>	Isla de patogenicidad
PAI	<i>Plasminogen activator inhibitor</i>	Inhibidor del activador de plasminógeno
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>	Inhibidor del activador de plasminógeno 1
PAI-3	<i>Plasminogen activator inhibitor-3</i>	Inhibidor del activador del plasminógeno 3
PAM	<i>Potassium-aggravated myotonia</i>	Miotonía agravada por potasio
2-PAM Cl	<i>2-Pralidoxime chloride</i>	Cloruro de 2-pralidoxima
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>	Modelos moleculares asociados a microorganismos patógenos
PAN	<i>Polyarteritis nodosa</i>	Poliarteritis nudosa
P-ANCA	<i>Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody</i>	Anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos perinuclear
PANDAS	<i>Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection</i>	
PaO ₂	<i>Partial pressure of oxygen in arterial blood</i>	Presión parcial de O ₂ en la sangre arterial
PaP	<i>Phosphorylase a phosphatase</i>	Fosforilasa a fosfatasa
PAP	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary alveolar proteinosis • Pulmonary artery pressure 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínosis alveolar pulmonar • Presión arterial pulmonar
PAPm	<i>Pulmonary artery pressure-mean</i>	Presión de arteria pulmonar media
PAPR	<i>Powered air-purifying respirators</i>	Respiradores purificadores de aire
PAR-1	<i>Protease activated receptor-1</i>	Receptor activado de la proteasa de tipo 1
PAR1	<ul style="list-style-type: none"> • Protease-activated receptor • Protease activation receptor 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor activado por proteasa • Receptor de activación de proteasa 1
PARP	<i>Poly-A ribose polymerase</i>	Poli-A ribosa polimerasa
PAS	<ul style="list-style-type: none"> • Para-aminosalicylic acid • Periodic acid-Schiff 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido paraaminosalicílico • Ácido peryódico y colorante de Schiff
PAS/D	<i>Pulmonary artery systolic/diastolic</i>	Sistólica/diastólica de arteria pulmonar
PASG	<i>Pneumatic antishock garment</i>	Traje neumático antichoque
PAVR	<i>Percutaneous aortic valve replacement</i>	Valvuloplastia aórtica percutánea
PAWP	<i>Pulmonary artery wedge pressure</i>	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
Pb	<i>Inactive phosphorylase</i>	Fosforilasa inactiva
PBC	<i>Primary biliary cirrosis</i>	Cirrosis biliar primaria
PBG	<i>Porphobilinogen</i>	Porfobilinógeno
PbKa	<i>Active phosphorylase b kinase</i>	Fosforilasa b cinasa activa
PbKb	<i>Inactive phosphorylase b kinase</i>	Fosforilasa b cinasa inactiva
PBP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Penicillin-binding protein</i> • <i>Primary bacterial peritonitis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína de unión a la penicilina • Peritonitis bacteriana primaria
PBT	<i>Peripheral blood T cells</i>	Linfocitos T de sangre periférica
PBW	<i>Predicted body weight</i>	Peso corporal previsible
PC	<i>Paramyotonia congenita</i>	Paramiotonía congénita
PC1	<i>Prohormone convertase 1</i>	Convertasa prohormonal 1
PCA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patient-controlled analgesia</i> • <i>Posterior cerebral artery</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia regulada por el paciente • Arteria cerebral posterior
P-CAB	<i>Potassium-competitive acid pump atagonists</i>	Antagonista competitivo de la bomba de potasio-ácido
PCC	<i>Prothrombin complex concentrates</i>	Concentrados de complejo de protrombina
PCD	<i>Paraneoplastic cerebellar degeneration</i>	Degeneración cerebelosa paraneoplásica
PCEC	<i>Purified chick embryo cell vaccine</i>	Vacuna de células de embrión de pollo purificada
PCH	<i>Paroxysmal cold hemoglobinuria</i>	Criohemoglobinuria paroxística
PCI	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Percutaneous coronary intervention</i> • <i>Prophylactic cranial irradiation</i> • <i>Protein C inhibitor</i> • <i>Percutaneous coronary intervention</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención coronaria percutánea • Irradiación craneal profiláctica • Inhibidor de la proteína C • Intervención coronaria percutánea
PCM	<i>Protein-calorie malnutrition</i>	Malnutrición proteínico-calórica
PCNA	<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>	Antígeno nuclear de células en proliferación
PCOS	<i>Polycystic ovarian syndrome</i>	Síndrome de ovarios poliquísticos
PCP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Phencyclidine</i> • <i>P. carinii pneumonia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenciclidina • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
PcP	<i>Pneumocystis pneumonia</i>	Neumonía por <i>Pneumocystis</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
PCSK9	<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>	Proproteína convertasa subtilisina similar a kexina 9
pCT	<i>Perfusion computed tomography</i>	Tomografía computarizada de perfusión
PCT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Porphyria cutanea tarda</i> • <i>Procalcitonin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Porfiria cutánea tardía • Procalcitonina
PCV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Peace Corps volunteer</i> • <i>Pneumococcal conjugate vaccine</i> • <i>Pressure-control ventilaton</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Voluntarios de Cuerpos de Paz • Vacuna de conjugado neumocócico • Ventilación con control de presión
PCV7	<i>7-Valent pneumococcal conjugate vaccine</i>	Vacuna neumocócica heptavalente conjugada con proteína
PCWP	<i>Pulmonary capillary wedge pressure</i>	Presión capilar pulmonar de enclavamiento
Pd	<i>Pancreatic duct</i>	Conducto de Wirsung o pancreático
PD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Parkinson's disease</i> • <i>Peritoneal dialysis</i> • <i>Potential difference</i> • <i>Programmed death</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Parkinson • Diálisis peritoneal • Diferencia de potencial • Muerte programada
PDA	<i>Patent ductus arteriosus</i>	Conducto arterioso persistente
PDC	<i>Pyruvate dehydrogenase complex</i>	Complejo de piruvato deshidrogenasa
PDC-E2	<i>Pyruvate dehydrogenase complex-E2</i>	E2 Piruvato deshidrogenasa
PDD	<i>Parkinson disease dementia</i>	Demencia por enfermedad de Parkinson
PDE-5	<i>Phosphodiesterase type 5</i>	Fosfodiesterasa de tipo 5
PDEV	<i>Purified duck embryo vaccine</i>	Vacuna de embrión de pato purificada
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGF-BB	<i>Platelet-derived growth factor B</i>	Factor B de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFR	<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFRα	<i>Platelet derived growth factor receptor-α</i>	Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDH	<i>Progressive disseminated histoplasmosis</i>	Histoplasmosis diseminada progresiva
PDPT	<i>Patient's delivery of partner's therapy</i>	Tratamiento suministrado por el propio paciente
PE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Phenytoin equivalents</i> • <i>Physical examination</i> • <i>Plasma exchange</i> • <i>Pulmonary embolism</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalentes de difenilhidantoinato • Exploración física • Intercambio de plasma • Embolia pulmonar

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PEA	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphoethanolamine • Pulseless electrical activity • Organized electrical activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfoetanolamina • Actividad eléctrica sin pulsos • Actividad eléctrica organizada
PEACH	<i>Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health</i>	
PECAM	<i>Platelet-endothelial cell adhesion molecule</i>	Molécula de adhesión celular de plaquetas-endotelio
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>	Presión positiva al final de la espiración
PEF	<i>Peak expiratory flow</i>	Flujo espiratorio máximo
PEG	<ul style="list-style-type: none"> • Polyethylene glycol • Percutaneous endoscopic gastrostomy 	<ul style="list-style-type: none"> • Polietilenglicol • Gastrostomía endoscópica percutánea
PEG IFN	<i>PEG interferon</i>	Interferón pegilado
PEI	<i>Percutaneous ethanol injection</i>	Inyección percutánea de etanol
PELD	<i>Pediatric End-Stage Liver Disease</i>	
PEM	<ul style="list-style-type: none"> • Paraneoplastic encephalomyelitis • Protein-energy malnutrition 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalomiелitis paraneoplásica • Desnutrición proteinicocalórica
PENS	<i>Percutaneous electrical nerve stimulation</i>	Estimulación nerviosa eléctrica percutánea
PEO	<i>Progressive external ophthalmoplegia</i>	Oftalmoplejía externa progresiva
PEP	<i>Postexposure prophylaxis</i>	Profilaxia después de exposición
PEPFAR	<i>President's Emergency Plan for AIDS Relief</i>	
PEPI	<i>Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions</i>	Intervenciones con estrógeno/progestágeno posmenopáusico
PERRLA	<i>Pupils equal, round, reactive to light and accommodation</i>	Pupilas isocóricas, redondas y reactivas a la luz y la acomodación
PET	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatic endocrine tumors • Positron emission tomography 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores endocrinos pancreáticos • Tomografía por emisión de positrones
PF	<ul style="list-style-type: none"> • Patellofemoral • Pemphigus foliaceus • Platelet factor • Pleural fluid 	<ul style="list-style-type: none"> • Femorrotuliano • Pénfigo foliáceo • Factor plaquetario • Líquido pleural
PF4	<i>Platelet factor 4</i>	Factor plaquetario 4
PFAPA	<i>Periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy</i>	Síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical
PFAPA	<i>Periodic fever, aphthous ulcers, pharyngitis, cervical adenopathy</i>	Fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical
PFIC	<i>Progressive familial intrahepatic cholestasis</i>	Colestasis intrahepática familiar progresiva
PFO	<i>Patent foramen ovale</i>	Persistencia del agujero oval
PFOR	<i>Pyruvate-ferredoxin oxidoreductase</i>	Oxidorreductasa de piruvato-ferredoxina
PFPA	<i>Periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthae</i>	Fiebre periódica, adenitis, faringitis, aftas
PFS	<i>Progression-free survival</i>	Sobrevida sin progresión de la enfermedad
PFT	<i>Pulmonary function testing</i>	Pruebas de la función respiratoria
PG	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma glucose • Phemphigoid gestationis • Prostaglandin • Peptidoglycan • Pyoderma gangraenosum 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa plasmática • Penfigoide gestacional • Prostaglandina • Peptidoglucano • Piodermia gangrenosa
PGA	<i>Polyglandular autoimmune syndrome</i>	Síndrome poliglandular autoinmunitario
PGC	<i>Primordial germ cells</i>	Células germinales primordiales
PGE	<i>Prostaglandin E</i>	Prostaglandina E
PGE1	<i>Prostaglandin E1</i>	Prostaglandina E1
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>	Prostaglandina E2
PGL	<i>Progressive generalized lymphadenopathy</i>	Linfadenopatía generalizada persistente
PGP	<i>P-Glycoprotein</i>	Glucoproteína P
PGU	<i>Postgonococcal urethritis</i>	Uretritis posgonocócica
PH	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmal hemicrania • Pleckstrin homology 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemicránea paroxística • Homología de pleckstrina
PHA	<i>Pseudohypoaldosteronism</i>	Pseudohipoaldosteronismo
PHG	<i>Parahippocampal gyrus</i>	Circunvolución parahipocámpica
PHN	<i>Postherpetic neuralgia</i>	Neuralgia posherpética
PHP	<i>Pseudohypoparathyroidism</i>	Pseudohipoparatiroidismo
PHT	<i>Postmenopausal hormone therapy</i>	Tratamiento de sustitución hormonal en posmenopáusicas
p-i	<i>Pharmaco-immune</i>	Farmacoinmunitario
PI	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphatidylinositol • Protease inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatidilinositol • Inhibidor de la proteasa
PI-5K	<i>Phosphoinositide 5-kinase</i>	Fosfoinositido 5-cinasa

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-3 kinase</i>	Fosfatidilinositol-3-cinasa
PICA	<i>Posterior inferior cerebellar artery</i>	Arteria cerebelosa posteroinferior
PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i>	Catéter central insertado por vía periférica
PID	<i>Pelvic inflammatory disease</i>	Enfermedad inflamatoria pélvica
PID	<i>Primary immunodeficiency</i>	Inmunodeficiencia primaria
PIE	<i>Pulmonary infiltrates with eosinophilia</i>	Infiltrados pulmonares con eosinofilia
PIN	<i>Prostatic intraepithelial neoplasia</i>	Neoplasia prostática intraepitelial
PIO ₂	<i>Partial pressure of inspired oxygen</i>	Presión parcial de oxígeno inspirado
PIOPED	<i>Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis</i>	
PIP	<i>Proximal interphalangeals</i>	Interfalángicas proximales
PIP ₂	<i>Phosphatidylinositol bisphosphate</i>	Difosfato de fosfatidilinositol
PIP ₃	<i>Phosphatidylinositol triphosphate</i>	Fosfatidilinositol trifosfato
PIRO	<i>Predisposition-infection-response-organ dysfunction</i>	Predisposición-infección-respuesta-disfunción orgánica
PISA	<i>Proximal isovelocity surface area</i>	Área de superficie proximal de isovelocidad
PIVKA-2	<i>Protein induced by vitamin K absence</i>	Proteína inducida por la ausencia de vitamina K
PK	<i>Prekallikrein</i>	Precalicroína
PKA	<i>Protein kinase A</i>	Proteína cinasa A
PKC	<i>Protein kinase C</i>	Proteína cinasa C
PKD	<i>Polycystic kidney disease</i>	Enfermedad de riñón poliquístico
PKHD1	<i>Polycystic kidney and hepatic disease 1</i>	Enfermedad poliquística de riñón e hígado 1
PKND	<i>Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia</i>	Discinesias no cinesigénicas paroxísticas
PL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Plasma level</i> • <i>Phospholipids</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración en plasma • Fosfolípidos
PLA ₂	<i>Phospholipase A2</i>	Fosfolipasa A2
PLC	<i>Phospholipase C</i>	Fosfolipasa C
PLCH	<i>Pulmonary Langerhans cell histiocytosis</i>	Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
PLCβ	<i>Phospholipase Cβ</i>	Fosfolipasa Cβ
PLE	<i>Polymorphous light eruption</i>	Erupción lumínica polimorfa
PLED	<i>Periodic lateralized epileptiform discharges</i>	Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas
PIGF	<i>Placenta-derived growth factor</i>	Factor de crecimiento derivado de la placenta
PLMD	<i>Periodic limb movement disorder</i>	Trastorno por movimiento periódico de las extremidades
PLMS	<i>Periodic limb movements of sleep</i>	Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño
PLP	<i>5'-pyridoxal phosphate</i>	Fosfato de 5'-piridoxal
PLS	<i>Primary lateral sclerosis</i>	Esclerosis lateral primaria
PLV	<i>Partial liquid ventilation</i>	Ventilación parcial con líquidos
PM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Polymyositis</i> • <i>Poor metabolizers</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Polimiositis • Metabolizadores deficientes
p38MAP	<i>p38 Mitogen-activated proteina</i>	Proteína cinasa activada por mitógeno p38
PMBC	<i>Peripheral blood mononuclear cells</i>	Mononucleares de sangre periférica
PMC	<i>Pseudomembranous colitis</i>	Colitis pseudomembranosa
PME	<i>Progressive myoclonus epilepsy</i>	Epilepsia mioclónica progresiva
PMF	<i>Progressive massive fibrosis</i>	Fibrosis masiva progresiva
PML	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> • <i>Promyelocytic leukemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Leucemia promielocítica
PMLE	<i>Polymorphous light eruption</i>	Exantema polimorfo solar
PMN	<i>Polymorphonuclear neutrophils (leukocytes)</i>	Leucocitos polimorfonucleares
PMP22	<i>Peripheral myelin protein 22</i>	Proteína mielínica periférica 22
PMR	<i>Polymyalgia rheumatica</i>	Polimialgia reumática
pMRI	<i>Perfusion magnetic resonance imaging</i>	Imágenes por resonancia magnética de perfusión
PN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Parenteral nutrition</i> • <i>Pelvic nodes</i> • <i>Piecemeal necrosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral • Ganglios linfáticos • Necrosis en sacabocados pélvicos
PNa	<i>Plasma sodium</i>	Concentración plasmática de sodio
PND	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Paroxysmal nocturnal dyspnea</i> • <i>Paraneoplastic neurologic disorders</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea paroxística nocturna • Trastornos neurológicos paraneoplásicos
PNDS	<i>Postnasal drip syndrome</i>	Síndrome de goteo posnasal
pNET	<i>Pancreatic neuroendocrine tumors</i>	Tumores neuroendocrinos pancreáticos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PNET	<i>Primitive neuroectodermal tumors</i>	Tumores neuroectodérmicos primitivos
PNH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> • <i>Peripheral nerve hyperexcitability</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Hiperexcitabilidad del nervio periférico
PNP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Paraneoplastic pemphigus</i> • <i>Purine nucleoside phosphorylase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénfigo paraneoplásico • Purina nucleósido fosforilasa
PNR	<i>Photoreceptor-specific nuclear receptor</i>	Receptor nuclear específico de fotorreceptor
PNTML	<i>Pudendal nerve terminal motor latency</i>	Latencia motora terminal de nervio pudendo
PO	<i>Per oris</i>	Vía oral
PO ₂	<i>Partial pressure of oxygen</i>	Presión parcial de oxígeno
POEMS	<i>Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes</i>	Polineuropatía, organomegalia, gammapatía monoclonal y alteraciones cutáneas
POF	<i>Premature ovarian failure</i>	Insuficiencia ovárica prematura
POHS	<i>Presumed ocular histoplasmosis syndrome</i>	Síndrome de histoplasmosis ocular supuesta
POMC	<i>Pro-opiomelanocortin</i>	Proopiomelanocortina
POMGNT1	<i>Protein O-linked-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1</i>	Manosa beta unida a O 1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa
POMT	<i>Protein O-mannosyl-transferase</i>	Proteína-O-manosiltransferasa
PORN	<i>Progressive outer retinal necrosis</i>	Necrosis retiniana externa progresiva
PORT	<i>Pneumonia Patient Outcomes Research Team</i>	
POST	<i>Prevention of Syncope Trial</i>	
POTS	<i>Postural orthostatic tachycardia syndrome</i>	Síndrome de taquicardia ortostática postural
PP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pancreatic peptide</i> • <i>Periodic paralysis</i> • <i>Phosphorylated</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptido pancreático • Parálisis periódica • Fosforilado
PPA	<i>Primary progressive aphasia</i>	Afasia progresiva primaria
PPAR	<i>Peroxisome proliferator activated receptor</i>	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas
PPAR-α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha</i>	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa
PPAR-γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma
PPARγ1	<i>Peroxisome-proliferator activated receptor γ1</i>	Receptor activado por el proliferador de peroxisoma γ1
PPC	<i>Posterior parietal cortex</i>	Corteza parietal posterior
PPD	<i>Purified protein derivative</i>	Derivado proteínico purificado
PPH	<i>Primary pulmonary hypertension</i>	Hipertensión pulmonar primaria
PPHP	<i>Pseudopseudohypoparathyroidism</i>	Pseudopseudohipoparatiroidismo
PPi	<i>Inorganic pyrophosphate</i>	Pirofosfato inorgánico
PPI	<i>Proton pump inhibitor</i>	Inhibidor de la bomba de protones
PPK	<i>Palmoplantar keratoderma</i>	Queratodermia palmoplantar
PPL	<i>Proteolipid protein</i>	Proteína proteolipídica
PPMS	<i>Primary progressive multiple sclerosis</i>	Esclerosis múltiple progresiva primaria
PPN	<i>Pedunculopontine nucleus</i>	Núcleo pedunculopontino
PPNAD	<i>Primary pigmented nodular adrenal disease</i>	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria
PPNG	<i>Penicillinase-producing N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinasas
PPSC	<i>Primary peritoneal papillary serous carcinoma</i>	Carcinoma seroso papilar peritoneal primario
PPSV	<i>Pneumococcal polysaccharide vaccination</i>	Vacuna de polisacárido neumocócico
PPV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumococcal polysaccharide vaccine</i> • <i>Positive predictive value</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna con polisacárido neumocócico • Valor predictivo positivo
PR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prolonged release</i> • <i>Pulmonic regurgitation</i> • <i>Partial response</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación prolongada • Insuficiencia pulmonar • Respuesta parcial
PRA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Panel reactive antibody</i> • <i>Phosphoribosylamine</i> • <i>Plasma renin activity</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de anticuerpo reactivo • Fosforribosilamina • Actividad de renina plasmática
Prb	<i>Retinoblastoma tumor-suppressor protein</i>	Proteína supresora de tumores del retinoblastoma
PRBC	<i>Packed red blood cell</i>	Concentrado de eritrocitos
PRCA	<i>Pure red cell aplasia</i>	Aplasia eritrocítica pura
PRKAG2	<i>Protein kinase, AMP-activated gamma 2</i>	Subunidad no catalítica gamma 2 activada por AMP
PRKAR1A	<i>R1α Regulatory subunit of protein kinase A</i>	Subunidad reguladora R1α de la proteína cinasa A
PRL	<i>Prolactin</i>	Prolactina
PRMS	<i>Progressive/relapsing multiple sclerosis</i>	Esclerosis múltiple progresiva-recidivante
prn	<i>Pro re nata</i>	Por razón necesaria

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PROACT	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II</i>	
PROK2	<i>Prokineticin 2</i>	Procineticina 2
PROKR2	<i>Prokineticin receptor 2</i>	Receptor de procineticina 2
PROMM	<i>Proximal myotonic myopathy</i>	Miopatía miotónica proximal
PROTO	<i>Protoporphyrinogen</i>	Protoporfirinógeno
PROVE-IT	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>	
PRP	<i>Polyribitol ribose phosphate</i>	Fosfato de ribosa de polirribitol
PrP	<i>Prion protein</i>	Proteína priónica
PRPP	<i>Phosphoribosylpyrophosphate</i>	Fosforribosilpirofosfato
PRR	<i>Pattern recognition receptors</i>	Receptores de reconocimiento de patrones
pRTA	<i>Proximal renal tubular acidosis</i>	Acidosis tubular renal proximal
PRX	<i>Periaxin</i>	Periagina
Ps	<i>Psoriasis</i>	Psoriasis
PS	<i>Pulmonic stenosis</i>	Estenosis pulmonar
PS0	<i>Performance status 0</i>	Estado funcional cero del ECOG
PSA	<i>Prostate-specific antigen</i>	Antígeno prostático específico
PsA	<i>Psoriatic arthritis</i>	Artritis psoriásica
PsaA	<i>Pneumococcal surface adhesin A</i>	Adhesina de superficie neumocócica A
PSAD	<i>Prostate-specific antigen density</i>	Densidad de antígeno prostático específico
PSB	<i>Protected specimen brush</i>	Cepillo protegido para muestras
P/SBF	<i>Pulmonary/systemic blood flow</i>	Corriente sanguínea pulmonar/sistémica
PSC	<i>Peristriate cortex</i>	Corteza periestriada
PSC	<i>Primary sclerosing cholangitis</i>	Colangitis esclerosante primaria
PSGL-1	<i>P-Selectin glycoprotein ligand 1</i>	Ligando de glucoproteína P-selectina 1
PSGN	<i>Poststreptococcal glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis posestreptocócica
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>	Índice de Gravedad de la Neumonía
PSM	<i>Presystolic murmur</i>	Soplo presistólico
PSMA	<i>Prostate specific membrane antigen</i>	Antígeno prostático específico de membrana
PSN	<i>Paraneoplastic sensory neuronopathy</i>	Neuronopatía sensorial paraneoplásica
PSP	<i>Progressive supranuclear palsy</i>	Parálisis supranuclear progresiva
PspA	<i>Pneumococcal surface protein A</i>	Proteína de superficie neumocócica A
PSRA	<i>Poststreptococcal reactive arthritis</i>	Artritis reactiva posestreptocócica
PSS	<i>Progressive systemic sclerosis</i>	Esclerosis sistémica progresiva
PSTI	<i>Pancreatic secretory trypsin inhibitor</i>	Inhibidor de tripsina secretor pancreático
PSU	<i>Pilosebaceous units</i>	Unidades pilosebáceas
PSV	<i>Pressure-support ventilation</i>	Ventilación con apoyo de presión
PT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Physical therapy</i> • <i>Prothrombin time</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fisioterapia • Tiempo de protrombina
PTA	<i>Percutaneous transluminal angiography</i>	Angiografía transluminal percutánea
PTB	<i>Phosphotyrosine binding</i>	Unión a fosfotirosina
PTC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Papillary thyroid cancer</i> • <i>Percutaneous transhepatic cholangiography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer papilar de tiroides • Colangiografía transhepática percutánea
PTCA	<i>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
PTD	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Partial tandem duplication</i> • <i>Photodynamic therapy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicación parcial en tándem • Tratamiento fotodinámico
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homologue</i>	Homólogo de fosfatasa y tensina
PTFE	<i>Polytetrafluoroethylene</i>	Politetrafluoroetileno
PTH	<i>Parathyroid hormone</i>	Hormona paratiroidea
PTHrP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Parathyroid hormone-related protein</i> • <i>Parathyroid hormone-related peptide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína vinculada con hormona paratiroidea • Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
PtHRP2	<i>Histidine-rich protein 2</i>	Proteína 2 rica en histidina
PTK	<i>Protein tyrosine kinase</i>	Proteína cinasa de tirosina
PTP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Permeability transition pore</i> • <i>Protein tyrosine phosphatases</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Poro de paso de la permeabilidad • Proteína tirosina fosfatasa
PTPN	<i>Protein phosphotyrosine phosphatase</i>	Proteína fosfotirosina fosfatasa
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22</i>	Proteína del no receptor 22 de la tirosina fosfatasa
PTRA	<i>Percutaneous transluminal renal angioplasty</i>	Angioplastia transluminal percutánea renal

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PTSD	<i>Post-traumatic stress disorder</i>	Trastorno de estrés postraumático
PTT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Partial thromboplastin time</i> • <i>Protein truncation tests</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo parcial de tromboplastina • Pruebas de truncamiento de proteínas
PUBS	<i>Percutaneous umbilical blood sampling</i>	Toma percutánea de muestras de sangre umbilical
PUD	<i>Peptic ulcer disease</i>	Úlcera péptica
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>	Ácidos grasos poliinsaturados
PUVA	<i>Psoralen with ultraviolet A light</i>	Psoralenos con luz ultravioleta A
PV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pemphigus vulgaris</i> • <i>Polycythemia vera</i> • <i>Portal vein</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénfigo vulgar • Policitemia verdadera • Vena porta
PVA	<i>Prinzmetal variant angina</i>	Angina variante de Prinzmetal
PVC	<i>Premature ventricular contractions</i>	Extrasístoles ventriculares
PVD	<i>Peripheral vascular disease</i>	Vasculopatía periférica
PVE	<i>Prosthetic valve endocarditis</i>	Endocarditis de válvula protésica
PVL	<i>Panton-Valentine leukocidin</i>	Leucocidina de Panton-Valentine
PVOD	<i>Pulmonary venoocclusive disease</i>	Enfermedad oclusiva venosa pulmonar
PVP	<i>Percutaneous vertebroplasty</i>	Vertebroplastia percutánea
PVR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Postvoid residual</i> • <i>Pulmonary vascular resistance</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Orina residual después de micción • Resistencia vascular pulmonar
PVRV	<i>Purified Vero cell vaccine</i>	Vacuna de células Vero purificada
PWS	<i>Prader-Willi syndrome</i>	Síndrome de Prader-Willi
PXE	<i>Pseudoxanthoma elasticum</i>	Pseudoxantoma elástico
PYY	<i>Peptide YY</i>	Péptido YY
Q		
Qd	<i>Quaque die</i>	Diariamente
qhs	<i>Quaque hora somni</i>	A la hora de acostarse
qid	<i>Quater in die</i>	Cuatro veces al día
qod	<i>Quaque other day</i>	Cada tercer día
QRNG	<i>Quinolone resistant N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i> resistente a quinolonas
QSART	<i>Quantitative sudomotor axon reflex test</i>	Prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor
QTV	<i>QT Interval variability</i>	Variabilidad en el intervalo QT
R		
R:Cof	<i>Ristocetin cofactor</i>	Cofactor de ristocetina
RA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Refractory anemia</i> • <i>Rheumatoid arthritis</i> • <i>Right atrial</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia resistente al tratamiento • Artritis reumatoide • Aurícula derecha
RAA	<i>Renin-angiotensin-aldosterone</i>	Renina-angiotensina-aldosterona
RAAS	<i>Renin-angiotensin aldosterone system</i>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RAB7	<i>Ras-associated protein 7</i>	Proteína 7 asociada a Ras
rad	<i>Radiation absorbed dose</i>	Dosis de radiación absorbida
RAE	<i>Retinol activity equivalents</i>	Equivalentes de actividad de retinol
RAEB	<i>Refractory anemia with excess blasts</i>	Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos
RAEB-t	<i>Refractory anemia with excess blasts in transformation</i>	Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos en transformación
RALPH	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>	Polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción
RANK	<i>Receptor activator of NFκB</i>	Activador del receptor de NFκB
RANKL	<i>Receptor activator of NF-κβ ligand</i>	Receptor activador de ligando NF-κβ
RANTES	<i>Regulated on activation normally T cell expressed and secreted</i>	Quimiocina expresada y regulada normalmente por linfocitos T
RAP	<i>Right atrial pressure</i>	Presión de aurícula derecha
RAR	<i>Retinoic acid receptor</i>	Receptor de ácido retinoico
RAR α	<i>Retinoic acid receptor alpha</i>	Receptor alfa de ácido retinoico
RAR-β	<i>Retinoic acid receptor-β</i>	Receptor beta de ácido retinoico

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
RARS	<i>Refractory anemia with ringed sideroblasts</i>	Anemia resistente con sideroblastos anulares
RAS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rat sarcoma proto-oncogene</i> • <i>Renal artery stenosis</i> • <i>Renin-angiotensin-aldosterone system</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Protooncogén de sarcoma murino • Estenosis de arteria renal • Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RAST	<i>Radioallergosorbent tests</i>	Pruebas de radioalergoabsorbencia
RAT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reticular activating system</i> • <i>Right anterior tibialis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de activación reticular • Tibial anterior derecho
RB	<i>Reticulate body</i>	Cuerpo reticulado
RB-ILD	<i>Respiratory bronchiolitis-associated ILD</i>	Neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria
RBB	<i>Right bundle branch</i>	Rama derecha del haz de His
RBBB	<i>Right bundle branch block</i>	Bloqueo de la rama derecha del haz de His
RBC	<i>Red blood cell</i>	Eritrocito
RBD	<i>REM Sleep behavior disorder</i>	Trastorno de la conducta por sueño REM
RBE	<i>Relative biologic effectiveness</i>	Eficacia biológica relativa
RBM	<i>Roll Back Malaria</i>	
RBP4	<i>Retinal binding protein 4</i>	Proteína de unión retiniana 4
RCA	<i>Right coronary artery</i>	Arteria coronaria derecha
RCC	<i>Renal cell cancer</i>	Cáncer de células renales
RCMD	<i>Refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>	Citopenia resistente al tratamiento con displasia de varias líneas celulares
RCMD-RS	<i>RCMD with ringed sideroblasts</i>	RCMD con sideroblastos anulares
RCRI	<i>Revised cardiac risk index</i>	Índice revisado de riesgo cardiovascular
RCT	<i>Randomized controlled trials</i>	Estudios clínicos con asignación al azar
RD	<i>Random donor</i>	Donante aleatorio
RDA	<i>Recommended dietary allowance</i>	Aporte alimentario recomendado
RDT	<i>Rapid diagnostic tests</i>	Pruebas diagnósticas rápidas
RDW	<i>Red cell distribution width</i>	Amplitud de la distribución del volumen eritrocítico
RE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Retinol equivalents</i> • <i>Reticuloendothelial</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalentes de retinol • Reticuloendotelial
ReA	<i>Reactive arthritis</i>	Artritis reactiva
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>	Criterios de Evaluación de Respuesta en el caso de Tumores Sólidos
REE	<i>Resting energy expenditure</i>	Gasto energético en reposo
REM	<i>Rapid eye movement</i>	Movimiento ocular rápido
rem	<i>Roentgen equivalent in man</i>	Equivalente Roentgen en el ser humano
REMATCH	<i>Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure</i>	
RER	<i>Rugous endoplasmic rete</i>	Retículo endoplásmico rugoso
RET	<i>Rearranged during transfection proto-oncogene</i>	Redistribución durante la transfección del protooncogén
RF	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rheumatoid factor</i> • <i>Rheumatic fever</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor reumatoide • Fiebre reumática
RFA	<i>Radiofrequency ablation</i>	Ablación con radiofrecuencia
RFFIT	<i>Rapid fluorescent focus inhibition test</i>	Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphisms</i>	Polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción
RFW	<i>Rapid filling wave</i>	Onda de llenado rápido
RHD	<i>Rheumatic heart disease</i>	Cardiopatía reumática
rhLH	<i>Recombinant human LH</i>	LH humana recombinante
rhTSH	<i>Recombinant human TSH</i>	TSH humana recombinante
RI	<i>Resistance index</i>	Índice de resistencia
RIA	<i>Radioimmunoassays</i>	Radioinmunoanálisis
RIBA	<i>Recombinant immunoblot assay</i>	Análisis de inmunotransferencia recombinante
RIG	<i>Rabies immune globulin</i>	Inmunoglobulina antirrábica
RILD	<i>Radiation-induced liver disease</i>	Hepatopatía generada por radiación
RIP	<i>Ribosome-inactivating proteins</i>	Proteínas inactivadoras de ribosomas
RIPA	<i>Ristocetin-induced aggregation of patient platelets</i>	Agregación de las plaquetas del paciente inducida por la ristocetina

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
RLS	<i>Restless legs syndrome</i>	Síndrome de piernas inquietas
Rmp	<i>Reduction modifiable protein</i>	Proteína modificable por reducción
RMSF	<i>Rocky Mountain spotted fever</i>	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	Ácido ribonucleico
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>	Curva de eficacia diagnóstica
ROD	<i>Rapid opiate detoxification</i>	Destoxificación rápida de opiáceo
ROI/ROS	<i>Reactive oxygen intermediates/species</i>	Productos intermedios/especies de oxígeno reactivo
ROMK	<i>Renal outer medullary K⁺ channel</i>	Conducto de K ⁺ medular renal externo
RPF	<i>Renal plasma flow</i>	Flujo plasmático renal
RPGN	<i>Rapidly progressive glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis de progresión rápida
RPLE	<i>Reversible posterior leukoencephalopathy</i>	Leucoencefalopatía posterior reversible
RPLND	<i>Retroperitoneal lymph node dissection</i>	Disección de ganglios linfáticos retroperitoneales
RPLS	<i>Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome</i>	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
RPO	<i>Right posterior oblique</i>	Oblicua posterior derecha
RPR	<i>Rapid plasma reagin</i>	Reagina plasmática rápida
RPS	<i>Renal Pathology Society</i>	
RQ	<i>Respiratory quotient</i>	Cociente respiratorio
RR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Relative risk</i> • <i>Response rate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo relativo • Rapidez de respuesta
RRMS	<i>Relapsing/remitting multiple sclerosis</i>	Esclerosis múltiple recidivante-remitente
RRP	<i>Radical retropubic prostatectomy</i>	Prostatectomía retropúbica radical
RSBI	<i>Rapid-shallow-breathing index</i>	Índice de respiración superficial y rápida
RSD	<i>Reflex sympathetic dystrophy</i>	Distrofia simpática refleja
RSK	<i>Ribosomal S6 kinase</i>	Cinasa S6 ribosómica
RSV	<i>Respiratory syncytial virus</i>	Virus sincitial respiratorio
RT	<i>Reverse transcriptase</i>	Transcriptasa inversa
Rt-PA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>	Activador del plasminógeno tipo histórico recombinante
RT-PCR	<i>Reverse-transcription polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
rT3	<i>Reverse T3</i>	T3 inversa
RTA	<i>Renal tubular acidosis</i>	Acidosis tubular renal
RTH	<i>Resistance to thyroid hormone</i>	Resistencia a la hormona tiroidea
RTK	<i>Receptor tyrosine kinases</i>	Tirosincinasas de receptor
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>	Factor de transcripción relacionado con el renacuajo 1
RUQ	<i>Right upper quadrant</i>	Cuadrantes superior derecho
RUTH	<i>Raloxifene Use for the Heart</i>	
RV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Residual volume</i> • <i>Right ventricle</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen residual • Ventrículo derecho
RVA	<i>Rabies vaccine absorbed</i>	Vacuna adsorbida contra la rabia
RVAD	<i>Right ventricular assist device</i>	Dispositivo de asistencia ventricular derecha
RVEDVI	<i>Right-ventricular end-diastolic volume index</i>	Índice del volumen telediastólico del ventrículo derecho
RVH	<i>Right ventricular hypertrophy</i>	Hipertrofia ventricular derecha
RVOT	<i>Right ventricular outflow tract</i>	Porción del flujo de salida del ventrículo derecho
RVS/D	<i>Right ventricular systolic/diastolic</i>	Sistólico/diastólico del ventrículo derecho
RVSW	<i>Right ventricular stroke work</i>	Trabajo sistólico del ventrículo derecho
RVT	<i>Renal vein thrombosis</i>	Trombosis de la vena renal
RXR	<i>Retinoic acid X receptors</i>	Receptores X de ácido retinoico
RYGB	<i>Roux-en-Y gastric bypass</i>	Derivación gástrica en Y de Roux
RyR2	<i>Ryanodine receptor</i>	Receptor a la rianodina
S		
SAA	<i>Serum amyloid A</i>	Amiloide A sérico
SAAG	<i>Serum-ascites albumin gradient</i>	Gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SABA	<i>Short-acting β_2 agonists</i>	Agonistas β_2 de acción breve
SABP	<i>Systolic arterial blood pressure</i>	Presión arterial sistólica
SACT	<i>Sinoatrial conduction time</i>	Tiempo de conducción sinoauricular
SAECG	<i>Signal-averaged electrocardiography</i>	Electrocardiografía de señal promediada
SAFS	<i>Severe asthma with fungal sensitization</i>	Asma grave con sensibilización micótica
SAG	<i>Serum-ascites albumin gradient</i>	Gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis
SAGE	<i>Serial analysis of gene expression</i>	Análisis seriado de la expresión génica
SAH	<i>Subarachnoid hemorrhage</i>	Hemorragia subaracnoidea
SAHA	<i>Suberoylanilide hydroxamic acid</i>	Ácido hidroxámico suberoilánilida
SAICAR	<i>Succinylaminoimidazole carboxamide ribotide</i>	Ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol
SAME	<i>Syndrome of apparent mineralocorticoid excess</i>	Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide
SaO ₂	<i>Saturation of oxygen</i>	Saturación de oxígeno en sangre arterial
SAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Serum amyloid P</i> • <i>Structural adjustment programs</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloide P sérico • Programas de ajuste estructural
SAPHO	<i>Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis</i>	Sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis
SAPS	<i>Simplified acute physiology score</i>	Puntuación simplificada fisiológica aguda
Sar	<i>Staphylococcal accessory regulator</i>	Regulador estafilocócico
SARM	<i>Selective androgen receptor modulators</i>	Moduladores selectivos de los receptores de andrógenos
SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>	Síndrome respiratorio agudo grave
SAS	<i>Subarachnoid space</i>	Espacio subaracnoideo
SASI	<i>Selective arterial secretin injection</i>	Inyección arterial selectiva de secretina
SAT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Standard agglutination test</i> • <i>Subacute stent thrombosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Método estándar de aglutinación • Trombosis subaguda de la endoprótesis
SBA	<i>Sheep blood agar</i>	Agar con sangre de carnero
SBC	<i>Secondary biliary cirrhosis</i>	Cirrosis biliar secundaria
SBF2	<i>SET binding factor 2</i>	Factor de unión SET 2
SBMA	<i>Spinobulbar muscular atrophy</i>	Atrofia muscular espinobulbar
SBP	<i>Spontaneous bacterial peritonitis</i>	Peritonitis bacteriana espontánea
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>	Presión sistólica
SC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Striate cortex</i> • <i>Subcutaneous</i> • <i>Systolic click</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Corteza estriada • Vía subcutánea • Chasquido sistólico
SCA	<i>Spinocerebellar ataxia</i>	Ataxia espinocerebelosa
SCAE	<i>Spinocerebellar ataxia and epilepsy</i>	Ataxia espinocerebelosa y epilepsia
SCC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sporadic colon cancer</i> • <i>Squamous cell carcinomas</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de colon esporádico • Carcinomas epidermoides
SCCmec	<i>Staphylococcal cassette chromosomes</i>	Cromosomas en casete estafilocócicos
SCD	<i>Sudden cardiac death</i>	Muerte cardíaca súbita
sCD3	<i>Surface CD3 expression</i>	Expresión de CD3 en la superficie
SCF	<i>Stem cell factor</i>	Factor de células madre
SCFA	<i>Short-chain fatty acids</i>	Ácidos grasos de cadena corta
SCID	<i>Severe combined immunodeficiency disease</i>	Inmunodeficiencia combinada grave
SCIP	<i>Surgical Care Improvement Project</i>	
sCJD	<i>Sporadic CJD</i>	CJD esporádica
SCLC	<i>Small-cell lung carcinoma</i>	Cáncer pulmonar microcítico
SCLE	<i>Subacute cutaneous lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
SCLN	<i>Supraclavicular lymph nodes</i>	Ganglios linfáticos supraclaviculares
SCN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suprachiasmatic nuclei</i> • <i>Severe congenital neutropenia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleos supraquiasmáticos • Neutropenia congénita grave
SCT	<i>Stem cell transplant</i>	Trasplante de células madre
SD	<i>Standard deviation</i>	Desviación estándar
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>	Índice Simplificado de Actividad de Enfermedad
SDAP	<i>Single-donor apheresis platelets</i>	Plaquetas obtenidas por aféresis de un solo donante
SDD	<i>Selective digestive decontamination</i>	Descontaminación digestiva selectiva

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SDE	<i>Subdural empyema</i>	Empiema subdural
SDF	<i>Stromal cell-derived factor</i>	Factor derivado de células del estroma
SDF-1	<i>Stromal cell-derived factor 1</i>	Factor 1 derivado de células del estroma
SDHB	<i>Succinate dehydrogenase subunit B</i>	Subunidad B de la succinato deshidrogenasa
SDHD	<i>Succinate dehydrogenase D subunit</i>	Subunidad D de la succinato deshidrogenasa
SDS	<i>Sodium dodecyl sulfate</i>	Dodecilsulfato sódico
SE	<i>Shared epitope</i>	Epítipo compartido
SEA	<i>Seronegative, enthesopathy, arthropathy</i>	Síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas
SEER	<i>National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>	
SEMS	<i>Self-expanding metal stents</i>	Endoprótesis metálicas autoexpandibles
SEP	<i>Somatosensory evoked potentials</i>	Potenciales provocados (evocados) somatosensoriales
SEPS	<i>Subfascial endoscopic perforator surgery</i>	Operación endoscópica subaponeurótica de venas perforantes
SERM	<i>Selective estrogen response modulators</i>	Moduladores selectivos de la respuesta a estrógenos
SES	<i>Sick euthyroid syndrome</i>	Síndrome del eutiroides enfermo
SF	<i>Steroidogenic factor</i>	Factor esteroideogénico
SF-1	<i>Steroidogenic factor-1</i>	Factor esteroideogénico 1
SF1	<i>Steroidogenic factor 1</i>	Factor esteroideogénico 1
SFG	<i>Spotted fever group</i>	Grupo de fiebres maculadas
sFI	<i>Sporadic fatal insomnia</i>	Insomnio fatal esporádico letal
SFV	<i>Superficial femoral vein</i>	Vena femoral superficial
SG	<i>Specific gravity</i>	Densidad
SGlu	<i>Serum glucose</i>	Glucosa sérica
SGOT	<i>Serum glutamic oxalo-acetic transaminase</i>	Transaminasa sérica glutámica oxaloacética
SGPT	<i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i>	Transaminasa sérica glutámica pirúvica
SH2	<i>Src Homology two</i>	Secuencia homóloga de src de dos dominios
SHBG	<i>Sex-hormone binding globulin</i>	Globulina transportadora de hormonas sexuales
SHEA	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America, Inc.</i>	Homeocaja de talla baja
SHOX	<i>Short Stature Homeobox</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Internacional • Hierro sérico • Sacroiliacas
SI	<ul style="list-style-type: none"> • Serum iron • Sacroiliac 	
SIAD	<i>Syndrome of inappropriate antidiuresis</i>	Síndrome de antidiuresis inapropiada
SIADH	<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
sida		Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIDS	<i>Sudden infant death syndrome</i>	Síndrome de muerte súbita de lactantes
slg	<i>Surface Ig</i>	Inmunoglobulinas de superficie
SIL	<i>Squamous intraepithelial lesion</i>	Lesión intraepitelial epidermoide
SIMPLE	<i>Small integral membrane protein of the lysosome/late endosome</i>	Pequeña proteína integral de membrana del gen para lisosoma/endosoma tardío
SIMV	<i>Synchronized intermittent mandatory ventilation</i>	Ventilación obligatoria intermitente sincronizada
SIP	<i>Surgical Infection Prevention</i>	
SIR	<i>Standardized infection ratio</i>	Cociente de infección estandarizado
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SIRT	<i>Selective internal radiation therapy</i>	Radioterapia interna selectiva
SIV	<i>Simian immunodeficiency virus</i>	Virus de la inmunodeficiencia de simio
SJS	<i>Stevens-Johnson syndrome</i>	Síndrome de Stevens-Johnson
SKY	<i>Spectral karyotyping</i>	Cariotipificación espectral
SL	<i>Small lymphocytic lymphoma</i>	Linfoma linfocítico de células pequeñas
SLA	<i>Soluble liver antigen</i>	Antígeno hepático soluble
SLC	<i>Secondary lymphoid tissue chemokine</i>	Quimiocina del tejido linfoides secundario
SLE	<i>Systemic lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso sistémico
SLED	<i>Slow, low-efficiency dialysis</i>	Diálisis lenta de poca eficiencia

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SLNB	<i>Sentinel node biopsy</i>	Biopsia de ganglio centinela
SLPI	<i>Secretory leukocyte protease inhibitor</i>	Inhibidor de la proteasa leucocítica secretora
SLR	<i>Straight leg-raising</i>	Prueba de elevación de la pierna en extensión
SM-SHMD	<i>Systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non-mast cell lineage disease</i>	Mastocitosis sistémica asociada a trastornos hematológicos clonales de línea celular no cebada
SMA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Smooth-muscle antibody</i> • <i>Spinal muscular atrophy</i> • <i>Superior mesenteric artery</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo contra músculo de fibra lisa • Atrofia muscular espinal • Arteria mesentérica superior
SMAC	<i>Second mitochondrial activator of caspases</i>	Segundo activador mitocondrial de las caspasas
SMBG	<i>Self-monitoring of blood glucose</i>	Autovigilancia de la glucemia
SMG	<i>Supramarginal gyrus</i>	Circunvolución supramarginal
SMI	<i>Small-molecule inhibitors</i>	Inhibidores de moléculas pequeñas
SMP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>	Polimorfismos de un solo nucleótido
SMPV	<i>Superior mesenteric vein confluence with portal vein</i>	Confluencia de la vena mesentérica superior y la vena porta
SMV	<i>Superior mesenteric vein</i>	Vena mesentérica superior
SMX	<i>Sulfamethoxazol</i>	Sulfametoxazol
SMZL	<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>	Linfoma de la zona marginal del bazo
SNA		Sistema nervioso autónomo
SNAP	<i>Sensory nerve action potentials</i>	Potenciales de acción en los nervios sensitivos
SNC		Sistema nervioso central
SND	<i>Striatonigral degeneration</i>	Degeneración nigroestriada
SNHL	<i>Sensorineural hearing loss</i>	Hipoacusia neurosensorial
SNP		Sistema nervioso periférico
	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>	Polimorfismos de un solo nucleótido
SNr	<i>Substantia nigra reticular</i>	Parte reticulada de la sustancia negra
SNRI	<i>Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors</i>	Inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina
SNRT	<i>Sinus node recovery time</i>	Tiempo de recuperación del nodo sinusal
SNS	<i>Specialized nutritional support</i>	Apoyo nutricional especializado
SNS	<i>Strategic National Stockpile</i>	
SOD1	<i>Superoxide dismutase</i>	Dismutasa de superóxido
SOM	<i>Serous otitis media</i>	Otitis media serosa
SOT	<i>Solid organ transplant</i>	Trasplantes de órganos sólidos
SP	<i>Side population</i>	Población colateral
Sp-1	<i>Selective promoter factor 1</i>	Factor promotor selectivo 1
SpA	<i>Spondyloarthritides</i>	Espondiloartritis
SPD	<i>Storage pool disorder</i>	Enfermedad por defecto del almacenamiento intraplaquetario
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SPEP	<i>Serum protein electrophoresis</i>	Electroforesis de proteínas séricas
SPF	<i>Sun protective factor</i>	Factor de protección solar
SPINK1	<i>Serine protease inhibitor, Kasal type 1</i>	Inhibidor de proteasa de serina, tipo 1 de Kasal
SPL	<i>Superior parietal lobule</i>	Lóbulo parietal superior
SPMS	<i>Secondary progressive multiple sclerosis</i>	Esclerosis múltiple progresiva secundaria
SPN	<i>Solitary pulmonary nodule</i>	Nódulo pulmonar solitario
SpO ₂	<i>Oxygen saturation by pulse oximetry</i>	Saturación de oxígeno según la oximetría de pulso
SPRP	<i>Semisynthetic penicillinase-resistant penicillins</i>	Penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinas
SPS	<i>Subfacial endoscopic perforator surgery</i>	Cirugía endoscópica subaponeurótica de perforantes
SQUID	<i>Superconducting quantum-interference device</i>	Aparato de interferencia cuántica superconductor
SR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sarcoplasmic reticulum</i> • <i>Secretion rate</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retículo sarcoplásmico • Tasa de secreción
SR-BI	<i>Scavenger receptor class BI</i>	Clase de receptores depuradores BI
SRC	<i>Scleroderma renal crisis</i>	Crisis renal de la esclerodermia
SRI	<i>Systemic response to inflammation</i>	Respuesta sistémica a la inflamación
SRIF	<i>Somatotropin-release inhibiting factor</i>	Factor inhibidor de liberación de somatotropina

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SRP	<i>Signal recognition particle</i>	Partícula para reconocimiento de señal
SRS	<i>Somatostatin receptor scintigraphy</i>	Gammagrafía de receptores de somatostatina
SRSA	<i>Slow-reacting substance of anaphylaxis</i>	Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia
SRT	<i>Speech reception threshold</i>	Umbral de recepción del habla
SRY	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sex-region determining Y factor</i> • <i>Sex-related gene on the Y chromosome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor Y que rige la región sexual • Gen relacionado con el género situado en el cromosoma Y
ss	<i>Single-strand</i>	Cadena única
SS	<i>Single-strength</i>	Potencia sencilla
SSA	<i>Senile systemic amyloidosis</i>	Amiloidosis sistémica senil
SSC	<i>Spermatogonial stem cells</i>	Células madre espermatozoarias
SSc	<i>Systemic sclerosis</i>	Esclerosis sistémica
SSCP	<i>Single-strand conformational polymorphism</i>	Polimorfismo conformativo monocatenario
SSEP	<i>Somatosensory evoked potentials</i>	Potenciales provocados (evocados) somatosensitivos
SSKI	<i>Saturated solution of potassium iodide</i>	Solución saturada de yoduro de potasio
SSPE	<i>Subacute sclerosing panencephalitis</i>	Panencefalitis esclerosante subaguda
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
SSS	<i>Sick-sinus syndrome</i>	Síndrome de disfunción sinusal
SSSS	<i>Staphylococcal scalded-skin syndrome</i>	Dermatitis exfoliativa estafilocócica
ST	<i>Stable enterotoxin</i>	Enterotoxina termoestable
STAR	<i>Steroid acute regulatory</i>	Proteína reguladora aguda de esteroides
StAR	<i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>	Proteína reguladora aguda esteroideogénica
STARI	<i>Southern tick-associated rash illness</i>	Enfermedad exantemática vinculada con garrapatas del sur
STAT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Signal transducer and activator of transcription</i> • <i>Signal transduction and activators of transcription</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Transductores de señales y activadores de la transcripción • Transducción de la señal y activadores de la transcripción
STD	<i>Sexually transmitted diseases</i>	Enfermedades de transmisión sexual
STEC	<i>Shiga toxin-producing E. coli</i>	<i>E. coli</i> productora de toxina Shiga
STEMI	<i>ST-Segment elevation myocardial infarction</i>	Infarto del miocardio con elevación del segmento ST
STEPS	<i>System for Thalidomide Education and Prescription Safety</i>	
STG	<i>Superior temporal gyrus</i>	Circunvolución temporal superior
STI	<i>Sexually transmitted infection</i>	Infección de transmisión sexual
STIR	<i>Short tau inversion recovery</i>	Recuperación de inversión de tau corta
STK11	<i>Serine-threonine kinase 11</i>	Serina-treonina cinasa 11
STN	<i>Subthalamic nucleus</i>	Núcleo subtalámico
STR	<i>Short tandem repeats</i>	Repeticiones breves en tándem
STS	<i>Sequence-tagged sites</i>	Secuencia de referencia
SUDEP	<i>Sudden unexpected death in epileptic patients</i>	Muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos
SUDS	<i>Sudden and unexpected nocturnal death syndrome</i>	Síndrome de muerte súbita e inesperada nocturna
SUI	<i>Stress urinary incontinence</i>	Incontinencia urinaria de esfuerzo
SUNA	<i>Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms</i>	Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales
SUNCT	<i>Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing</i>	Cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epífora
SUR	<i>Sulfonilurea receptor</i>	Receptor de sulfonilurea
SUV	<i>Standardized uptake value</i>	Valor de captación estandarizada
SV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sarcoma virus</i> • <i>Stroke volume</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de sarcoma • Volumen sistólico
SV40	<i>Simian virus 40</i>	Virus 40 de los simios
SVC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Slow vital capacity</i> • <i>Superior vena cava</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad vital lenta • Vena cava superior
SVCS	<i>Superior vena cava syndrome</i>	Síndrome de la vena cava superior
SvO ₂	<i>Mixed venous oxygen saturation</i>	Saturación de hemoglobina con O ₂ en la sangre venosa
SVR	<i>Systemic vascular resistance</i>	Resistencia vascular sistémica
SVRI	<i>Systemic vascular resistance index</i>	Índice de resistencia vascular sistémica
SVT	<i>Supraventricular tachycardia</i>	Taquicardia supraventricular

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SWD	<i>Shift-work disorder</i>	Trastorno por cambio de turno laboral
SXA	<i>Single-energy x-ray absorptiometry</i>	Absorciometría por rayos X de un solo nivel de energía
SYNE1	<i>Synaptic nuclear envelope protein 1</i>	Proteína de la envoltura nuclear sináptica tipo 1
T		
t1/2	<i>Half-life</i>	Semivida
T3	<i>Triiodothyronine</i>	Triyodotironina
T4	<i>Thyroxine</i>	Tiroxina
TAC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Transient aplastic crisis</i> • <i>Trigeminal autonomic cephalalgias</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis aplásica transitoria • Cefalalgias autónomas trigeminales
TACE	<i>Transarterial chemoembolization</i>	Quimioembolización transarterial
TAFI	<i>Thrombin-activated fibrinolytic inhibitor</i>	Inhibidor fibrinolítico activado por trombina
TA-GVHD	<i>Transfusion-associated graft versus host disease</i>	Enfermedad de injerto contra hospedador asociada a transfusión
TAK-1	<i>Transforming growth factor β-activating kinase 1</i>	Cinasa 1 activadora del factor transformador del crecimiento beta
TAL	<i>Thick ascending limb</i>	Porción ascendente gruesa del asa de Henle
TALH	<i>Thick ascending limb of the loop of Henle</i>	Rama ascendente del asa de Henle
TAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Transporter-activating protein</i> • <i>Transporter associated with antigen-processing</i> • <i>Trypsinogen activation peptide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína activadora-transportadora • Transportador asociado al procesamiento de antígenos • Péptido de activación de tripsinógeno
TARC	<i>Thymus and activation-regulated chemokine</i>	Quimiocina del timo y de activación regulada
TAT	<i>Tetanus antitoxin</i>	Antitoxina tetánica
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i>	Implantación de una válvula aórtica a través de un catéter
TAVR	<i>Transcatheter aortic valve replacement</i>	Reemplazo de válvula aórtica a través de catéter; valvuloplastia aórtica con catéter
TB	<i>Tuberculosis</i>	Tuberculosis
TBG	<i>Thyroxine-binding globulin</i>	Globulina transportadora de tiroxina
TBI	<i>Traumatic brain injury</i>	Lesión por traumatismo craneoencefálico
TBI1	<i>TSH-Binding inhibiting immunoglobulins</i>	Inmunoglobulinas inhibitorias de la unión a TSH
TBM	<i>Thin basement membrane</i>	Enfermedad de membrana basal fina
TBP	<i>TATA-Binding protein</i>	Proteína de unión a TATA
TBPA	<i>Thyroxine-binding prealbumin</i>	Prealbúmina transportadora de tiroxina
TBRF	<i>Tick-borne relapsing fever</i>	Borreliosis por picadura de garrapata
3TC	<i>Lamivudine</i>	Lamivudina
^{99m} Tc	<i>^{99m}Technetium</i>	Tecnecio-99m
TBW	<i>Total-body water</i>	Agua corporal total
TCA	<i>Tricyclic antidepressants</i>	Antidepresivos tricíclicos
TCBS	<i>Thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose</i>	Tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa
TCD	<i>Transcranial Doppler</i>	Doppler transcraneal
TCP	<i>Toxin-coregulated pilus</i>	Fimbria corregulada por toxina
TCR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>T Cell antigen receptor</i> • <i>T Cell receptor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de antígenos de linfocitos T • Receptor de linfocitos T
TD	<i>Tardive dyskinesia</i>	Discinesia tardía
Td	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diphtheria toxoid</i> • <i>Tetanus/diphtheria</i> • <i>Tetanus and diphtheria toxoid</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxide diftérico • Tétanos-difteria • Toxide tetánico y diftérico
TDF	<i>Testis-determining factor</i>	Factor determinante de testículos
T1DM	<i>Type 1 diabetes mellitus</i>	Diabetes tipo 1
T2DM	<i>Type 2 diabetes mellitus</i>	Diabetes tipo 2
TDP	<i>Torsades des pointes</i>	Taquicardia ventricular
TDP-1	<i>Tryosyl-DNA phosphodiesterase-1</i>	Triosil-DNA fosfodiesterasa-1
TDT	<i>Transmission disequilibrium test</i>	Prueba de desequilibrio de transmisión
TE	<i>Toxoplasmic encephalitis</i>	Encefalitis por toxoplasma
TeBG	<i>Testosterone-binding globulin</i>	Globulina de unión a la testosterona
TECK	<i>Thymus-express chemokine</i>	Quimiocina expresada por el timo
TEE	<i>Transesophageal echocardiography</i>	Ecocardiografía transesofágica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
TEF	<i>Thyrotrope embryonic factor</i>	Factor embrionario tirotrópico
TEN	<i>Toxic epidermal necrolysis</i>	Necrólisis epidérmica tóxica
TENS	<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>	Estimulación eléctrica transcutánea de nervios
TERC	<i>Telomere repair complex</i>	Complejo de reparación del telómero
TF	<i>Tissue factor</i>	Factor hístico
TFH	<i>T Follicular helper</i>	Linfocito T cooperador folicular
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>	Inhibidor de la vía del factor hístico
TfR1	<i>Transferrin receptor-1</i>	Receptor de transferrina 1
Tg	<i>Thyroglobulin</i>	Tiroglobulina
TG	<i>Triglyceride</i>	Triglicérido
TGA	<i>Transient global amnesia</i>	Amnesia global transitoria
TGF	<i>Transforming growth factor</i>	Factor transformador del crecimiento
TGF	<i>Tumor growth factor</i>	Factor de crecimiento tumoral
TGF- α	<i>Transforming growth factor-alpha</i>	Factor transformador de crecimiento α
TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> <i>T Cell growth factor-beta</i> <i>Transforming growth factor-beta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento de los linfocitos T β Factor transformador del crecimiento β
TGN	<i>Trans-Golgi network</i>	Red trans-Golgi
Th	<i>Thrombin</i>	Trombina
TH	<i>True hermaphroditism</i>	Hermafroditismo verdadero
TH1	<i>T Helper 1</i>	Linfocitos T colaboradores 1
TH2	<i>T Helper 2</i>	Linfocitos T colaboradores 2
THBR	<i>Thyroid hormone binding ratio</i>	Proporción de unión de hormonas tiroideas
THC	<i>Tetrahydrocannabinol</i>	Tetrahidrocannabinol
THPO	<i>Thrombopoietin</i>	Trombopoyetina
Thr	<i>Thrombin</i>	Trombina
TIA	<i>Transient ischemic attack</i>	Isquemia cerebral transitoria
TIA-1	<i>T-Cell restricted intracellular antigen 1</i>	Antígeno 1 intracelular restringido a linfocitos T
TIBC	<i>Total iron-binding capacity</i>	Capacidad total de unión a hierro
tid	<i>Ter in die</i>	Tres veces al día
TIG	<i>Tetanus immune globulin</i>	Inmunoglobulina antitetánica humana
TIMI	<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>	Trombólisis en infarto del miocardio
TIMP	<i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i>	Inhibidores hísticos de las metaloproteinasas
TIN	<i>Tubulointerstitial nephritis</i>	Nefritis tubulointersticial
TINU	<i>Tubulointerstitial nephritis with uveitis</i>	Nefritis tubulointersticial con uveítis
TIO	<i>Tumor-induced osteomalacia</i>	Osteomalacia inducida por tumor
TIP	<i>Tubular infundibular peptide</i>	Péptido infundibular tubular
TIP39	<i>Tubular infundibular peptide of 39 residues</i>	Péptido infundibular tubular de 39 residuos
TIPS	<i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>	Derivación portosistémica intrahepática transyugular
TIR	<i>Toll/IL-1 receptor homology domain</i>	Dominio de homología del receptor <i>toll</i> de IL-1
TIV	<i>Trivalent inactivated influenza vaccine</i>	Vacuna trivalente inactivada contra influenza
TK	<i>Thymidine kinase</i>	Timidina cinasa
TKI	<i>Tyrosine kinase inhibitors</i>	Inhibidores de tirosincinasa
TLC	<i>Therapeutic lifestyle changes</i>	Cambios terapéuticos en el estilo de vida
TLC	<i>Total lung capacity</i>	Capacidad pulmonar total
TLD	<i>Tumoral lysis syndrome</i>	Síndrome de lisis tumoral
tLESR	<i>Transient lower esophageal sphincter relaxation</i>	Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior
T-LGL	<i>T Cell large granular lymphocyte leukemia</i>	Leucemia de linfocitos T granulares grandes
TLI	<i>Trypsin-like immunoreactivity</i>	Inmunoreactividad de tipo tripsina
TLR	<i>Toll-like receptor</i>	Receptor tipo <i>toll</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>	Receptor tipo <i>toll</i> 4
TLS	<i>Tumor lysis syndrome</i>	Síndrome de lisis tumoral

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
TM	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Transmembrane domain</i> • <i>Tympanic membrane</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Dominio transmembranoso • Membrana timpánica
TMA	<i>Transcription-mediated amplification</i>	Amplificación mediada por transcripción
TMD	<i>Transient myeloproliferative disorder</i>	Trastorno mieloproliferativo transitorio
TME	<i>Transmissible mink encephalopathy</i>	Encefalopatía transmisible del visón
TMP	<i>Trimethoprim</i>	Trimetoprim
TMP-SMX	<i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i>	Estimulación magnética transcraneal
TN	<ul style="list-style-type: none"> • <i>True-negative</i> • <i>Trigeminal neuralgia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo verdadero • Neuralgia del trigémino
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>	Factor de necrosis tumoral
TNF-AIP3	<i>Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3</i>	Proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral α
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>	Factor de necrosis tumoral alfa
TNFR	<i>Tumor necrosis factor receptor</i>	Receptor del factor de necrosis tumoral
TNM	<i>Tumor, nodes, metastases</i>	Tumor, ganglios, metástasis
TNSALP	<i>Tissue nonspecific alkaline phosphatase</i>	Fosfatasa alcalina inespecífica de tejido
TNT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Treat to New Targets</i> • <i>Trinitrotoluene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Trinitrotolueno
TOF	<i>Time-of-flight</i>	Tiempo de vuelo
TORCH	<i>Toxoplasma, other viruses, rubella, cytomegalovirus, herpesvirus</i>	Toxoplasmosis, otros virus, rubeola, citomegalovirus y herpes simple
TOS	<i>Thoracic outlet syndrome</i>	Síndrome del estrecho torácico superior
TP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Temporopolar cortex</i> • <i>True-positive</i> • <i>Tube-precipitin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Corteza temporopolar • Positivo verdadero • Precipitina en tubo
TP53	<i>Tumor protein p53</i>	Proteína tumoral p53
tPA	<i>Tissue plasminogen activator</i>	Activador de plasminógeno hístico
TPE	<i>Tropical pulmonary eosinophilia</i>	Eosinofilia pulmonar tropical
TPHA	<i>T. pallidum hemagglutination</i>	Prueba de hemaglutinación de <i>T. pallidum</i>
TPMT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Thiopurine S-methyltransferase</i> • <i>Thiopurine methyltransferase</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • S-Metiltransferasa de tiopurina • Metiltransferasa de tiopurina
TPN	<i>Total parenteral nutrition</i>	Nutrición parenteral total
TPO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Thyroid peroxidase</i> • <i>Thrombopoietin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxidasa tiroidea • Trombopoyetina
TPOAb-	<i>Thyroid peroxidase antibodies not present</i>	Ausencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea
TPOAb+	<i>Thyroid peroxidase antibodies present</i>	Presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea
TPP	<i>Thyrotoxic periodic paralysis</i>	Parálisis periódica tirotóxica
TPPA	<i>T. pallidum particle agglutination</i>	Aglutinación de partículas de <i>T. pallidum</i>
TPPE	<i>Thiamine-pyrophosphate effect</i>	Efecto del pirofosfato de tiamina
TR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Thyroid hormone receptor</i> • <i>Tricuspid regurgitation</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor de hormona tiroidea • Insuficiencia tricuspídea
TRAF	<i>Tumor necrosis factor receptor-associated factor</i>	Factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
TRAF-6	<i>Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6</i>	Factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
TRAFS	<i>Tumor necrosis factor receptor-associated factors</i>	Factores asociados al receptor del factor de necrosis tumoral
TRAIL	<i>TNF-Related apoptosis-inducing ligand</i>	Ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF
TRALI	<i>Transfusion-related acute lung injury</i>	Lesión pulmonar aguda por transfusión
TRAP	<i>Tartrate-resistant acid phosphatase</i>	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
TRAPS	<i>TNF Receptor-associated periodic syndrome</i>	Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
TRE	<i>Thyroid response elements</i>	Elementos de respuesta tiroidea
TREC	<i>T Cell receptor excision circles</i>	Círculos de escisión de los receptores de linfocitos T
TRH	<i>Thyrotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de tirotrópina
TRK	<i>Tyrosine kinase receptor</i>	Receptor de tirosincinasa
TRNG	<i>Tetracycline resistance N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i> con resistencia a tetraciclinas

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
TRP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Transferrin receptor protein</i> • <i>Transient receptor potential</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína receptora de la transferrina • Potencial de receptor transitorio
TRPV	<i>Transient receptor potential vanilloid</i>	Potencial receptor transitorio vanilloide
TRUS	<i>Transrectal ultrasound</i>	Ecografía transrectal
TS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Thymidylate synthetase</i> • <i>Tourette syndrome</i> • <i>Tricuspid stenosis</i> • <i>Trophoblast stem</i> • <i>Turner syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Timidilato sintasa • Síndrome de Tourette • Estenosis tricuspídea • Trofoblastos • Síndrome de Turner
TSC	<i>Tuberous sclerosis</i>	Esclerosis tuberosa
TSF	<i>Triceps skinfold</i>	Pliegue cutáneo sobre el tríceps
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>	Hormona estimulante de la tiroides
TSH-R	<i>Thyroid-stimulating hormone receptor</i>	Receptor de la hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)
TSI	<i>Thyroid-stimulating immunoglobulins</i>	Inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides
TSLP	<i>Thymic stromal lymphopoietin</i>	Linfopoyetina del estroma del timo
TSS	<i>Toxic shock syndrome</i>	Síndrome de choque tóxico
TSST-1	<i>Toxic shock syndrome toxin 1</i>	Toxina 1 del síndrome del choque tóxico
TST	<i>Tuberculin skin test</i>	Prueba cutánea de tuberculina
TT	<i>Thrombin time</i>	Tiempo de trombina
TTE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Transthoracic echocardiogram</i> • <i>Transtacheal echocardiography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma transtorácico • Ecocardiografía transtraqueal
TTF	<i>Thyroid transcription factors</i>	Factores de transcripción de la tiroides
TTF-1	<i>Thyroid transcription factor 1</i>	Factor de transcripción tiroideo 1
tTG	<i>Tissue transglutaminase</i>	Transglutaminasa del tejido
TTH	<i>Tension-type headache</i>	Cefalea tensional
TTI	<i>Tissue thromboplastin time</i>	Tiempo de tromboplastina hística
TTKG	<i>Transtubular K⁺ concentration gradient</i>	Gradiente de la concentración transtubular del K ⁺
TTP	<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Púrpura trombocitopénica trombótica
α-TTP	<i>Alpha-tocopherol transfer protein</i>	Proteína de transferencia de tocoferol
TTR	<i>Transthyretin</i>	Transtiretina
TULIP	<i>Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy</i>	Prostatectomía transuretral con láser guiada con ecografía
TURP	<i>Transurethral resection of the prostate</i>	Extirpación transuretral de la próstata
TWA	<i>T Wave alternans</i>	Alternancias de onda T
TXA2	<i>Thromboxane A2</i>	Tromboxano A2
TXB2	<i>Tromboxane B2</i>	Tromboxano B2
TZD	<i>Thiazolidinedione</i>	Tiazolidinediona
U		
U	<i>Unit</i>	Unidad
UA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Unstable angina</i> • <i>Urinalysis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina inestable • Análisis de orina
UAE	<i>Urinary albumin excretion</i>	Excreción urinaria de albúmina
UAG	<i>Urine anion gap</i>	Equilibrio aniónico en orina
UBT	<i>Urea breath test</i>	Prueba del aliento con urea marcada
UC	<i>Ulcerative colitis</i>	Colitis ulcerosa
UCB	<i>Unconjugated bilirubin</i>	Bilirrubina no conjugada
UCH-L1	<i>Ubiquitin carboxy-terminal hydroxylase L1</i>	Hidroxilasa carboxiterminal de la ubiquitina L1
UCP-1	<i>Uncoupling protein</i>	Proteína de desacoplamiento
UDCA	<i>Ursodeoxycholic acid</i>	Ácido ursodesoxicólico
UDP	<i>Uridine-diphosphate</i>	Difosfato de uridina
UDPGT	<i>Uridine diphosphate-glucuronosyl transferase</i>	Transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo
UES	<i>Upper esophageal sphincter</i>	Esfínter esofágico superior
UFC	<i>Urinary free cortisol</i>	Cortisol libre en orina
UFH	<i>Unfractionated heparin</i>	Heparina no fraccionada

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
UGIB	<i>Upper gastrointestinal bleeding</i>	Hemorragia de tubo digestivo alto
UGT1A1	<i>Uridine diphosphate glucuronosyltransferase</i>	Difosfato de uridina glucuronosiltransferasa
UHMW	<i>Ultra-high-molecular-weight</i>	Peso molecular ultraalto
UI	<i>Urinary incontinence</i>	Incontinencia urinaria
UI		Unidades internacionales
UIP	<i>Usual interstitial pneumonia</i>	Neumonía intersticial común
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>	
ULN	<i>Upper limits of normal</i>	Límites normales altos
UM	<i>Ultrarapid metabolizers</i>	Metabolizadores ultrarrápidos
UMN	<i>Upper motor neuron</i>	Motoneurona superior
UMP	<i>Uridine-5'-monophosphate</i>	Uridina 5'-monofosfato
UNa	<i>Urine sodium concentration</i>	Concentración de sodio en orina
UNAIDS	<i>United Nations AIDS Program</i>	
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>	Fondo para la Niñez de las Naciones Unidas
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>	
UP	<i>Urticaria pigmentosa</i>	Urticaria pigmentaria
uPA	<i>Urokinase type plasminogen activator</i>	Activador de plasminógeno de tipo urocinasa
UPD	<i>Uniparental disomy</i>	Disomía uniparental materna
UPEP	<i>Urine protein electrophoresis</i>	Electroforesis de proteínas en orina
UPJ	<i>Ureteropelvic junction</i>	Unión ureteropélvica
UPR	<i>Unfolded protein response</i>	Respuesta a la proteína sin plegamiento
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>	Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pennsylvania
URAT1	<i>Urate transporter 1</i>	Transportador de urato 1
URI	<i>Upper respiratory infection</i>	Infección de vías respiratorias superiores
URO	<i>Uroporphyrinogen</i>	Uroporfirinógeno
URR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Upstream regulatory region</i> • <i>Urea reduction ratio</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Región reguladora 5' • Razón de reducción de la urea
US	<i>Ultrasound</i>	Ecografía
USAMRIID	<i>U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases</i>	
USDA	<i>U.S. Department of Agriculture</i>	
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>	
USSC	<i>Unrestricted somatic stem cells</i>	Células madre somáticas irrestrictas
UT4	<i>Unbound T4</i>	T4 Libre
UTI	<i>Urinary tract infections</i>	Infecciones de las vías urinarias
UUN	<i>Urinary urea nitrogen</i>	Nitrógeno ureico en orina
UV-B	<i>Ultraviolet B light</i>	Luz ultravioleta B
UVR	<i>Ultraviolet radiation</i>	Radiación ultravioleta
V		
VAE	<i>Ventilator-associated events</i>	Eventos relacionados con el ventilador
VAERS	<i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i>	
VA-HIT	<i>Veterans Affairs HDL Intervention Trial</i>	
VAP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ventilator-acquired pneumonia</i> • <i>Ventilator-associated pneumonia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por uso de respirador mecánico • Neumonía relacionada con el respirador
VATS	<i>Video-assisted thoracic surgery</i>	Cirugía torácica asistida por video
VBG	<i>Vertical banded gastroplasty</i>	Gastroplastia con colocación de banda vertical
VBM	<i>Voxel-based morphometry</i>	Análisis morfométrico basado en voxels
VC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Virtual colonoscopy</i> • <i>Vital capacity</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopia virtual • Capacidad vital
VCA	<i>Viric capsid antigen</i>	Antígenos de cápside viral
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>	Molécula de adhesión de células vasculares 1
VCD	<i>Vacuum constriction devices</i>	Dispositivos de constricción por vacío

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
VCF		Velocardiofacial (síndrome)
vCJD	<i>Variant CJD</i>	CJD variante
VDCC	<i>Voltage-dependent calcium channel</i>	Conducto del calcio dependiente de voltaje
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>	Receptor de vitamina D
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>	
VEE	<i>Venezuela equine encephalitis</i>	Encefalitis equina venezolana
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGF-A	<i>Vascular endothelial growth factor A</i>	Factor de crecimiento endotelial vascular A
VEGF-R	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VEMP	<i>Vestibular-evoked myogenic potential</i>	Prueba del potencial miógeno evocado vestibular
VEP	<i>Visual evoked potentials</i>	Potenciales provocados (evocados) visuales
VF	<i>Ventricular fibrillation</i>	Fibrilación ventricular
VFR	<i>Visit friends or relatives</i>	Visitar a amigos o parientes
VFSS	<i>Videofluoroscopic swallowing study</i>	Estudio de deglución videofluoroscópico
VGCC	<i>Voltage-gated calcium channels</i>	Conductos de calcio operados por voltaje
VGKC	<i>Voltage-gated potassium channel</i>	Conductos de potasio controlados por voltaje
VHL	<i>von Hippel-Lindau</i>	von Hippel-Lindau
VICP	<i>Vaccine Injury Compensation Program</i>	
VIH		Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-PAH	<i>VIH-Related pulmonary arterial hypertension</i>	Hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH
VIP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Vasointestinal polipeptide</i> • <i>Vasoactive intestinal peptide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Polipéptido vasointestinal • Péptido intestinal vasoactivo
VIPoma	<i>Vasoactive intestinal peptide-oma</i>	Tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo
v-IRF	<i>v-Interferon regulatory factor</i>	Factor regulador de v-interferón
VIS	<i>Vaccine information statements</i>	Información oficial sobre la vacuna
VISA	<i>Vancomycin-intermediate S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> con resistencia intermedia a vancomicina
VKA	<i>Vitamin K antagonist</i>	Antagonista de la vitamina K
VKOR	<i>Vitamin K epoxide reductase</i>	Epóxido reductasa de vitamina K
VKORC1	<i>Vitamin K epoxide reductase complex 1</i>	Complejo 1 de epóxido reductasa de vitamina K
VLA	<i>Very late activation antigen</i>	Antígeno de activación muy tardía
VLCD	<i>Very-low-calorie diets</i>	Dieta con poquísimas calorías
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>	Lipoproteína de muy baja densidad
VLP	<i>Virus-like particle</i>	Partículas similares a los virus
VM	<i>Valsalva maneuver</i>	Maniobra de valsalva
VMA	<i>Vanillylmandelic acid</i>	Ácido vainililmandélico
VMP	<i>Variable major proteins</i>	Proteínas mayores variables
VNS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Vagus nerve stimulation</i> • <i>Pigmented villonodular synovitis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación del nervio vago • Sinovitis vellonodular pigmentada
VNTR	<i>Variable number of tandem repeats</i>	Número variable de repeticiones en tándem
VOD	<i>Venoocclusive disease</i>	Enfermedad venooclusiva
VOR	<i>Vestibuloocular reflex</i>	Reflejo vestibuloocular
VP	<i>Variagate porphyria</i>	Porfiria variada
VPB	<i>Ventricular premature beat</i>	Extrasístole ventricular prematura
VPC	<i>Ventricular premature complexes</i>	Extrasístoles ventriculares
VPL	<i>Ventral posterolateral</i>	Núcleo ventral posterolateral
VRE	<i>Vancomycin-resistant enterococci</i>	Enterococos resistentes a vancomicina
VRSA	<i>Vancomycin-resistant S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> resistente a vancomicina
VS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ventricular septum</i> • <i>Vital signs</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabique interventricular • Signos vitales
VSD	<i>Ventricular septal defect</i>	Comunicación interventricular

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
VSR	<i>Ventricular septal rupture</i>	Rotura del tabique interventricular
VSV	<i>Vesicular stomatitis virus</i>	Virus de estomatitis vesicular
Vt	<i>Tidal ventilation</i>	Ventilación corriente
VT	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tidal volume</i> • <i>Ventricular tachyarrhythmia</i> • <i>Ventricular tachycardia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen de ventilación pulmonar • Taquiarritmia ventricular • Taquicardia ventricular
VTA	<i>Ventral tegmental area</i>	Área tegmentaria ventral
VTE	<i>Venous thromboembolism</i>	Tromboembolia venosa
VUR	<i>Vesicoureteral reflux</i>	Reflujo vesicoureteral
VUS	<i>Variants of uncertain significance</i>	Variantes de significado incierto
vWD	<i>von Willebrand disease</i>	Enfermedad de Von Willebrand
vWF	<i>von Willebrand factor</i>	Factor de Von Willebrand
VZIG	<i>Varicella-zoster immune globulin</i>	Inmunoglobulina de varicela-zóster
VZV	<i>Varicella-zoster virus</i>	Virus de varicela-zóster
W		
WAF	<i>Wild-type p53 activated fragment</i>	Fragmento activado de p53 de tipo natural
WAGR	<i>Wilm's tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation</i>	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental
WASP	<i>Wiskott-Aldrich syndrome protein</i>	Proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich
WB	<i>Western blot</i>	Inmunotransferencia
WBC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>White blood cell</i> • <i>White blood count</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Recuento leucocítico
WCE	<i>Wireless capsule endoscopy</i>	Examen con cápsula endoscópica
WDHA	<i>Watery diarrhea with hypokalemia and achlorhydria</i>	Diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria
WEE	<i>Western equine encephalitis</i>	Encefalitis equina occidental
WES	<i>Whole-exome sequencing</i>	Secuenciación de exoma completo
WEST	<i>Women's Estrogen for Stroke Trial</i>	
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>	
WHIM	<i>Hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis</i>	Hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis
WHIMS	<i>Women's Health Initiative Memory Study</i>	
WHS	<i>Women's Health Study</i>	
WINS	<i>Women's Intervention Nutrition Study</i>	
WM	<i>Waldenstrom macroglobulinemia</i>	Macroglobulinemia de Waldenström
WNV	<i>West Nile virus</i>	Virus del Nilo occidental
WOSCOPS	<i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i>	
WPW	<i>Wolff-Parkinson-White</i>	(Enfermedad de) Wolff-Parkinson-White
WS	<i>Wasting syndrome</i>	Síndrome de emaciación
WTC	<i>World Trade Center</i>	
W/U	<i>Work up</i>	Estudio diagnóstico
WTP	<i>Willingness to pay</i>	Voluntad de pagar
WWS	<i>Walker-Warburg syndrome</i>	Síndrome de Walker-Warburg
X		
XDR	<i>Extensively drug-resistant</i>	Ampliamente resistente a fármacos
XEN	<i>Extraembryonic endoderm cells</i>	Células endodérmicas extraembrionarias
XL	<i>X-Linked</i>	Ligado a X
XLHR	<i>X-Linked hypophosphatemic rickets</i>	Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
XLR	<i>X-Linked recessive</i>	Recesivo ligada al cromosoma X
XLSA	<i>X-Linked sideroblastic anemia</i>	Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X
XMRV	<i>Murine leukemia virus related retrovirus</i>	Retrovirus relacionado con la leucemia murina
XP	<i>Xeroderma pigmentosum</i>	Xerodermia pigmentosa
XR	<i>XChromosome-recessive</i>	Recesivo ligado al cromosoma X
X-SCID	<i>X-Linked form of severe combined immune deficiency syndrome</i>	Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
Y		
YAC	<i>Yeast artificial chromosomes</i>	Cromosomas artificiales de levadura
Yops	<i>Yersinia outer-membrane proteins</i>	Proteínas de la membrana externa de <i>Yersinia</i>
Z		
ZASP	<i>Z-Band alternatively spliced PDX motif-containing protein</i>	Banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX
ZDV	<i>Zidovudine</i>	Zidovudina
ZES	<i>Zollinger-Ellison syndrome</i>	Síndrome de Zollinger-Ellison

Los números de página en **negritas** indican el inicio de la revisión principal del tema. Los números de página seguidos por una “f” o “c” se refieren a la página donde se ubican las figuras y cuadros, respectivamente; la “v” indica el video. Los números que contienen una “e” seguida por un número (p. ej., 91e-3) se refieren a las páginas de los capítulos electrónicos.

- A**
- AAG (ganglionopatía autonómica autoinmunitaria), 2642
 - AAS, abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
 - AAV (virus adenoasociados), 91e-1c, 91e-3, 214e-4, 214e-9
 - AAV-RPE65, 91e-3
 - Abacavir
 - efectos secundarios
 - consideraciones genéticas, 373e-7, 373e-8c, 378, 1241
 - hipersensibilidad, 382, 1277. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 - infección por VIH, 1260, 1274c, 1277
 - estructura molecular, 1276f, 1277
 - infección por VIH, 1274c, 1277-1278
 - resistencia, 1278, 1279f
 - variantes genéticas y respuesta, 38, 39c, 41
 - Abatacept, 2146c, 2147
 - ABC, reanimación, 1750
 - ABCA1, deficiencia (enfermedad de Tangier), 1443, 2445, 2681
 - ABCA1, gen, 291e-2
 - ABCB11, gen, mutaciones, 284
 - ABCD, regla, 76e-6
 - ABCDE, valoración del nevo, 494
 - Abciximab
 - acción, 746f, 748-749
 - dosis, 749
 - efectos secundarios, 727, 727c, 749
 - farmacología, 749c
 - indicaciones, 749
 - infarto del miocardio, 1598c
 - PCI, 296e-1
 - respuesta a variaciones genéticas, 743c
 - suspensión antes de punción lumbar, 443e-1
 - Abdomen
 - exploración física, 286, 1443
 - movimiento paradójico, 47e-3
 - Abducción y rotación externa, prueba, 1647
 - Abeja, picadura/veneno, 2116, 2748-2749
 - Abejas africanas, 2749
 - Abetalipoproteinemia (acantocitosis), **2444**
 - biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
 - características clínicas, 269, 436e-4f, 2444
 - consideraciones genéticas, 2444, 2630
 - deficiencia de vitamina E, 96e-8
 - fisiopatología, 1939, 2444, 2630
 - frotis de sangre periférica, 81e-4f
 - tratamiento, 96e-8, 2444
 - ABI (índice tobillo/brazo), 1616, 1643
 - Abiotrophia*, 821, 971
 - Abiraterona, 103e-15, 586
 - Ablación
 - con radiofrecuencia
 - arritmias cardíacas, 103e-6, 103e-6f
 - características, 103e-5
 - carcinoma hepatocelular, 549
 - enfermedad venosa crónica, 1652
 - lesiones metastásicas, 103e-5
 - NET, 574
 - por catéter
 - arritmia ventricular, 1499-1500
 - arritmias cardíacas, 273e-5-273e-7, 273e-6f
 - fibрилación auricular, 1489
 - flúter auricular, 1485
 - taquicardia de reentrada nodular AV, 1479
 - vía accesoria, 1483
 - tabique por alcohol, 1569
 - Aborto, 338
 - espontáneo, 83e-4
 - seguimiento de infecciones, 1165
 - séptico, 1060, 1099
 - ABPA. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
 - Abrasiones corneales, 199
 - Absceso/infecciones intraabdominales
 - actinomicosis, 1089, 1090f
 - bacterianos anaeróbicos, 1099, 1102
 - C. septicum*, 1099
 - enterocócicos, 974
 - esplénicos. *Véase* Abscesos esplénicos
 - hepáticos. *Véase* Abscesos hepáticos intraperitoneales. *Véase* Abscesos, intraperitoneales
 - perinéfricos, 851
 - psaos, 852
 - receptor de trasplante, 927
 - renales, 851
 - Salmonella* no tifoídica, 1054
 - tratamiento, 767c, 1102
 - Abscesos
 - anorrectales, 1977-1978, 1977f
 - cerebrales. *Véase* Abscesos cerebrales craneales, 904-905, 904f
 - epidurales. *Véase* Abscesos epidurales
 - etiología, 780c
 - formación, 145e-10
 - fríos, 423
 - intraabdominales. *Véase* Absceso/infecciones intraabdominales
 - intracraneales, 784
 - intraperitoneales, **849**, 850f
 - pélvicos, 1099
 - periamigdalinos, 234, 235, 1097
 - periapicales, 236
 - perinéfricos, 851
 - perivalvulares, 818
 - raquídeos, 117, 780c, 784, 2654, 2655f
 - renales, 851
 - retrofaríngeos, 235
 - subperiósticos, 230, 231
 - tratamiento, 767c, 780c, 2655
 - tuboováricos, 1089, 1099
 - Abscesos cerebrales, **900**
 - bacterias anaeróbicas, 1097-1098
 - características clínicas, 783, 901
 - consideraciones globales, 900
 - definición, 900
 - diagnóstico, 440e-5f, 901, 902f
 - diferencial, 902
 - epidemiología, 900
 - estudio del paciente, 883-884, 884f-885f
 - etiología, 780c, 900-901, 1097-1098
 - histopatología, 901
 - nocardiosis, 1085, 1087
 - pacientes con cáncer, 488, 488c
 - patogenia, 901
 - pronóstico, 902
 - tratamiento, 780c, 902
 - Abscesos epidurales
 - características clínicas, 784
 - columna vertebral
 - diagnóstico, 2654, 2655f
 - etiología, 784, 2654
 - factores de riesgo, 2654
 - manifestaciones clínicas, 117, 784, 2654
 - tratamiento, 780c, 2655
 - Abscesos esplénicos
 - actinomicótico, 1089, 1090f
 - dolor abdominal, 105, 106c, 851
 - endocarditis infecciosa, 826
 - etiología, 851
 - manifestaciones clínicas, 851
 - tratamiento, 851
 - Abscesos hepáticos, 850
 - actinomicosis, 1089, 1090f
 - amebiano
 - complicaciones, 1365
 - diagnóstico, 245e-1, 850, 1366, 1366f
 - manifestaciones clínicas, 1365
 - patogenia, 1365
 - tratamiento, 1367, 1367c
 - Candida*, 850
 - características clínicas, 850
 - consideraciones globales, 850
 - diagnóstico, 850
 - etiología, 850
 - K. pneumoniae*, 850, 1032, 1032f
 - tratamiento, 850-851
 - Abscesos pulmonares, **813**
 - bacterias anaerobias, 1098, 1098f
 - complicaciones, 815, 901
 - definición, 813
 - diagnóstico, 815
 - diferencial, 815
 - epidemiología, 813-814
 - estudio del paciente, 815
 - etiología, 813, 814c, 1098
 - hemoptisis, 245
 - manifestaciones clínicas, 814
 - patogenia, 814, 814f
 - patología y microbiología, 814
 - prevención, 815
 - pronóstico, 815
 - tratamiento, 815, 1102
 - Absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA), 2067, 2472, 2493
 - Absorción
 - antibióticos, 934-935
 - carbohidratos, 1937
 - fármacos, 33-34
 - lípidos, 62f, 1935-1936, 1935c
 - nutrientes, **1933**
 - proteínas, 1937
 - trastornos. *Véase* Malabsorción, síndromes
 - Abstinencia, síndrome
 - alcohol. *Véase* Alcohol, síndrome de abstinencia
 - benzodicepinas, 169, 2710-2711
 - marihuana, 469e-3
 - opioides, 468e-2, 468e-3
 - Abuela, hipótesis de envejecimiento, 94e-3
 - Abulia, 1771, 2574f
 - Abúlico frontal, síndrome, 183-184
 - Abuso
 - doméstico. *Véase* Violencia/abuso intrafamiliar
 - infantil, 17e-1, 167e-2, 2722
 - sexual
 - disfunción sexual en adultez después de, 326, 330c
 - infecciones gonocócicas, 1006, 1008
 - Acalasia, **1904**
 - características clínicas, 1904
 - crónica, cáncer esofágico, 532
 - diagnóstico, 1904, 1905f
 - diferencial, 1904
 - disfagia, 256
 - relajación anómala del LES, 1904, 1905f
 - subtipos, 1905f
 - tratamiento, 258, 1905
 - Acalculia, 179
 - Acamprosat, 2059, 2728
 - Acanthamoeba*, 245e-4c, 1367
 - infecciones
 - características clínicas, 1367
 - diagnóstico, 245e-4c, 245e-6c, 1367-1368
 - epidemiología, 245e-4c
 - meningitis crónica, 908c

- Acanthamoeba* (Cont.)
meningoencefalitis, 896
queratitis, 1368, 1368f
tratamiento, 1368
- Acantocitos, 81e-1, 396f
- Acantocitosis. *Véase* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
- Acantólisis, 370
- Acantosis, 372e-24c, 1654f
nigricans
anticuerpos contra los receptores para insulina, 2348
cáncer gástrico, 535
diabetes mellitus, 2405, 2430
hiperpigmentación, 76e-16f, 359
obesidad, 415e-6
síndrome metabólico, 2452
trastornos asociados con, 76e-15, 359
- Acarbosa, 1926, 2414c
- Ácaros
mordedura, 2745
polvo, en asma, 1669, 1671
- Acatisia, 2624, 2716, 2722
- Acceso vascular, infecciones relacionadas. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
- Accidentes
en atención a la salud, 12e-1, 12e-1f
muertes, 6e-1c, 6e-2f, 56c
- ACE. *Véase* Angiotensina, enzima convertidora de (ACE)
inhibidores. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
- Acebutolol, 473e-9c, 1480c, 1589c
- Aceclofenaco, 1923
- Aceite
mineral, absorción de la vitamina A, 96e-6
tóxico, síndrome, 2155
- Aceites de pescado. *Véase* Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
- Aceruloplasminemia, 96e-10
- Acetato, 98e-5c
de ciproterona
efectos adversos, 7e-6, 334
hirsutismo, 334
síndrome de ovario poliquístico, 337
de cortisona, 2259c
de mafenida, 166e-3, 262e-4
- Acetazolamida
acción, 332e-6
acidosis inducida por salicilatos, 319
alcalosis metabólica, 322
ataxia episódica, 2630
calcinosis tumoral, 426e-8
cefalea por mayor presión de LCR, 110
efectos secundarios, 297, 380
enfermedad de las altitudes, 476e-2, 476e-2c, 476e-4, 476e-5
glaucoma de ángulo cerrado agudo, 200
hiperpotasemia, 64e-3
nefropatía por ácido úrico, 431e-5
parálisis periódica
hiperpotasémica, 462e-18
hipopotasémica, 462e-17
pseudotumor cerebral, 203
síntomas paroxísticos en MS, 2672
- Acetiladores
lentos, 40
rápidos, 40
- Acetilcolina (ACh)
acción, 444e-3c, 2637
aspectos clínicos, 444e-3c
deficiencia, delirio, 167
deglución, 255
estructura, 444e-3c
neuronal, receptor nicotínico, 372e-25c
regulación nerviosa del sistema gastrointestinal, 264
- Acetilcolina, receptor (ACHr), miastenia grave, 372e-24c, 377e-4
- Acetilcolinesterasa (AChE)
exposición a agentes nerviosos, 262e-4, 262e-4f
inhibidores
gastroparesia, 260c, 261
- sobredosis/intoxicación, 473e-10c
tratamiento por mordedura de víboras, 2737, 2737c
- N-Acetilglutamatosintasa, deficiencia, 434e-3c
- N-Acetiltransferasa, 34c
- Acetoacetato, 318
- ACh. *Véase* Acetilcolina (ACh)
- AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE)
- AChR. *Véase* Acetilcolina, receptor (ACHr)
- Achromobacter xylosoxidans*, 183e-2, 183e-2c
- Aciclovir
acción, 214e-4, 215e-6, 896-897
consideraciones globales, 1183
efectos secundarios
gastrointestinales, 897
hematológicos, 897
musculoesqueléticos, 2218c
neurológicos, 215e-7, 897, 2547c
renales, 215e-7, 1181, 1804
encefalitis viral, 896-897
farmacología, 215e-7
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-7, 832c, 1187, 2657
- infecciones por HSV
encefalitis, 215e-2c, 1179, 1181, 1182c
esofagitis, 1182c, 1910
faringitis, 234
genitales, 215e-2c, 215e-7, 832c, 1182c
mucocutáneas, 215e-7, 234, 1182c
ocular, 200
profilaxia
infección por VIH, 1253c
receptores de trasplantes, 139e-4c, 215e-6, 921, 925c, 927
recién nacidos, 1180, 1182c
leucoplasia vellosa bucal, 1190
meningitis viral, 893
mielitis viral, 2657
parálisis de Bell, 2648
prevención de varicela, 917
profilaxia contra VZV
infección por VIH, 1252c
receptores de trasplante, 139e-4
resistencia, 215e-7, 897, 1182-1183
tratamiento de varicela, 215e-2c, 215e-7, 1185-1186
- Acidemia, 309, 434e-1, 2092
- aciduria metilmalónica congénita y, 645-646
- argininosuccínica, 434e-3c
cetoalélica alfa, 434e-3c
glutárica, 434e-3c
isovalérica, 434e-3c
metilmalónica, 434e-2c, 434e-3c
propiónica, 434e-3c
- Acidez gástrica, 1901
- Ácido
acetohidroxiámico, 1871
alginico, 263
ε-aminocaproico
deficiencia de C1INH, 2120
efectos secundarios, 309, 2199
enfermedad de Von Willebrand, 731-732
hemofilia, 734
trombocitosis, 678
- 5-aminolevulínico (ALA), 386
deshidratada, 2523c, 2524
sintasa, 2522, 2523c, 2524-2525
- ascórbico. *Véase* Vitamina C
- azelaico, 352
- biliar
diarrea, 268, 1934-1935, 1935c
malabsorción, 268, 272
- clavulánico, 284
- cólico, 2076
- domoico, intoxicación (envenenamiento amnésico por mariscos), 2548, 2743
- etacrínico, 322, 1624c
- etilendiaminotetraacético (EDTA), 2237
- holo-trans reonoico (ATRA). *Véase también* Retinoico, ácido
acción y blancos, 102e-5c, 102e-7, 103e-16
efectos secundarios, 103e-16, 366
leucemia promielocítica aguda, 102e-5c, 102e-7, 686
- lipoico α, 216, 239, 2348
- lipoteicoico, 145e-5
- mefenámico, 338, 2382
- nalidixico, 389c, 727c, 932-933
- nicotínico. *Véase también* Niacina (vitamina B₃)
efectos secundarios, 462e-19, 462e-20c, 2447, 2448c
síndrome metabólico, 2454
trastornos de lipoproteínas, 291e-6, 2447, 2448c
- nucleico, pruebas
amplificación, 214e-9, 769c, 1247, 1247c
aplicación, 150e-8
estrategias para amplificación de ácidos nucleicos, 150e-7f
pruebas cuantitativas, 150e-7-150e-8
sondas de identificación detección directa patógenos, 150e-6-150e-7
- quenodesoxicólico (CDCA), 2076
- urocánico, 388
- Ácido acetilsalicílico, 746
acción, 746, 746f
alergia, 746
apoplejía isquémica, 2563
arteriopatía periférica, 1644
arteritis de células gigantes, 2189
asma sensible, 1680
cardiopatía isquémica, 1590
cefalea
por abuso de fármacos, 109
tensional, 2594
con clopidogrel, 747
dolor, 90-91, 91c
dosis, 746
reducidas, 277
efectos secundarios
anafilaxia, 44
cutáneas, 377, 381
eosinofilia, 422
exacerbación del asma, 1680
factores inmunológicos, 377
gota, 2218c
hemorragia, 404, 746
hemorragia/irritación gástrica, 90, 746, 1590
nefropatía, 1861
síndrome de Reye, 1184, 1185, 1213
uricosuria, 431e-5
- enfermedad de Kawasaki, 2193
- eritromelalgia, 1650
- fiebre, 126
reumática, 2152-2153
- indicaciones, 746
- infarto del miocardio
NSTEMI-ACS, 1596, 1598c
prevención secundaria, 1610
STEMI, 1603, 1606, 1610
- manejo
antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
antes de punción lumbar, 443e-1
perioperatorio, 54
- metabolismo, 34
- migraña, 2592c
- mujeres, 6e-3
- PCI, 296e-1, 296e-2, 1591
- pericarditis aguda, 1573
- pretratamiento para cateterismo cardiaco, 1461
- prevención
apoplejía/TIA, 291e-9, 2569-2570
aterosclerosis, 291e-9
cáncer colorrectal, 477, 539
cáncer de mama, 524
cardiopatía coronaria, 29c, 291e-9
preeclampsia en mujeres con alto riesgo, 45
- resistencia, 1596
- síndrome
antifosfolípidos, 2136
de Behçet, 2194
- tiroiditis subaguda, 2299
- uso crónico en cardiopatía, 2566c
- variación genética en respuesta, 277, 277c, 742, 743c

- Ácido úrico
cálculos renales, 431e-4-431e-5, 1866, 1870-1871. *Véase también* Nefrolitiasis
excreción disminuida. *Véase* Hipouricemia
metabolismo, 431e-1, 431e-1f, 431e-2f
nefropatía
AML, 681-682
enfermedad renal poliquística, 1852
fisiopatología, 1862
hiperuricemia y, 431e-4, 1862
tratamiento, 431e-5, 1862
producción aumentada. *Véase* Hiperuricemia
sedimentación hística. *Véase* Tofos
urinarios, 62e-12f, 1867
valoración de laboratorio, 2222-2223, 2764c
- Acidobásicos, trastornos, **315**. *Véase también*
trastorno específico
acercamiento al paciente, 317, 317c
desequilibrio aniónico, 64e-8, 317
mixtos, 64e-1, 64e-8, 316-317, 316c
simples, 315-316
- Ácidos biliares, 1934-1935, 1934f, 1934c, 2076
en el organismo, 2076
secuestrantes/captadores
diabetes mellitus tipo 2, 2415
efectos adversos, 2448c, 2453
interacciones farmacológicas, 42c
síndrome metabólico, 2453
trastornos de lipoproteínas, 2448c, 2449
- Ácidos grasos, 1935, 1935c. *Véanse también* Ácidos
grasos, libres (FFA); Lípido(s)
cadena
corta, 1935, 1935c, 1936
larga, triglicéridos, 1935, 1935c, 1936
media, 1935, 1935c
libres (FFA)
metabolismo cardiaco, 265e-10
resistencia a insulina, 2450, 2451f
utilización de glucosa, 2405
valores de referencia, 2760c
- Ácidos orgánicos, transporte renal, 332e-8
- Acidosis láctica
cáncer, 1794
estudio del paciente, 318
etiología, 318
paludismo, 1373-1374
tratamiento, 318, 322
- Acidosis metabólica, **317**
ácido láctico. *Véase* Acidosis láctica
cetoacidosis
alcohólica, 299, 318-319
diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
desequilibrio aniónico, 64e-6, 320-321, 320c
alto, 64e-9, 318, 318c
fármacos y toxinas, 64e-2, 64e-9, 319-330.
Véanse también Etilenglicol,
envenenamiento; Metanol,
envenenamiento
hiperpotasemia, 64e-2-64e-3, 309, 311
intoxicación por sobredosis, 473e-3
lesión renal aguda, 1808, 1810
manifestaciones clínicas, 317
nefropatía crónica, 1814
nomograma acidobásico, 316f
nutrición parenteral, 98e-7
respuestas compensadoras, 316c
trastornos acidobásicos mixtos, 316-317, 316c
tratamiento, 317-318
- Acidosis respiratoria, **322**
etiología, 322-323, 323c
hiperpotasemia, 309
inducida por fármacos, 322
manifestaciones clínicas, 322
nomograma acidobásico, 316f
respuestas compensatorias, 316c, 322
trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
tratamiento, 323
- Acidosis tubular renal (RTA)
distal (tipo I)
acidosis metabólica, 320
consideraciones genéticas, 332e-7c
hipopotasemia, 307
obstrucción de vías urinarias, 1872
síndrome de Sjögren, 64e-6
proximal (tipo II)
acidosis metabólica, 320
consideraciones genéticas, 332e-7c
tipo IV, 320, 2425
- Acidosis urémica, 320
- Aciduria
3 metilglutacónica, 434e-3c
orótica, 431e-5c, 431e-6
anemia megaloblástica, 649
carcinoma hepatocelular, 545
metabopatías de pirimidina, 431e-5c,
431e-6, 431e-6f
urocánica, 434e-2c
- Acinetobacter*, 150e-2c, 934, 1036
infecciones, **1036**
características clínicas, 1037
complicaciones, 1038
consideraciones globales, 1036, 1037
diagnóstico, 1037
epidemiología, 1036
estudio del paciente, 1037
etiología, 1036
neumonía
por ventiladores, 811, 915
vinculada con la atención de la salud,
803c, 914
paciente con cáncer, 486c, 487
patogenia, 1036-1037
prevención, 1038
pronóstico, 1038
quemaduras, 166e-1
resistencia a antibióticos, 1037
tratamiento, 152e-5c, 152e-9, 940c, 1037-
1038, 1037c
veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-9
vía urinaria, 862
- ACIP (*Advisory Committee on Immunization
Practices*), 786
- Acitretina
efectos secundarios, 348c, 354, 380
pitiriasis rubra pilar, 354c
psoriasis, 348, 348c
- aCL (anticuerpos anticardiolipina), 2131, 2135c,
2754c
- Aclasia diafisaria (exostosis múltiple), 426e-7
- Aclorhidria, 350e-1
- ACLS (apoyo cardiaco vital avanzado), 1769-1770,
1769f
- ACMV (ventilación asistida-controlada), 1741,
1742c. *Véase también* Ventilación
mecánica
- Acné
rosácea, **352**
características clínicas, 76e-1f, 341c, 342f,
352, 352f
tratamiento, 352
vulgar, **351**
características clínicas, 76e-1f, 341c, 342f,
351-352, 352f
deficiencia de 21-hidroxilasa, 2355
exacerbado por fármacos, 378
fisiopatología, 351
foliculitis, 829
tratamiento, 352
- Acondrodisplasia, 426e-7
- Acondroplasia, 2512
- Acotiamida, 263
- ACP Journal Club, 25c
- Acilamida, 2688c
- Acrocefalopolisindactilia (síndrome de Pfeiffer),
435
- Acrocianosis, 1442, 1648f, **1649**, 1754
- Acrocordones, 341c, 359
- Acrodermatitis
crónica atrófica, 1151
enteropática, 96e-9
- Acroleína, exposición, 1692c
- Acromatopsia, 182, 197
- Acromegalia, **2269**
características clínicas, 359, 462e-19, 2269,
2270f
artropatía, 2240-2241
cardíacas, 290e-1c, 290e-3
hipertensión, 1620
hirsutismo, 332
orales, 236
causas, 2240, 2269, 2269c
comparada con paquidermoperiostosis, 426e-7
diagnóstico, 2269
estudios de laboratorio, 2269
familiar, 2266
GRFoma, 571
paraneoplásicas, 609c
pruebas de detección, 2262c
tratamiento, 2269-2271, 2270f
- Acroosteólisis, 2160, 2160f
- Acropaquia tiroidea, 2245, 2295, 2295f
- Acroparestesia, enfermedad de Fabry, 432e-1
- ActA, 982
- ACTA1, gen, 462e-12
- ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica
(ACTH)
prueba con estimulación, 2310
- ACTHoma, 559c, 571
- Actina, 265e-5, 265e-5f, 372e-24c, 1555c, 1556f
- Actinobacillus*. *Véase* *Aggregatibacter*
- Actinomicetoma, nocardial, 1085-1086, 1086f,
1087c. *Véase también* *Nocardia*,
infecciones
- Actinomicosis, **1088**
características clínicas
abdominal, 1089
cervicofacial, 239c, 241, 1088, 1089f, 1097
diseminada, 1090
hígado y bazo, 1089, 1090f
mordeduras de perro, 167e-2
musculoquelética y tejidos blandos, 1089-
1090
pélvica, 1089, 1090f
SNC, 1089
torácica, 1088-1089, 1089f
diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1090
epidemiología, 1088
etiología, 1088
patogenia, 1088
tratamiento, 1090-1091, 1091c
- Actinomyces*, 150e-2c, 1088. *Véase también*
Actinomicosis
organismos tipo, 1089
pyogenes, 981
- Activación angiogénica, 102e-13
- Activador de plasminógeno histórico recombinante
(rtPA). *Véase* Alteplasa (rtPA)
- Activasa. *Véase* Alteplasa (rtPA)
- Actividad epileptiforme, 442e-1, 2550
- Actividades
de la vida diaria (ADL), 72c, 78c
independencia, índice, 78c
instrumentales de la vida diaria (IADL), 72c,
78c
- Activina, 401e-4
- Acuaporina
acción de AVP, 2275, 2276f
asa de Henle, 332e-8
conducto colector, 332e-9
diabetes insípida nefrótica, 303, 1872
equilibrio hídrico, 295-296, 296f, 332e-10,
332e-10f
neuromielitis óptica, 2673
túbulo proximal, 332e-6
- Acuestimulación, 1880
- Acúfenos, 220, 224, 2586
- Acupresión, 14e-1c, 261, 1880
- Acupuntura, 14e-1c, 14e-3, 120, 338
- AD. *Véase* Alzheimer, enfermedad (AD)
- Adalimumab
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 422, 2146c, 2173
enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias,
372e-30
espondilitis anquilosante, 2172-2173
IBD, 1961
psoriasis/artritis psoriásica, 2177
sarcoidosis, 2212
vigilancia durante el tratamiento, 2146c
- Adamantinoma, 119e-3
- ADAMTS13, 729, 1863, 2754c
metaloproteasa, 1848

- ADCC (citotoxicidad celular y dependiente de anticuerpos), 372e-1, 372e-6, 1244
- Addison, enfermedad. *Véase también* Insuficiencia suprarrenal
- anemia, 630
- APS-1, 2345, 2346c
- APS-2, 2346, 2346c, 2347c
- autoanticuerpos, 372e-24c, 2346
- consideraciones genéticas, 2346
- diarrea, 269
- hiperpotasemia, 310
- hipoglucemia, 2433
- manifestaciones
- clínicas, 2324, 2326f
 - cutáneas, 359, 360
 - orales, 240c
 - tumores tímicos, 2348
- Adecuación bélica, microbios para bioterrorismo, 261e-1
- Adefovir
- acción, 215e-9
 - efectos secundarios, 215e-9, 2035
 - infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-9, 2035, 2038f, 2074
 - profilaxia para HBV en receptores de trasplante, 927
 - resistencia, 2040c
- Adelfa amarilla, 309
- ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), 441e-26f, 2673
- Adenilato cinasa (AK), deficiencia, 654c
- Adenilossuccinato liasa, deficiencia, 431e-3c, 431e-6
- Adenina, 426
- fosforribosiltransferasa (APRT), deficiencia, 431e-3c, 431e-5-431e-6
- Adenocarcinoma
- cervical, 595. *Véase también* Cáncer cervical
 - colon. *Véase* Cáncer colorrectal con mínima invasión, 515-516
 - endometrial. *Véase* Cáncer uterino
 - esófago, 532-533, 533c. *Véase también* Cáncer esofágico
 - gástrico. *Véase* Adenocarcinoma gástrico *in situ*, 515-516
 - intestino delgado, 537
 - primario de origen desconocido, 120e-3, 120e-3f
 - pulmonar, 507, 507f. *Véase también* Pulmón, cáncer
 - vejiga, 575. *Véase también* Cáncer de vejiga
- Adenocarcinoma gástrico, 534
- anemia ferropénica y, 535
- consideraciones
- genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 1039
 - globales, 534
- diagnóstico, 535
- diseminación por extensión directa, 534
- epidemiología, 534
- estadificación, 535c, 1885f
- etiología, 534, 534c
- incidencia, 468, 534
- indigestión, 262
- infección por *H. pylori* y, 1039-1040, 1039f, 1922
- manifestaciones clínicas, 534-535
- metastásico, 535
- mortalidad, 469f, 534
- patología, 534
- posgastrectomía, 1927
- tipo
- difuso, 534
 - intestinal, 534
 - tratamiento, 535
 - úlceras y, 534
- Adenoidectomía, 230
- Adenoma
- hepático, 553-554
 - hipofisario. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
 - intestino delgado, 536
 - pleomórfico, 241
 - polipoides, 536
 - productor de ACTH. *Véase* Cushing, síndrome sebáceo, 359, 364, 365, 364c
 - suprarrenal productor de aldosterona, 2318. *Véase también* Mineralocorticoides, exceso
 - diagnóstico, 1619
 - etiología, 2318-2319
 - tiroideo, 2303-2304
 - tóxico, 2302-2303, 2302f
 - veloso, 254, 305
- Adenomatosi, células de glucagon, 569
- Adenomatosi, 2083
- Adenopatía cervical, 120e-4, 503, 503f
- S-Adenosilhomocisteina hidrolasa, deficiencia, 434e-2
- Adenosina
- arritmias, 1479c
 - cinasa, deficiencia, 434e-2c
 - desaminasa, 288
 - deficiencia, 91e-2, 375e-1, 431e-3c, 2108
 - dosis, 1479c
 - efectos secundarios, 1467c, 1471c, 1480c, 1484
 - farmacología, 1479c
 - receptores, 742
 - taquicardia
 - supraventricular, 35, 47, 1483-1484
 - ventricular, 1494 - taquicardias preexcitadas, 1482
 - vasoconstrictor, 332e-2
- Adenovirus
- características, 1208
 - entéricos, 1286f, 1286c, 1289
 - estructura, 214e-2c
 - expresión génica y replicación, 214e-4
 - fidelidad de la replicación, 214e-5
 - identificación en laboratorio, 214e-9
 - inhibición de las defensas del hospedador, 214e-8
 - vehículos para inserción génica, 91e-1c, 214e-4, 214e-9
- Adenovirus, infecciones, 1208
- características clínicas, 1208
 - conjuntivitis, 199, 1208
 - diarrea, 266, 1208, 1289
 - exantemas, 362, 362c
 - vías respiratorias superiores, 231, 1202c
 - diagnóstico, 1208
 - epidemiología, 1208
 - paciente inmunodeprimido, 1208
 - prevención, 1209
 - receptor de trasplante, 920c, 925, 1208
 - tratamiento, 1208
- ADH (hormona antidiurética). *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
- Adhesina A de la superficie neumocócica, 947
- Adhesinas, 145e-1
- bacterianas, 145e-2-145e-3, 145e-2f, 1043
 - micóticas, 145e-3
 - protozoarios, 145e-3
 - virales, 145e-1-145e-2
- Adhesión leucocítica, deficiencia (LAD)
- defectos celulares o moleculares, 419, 420c, 2106
 - diagnóstico, 420c, 2106
 - manifestaciones clínicas, 375e-1, 419, 420c
 - subtipos, 419, 420c
 - tratamiento, 2106
- ADHH (hipercalciuria hipocalcémica dominante autosómica), 2483
- Adicción oncogénica, 102e-6, 102e-7
- Adie, síndrome, 196
- Adipocitos, 415e-2, 415e-3f, 2405
- Adiponectina, 415e-2, 2452
- Adipostato, 415e-5
- Adipsina, 415e-2
- ADL (actividades de la vida diaria), 72c, 78c
- ADNFLE (epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal), 2545c
- Adolescencia
- convulsiones, 2546-2547, 2546c
 - espondilitis anquilosante, 2170
 - muerte cardíaca súbita, 1766
 - necesidades de hierro, 626
 - tabaquismo, 475
- Ado-trastuzumab emtansina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
- ADPEAF (epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas), 2545c
- ADPKD (forma autosómica de la enfermedad renal poliquística). *Véase* Renal poliquística, enfermedad, autosómica dominante
- Adrenalina, prueba de estimulación, 423
- Adrenarca, 2357
- Adrenoleucodistrofia/suprarrenoleucodistrofia
- características clínicas, 2324c, 2608, 2680
 - consideraciones genéticas, 2323, 2324c, 2680
 - diagnóstico, 441e-41f, 2325, 2608
 - tratamiento génico, 91e-2-91e-3
- Adresina en ganglios periféricos (PNad), 372e-26
- Adresinas vasculares, 102e-17f
- ADT. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
- Adventicia, 265e-1, 265e-1f
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 786
- AEI (intercambiador aniónico eritrocítico), 309
- AED (desfibriladores externos automáticos), 1769
- AED. *Véase* Antiepilepticos (AED)
- Aerofagia, 285
- Aerofobia, 896, 1301
- Aeromonas, infecciones
- características clínicas, 183e-2, 266c
 - celulitis, 830
 - epidemiología, 183e-2, 266
 - infestaciones por sanguijuelas, 2747
 - mordeduras de animales, 167e-1
 - tratamiento, 183e-2, 183e-2c, 830
- Aerosoles con DNAsa, 1699
- AF. *Véase* Fibrilación auricular (AF)
- Afagia, 254
- Afasia, 37e-1v, 177
- AD, 2598
- aislamiento, 177c, 178
- alexia pura sin agrafia, 177c, 178-179
- atención de enfermos, 184
- Broca, 177c, 178
- conducción, 177c, 178
- exploración clínica, 177
- global, 177c, 178
- jerga, 177
- progresiva, 37e-1v, 179-180
- primaria, 2603. *Véase también* Demencia frontotemporal (FTD)
- signos clínicos, 177c
- sordera pura a palabras, 177c, 178
- subcortical, 179
- transcortical, 177c, 178
- fluida, 177c, 178
 - no fluida, 177c, 178
- Wernicke, 177-178, 177c
- Afatinib
- acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-18
 - cáncer de pulmón, 103e-17c, 103e-19, 521
 - efectos secundarios, 103e-17c, 103e-26
- Afectivo estacional, trastorno, 2715
- Afemia, 179
- Aferente primario, 87, 87f
- Aferentes sensitivos, 47e-1
- Aféresis, 138e-2
- de lipoproteína de baja densidad (LDL), 2441, 2449
- Afirm, prueba, 873
- Affordable Care Act, 15e-2, 59
- Aflatoxina, 102e-2
- B1, 544, 545c
- Aflibercept, 205
- AFP. *Véase* Fetoproteína α (AFP)
- África subsahariana
- expectativas de vida, 13e-3f
 - personal de salud y carga mundial de enfermedad, 13e-3, 13e-4f
 - servicios de atención, 13e-6-13e-7
- Agammaglobulinemia
- biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c

- consideraciones genéticas, 2111
 fisiopatología, 2110f, 2111
 ligada al cromosoma X, 377e-2
- Agnesia
 pancreática, 431c
 sacra, 48
- Agnesia/disgenesia, renal, 48, 333e-1
- AGEP. *Véase* Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
- Aggregatibacter*, 183e-1, 183e-2c. *Véase también*
 Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
- Aggrenox, 748
- Agitación, paciente con enfermedad terminal, 69c
- Aglutinación con látex, técnicas, 150e-2, 888
- Agnosia visual de objetos, 182, 2575
- Agonistas adrenérgicos α_1 , 473e-8c
- Agonistas adrenérgicos α_2 , 468e-3, 473e-9c
- Agonistas adrenérgicos β
 acciones, 265e-6, 265e-7f, 1676
 asma, 1676, 1679, 1679c
 edema pulmonar de las grandes altitudes, 476e-4
 efectos adversos, 65, 305, 312, 1676
 EPOC, 1705, 1707
 hiperpotasemia, 312
 seguridad, 1676
 sobredosis/envenenamiento, 473e-3, 473e-8c
 tolerancia, 1676
- Agonistas muscarínicos, 473e-10c
- Agorafobia, 151, 2709
- Agotamiento por calor con deficiencia de sal, 479e-2
- Agrafestesia, 159
- Agrafía, 177
- Agramatismo, 178
- Agranulocitosis, 237
- Agrobacterium*, 487
- Agua
 corporal total, 64e-4, 332e-10, 332e-10f
 libre, déficit, 64e-4
 necesidades, 95e-1
 pérdidas, 95e-1
 insensibles, 298
 renales, 294-295
 privación, hiponatremia, 64e-5, 302
 prueba de privación, 64e-3-64e-4, 295
 transporte renal, 332e-9-332e-10, 332e-10f
- Agudeza visual, 149, 195, 196f, 2537
 dinámica, 149
- Agujero oval, 1520
 persistencia, 296e-4, 476e-3, 2566c
- Agutí, péptido relacionado (AgRP), 415e-2, 415e-4, 415e-4f, 415e-4c
- Ahlstrom, síndrome, 415e-5c
- AHO. *Véase* Albright, osteodistrofia hereditaria (AHO)
- aHUS (síndrome urémico hemolítico atípico), 657
- AIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda), 2695, 2695c, 2696c
- AIM2, inflammasoma, 145e-8f
- AIN. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
- Ainhum, 2750
- AION (neuropatía óptica isquémica anterior), 202, 202f
- AIP. *Véase* Porfiria intermitente aguda (AIP)
- Aire
 contaminación
 asma, 1670, 1671
 EPOC, 1703
 neumopatía, 1693
 en interiores, contaminación, 1693
 falta, 47e-1
 flujo
 EPOC, 1701-1702, 1704c
 pulmón, 306e-1-306e-2, 306e-3f, 306e-6
- AIRE, gen, mutaciones, 377e-2, 1343, 2113, 2323, 2345, 2483
- AIS. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
- Aislamiento, técnicas, 916
- Ajo, 404c
- AK (adenilato cinasa), deficiencia, 654c
- AKI. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
- AKR1C2*, gen, mutaciones, 2353, 2354c
- AKT*, mutaciones del gen
 asociadas con cáncer, 101e-2c
 cáncer pulmonar, 507c, 509f
 melanoma, 496
 síndrome de Cowden, 2344
- ALA (ácido 5-aminolevulínico), 386
 deshidratasa, 2523c, 2524
 deshidratasa, porfiria deficiente, 2521, 2522f, 2522c, 2523c, 2526
 sintasa, 2522, 2523c, 2524-2525
- ALAD, gen, 2523c
- Alanina aminotransferasa (ALT)
 hepatitis
 autoinmunitaria, 2050
 viral aguda, 2008f, 2010f, 2016
 hepatopatía alcohólica, 2053, 2053c
 infección crónica por HBV, 2033
- SLE, 2131
 valoración de la función hepática, 1997, 1998c
- Albendazol
 acción, 246e-1
 ascariosis, 1413-1414
 capilariosis, 1417
 cisticercosis, 1432
 efectos secundarios, 246e-1, 246e-3c
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 enterobiosis, 1416
 equinococosis, 1433, 1434
 estrongiloidosis, 1416
 farmacología, 246e-1
 filariasis linfática, 1419
 indicaciones, 246e-3c
 infección por anquilostoma, 1415
 infecciones por *Giardia*, 1406
 interacciones farmacológicas, 246e-1, 246e-3c
 larva migratoria
 cutánea, 1411c
 visceral, 1411c
 loasis, 1422
 natostomiosis, 1411c
 neurocisticercosis, 903
 tricuriasis, 1416
 triquinosis, 1411c
- Albers-Schonberg, enfermedad, 426e-4
- Albinismo
 cáncer cutáneo, 500
 ocular, 434e-2c
 oculocutáneo, 357, 357c, 434e-2c
 parcial, 357c, 358c, 359
- Albright, osteodistrofia hereditaria (AHO)
 consideraciones genéticas, 430, 437, 2284c, 2486, 2486c
 hipotiroidismo, 2284c
- Albúmina
 sérica
 causas de valores anormales, 464c
 edema, 253
 hipercalcemia, 314
 valoración de la función hepática, 1997-1998
 valoración nutricional, 462, 464c
 urinaria, 293, 1813. *Véase también*
 Microalbuminuria
- Albuterol, 312, 473e-8c
- Alcaligenes xylosoxidans*. *Véase* *Achromobacter xylosoxidans*
- Alcalinización urinaria para sobredosis/
 intoxicación, 473e-7
- Alcalino, tratamiento, 320, 321. *Véase también*
 Bicarbonato, tratamiento
- Alcaloide de belladonna, 473e-8c
- Alcaloides
 del cornezuelo, 473e-3, 473e-8c, 1649
 de la vinca. *Véanse también fármacos específicos*
 cáncer de mama, 531
 características, 103e-11c-103e-12c, 103e-14-103e-15
 efectos secundarios, 380, 622, 2686c
 fármacos, 246e-3c
- Alcalosis metabólica, 321
 diagnóstico diferencial, 321
 etiología, 321-322, 321c
 hipopotasemia, 64e-8, 307
 manifestaciones clínicas, 321-322
 nomograma acidobásico, 316f
- patogenia, 321
 respuestas compensadoras, 316c
 trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
 tratamiento, 322
- Alcalosis respiratoria, 323
 diagnóstico, 324
 etiología, 323-324, 323c
 hipoxia, 248
 nomograma acidobásico, 316f
 respuestas compensatorias, 316c
 septicemia/choque séptico, 1756
 trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
 tratamiento, 324
- Alcaptonuria, 434e-2c, 434e-4
- Alcohol, 2723. *Véanse también* Alcohol, consumo; Alcohol, trastornos por consumo (alcoholismo)
 absorción, 2058, 2723
 deshidrogenasa (ADH), 2058
 efectos en la conducta, 2724, 2724c, 2765c
 farmacología, 2723-2724
 interacciones farmacológicas, 939c
 metabolismo, 2723, 2723f
 tolerancia, 2724
- Alcohol, consumo
 cáncer
 cabeza y cuello, 502
 esofágico, 532-533, 2725
 mama, 524, 2725
 carcinoma hepatocelular, 545
 disfunción testicular, 2365
 efectos
 cardiovasculares, 2725
 en sistema nervioso, 2724
 genitourinarios, 2725
 hematopoyéticos, 2725
 embarazo, 2725
 enfermedad hepática. *Véase* Hepatopatía alcohólica
 hipertensión, 1622-1623, 1622c
 hiperuricemia, 431e-3
 porfiria cutánea tardía, 2530
 prevalencia, 2058
 trastornos
 de lipoproteínas, 2438
 sueño, 190, 2724
- Alcohol, síndrome de abstinencia
 delirio, 166, 169
 hipopotasemia, 64e-7, 305
 manifestaciones clínicas, 2727
 tratamiento, 2727-2728
- Alcohol, trastornos por consumo (alcoholismo), 2726. *Véase también* Alcohol, síndrome de abstinencia
 anemia, 398
 consideraciones
 genéticas, 2726
 globales, 2728
 defectos testiculares, 2365
 deficiencia
 folato, 647
 tiamina, 96e-1, 461
 definición, 2726, 2726c
 detección, 29c, 1992, 1992c
 diagnóstico, 2725-2726, 2726c
 disfunción
 cognitiva, 2607, 2724
 eréctil, 326
 olfativa/gustativa, 215
 efectos
 en sistema nervioso, 2724
 gastrointestinales, 277, 2725
 enfermedad
 cardiovascular, 1562, 2725
 dental, 236
 hepática. *Véase* Hepatopatía alcohólica
 epidemiología, 2726, 2728
 evolución natural, 2726
 hepatitis, 283
 hipoglucemia, 2433
 hiponatremia, 300
 insuficiencia pancreática, 269
 intoxicación aguda, 164
 irregularidades hormonales, 2725-2726

- Alcohol, trastornos por consumo (*Cont.*)
 miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2725
 morbilidad psiquiátrica concomitante, 2724-2725
 mujeres, 6e-5
 neuropatía, 2642, 2724
 palpitaciones, 254
 pancreatitis, 2091, 2725
 participación ocular, 211
 pérdida involuntaria de peso, 275
 prevalencia, 2058
 rehabilitación, 2728
 riesgo
 de cáncer, 477c, 2725
 de por vida, 2723
 toxicidad por paracetamol, 2027
 tratamiento, 2726-2728
 veteranos de guerra, 471e-4, 471e-5c
- Alcohólico, síndrome fetal, 2725
- Aldehído deshidrogenasa (ALDH), 2058, 2726
- ALDEN (Causalidad farmacológica en caso de necrólisis epidérmica), 384
- Aldesleucina. Véase Interleucina 2 (IL-2), tratamiento
- Aldolasa, deficiencia, 654c
- Aldosterona
 acción, 296, 304-305, 306, 332e-5f, 332e-9
 antagonistas, 1623, 1624c
 equilibrio de sodio, 332e-11
 escape, 332e-11
 estado de choque, 1745-1746
 exceso. Véase Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I); Hiperaldosteronismo
 regulación del potasio, 304-305
 sintasa, 434
 síntesis, 2309f, 2313, 2314f
 tasa de actividad de renina plasmática, 1618
 valores de referencia, 2757c
- Aldosterona/renina, razón (ARR), 1618, 2319, 2320c
- Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
 complicaciones, 2319
 consideraciones genéticas, 307, 434, 1620c, 2318-2319, 2318c
 diagnóstico, 307, 1619
 manifestaciones clínicas, 1619, 1620c
 tratamiento, 1619, 2320
- Alo(s), 435
 apo e4, 2601
 asociación, 442
 exclusión, 439
 frecuencia, 442
 heterogeneidad, 433f, 435, 436c
 normal, 435
 segregación, 437, 438
 tipos, 435
- Alelos compartidos, métodos, 442c
- Alemtuzumab
 acción y blancos, 102e-5c, 103e-21c, 2670
 CLL, 102e-5c, 703
 efectos secundarios, 488, 1798, 2670
 inmunodepresión, 1828
 mielodisplasia, 671
 MS, 2670
 prevención de enfermedad de injerto contra hospedador, 921
 síndromes hipereosinófilos, 135e-8
- Alendronato
 efectos secundarios, 2499
 osteopatía de Paget, 426e-3, 426e-3c
 tratamiento/prevencción de osteoporosis, 2383, 2499, 2500f, 2504
- Alergia, 2114
 asma, 1669-1670, 1671
 atópica, 2115
 eosinofilia, 423
 fisiopatología, 2114-2116, 2115f
- Aleteo ocular, 41e-1v, 211
- Alexander, técnica, 14e-1c
- Alexia, 177, 177c, 178-179
 pura sin agrafia, 177c, 178-179
- Alfa, diversidad, 86e-1c, 86e-4-86e-5
- Alfaradina (cloruro de radio-233), 586, 587
- Alfavirus, 91e-1c, 1306c
- Alfavirus (togavirus), infecciones
 distribución geográfica, 1311c-1312c
 encefalitis equina
 occidental, 1317
 oriental, 1316
 venezolana, 1317
 infección por virus
 del bosque Barmah, 1313
 del chikungunya. Véase Chikungunya, infección por virus
 del río Ross (poliartritis epidémica), 1313
 virus Zika, 1314
 síndromes clínicos, 1306c, 1313
- Alfentanilo, 246e-3c, 1741
- Alfimeprasa, 760
- ALG. Véase Globulina, antilinfocítica (ALG)
- ALI. Véase Lesión pulmonar aguda (ALI)
- Aliento, prueba, 272
- Alilaminas, 350
- Alimentación
 antecedentes, 95e-5
 entérica, sondas, 98e-8, 98e-8c
 trastornos
 anorexia nerviosa, 259, 2719
 bulimia nerviosa. Véase Bulimia nerviosa
 comilonas, 2720
 diarrea, 270
 estreñimiento, 273-274
 hipopotasemia, 307
 relacionados con el sueño, 192
 trastornos de evitación/restricción de consumo de alimentos, 2719
- valoración, 95e-5, 461
 anamnesis, 462
 anciano, 81
 antropometría, 462
 apoyo nutricional especializado, 98e-1-98e-2
 atención a casos agudos, 95e-5
 consideraciones globales, 95e-6
 estudios de laboratorio, 462, 464c
 exploración física, 462
 paciente con cáncer, 474
 pacientes ambulatorios, 95e-5-95e-6
 pacientes de alto riesgo, 95e-6, 462c
- Alimentos
 consumo, en obesidad, 415e-5
 cuestionarios sobre frecuencia, 95e-5
 guía, 95e-5
 inseguridad, 461
 listas de intercambios, 95e-5
 redes, 86e-5
- Alimentos, enfermedades relacionadas
 bacterias, 855-856, 856c
B. cereus, 856, 856c
C. botulinum, 987-988
C. jejuni. Véase *Campylobacter*, infecciones
C. perfringens, 856, 856c, 991
E. coli. Véase *Escherichia coli*, infecciones, intestinales
L. monocytogenes, 266, 983
S. aureus. Véase *Staphylococcus aureus*, infecciones, transmitidas por alimentos
Salmonella. Véase *Salmonella*, infecciones, gastroenteritis
Shigella. Véase *Shigella*, infecciones
V. cholera no 01/0139, 1065-1066, 1065c
V. cholerae. Véase Cólera
V. parahaemolyticus, 856c, 1065, 1065c
V. vulnificus, 782, 1065c, 1066
 ciguatera, intoxicación, 2742
 diagnóstico diferencial, 266, 266c
 diarrea, 266, 855-856, 856c. Véase también Diarrea, infecciosa
 escombroides, intoxicación, 2743-2744
 intoxicación por ácido domoico, 2743
 mariscos, intoxicación, 2742-2743
 paralítica, 2743
- transmitidas por nematodos. Véase Nematodos/infecciones por nematodos
 viral, 266c, 855
- Alineación ocular, 197
- Alipogen tiparvovec, 2440
- Aliskiren, 1512, 1623, 1624c, 1625
- ALK, gen, mutaciones, 507c, 508, 521
- ALL. Véase Leucemia linfocítica aguda (ALL)
- Allen, prueba, 1445
- Almacenamiento lisosómico, enfermedades, 432e-1
 consideraciones genéticas, 432e-1
 gangliosidosis GM₂, 432e-3c. Véase también Tay-Sachs, enfermedad
 glucoesfingolipidosis neutras. Véanse Fabry, enfermedad; Gaucher, enfermedad; Niemann-Pick, enfermedad
 glucogenosis, 432e-4c. Véase también Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α -1,4 glucosidasa)
 glucoproteinos, 432e-3c
 leucodistrofias, 432e-4c
 mucopolisacáridosis, 432e-3c
 mucopolisacáridosis, 432e-2c, 432e-5-432e-6, 436e-5f
 patogenia, 432e-1
 trastornos de los lípidos neutros, 432e-4c
- Almizclena, 388, 389c
- Almotriptano, 2591, 2592c, 2593c
- Aloanticuerpo, detección, 138e-2
- Aloanticuerpos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
- Alodina, 158, 2643
- Alogliptina, 291e-7, 2414c
- Aloinmunización, 138e-1, 138e-2, 138e-5
- Alopecia, 354
 androgénica, 331, 354, 355c
 areata, 76e-3f, 354, 355c
 cicatricial, 354, 355c
 definición, 340c
 etiología, 354-355, 355c
 inducida por fármacos, 103e-25, 354, 379-380
 no cicatricial, 354, 355c
 tiña de la cabeza, 350
 tratamiento, 355c
 traumática, 354, 355c
- Alopurinol
 efectos secundarios
 consideraciones genéticas, 378
 cutáneos, 353, 361, 2235
 fiebre, 138, 2705
 hipersensibilidad, 382. Véase también Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 serios, 2234
 SJS o TEN, 383. Véase también Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 vasculitis, 382, 2193, 2218c
 gota, 2234
 hiperuricemia en enfermedades mieloproliferativas, 676
 interacciones con fármacos, 42, 42c, 2234
 azatioprina, 103e-10c, 2705
 6-mercaptopurina, 103e-10c
 teofilina, 1677
 metabolismo de pirimidinas, 431e-6
 nefrolitiasis por ácido úrico, 431e-5, 1871
 nefropatía por ácido úrico, 431e-5
- Alorreactividad, 373e-5
 directa, 373e-5
 indirecta, 373e-5
- Alosetrón, 272, 566, 1970, 1970c
- Alostasis, 186
- Alotipos, inmunoglobulinas, 710
- ALP. Véase Fosfatasa alcalina (ALP)
- Alport, síndrome, 2513
 biopsia renal, 62e-8f, 1847
 características clínicas, 220, 1836, 1847
 consideraciones genéticas, 1832, 1847, 2514
 diagnóstico, 1847, 2514
 formas, 2513
 incidencia, 2514

- pérdida auditiva, 220, 222c
tratamiento, 1847
- Alprazolam
depresión, 64
efectos secundarios, 64
farmacología, 2711c
interacción farmacológica, 246e-3c
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
trastorno de angustia, 2709
trastornos de ansiedad, 2711c
- Alprostadilo, 329
- ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmunitario), 2112
- Alquilantes, fármacos, 103e-8, 103e-9c. *Véanse también fármacos específicos*
acción, 103e-8
cáncer de mama, 530
carcinogenicidad, 477c, 678
efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c
anemia, 398, 664c
convulsiones, 2547c
infertilidad, 623
pérdida del cabello, 380
pulmonar, 621
tardíos, 620c, 621, 670, 678
trombocitosis esencial, 678
- ALS. *Véase* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
- ALS/parkinsonismo/demencia de Guam, 2608
- ALT. *Véase* Alanina aminotransferasa (ALT)
- Alteplasa (rtPA)
acción, 759
apoplejía isquémica, 2561-2562, 2562c
catéter ocluido, 98e-7
embolia pulmonar, 1636
estructura de dominio, 759, 759f
indicaciones, 759
tratamiento dirigido por catéter, 1636
- Alternancia eléctrica, 1457-1458, 1572, 1572f
- Altretamina, 103e-9c, 103e-11
- Alucinaciones
acidosis respiratoria, 322
hipnagógicas, 189
quimiosensitivas, 215
- Alucinosis peduncular, 2575
- Aluminio, toxicidad
etiología, 320
hipercalcemia por, 2479
neurológica, 472e-3, 2607
pulmonar, 1691
respuesta con tratamiento con eritropoyetina, 631
- Alveolitis alérgica extrínseca. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
- Alzheimer, enfermedad (AD), 2598
aluminio, 472e-3
anatomía funcional, 170
características clínicas, 173, 2598
afasia, 178, 179-180
depresión, 2714
disfunción olfativa, 211, 215
pérdida de la memoria, 183
pérdida involuntaria de peso, 275
síndrome de Balint, 182
síndromes del lóbulo frontal, 184
con y sin otro tipo de demencia, 94e-1
consideraciones genéticas, 444e-9, 2600-2601
demencia con cuerpos de Lewy, 2606. *Véase también* Demencia con cuerpos de Lewy
diagnóstico diferencial, 171c, 2599
epidemiología, 2599
familiar, 2600-2601
fisiopatología
factores genéticos, 172c
molecular, 172c
péptido A β , 453e-6, 719
placas amiloides, 444e-9
priones, 444e-8f, 444e-10, 453e-1, 453e-6
vías de señalización, 444e-4
imágenes, 174f, 175f, 2599
incidencia, 2598
muertes por, 6e-1c, 56c
mujeres, 6e-1-6e-2, 6e-2f
patología, 172c, 2599-2600, 2600f
- PD, 2599
presenilinas, 2601
síndrome de Down, 2600-2601
tratamiento, 176, 2601-2602
- "A manera de rieles", signo, 62e-3f, 1695, 1841
- AMA (anticuerpos antimitocondriales), 2600
- Amamantamiento
requerimientos de agua, 95e-1
transmisión de VIH, 1223
tratamiento
con antibióticos, 936, 937c
durante SLE, 2133
uso de AED durante, 2559
- AMAN (neuropatía axónica motora aguda), 2695, 2695c, 2696c
- Amanita*, setas, 283, 473e-9c
- Amantadina
acción, 214e-9, 215e-5-215e-6
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
efectos secundarios, 215e-6, 1213-1214, 2616
farmacología, 215e-5
fatiga en MS, 2672
PD, 2616, 2618
profilaxia de influenza, 215e-2c, 215e-5, 1213c, 1214, 1252c
resistencia, 215e-2c, 215e-5
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
tratamiento para la influenza, 215e-2c, 1213-1214, 1213c
- Amaurosis
congénita. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
fugaz, 40e-4, 2574
- Ambliopía, 208
- Ambrientán, 1660, 1660c
- Amebomas, 1364, 1366
- Amebiosis, 1363. *Véase también* *Entamoeba histolytica*
absceso hepático. *Véase* Abscesos hepáticos, amebiano
características clínicas, 152e-4c, 1365
cutánea, 369
diagnóstico, 152e-1, 152e-4c, 245e-4c
análisis de heces, 245e-1, 1366
biopsia de la mucosa, 1366
métodos alternativos, 245e-5c
pruebas moleculares y serológicas, 245e-6, 245e-6c, 1365-1366
diagnóstico diferencial, 1366, 1957
epidemiología, 245e-4c, 1363
intestinal, 1365, 1957
patogenia, 1364-1365, 1364f
período de incubación, 152e-4c
prevención, 1367
tratamiento, 152e-4c, 1366-1367, 1367c
furoato de diloxanida, 246e-8
tinidazol, 246e-13, 1367c
yodoquinol, 246e-9, 1367c
veteranos de guerra, 152e-4c, 152e-8
viajeros, 855c
- Amelogénesis imperfecta, 236
- Amenamevir, 215e-9
- Amenorrea
diagnóstico, 337f
eje hipotálamo-hipófisis-gónada, 336f
hipotalámica, 336
primaria, 335
relacionada con quimioterapia, 103e-25-103e-26
secundaria, 335
síndromes de malabsorción, 1946c
trastornos
ovulación, 336-337
útero o el trayecto de salida, 336
tratamiento, 336, 337
- American Society of Anesthesiologists*, estado epiléptico, clasificación, 1973c
- Americio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
- AMH (hormona antimülleriana), 332, 2376, 2378
- AMI (infarto agudo del miocardio). *Véase* Infarto del miocardio (MI)
- Amiba, vida libre. *Véase* *Acanthamoeba*; *Balamuthia*; *Naegleria*
- Amígdalas de color anaranjado, 1443
- Amigdalectomía, 230, 404
- Amigdalitis, 235
- Amigdalohipocampectomía, epilepsia, 2557
- Amikacina
acción, 930, 931c
efectos secundarios, 205e-6, 942
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 940c, 942
infección extraintestinal por *E. coli*, 1029
infecciones causadas por bacilos gramnegativos, 1026
infecciones por
Acinetobacter, 1037c
Enterobacter, 1034
Klebsiella, 1033
micobacterias no tuberculosas, 205e-8
Nocardia, 1087
P. aeruginosa, 808c, 1045c
Proteus, 1034
neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención a la salud, 767c, 812c
resistencia, 931c, 934, 940c, 1029
TB, 205e-6
vigilancia durante el tratamiento, 2764c
- Amilasa
líquido ascítico, 288, 2087c, 2088
líquido pleural, 2088
valoración de la enfermedad pancreática, 2087-2088, 2087c, 2089c
- Amilina, agonistas, 2414c
- Amiloidosis, 719
AA. *Véase* Amiloidosis AA
A β , 719
A β ₂M, 719, 720c, 724
AF, 719, 723-724
AH. *Véase* Amiloidosis
AL. *Véase* Amiloidosis AL
ATTR, 720c, 723-724
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
características clínicas, 719
cutáneas, 364c, 365, 367
esplenomegalia, 411
gastroparesia, 258
hemorragia, 404
hepática, 367e-3
hiperpotasemia, 307
neuropatía, 2681-2682
del sistema autónomo, 2642
ocular, 196
proteinuria, 293
renal, 62e-6f, 1835c, 1845
cardíacas, 290e-1c, 1566
bloqueo de la conducción AV, 1471, 1471c
características clínicas, 1566
diagnóstico
biopsia, 1567, 1567f
CMR, 270e-21, 271e-6f, 1566-1567
ecocardiografía, 271e-6f, 271e-6v, 1566-1567, 1567f
disfunción del nódulo SA, 1467
epidemiología, 1566
mediadas por transtiretina, 271e-6f, 1566
tratamiento, 1567
clasificación, 719, 720c
diagnóstico, 719, 720f, 2642
epidemiología, 367e-3
familiar, 720c, 723-724
fiebre mediterránea familiar, 723, 1845, 2214
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 721
IBD, 1959
lepra lepromatosa, 1126
liquenoide, 365
localizada, 720c
maculosa, 365
mieloma múltiple, 721, 1567
nodular, 365
patogenia, 721, 2642
pronóstico, 1567
renal, 62e-6f, 1845
senil, 1467, 1566

- Amiloidosis (*Cont.*)
sistémica, 720c
tratamiento, 721-723, 724, 1845
- Amiloidosis AA, 723
características, 719
clínicas, 720c, 723, 1835c
diagnóstico, 720f, 1845
etiología, 723
incidencia, 723
patogenia, 1845
tratamiento, 723, 1845
- Amiloidosis AL, 720. *Véase también* Amiloidosis
características clínicas, 721, 721f, 2642
diagnóstico, 365, 720f, 721, 722f, 1845
diferencial, 1835c
etiología e incidencia, 720-722
patogenia, 1845
tratamiento, 721-723, 1845
- Amilorida
acción, 332e-5f, 332e-9
ascitis, 288
diabetes insípida
nefrógena, 2279
por litio, 303, 304
efectos secundarios, 310
exceso de mineralocorticoides, 2319
hipertensión, 1623, 1624c
interacciones farmacológicas, 43
síndrome de Liddle, 306, 307, 2320
- Aminas aromáticas, 477c, 1692
- Aminoácidos
análisis, 434e-1
esenciales, 95e-1, 434e-1
fórmulas especializadas de soporte nutricional,
98e-5
funciones, 434e-1
hiperpotasemia, 309
metabolismo, trastornos, 434e-1, 434e-2c-434e-3c
tipos, 434e-1
transporte renal, 332e-3f, 332e-8
- Aminoaciduria(s), 435e-1c, 435e-2
dibásica (intolerancia proteínica lisinúrica),
332e-7c, 435e-1c, 435e-2
dicarboxilica, 435e-1c
- Aminoacil-tRNA, sintetasa, 372e-24c
- Aminobenzoico, ácido y ésteres, 389c
- Aminofilina, 254, 324, 1677, 1679, 2117
- Aminoglucósidos
acción, 930, 931c, 932f, 942
efectos secundarios, 938c
hipoacusia, 219
hipopotasemia, 306
miastenia, 2703
nefrotoxicidad, 1803
endocarditis infecciosa, 821
endometriitis posparto, 50
fibrosis quística, 1699
indicaciones, 942
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101c
enterocócicas, 974, 975c
pacientes con cáncer, 491
osteomielitis, 840c
resistencia, 821, 931c, 934, 976, 1118
tuberculosis, 205e-2c
- Aminoglutetimida, 103e-16, 2273
- 4-Aminopiridina, 2672
- Aminosidina. *Véase* Paromomicina
- Aminotransferasa(s), 283, 1997, 1998c
- Amiodarona
acción, 273e-6c
arritmias, 1479c, 1480c
ventriculares, 1494, 1495, 1498-1499
cambios en ECG causados por, 1458f
dosis, 1479c, 1480c
efectos secundarios
antiarrítmicos, 1480c, 1499
cutáneos, 361, 379
enfermedad pulmonar crónica, 36
fototoxicidad, 389c
hepatotoxicidad, 2025, 2029
hipertiroxinemia, 2286c
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199
neuropatía intersticial, 1714
neuropatía, 2687c, 2688
óptica, 203
parkinsonismo secundario, 2611
proarrítmicos, 1480c, 1499
tirotoxicosis, 2300
trombocitopenia, 727c
- farmacología, 1480c
- fibrilación
auricular, 1489
ventricular, 1498
- función tiroidea, 2300
- interacciones farmacológicas
digoxina, 42c
estatinas, 2199
inhibidores de
la proteasa, 34c
los conductos del calcio, 34c
quinidina, 246e-6c
warfarina, 34c, 42c
- paro cardíaco, 1769f, 1770
- taquicardia
auricular focal, 1479
auricular multifocal, 1485
ventricular, 1608
- vigilancia durante el tratamiento, 1499
- Amiotrofia, 2632
- neurálgica hereditaria, 2678, 2679c
- Amitriptilina
cefalea
crónica diaria, 109
tensional, 2594
depresión, 473, 2672, 2710c, 2716
disfunción olfativa, 216
dolor, 91c, 2672
efectos secundarios, 2710c, 2716
cardíacos, 1467c
distorsión del olfato y el gusto, 216
hipotensión, 2640c
somnia, 2594c
envenenamiento por ciguatera, 2742
- fibromialgia, 2240, 2240c
- insomnio, 191
náusea y vómito, 260c
prevención de la migraña, 2593, 2594c
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical,
60e-3
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-10c,
2764c
tos, 245
vigilancia durante el tratamiento, 2764c
- AML. *Véase* Leucemia mieloide aguda (AML)
- Amlodipino, 1513, 1589, 1589c, 1649, 2640c
- AMN, gen, mutaciones, 645
- Amnesia, 182
anterógrada, 182
atención del paciente, 184
después de lesión craneoencefálica, 457e-1
etiología, 183
exploración clínica, 37e-1v, 182-183
global pasajera, 183, 2608
psicógena, 2608
retrograda, 182
- Amniocentesis, 83e-3, 444
- Amniótica, infección, 50
- Amodiaquina
acción, 246e-1, 246e-6
efectos secundarios, 246e-1c, 246e-7, 1380c,
1383
farmacología, 246e-1, 246e-7, 1380c
paludismo, 1378c, 1380c
- Amoniaco
amortiguador urinario, 332e-7
exposición, 1692c
- Amoniaco/amonio, 320, 1996
- Amoniogénesis, 332e-7
- Amoxapina, 2710c, 2716
- Amoxicilina
actinomicosis, 1090-1091, 1091c
artritis gonocócica, 835
carbunco, 261e-5c
efectos secundarios, 377, 1923
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis profiláctica, 826c
enfermedad de Lyme, 836, 1153, 1153f
erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922c, 1923
faringitis, 232f
fiebre
entérica, 1052c
reumática, 2152
indicaciones, 937-938, 940c
infección por *C. trachomatis*, 1171
infecciones por *Salmonella* no tifoídica, 1054c
leptospirosis, 1145c
neumonía, 952
extrahospitalaria, 808c
osteomielitis, 841c
otitis media, 229c, 230, 953
profiláctica, 945c
resistencia, 940c
sinusitis, 227, 227c
- Amoxicilina-clavulanato
absceso pulmonar, 815
efectos secundarios, 2023, 2025c, 2028
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
infección por mordeduras, 167e-3c, 832c
infecciones por *Nocardia*, 1087
neumonía extrahospitalaria, 808c
neutropenia febril, 103e-23
osteomielitis, 841c
otitis media, 229c
profiláctica, 945c
sinusitis, 227, 227c
TB resistente a múltiples fármacos, 205e-7
- AmpC, 933
- Ampicilina
efectos secundarios, 25e-2f, 284, 362, 727c
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis infecciosa, 822c, 823c, 824, 826c,
975c
fascitis necrosante, 832c
indicaciones, 937-938, 940c
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
estreptocócicas durante el embarazo, 50
vías urinarias, 975c
infecciones por
clostridios, 991c
HACEK, 183e-2c
L. monocytogenes, 983
Salmonella no tifoídica, 1054c
interacciones farmacológicas, 246e-1c, 1921
leptospirosis, 1145c
meningitis, 887c, 889, 889c, 975c, 1011
resistencia, 940c, 976
bacterias gramnegativas, 1033, 1034, 1035
H. influenzae, 235
- Ampicilina-clavulanato, 937
- Ampicilina-sulbactam
celulitis, 832c
endocarditis infecciosa, 822c
enfermedad de Lemierre, 234
epiglotitis, 235
indicaciones, 938-939
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101c
piel y tejidos blandos, 832
profundas del cuello, 235
infecciones por
Capnocytophaga, 183e-2c, 183e-3
HACEK, 183e-2c, 822c
mordedura de animal, 167e-2, 167e-3c,
832c
neumonía
extrahospitalaria, 767c
vinculada con atención a la salud, 812c
osteomielitis, 841c
resistencia, 1101, 1102
- AMPK (proteína cinasa activada por
5'-monofosfato de adenosina),
94e-5, 102e-13
- Amplificación basada en la secuencia del ácido
nucleico (NASBA), 1247, 1247c
- Amplitud de movimiento, 2219c, 2220
- Ampolla. *Véase también* Vesículas/ampolla
características, 127
descripción, 339c, 340f
etiología, 828c, 829
de Vater, carcinoma, 553

- Ampollante/vesicante, 262e-1c, 262e-2c. *Véase también* Mostaza, de azufre
- Ampollas
análisis, *in vivo*, 423
paciente comatoso, 361c, 362
- Amprenavir, 1276f, 1278
- Amputación
congelamiento, 478e-4-478e-5
riesgo, diabetes mellitus, 2428
- AMS. *Véase* Enfermedad, de montaña aguda (AMS)
- AMSAN (neuropatía axónica sensitivomotora aguda), 2695, 2695c, 2696c
- Amsel, criterios, vaginosis bacteriana, 874
- Amur/Soochong, virus, 1307c
- ANA. *Véase* Antinucleares, anticuerpos (ANA)
- Anafilaxia, **2116**
acidosis respiratoria, 322
definición, 2116
diagnóstico, 2116-2117
etiología, 2116
factores predisponentes, 2116
fisiopatología, 2116
inducida por
ejercicio, 2118
fármacos, 381
manifestaciones clínicas, 2116
prevención, 2117
tratamiento, 2117, 2749
- Anágena, 331
- Anagliptina, 2414c
- Anagrelida, 674, 678
- Anakinra
acción, 372e-30
artritis reumatoide, 2146c, 2147
efectos secundarios, 2146c
enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
fiebre
de origen desconocido, 141
mediterránea familiar, 2214
gota, 2234
indicaciones, 372e-8c, 2147
- Anal, fisuras, **1978**
- Analgesia (sensación anormal), 158
controlada por el paciente, 92
- Analgésicos
cefalea por abuso de fármacos, 109, 2593
efectos secundarios, 1861, 1861f
punción lumbar, 443e-1-443e-2
urinarios, 867
- Análisis
de decisiones, 24, 24f
de pares de hermanos y familiares afectados, 442c
- Anaplasma, infecciones, 888, 1152, 1160. *Véase también* Anaplasmosis granulocítica humana
- Anaplasmosis granulocítica humana
coinfección con *Babesia*, 1385, 1386
diagnóstico, 1159f, 1160
epidemiología, 1160
manifestaciones clínicas, 1152, 1155c, 1160
patogenia, 1155c
prevención, 1161
tratamiento, 1161
- Anasarca, 251
- Anastrozol, 103e-15
- ANCA. *Véase* Anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA), 2180
- Ancianos, **70**. *Véase también* Envejecimiento
abscesos hepáticos, 850
abuso de personas de edad avanzada, 17e-1
apendicitis, 1987
artritis reumatoide, 2148-2149
asma, 1680
atención, coordinación, 83-84, 83c
caídas, 76, 79-80, 80f, 162, 164. *Véase también* Caída(s)
convulsiones, 2546c, 2547
coordinación de la atención, 83-84, 83c
cuidado preventivo, 84
deficiencia de vitamina D, 75, 2465
delirio, 79, 79f, 166. *Véase también* Delirio
desnutrición y anorexia, 81
diabetes mellitus, 82. *Véase también* Diabetes mellitus (DM)
discapacidad, 71, 72c, 93e-4-93e-5, 93e-4f
disfunción olfatoria, 214, 214f, 217
dosis de levotiroxina, 2293
ejercicio, 84
enfermedad
musculoesquelética, 2219, 2228
relacionada con el calor, 479e-1
enfermedades farmacoinducidas, 38
estrategias para la atención, 82-83, 83c
fragilidad. *Véase* Fragilidad
hemoglobina/hematocrito, 394c
hipernatremia, 303
hipoacusia, 219, 219f
hipotermia, 478e-1, 478e-3
incontinencia urinaria, 80-81, 81f
necesidades de líquidos, 95e-1
olvido benigno, 171
PD, 82. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
pérdida de peso involuntaria, 81, 274-275
polifarmacia, 77-78
principios básicos de una dieta, 84-85
principios del cuidado, 4
pruebas de detección, 31c, 84
regulación de peso, 275
salud bucal, 242
tapón de cerumen, 220
toma de decisiones clínicas, 82
tratamiento del dolor, 80
uso de fármacos, 38
vacunas, 84
valoración de la función, 78-79, 78c
- Ancylostoma braziliense*, 245e-3c, 1415. *Véase también* Larva migratoria, cutánea
- Ancylostoma caninum*, 1415. *Véase también* Larva migratoria, cutánea
- Ancylostoma duodenale*, 245e-3c, 1413, 1414c. *Véase también* Anquilostoma, infecciones
- Andersen, síndrome (tipo IV GSD), 433e-2c
- Andersen-Tawil, síndrome, 462e-17c, 462e-18
- Andersson, lesiones, 840
- Andes, virus, 1307c
- Andrógeno(s)
abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
acción y metabolismo, 2359, 2359f. *Véase también* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
crecimiento y diferenciación del folículo piloso, 331-332
distribución de la grasa corporal, 6e-4
efectos secundarios, 377
exceso, 332-333
síndrome de agotamiento, 585
síntesis
trastornos, 2353, 2354c
vias, 2309f, 2355f, 2358-2359, 2359f
suprarrenales, insuficiencia suprarrenal, 2327
- Andrógenos, deficiencia
artritis reumatoide, 2139
diagnóstico, 2369
estudio del paciente, 2368f, 2369
ginecomastia, 2366
relacionada con la edad, 7e-1
tratamiento, **2369**. *Véase también* Testosterona, tratamiento
- Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS), **2353**
amenorrea, 335
características clínicas, 2354-2355, 2354c
completo, 2353-2354
consideraciones genéticas, 335, 2354, 2366
disfunción testicular, 2366
ginecomastia, 2366
parcial, 2355
tratamiento, 336
- Andrógenos, tratamiento. *Véase también* Testosterona, tratamiento
anemia aplásica, 667
cáncer de mama, 530c
contraindicaciones, 2372, 2372c
disfunción sexual femenina, 331
efectos secundarios, 380
carcinogenicidad, 477c
colestasis, 2025c
vigilancia, 2372-2374, 2373c
indicaciones, 2371-2372
nuevas formulaciones, 2371
regímenes recomendados, 2372
- Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
cáncer de próstata, 103e-15, 585-586
efectos secundarios, 7e-5-7e-6, 585
estudio del paciente, 7e-6, 7e-6c
hirsutismo, 334
uso intermitente, 586
- Andropausia, 2367
- Androstenediona, 332, 2757c
- Anemia, **393**. *Véase también* tipos específicos
acantocítica, 282
acidosis láctica, 318
antecedentes, 393
asociada con quimioterapia, 103e-24-103e-25
cáncer colorrectal, 540
características clínicas, 393
clasificación, 398, 398f
después de trasplante
hepático, 2072
renal, 1831
diagnóstico, **393**
estudio de médula ósea, 397
estudio inicial, 393-394, 394c
frotis de sangre periférica, 394, 394f-396f. *Véase también* Sangre periférica, frotis
pruebas de aporte y reserva de hierro, 397
recuento de reticulocitos, 394, 396-397, 396c, 397c
- disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c
- eritropoyetina, 392f
- estados
de deficiencia endocrinos, 630
hipometabólicos, 630-631, 630c
inflamatorios, 628, 628c, 629-630, 630f
estudio del paciente, **393**
hallazgos endoscópicos, 1896, 1897f
hemolítica. *Véase* Anemia hemolítica
hemorragia de tubo digestivo, 276
hepatopatías, 631
hipoproliferativa, 398, 625, **630**, 631, 662. *Véase también* Anemia aplásica; Anemia por deficiencia de hierro
hipotermia, 478e-2
hipoxia, 248
inanición proteínica, 630-631
infección por VIH, 1262
insuficiencia cardíaca, 1514
lesión aguda renal, 1807, 1810
macrocítica, 81e-8f
mieloma múltiple, 714
mieloptosis, 671-672
nefropatía crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD), anomalías hemorrágicas
normocítica, artritis reumatoide, 2138
pacientes con enfermedad grave, 1735
pérdida de sangre, 399, 662
resistente, 669, 669c. *Véase también* Mielodisplasia
sideroblástica, 398, 451e-4c, 628c
diagnóstico, 628c
ligada al cromosoma, 451e-4c, 2522f, 2522c, 2531-2532
mielodisplasia, 399
síndromes de malabsorción, 1945
SLE, 2131
talasemia, 637
trastornos de la maduración, 398-399
tratamiento, 399
valoración física, 393
- Anemia aplásica, **663**
adquirida, 663c
antecedentes, 665
clasificación, 663c
definición, 663

- Anemia aplásica (*Cont.*)
 después de trasplante hepático, 2072
 diagnóstico, 81e-7f, 665f, 666
 epidemiología, 663
 etiología
 embarazo, 664
 hemoglobinuria paroxística nocturna, 660, 664
 heredada, 663c, 664-665
 inducida por
 fármacos, 664, 664c
 productos químicos, 663, 664c
 radiación, 663
 infecciosa, 664
 inmunitaria, 664
 exploración física, 666
 fisiopatología, 665
 monocitopenia, 422
 pronóstico, 666
 tratamiento, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 666-667
- Anemia hemolítica, **649**
 adquirida, 649c, **657**, 657c
 destrucción mecánica de eritrocitos, 657
 infecciones, 657c, 658
 inmunitaria, 658, 658c
 anemia hemolítica autoinmunitaria, 377e-4, **658**, 659f
 crioheemoglobinuria paroxística, 657c, 659
 enfermedad por aglutininas frías, 659
 hemoglobinuria nocturna paroxística.
Véase Hemoglobinuria, nocturna paroxística
 inducida por fármacos, 658c
 microangiopática, 81e-4f, 282, 657, 657c, 726f
 microangiopática, 657, 657c
 sustancias tóxicas y fármacos, 659-660
- autoinmunitaria, 377e-4, **658**
 babesiosis, 1385
 contra hemólisis compensada, 650-651
 crisis aplásica, 639
 deficiencia
 de folato, 647
 de G6PD, 39c, 40
 diagnóstico, 399, 649-650, 649c
 drepanocitosis, 634
 estudio de médula ósea, 81e-8f
 fisiopatología, 650-651, 650f
 frotis de sangre periférica, 81e-4f
 hepatopatía alcohólica, 2059
 hereditaria, 649c
 alteraciones de membrana-citoesqueleto, 651, 653c
 eliptocitosis hereditaria, 652f, 653, 653c
 esferocitosis hereditaria. *Véase Esferocitosis, hereditaria*
 alteraciones enzimáticas, 653-654, 654c
 deficiencia de piruvato cinasa, 281, 650f, 653-654, 654c
 síndrome hemolítico-urémico familiar, 657
 trastornos del metabolismo redox, 654f, 657
 deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Véase Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia*
 deficiencia de pirimidina-5'-nucleotidasa (P5N), 431e-5c, 431e-6f, 654c, 657
 trastornos del transporte de cationes, 653, 653c
 inducida por fármacos, 39, 44
 manifestaciones clínicas, 393, 399, 649-650, 649c
 microangiopática, 81e-4f, 282, 657, 657c, 726f.
Véase también Microangiopatía trombótica renal
 no esferocítica crónica, 656
- Anemia megaloblástica, **641**
 aciduria orótica, 648
 autosómica recesiva, 645
 base bioquímica, 642f
 datos hematológicos, 643-644, 644f
 etiología, 640c, 644c
 fármaco, 647
 manifestaciones clínicas, 642-643
- respuesta a la tiamina, 435e-1c, 648
 sangre periférica, 644f
 tratamiento, 648
- Anemia perniciosas
 absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c, 644-645
 APS-1, 2346c
 APS-2, 2346c, 2347c
 autoanticuerpos, 372e-24c, 2347c
 diagnóstico, 645
 juvenil, 645
 manifestaciones bucales, 237
- Anemia por deficiencia de hierro, **626**
 cáncer gastrointestinal, 535, 541
 causas, 627, 627c
 consideraciones globales, 626
 diagnóstico, 627-628, 628c
 diferencial, 628, 628c
 etapas, 626-627, 627f
 fisiopatología, 398
 frotis de sangre periférica, 81e-2f, 394f
 hemorragia gastrointestinal, 279, 1896-1897
 infecciones por anquilostoma, 1414
 manifestaciones clínicas, 627
 relacionada con cirugía, 1927
 tratamiento, 628-629, 629c
- Anemias por mieloptosis, 671-672
- Anémona marina, envenenamiento, 2738
- Anestesia
 epidural, 54
 espinal, 54
 Anestesia (anormalidad sensitiva), 158
 Anestésicos, 54, 64, 64c
 inhalados, 54
 locales, 242, 473e-13c
- Aneuploidía, 83e-1, 83e-4
- Aneurisma
 aórtico. *Véase Aneurisma de la aorta torácico, 1638-1639, 1639f. Véase también Aneurisma de la aorta*
 arteria
 coronaria, 271e-4f, 2192-2193
 poplítea, 1647
 renal, 1630f
 fusiforme, 1637
 intracraneales, 1784-1785. *Véase también Hemorragia subaracnoidea micótica. Véase Aneurisma micótico sacular, 1784-1785. Véase también Hemorragia subaracnoidea*
 aórtico, 1637, 1638. *Véase también Aneurisma de la aorta cerebral, 1784-1785. Véase también Hemorragia subaracnoidea*
 seno aórtico de Valsalva, 1523
 ventrículo izquierdo, 1610
- Aneurisma de la aorta, **1637**
 abdominal, **1639**
 características clínicas, 118, 285, 1639
 detección, 29c, 1639
 diagnóstico, 118, 1639
 epidemiología, 1639
 exploración física, 1443, 1446
 rotura, 1639
 tratamiento, 1640, 1640f
 causas infecciosas, 1638
 dolor torácico, 96c, 97
 etiología, 1637-1638, 1638c
 familiar, 1638
 micótico. *Véase Aneurisma micótico necrosis quística de la capa media, 1638*
 rotura, 104, 106c, 118, 1639
 sífilis tardía, 1134, 1638
 torácico, 1638-1639, 1639f
 tratamiento, 1639, 1640
 traumáticos, 1638
 vigilancia de la expansión, 1638
- Aneurisma micótico
 endocarditis infecciosa, 819, 826
 etiología, 1638
 manifestaciones clínicas, 1639
 polígono de Willis, 1784-1785. *Véase también Hemorragia subaracnoidea*
 tratamiento, 1643
- Anexina 2, 402
- Anfetamina(s)
 acción, 444e-4, 465e-5c
 efectos secundarios
 alopecia, 354
 miocardiopatía, 1562
 miopatía, 462e-20, 462e-20c
 palpitaciones, 254
 vasculitis, 2218c
 fatiga, 153
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c, 2764c
 vigilancia terapéutica, 2764c
- Anfifisina, 372e-25c
- Anfotéricas, características, 849
- Anfotericina B
 efectos secundarios, 1330
 frecuentes, 246e-2c, 1390
 hipopotasemia, 306
 miopatía, 2199
 nefrotoxicidad, 1803
 ocasionales, 246e-2c
 raros, 1390
 embarazo y lactancia, 246e-2c
 formulaciones lipídicas, 1330
 infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c
Blastomyces, 1338
Candida
 abscesos hepáticos, 851
 candidosis, 233
 diseminadas, 1344c, 1830
 endocarditis, 824
 profiláctica, 1345
Coccidioides, 899, 1336, 1336c
Cryptococcus, 899, 1264, 1341
Fusarium, 1356
Histoplasma, 899, 1334, 1334c
Leishmania, 1390-1391
Sporothrix, 1354c
 interacciones farmacológicas, 246e-2c
- leishmaniosis
 mucosa, 1394
 visceral, 1390-1391
 mucromicosis, 1352c, 1353
 neutropenia febril, 491
 paracoccidioidomicosis, 1354, 1354c
 peniciliosis, 1354c
 septicemia/choque séptico, 1757c
 sinusitis, 227
- Ang1/Ang2. *Véase Angiopoyetinas*
- Angelman, síndrome, 83e-7, 439, 444e-2
- Angiitis
 alérgica. *Véase Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)*
 granulomatosa aislada, meningitis crónica, 909c
 leucocitoclástica cutánea, 2119, 2191
- Angina
 cervical, síndrome, 122
 de pecho, 95. *Véase también Angina, estable; Angina, inestable*
 en decúbito, 1581
 estable, **1581**. *Véase también Cardiopatía isquémica*
 aterosclerosis, 291e-4
 atípica, 1581
 clasificación de la gravedad, 1581, 1581c
 de esfuerzo, 1581
 estenosis aórtica, 1530
 exploración física, 1581-1582
 hipotensión ortostática, 145
 historia clínica, 1580
 isquemia miocárdica, 95-97, 96c, 99-100, 99f, 1439, 1581, 1594
 probabilidad de infarto de miocardio, 99f
 tratamiento, 296e-3, 1586-1587. *Véase también Cardiopatía isquémica, tratamiento*
 umbral de desarrollo, 1581
 inestable, 96, 96c, 97, 1593. *Véase también Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)*

- microvascular, 1579
variante de Prinzmetal, 1456, 1579, 1588, **1598**
- Anginosos, equivalentes, 1581
- Angiodermatitis acral, 367
- Angioedema, **2117**
características clínicas, 363, 2119
causas, 363c, 2117-2118, 2118c
clasificación, 2117, 2118c
definición, 2117
diagnóstico, 2119
factores predisponentes, 2117-2118, 2118c
fisiopatología, 2119
hereditario, 2118, 2119
inducido por fármacos, 381, 384c, 1623
tratamiento, 381, 2119-2120
vibratorio, 2118
- Angiofibroma, 364, 364c
- Angiofibromas, 101e-6c, 2336c, 2340
- Angiogénesis, 265e-4
mucosa gástrica, 1912
inhibición, **102e-15**
estrategias terapéuticas, 102e-17f
mecanismos, 102e-17f
tratamiento con genes, 91e-4
tumoral, 102e-1c, 102e-13
inhibición, 102e-15, 102e-16f, 102e-17
mecanismos de la formación de vasos, 102e-13-102e-15
vías de señalización, 102e-14-102e-15, 102e-15f, 102e-16f
- Angiografía
cerebral
apoplejía, 2581, 2581f
complicaciones, 440e-10
indicaciones, 440e-10
vasculitis del SNC, 441e-19f
vasculopatía del SNC, 2568f
coronaria. *Véase* Angiografía coronaria
CT. *Véase* Angiografía por tomografía
computarizada (CTA)
espinal, 440e-10-440e-11
intraarterial renal, 1628c
pulmonar, 1634, 1666-1667
resonancia magnética. *Véase* Angiografía por
resonancia magnética (MRA)
- Angiografía coronaria
angina variante de Prinzmetal, 1598
choque cardiogénico, 1760
conducto arterioso del paciente, 1524f
CT. *Véase* Angiografía por tomografía
computarizada (CTA)
ecografía intravascular, 1465, 1465f
STEMI, 1605
tomografía de coherencia óptica, 1465, 1465f
visualización de la arteria coronaria, 1464-1465, 1464f
- Angiografía por resonancia magnética (MRA)
aneurisma en la aorta torácica, 1639f
arterias renales, 1628, 1628c
arteriopatía periférica, 1643, 1644f
contraste de fase, 440e-7
enfermedad neurológica, 440e-6-440e-8, 441e-16f
tiempo de vuelo, 440e-3f, 440e-7
valoración de enfermedad respiratoria, 1666, 1667f
- Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
aneurisma de la arteria cerebral, 440e-2f
arterias renales, 1628, 1628c, 1630f
coronaria
aneurisma
aórtico, 1640f
coronario, 271e-4f
anomalía de la arteria coronaria derecha, 271e-4f
estenosis aórtica, 270e-17
medios de contraste, 270e-9
principios, 270e-4
valoración
CAD, 270e-5f, 271e-2f, 1594-1595, 1594f
dolor torácico, 270e-14, 270e-14f, 270e-15, 270e-16f
soplos, 51e-8
hipertensión pulmonar, 1656
- neuroológica, 440e-1
aneurisma de la arteria cerebral, 440e-2f
apoplejía de vasos pequeños, 2567f
hemorragia subaracnoidea, 1786f
obstrucción de la arteria cerebral, 440e-3f
- Angioma
aracniforme, 28, 1992, 2058, 2059f
cavernoso, 2586
intestino delgado, 536
senil, 342f
- Angiomatosis bacilar, **1082**
características clínicas, 133c, 1082, 1083f
diagnóstico, 1083
epidemiología, 1082
etiología, 1082
infección por VIH, 365, 1082, 1083f, 1268
manifestaciones cutáneas, 133c, 364c, 365
patología, 1082-1083
prevención, 1083
tratamiento, 832c, 1081c, 1083
- Angiomolipoma de riñón, 101e-6c, 1854
- Angiopatía amiloide cerebral, 2583-2584, 2583c, 2600
- Angioplastia con globo
carotídea, 2571-2572
coronaria, 296e-1, 296e-1f. *Véase también*
Percutáneas coronarias,
intervenciones (PCI)
- Angiopoyetinas, 89e-2, 102e-14-102e-15, 102e-15f, 102e-17f
- Angioqueratoma, 364c, 365, 432e-1, 436e-7f
- Angiosarcoma, 119e-2, 364c, 367
- Angiostrongylus*, infecciones
abdominal, 1417
características clínicas, 908c, 1412
ciclo vital de parásitos, 245e-3c, 1412, 1412f
diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1412
epidemiología, 245e-3c
patogenia, 1412
tratamiento, 1411c, 1412
- Angiotensina, antagonistas de los receptores de (ARB)
efectos de la razón aldosterona/renina, 2320c
efectos secundarios, 1623
hipertensión, 310
renales, 1800, 1801f, 1815
estenosis de la arteria renal, 1618
fenómeno de Raynaud, 2164
hipertensión, 1623, 1624c
comparación con otros fármacos, 1625
nefropatía crónica, 1817, 1821
síndrome metabólico, 291e-7, 2454
infarto del miocardio, 1607
insuficiencia cardíaca, 1507, 1511-1512, 1512c
interrupción preoperatoria, 54
metabolismo, 40
nefropatía diabética, 2426
síndrome de Marfan, 445
- Angiotensina, enzima convertidora de (ACE)
absorción del sodio, 332e-11
regulación de tasa de filtración glomerular, 332e-2, 332e-2f
sarcoidosis, 2209
valores de referencia, 2757c
- Angiotensina II
estado de choque, 1745
niveles de aldosterona, 306
obstrucción de las vías urinarias, 1872
reabsorción del sodio, 296, 332e-11
regulación
presión arterial, 1613-1614
tasa de filtración glomerular, 332e-2, 332e-2f, 1800
- Angiotensinógeno, 1613
- Ángulo anorrectal (rectoanal), 265, 265f
- Angustia moral, 17e-2-17e-3
- Angustia/pánico, ataque, 254
- Anhidrasa carbónica, 332e-3f, 332e-6-332e-7
inhibidor, 64e-3, 205, 246e-6c
- Anhidrasa carbónica II, 372e-24c
- Anhidridos ácidos, exposición, 1692, 1692c
- Anidulafungina, 234, 1331, 1344c, 1352c
- Anilina, colorantes, 575
- "Anillo de sello, signo", 1695
- Anillo vaginal mensual, 2391
- Anillos esofágicos, 1902, 1902f
- Aniones orgánicos, transportadores (OAT), 431e-1, 431e-2f
- Anisakis*/anisaquiosis, 765c, 1416-1417
- Anisocitosis, 81e-1, 394, 413
- Anisocoria, 196
- Anistreplasa, 758
- ANK, gen, mutaciones, 653c
- ANKH, gen, mutaciones, 2235
- Anomia, 177, 179, 197
del color, 178, 197
digital, 179
- Anorexia
alimentación entérica por sonda, 98e-3
ancianos, 81
apendicitis, 1987
cáncer gástrico, 534
nerviosa, 259, **2719**
pacientes con enfermedad terminal, 69c
- Anorexígenos, 2396-2397
- Anorrectales, trastornos, **1973**
abscesos anorrectales, 1977-1978, 1977f
acrocordones cutáneos perianales, IBD, 1958
enfermedad de Crohn, 1954
enfermedad hemorroidal. *Véase*
Hemorroidal, enfermedad
fístula anal, 1111, 1978
fisura anal, 1978
incontinencia fecal. *Véase* Incontinencia, fecal
proctitis por *C. trachomatis*, 1168
prolapso rectal. *Véase* Prolapso rectal
síndrome de úlcera rectal solitaria, 277, 1957
- Anosmia. *Véase* Olfatorios, trastornos
- Anosognosia, 180, 2560, 2598
- Anovulación, 335
- Anquilostoma, infecciones
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 765c, 1414-1415
eosinofilia, 245e-6c, 1687
epidemiología, 245e-3c, 765c, 1414
hospedador, ciclo de vida, 245e-3c, 1414
manifestaciones
clínicas, 1414, 1414c
cutáneas, 829
tratamiento, 1414c, 1415
viajeros, 797
- Ansiedad
acidosis respiratoria, 322
comparada con síncope, 147
definición, 2708
disfunción
eréctil, 327
sexual de la mujer, 330
- Ansiedad, trastornos, **2708**
ansiedad generalizada. *Véase* Trastorno de
ansiedad generalizada
disnea, 47e-1
grandes altitudes, 476e-5
inducidos por alcohol, 2725
insomnio, 190
mujeres, 6e-5
náusea y vómito, 259
palpitaciones, 254
pánico, 96c, 101, **2708**
trastorno obsesivo-compulsivo, **2713**
trastornos
de la marcha, 164
estrés, **2712**. *Véase también* Estrés,
trastorno postraumático (PTSD)
fóbicos, **2712**
vértigo, 151
- Ansiolíticos. *Véase* Benzodiacepina(s)
- Antagonistas
de bomba de ácido competitiva de potasio, 1921
de vitamina K, 754. *Véase también* Warfarina
- Antagonistas adrenérgicos α
hipertensión, 1624, 1624c
interacción farmacológica, 587
síntomas de vías urinarias bajas, 7e-4
sobredosis/intoxicación, 473e-3, 473e-9c

- Antagonistas adrenérgicos β (bloqueadores β)
 alcalosis respiratoria, 324
 aneurismas de la aorta, 1639, 1640
 arteriopatía periférica, 1644, 1645
 cardiopatía isquémica, 1588-1590, 1589c
 contraindicaciones, 1588, 1603-1604, 2117
 disección aórtica, 1641
 efectos adversos, 1588-1589
 alopecia, 354
 asma, 1671
 bloqueo de la conducción AV, 1471c
 cutáneos, 347, 353, 378
 disfunción
 eréctil, 326
 nódulo SA, 1467c, 1469
 enfermedades causadas por calor, 479e-1
 fenómeno de Raynaud, 1649
 pérdida de cabello, 380
 xerostomía, 241
 efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
 enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
 feocromocitoma, 2330
 fibrilación auricular, 1487-1488
 glaucoma, 205
 ángulo cerrado agudo, 200
 hemorragia por varices, 277, 2063
 hipertensión, 1623-1624, 1624c
 infarto del miocardio, 1596, 1597c, 1603-1604, 1607, 1610
 insuficiencia cardíaca, 1511, 1511f, 1512c
 interacciones farmacológicas, 44, 2711c
 miocardiopatía hipertrófica, 1570
 palpitaciones, 254
 preoperatorio, 53-54
 síncope, 145
 síndrome de vómito cíclico, 261
 sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-13c
 taquicardia
 mediada por vía accesoria, 1483
 reentrada nodular AV, 1479
 sinusal inapropiada, 1477
 ventricular, 1498
 trastornos fóbicos, 2712
 variaciones genéticas en respuesta, 40
- Antebrazo, prueba de ejercicios, 462e-5
- Antecedentes
 farmacológicos, 44
 sociales, 1
- Anterocollis, 2620
- Anterolateral, sistema, 158
- Anti-AChR, anticuerpos, 614c, 2701, 2702c
- Antiácidos
 contaminación interna por radionúclidos, 263e-6, 263e-6c
 efectos secundarios, 267, 269, 321
 enfermedad de úlcera péptica, 1919-1920, 1920c
 GERD, 263
 interacciones entre fármacos, 41, 42c, 246e-1c, 246e-3c, 939c
- Antiagregantes plaquetarios, 745
 acción, 745-746
 apoplejía isquémica, 2563
 apoplejía/prevención de TIA, 2566c, 2569-2570
 arteriopatía periférica, 1644
 cardiopatía isquémica, 1590
 desarrollo, 749
 durante y después de PCI, 296e-2
 infarto del miocardio, 1596, 1598, 1598c, 1606
 interrupción antes de procedimientos dentales, 241-242
 perioperatorios, 54
 suspensión antes de punción lumbar, 443e-1
- Anti-AMPA, receptores de anticuerpos, 617
- Antiandrógenos. Véase Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
- Anti-anfifisina, 614c
- Antiarrítmicos, 273e-5. Véanse también fármacos específicos
 acciones, 273e-5, 273e-6c
 clasificación, 273e-5, 273e-6c
 dolor, 91c, 94
 dosis oral/indicaciones primarias, 1480c
 efectos secundarios, 267, 1467c, 1471c, 1480c
- límites de dosis intravenosas/indicaciones primarias, 1479c
 sobredosis/intoxicación, 473e-13c
- Antibacterianos, fármacos, 930. Véanse también fármacos y enfermedades específicos
 absorción, 934
 acciones, 930-932, 931c, 932f
 acercamiento al tratamiento, 935-936
 administración, 918, 945-946, 1026, 1027
 alergia, 936
 bacilos anaeróbicos gramnegativos, 1101c
 dependiente de la concentración, 935
 distribución, 935
 efectos en la microbiota, 86e-7
 efectos secundarios, 936
 deficiencia de G6PD, 656c
 infección por *C. difficile*, 858
 excreción, 935
 farmacocinética, 934-935, 935f
 farmacodinámica, 935, 935f
 infecciones en pacientes con cáncer, 490-491
 interacciones farmacológicas, 936
 metabolismo, 935
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 resistencia, 933. Véanse también fármacos específicos
 bacterias gramnegativa, 807, 1026-1027
 bacterias anaeróbicas, 1101, 1101c
 genómica en la detección, 769c, 773-775
 infecciones relacionadas con el cuidado de la salud, 918
 mecanismos, 933
S. pneumoniae, 807
 selección, 775
 tratamiento empírico
 endocarditis infecciosa, 824
 fiebre de origen desconocido, 141
 neumonía extrahospitalaria, 807, 808c
 neutropenia febril, 103e-23
 paciente con enfermedad febril aguda, 779, 780c
 septicemia/choque séptico, 1756, 1757c
 uso inapropiado, 918, 1026
 uso profiláctico, 945, 945c
 bronquiectasia, 1696
 endocarditis infecciosa, 826-827, 826c
 mordeduras de animales, 167e-3, 167e-3c
 neutropenia crónica, 423
 paciente con cáncer, 492
 procedimientos dentales, 242
 receptor de trasplante, 925c, 927
- Antibióticos antitumorales, 103e-9c-103e-10c, 103e-13
- Anticardiolipina, anticuerpos (aCL), 2131, 2135c, 2754c
- Anti-Caspr2, anticuerpos, 614c, 617
- Anti-CCP, anticuerpos, 2141, 2142f
- Anticipación, 440
- Anticoagulante(s), 749
 cardiopatía y prevención de apoplejía, 1485c, 1487, 1488, 2566c, 2570-2571
 DVT, 47, 1634-1635, 1635c
 embolia pulmonar, 1634-1635, 1635c
 hemorragia intracraneal por, 2584
 infarto del miocardio, 1597, 1598c, 1606
 interacciones farmacológicas, 43
 isquemia aguda de las extremidades, 1646
 orales, 754, 756c, 1889c. Véase también fármacos específicos
 parenterales. Véase fármacos específicos
 prevención de apoplejía no cardiogénica, 2571
 procedimientos dentales, 241-242
 tromboflebitis supurativa, 906
 tumores cerebrales, 598
- Anticoagulantes lúpicos
 síndrome antifosfolípidos, 2134
 SLE, 2131
 tratamiento por warfarina, 756
 trombosis, 740
 valoración de laboratorio, 406, 2135c
- Anticolinérgicos. Véase también fármaco específico
 asma, 1676-1677
 efectos secundarios, 81, 167, 241, 1969
 EPOC, 1705
- náusea y vómito, 260, 260c
 síndrome de colon irritable, 1969
 síntomas de las vías urinarias bajas, 7e-4
 sobredosis/intoxicación, 473e-1, 473e-8c
- Anticolinesterasa, fármacos. Véase Colinesterasa, inhibidores
- Anticoncepción, 2389
 AED, 2559
 después del coito, 2391
 dispositivo intrauterino, 2390, 2390c
 eficacia, 2390, 2390c
 esterilización, 2390c
 impacto de la obesidad, 2391
 métodos de barrera, 2390, 2390c
 métodos hormonales
 acción prolongada, 2390c, 2391
 anticonceptivos orales. Véase Anticonceptivos orales
 inyección, 2390c, 2391
 parche, 2390c, 2391
 varones, 2372
 poscoital, 2391
- Anticonceptivos orales, 2390
 acné vulgar, 352
 amenorrea, 337
 contraindicaciones, 334, 2391, 2391c
 dismenorrea, 339
 efectos secundarios, 2391c
 alopecia, 380
 colestasis, 284, 2025c, 2029
 cutáneos, 132c, 352, 353, 366, 379
 hepatotoxicidad, 2025, 2027
 hiperpotasemia, 310
 hipertensión, 6e-4
 hirsutismo, 380
 pigmentación, 240c
 trastornos de lipoproteínas, 2443-2444
 trombosis venosa, 744
 formulaciones, 2390-2391
 hirsutismo, 334
 interacciones farmacocinéticas, 42c, 44, 2559
 perimenopausia, 2382
 riesgo de
 cáncer de mama, 524
 infección por VIH, 1221
 síndrome de ovarios poliquísticos, 337
- Anticonvulsivos. Véase Antiepilépticos (AED)
- Anticuerpo(s). Véase también Inmunoglobulina(s); anticuerpos específicos
 anti-CRMP5, 614c, 616
 anti-dsNDA, 2126c, 2131
 anti-PL (aPL), 2135
 anti-Sm, 2126c, 2131
 anti-Tr, 614c, 618
 definición, 372e-1
 dependientes de fármacos, 727
 grupos sanguíneos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
 infecciones parasitarias, 245e-6, 245e-6c
 linfocitos T y B, 372e-30-372e-31
 maduración de la afinidad, 372e-21
 reacciones citotóxicas, 372e-29
 síndromes neurológicos paraneoplásicos, 614, 614c
 tratamiento de cáncer. Véase Cáncer, terapia biológica
- Anticuerpos
 antiplaquetarios, 2126c
 antitreponémicos, prueba fluorescente de absorción (FTA-ABS), 1137, 1137f
 celulares parietales, 645
 contra
 CD34, 139e-1
 citoplasma de neutrófilos citoplásmico (c-ANCA), 377e-4, 2180
 CTLA-4, 102e-17, 372e-30, 498, 499f
 dependientes de fármacos, 727
 mejora, 1244
- Anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA)
 citoplásmicos, 2180
 granulomatosis
 con poliangiitis, 2180
 eosinófila con poliangiitis, 1685, 2180
 perinuclear, 2180

- poliangiitis microscópica, 2186
 policondritis recurrente, 2204
 vasculitis, 1840, 2180
 farmacoinducida, 2193
- Antidepresivos. *Véanse también fármacos específicos*
 acciones, 465e-2
 depresión, 2710c, 2716-2717, 2716f
 dolor, 91c, 93-94, 93c, 2672
 efectos secundarios, 65, 81, 267, 378, 380, 2710c
 fatiga, 153
 insomnio, 65, 191
 síndrome de colon irritable, 1969
 trastornos de personalidad, 2720
 tratamiento de los efectos secundarios, 2711c
- Antidepresivos tricíclicos (TCA)
 acción, 465e-2
 cefalea, 109, 111
 contraindicaciones, 2716
 depresión, 2710c, 2716, 2716f
 distribución, 34
 dolor, 91c, 93-94, 93c
 efectos secundarios, 93-94, 2682c, 2710c, 2716
 disfunción eréctil, 327
 hiperactividad autonómica, 2643
 hipertensión, 1617c
 hipotensión ortostática, 146
 hipotermia, 478e-1
 obesidad, 2392
 farmacología, 2716
 interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-2c, 2711c
 metabolismo, 34c
 narcolepsia, 190
 náusea y vómito, 260c, 261
 neuropatía, 2682c
 prevención de migraña, 2594c
 síndrome de colon irritable, 1969, 1970c
 sobredosis/intoxicación, 269e-17f, 473e-9c, 473e-10c, 473e-13c, 1458f
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Antídotos, 473e-7. *Véanse también fármacos/venenos específicos*
- Anti-DPPX, anticuerpos, 614c, 617
- Antieméticos, 260, 260c
- Antiepilépticos (AED). *Véanse también fármacos específicos*
 absceso cerebral, 902
 acción, 2548
 convulsiones
 focales, 2552, 2556
 generalizadas, 2556
 dolor, 91c, 94
 durante el embarazo, 2559
 efectos secundarios
 consideraciones genéticas, 385
 deficiencia de vitamina D, 2485
 hipersensibilidad, 382. *Véase también*
 Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 incidencia, 377
 malabsorción de cobalamina, 644c
 neurológicos, 2553c-2555c
 osteoporosis, 2492
 pérdida del cabello, 380
 sensibilidad cruzada, 385
 sistémicos, 2553c-2555c
 SJS/TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 farmacología, 2553c-2555c
 inicio, 2552
 interacciones farmacológicas, 246e-10, 1793, 2553c-2555c, 2559
 interrupción, 2556
 lactancia materna, 2559
 neurocisticercosis, 903
 seguimiento, 2556
 selección, 2552, 2552c
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
 tumores cerebrales, 598
 vigilancia de la dosis, 36
- Antiestrógenos, 530, 530c
- Antifactor Xa, valoración, 407, 750, 752
- Antifibrinolíticos, fármacos, 734
- Antifosfolípidos
 anticuerpos
 clasificación, 2135c
 estudios de laboratorio, 406, 2754c
 SLE, 2126c, 2131
 síndrome (APS), 2134
 cáncer, 613
 características clínicas, 1835c, 1865, 2135-2136, 2136c
 clasificación, 2135c
 definición, 2134-2135
 diagnóstico, 2135c, 2136
 diferencial, 2136
 epidemiología, 2135
 manifestaciones
 cutáneas, 369
 renales, 1865
 patogenia, 372e-24c, 377e-4, 1865, 2135
 síntomas de grandes altitudes, 476e-4
 SLE, 2133
 tratamiento, 1865, 2136
- Anti-GABA, anticuerpos, 614c, 617
- Anti-GAD, anticuerpos, 614c, 617
- Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo, 372e-1
 desequilibrio de ligamiento, 373e-3
 enfermedad relacionada, 372e-27c, 373e-6-373e-7, 373e-8-373e-9, 435
 genes HLA clase I, 373e-1-373e-2, 373e-1f
 biosíntesis, 373e-3-373e-4, 373e-4f
 estructura, 373e-1f, 373e-3
 funciones, 373e-4-373e-5
 reconocimiento de linfocitos NK, 373e-4-373e-5
 relaciones con enfermedad, 372e-27c, 373e-7, 373e-8c, 2109
 VIH, infección, 1239, 1240c, 1241
 genes HLA clase Ib, 373e-1
 genes HLA clase II, 373e-1f, 373e-2
 biosíntesis, 373e-4f, 373e-5
 estructura, 373e-1f, 373e-5, 373e-6f
 funciones, 373e-4f, 373e-5
 relaciones con enfermedad, 372e-27c, 373e-7-373e-8, 373e-8c, 2109
 VIH, infección, 1240c
 mapa, 373e-1f
 trasplante, 139e-1, 373e-5-373e-6, 1826-1827
- Antígeno(s)
 A de la superficie neumocócica, 947f
 carcinoembrionario (CEA), 473c
 cáncer colorrectal, 76, 542c
 colangiocarcinoma, 552
 valores de referencia, 2758c
 células presentadoras, 103e-22, 103e-22f
 definición, 372e-1
 detección macroscópica, 150e-2
 eritrocitos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
 leucocítico común, 120e-2c
 menores de histocompatibilidad, 373e-6
 peptídico, en molécula HLA clase I, 373e-4
 polisacáridos, deficiencia selectiva de anticuerpos, 2112
 receptores de linfocitos B, 372e-1
 reconocimiento por linfocitos T, 372e-18-372e-19, 372e-18f
 relacionado con la función leucocítica (LFA-1), 372e-24c
 superficie leucocítica humana, 372e-1, 372e-3c-372e-4c
 TCR, 372e-2
- Antiglobulinas directas (Coombs directa), prueba, 138e-4, 138e-4f
- Antiglucoproteína β_2 , anticuerpos, 2131, 2135
- Antihistamínicos. *Véanse también fármacos específicos*
 angioedema, 2119
 dermatitis
 atópica, 354c
 por contacto, 354c
 efectos secundarios, 273e-4
 envenenamiento por escombroides, 2744
 insomnio, 191
 mastocitosis sistémica, 2121
 náusea y vómito, 260
- otitis media, 230
 picaduras de insectos, 2749
 pitiriasis rosada, 349
 premedicación para antiveneno, 2737
 prurito, 345
 rinitis alérgica, 2122, 2123f
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c, 244
 vértigo, 151c
- Antihistonas, anticuerpos, 2126c
- Anti-Hu
 anticuerpo, 614c, 616
 neuropatía paraneoplásica, 2700
- Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
 acción, 1912
 artritis
 reactiva, 2175
 reumatoide, 2145
 artropatía drepanocítica, 635
 cefalea tensional, 2594
 diabetes insípida nefrótica, 304
 dismenorrea, 338-339
 dolor, 60, 90-91, 91c
 de espalda, 119
 efectos secundarios
 cardiopatía isquémica, 1590
 colitis comparada con IBD, 1957
 cutáneas, 360, 361, 377, 378, 381
 diarrea, 267
 edema, 252, 253c
 estenosis proximal del íleon, 1884f
 hemorragia, 404
 de tubo digestivo, 277, 2232, 2232c
 hiperpotasemia, 64e-2, 310
 hipertensión, 1617c
 infarto del miocardio, 1604
 mecanismos inmunológicos, 377
 renal, 90-91, 291, 1800, 1801f, 1821, 1857, 2232
 sensibilidad cruzada, 385
 SJS o TEN, 383. *Véase también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 SLE, 2130c, 2132
 trastorno de uñas, 380
 úlceras gastrointestinales, 262. *Véase también*
 Úlcera péptica, enfermedad, inducida por NSAID
 vasculitis, 382
- enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
- epiescleritis y escleritis, 200
- espondilitis anquilosante, 2172
- estenosis de la columna, 116
- fiebre, 126
 de origen desconocido, 141
 reumática, 2152-2153
- fotoxicidad, 389-390
- gota, 2234
- infecciones de vías respiratorias superiores, 226
- infecciones por rinovirus, 1203
- interacciones farmacológicas, 43, 103e-11c, 103e-14, 2130c
- menorragia perimenopáusica, 2382
- migraña, 2590, 2592c
- osteoartritis, 2231-2232, 2232c
- prevención
 cáncer colorrectal, 539
 demencia, 2602
- protección gástrica, 1923-1924, 1924c
- quemadura solar, 387
- síndromes de poliposis, 539
- SLE, 2130c, 2132
- tiroiditis subaguda, 2299
- tópicos, 199, 2232, 2232c
- Anti-Jo-1, 2196
- Anti-La, anticuerpos, 2126c
- Antileucotrienos, 1678, 1680
- Anti-LGII, anticuerpos, 614c, 617
- Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad
 biopsia renal, 62e-6f, 1839
 características clínicas, 1835c, 1839
 consideraciones genéticas, 1833

- Antimetabolitos. *Véanse también fármacos específicos*
 antibacterianos, 931c, 932, 932f
 quimioterapia en cáncer, 103e-10c-103e-11c, 103e-13c-103e-14c
- Antimicobacterianos, fármacos, **205e-1**. *Véase también* Tuberculosis (TB), tratamiento
- Antimicóticos, **1330**. *Véanse también fármacos específicos*
 profilácticos, receptores de trasplantes, 921
 prueba de susceptibilidad, 150e-8
 septicemia/choque séptico, 1756, 1757c
 tópicos, 1331-1332
- Antimicrobianos, administración, 918, 945-946, 1026, 1027
- Antimieloperoxidasa (MPO), anticuerpos, 1840, 2180, 2193
- Antimitocondriales (AMA), anticuerpos, 2060
- Antimitóticos, 103e-11c-103e-12c, 103e-14c-103e-15c. *Véanse también fármacos específicos*
- Antimonio de meglumina, 246e-2c, 246e-7, 1390
- Antimoniales pentavalentes, 246e-2c, 246e-7, 1390, 1393
- Antineuronales, anticuerpos, 614, 614c, 2126c
- Antineutrófilos, anticuerpos, 418
- Antinucleares, anticuerpos (ANA)
 enfermedad musculoesquelética, 2223, 2223c
 esclerosis sistémica, 2163
 SLE, 2126-2127, 2126c, 2131, 2223c
- Antipalúdicos. *Véanse también fármacos específicos*
 efectos secundarios, 353, 1380c, 2132
 convulsiones, 2547c
 cutáneos, 347, 349, 360, 378, 379, 381
 deficiencia de G6PD, 656, 656c
 embarazo y lactancia, 246e-1c-246e-2c
 interacción farmacológica, 246e-1c-246e-2c, 798
 lupus eritematoso cutáneo agudo, 375
 lupus eritematoso discoide, 375
 profilaxia del paludismo, 1383c
 propiedades, 1380c
 resistencia, 14-15, 1370f, 1379, 1381f, 1384
 SLE, 2132
 sobredosis/intoxicación, 473e-11c, 473e-13c
 tratamiento del paludismo, 1378c
- Antiparasitarios, **246e-1**, 246e-1c-246e-7c. *Véanse también fármacos específicos*
- Anti-PD-1, 499
- Antipiréticos, 126
- Antiplasmina α_2 , 402f, 403, 758, 758f
- Antiprogestinas, 2391
- Antiproteína 3, anticuerpos, 1840
- Antipsicóticos
 acción, 2721
 demencia, 175-176, 2602
 efectos secundarios, 2624, 2721-2722, 2722c
 esquizofrenia, 2721-2722, 2722c
 interacciones farmacológicas, 2711c
 intoxicación aguda con alcohol, 2727
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-9c, 473e-12c, 473e-13c
- Anti-Ri, anticuerpo, 614c, 618
- Anti-RNP, anticuerpo, 2126c, 2757c
- Anti-Ro, anticuerpo, 2126c, 2131, 2133
- Antirreceptores de NMDA, anticuerpos, 614c, 615f, 617
- Antirretroviral, tratamiento de alta actividad (HAART). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Antirretrovirales. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), 2145-2147, 2146-2147c
- Antirribosómicos P, anticuerpo, 2126c
- Anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anticuerpo, 2194
- Antitiroideos, fármacos, 2296-2297. *Véanse también fármacos específicos*
- Anti-TNF- α , anticuerpos. *Véase* Factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inhibidores
- Antitoxina
 botulínica, 261e-9, 989
 diftérica, 979
 origen equino, tétanos, 986
- Antitripsina α_1 , 1706, 1945
 deficiencia
 características clínicas
 cutáneas, 366
 granulomatosis con poliangiitis, 1840
 hepáticas, 367e-2, 1992, 2062
 pulmonares, 1695, 1700-1701, 1703, 1705
 carcinoma hepatocelular, 545, 545c
 consideraciones genéticas, 367e-2, 435
 diagnóstico, 366e-4f, 367e-2, 1993c
 epidemiología, 367e-2
 intervenciones tempranas, 450c
 pruebas genéticas, 443, 450c
 tratamiento, 367e-2
- Antitrombina
 acción, 402, 402f, 405
 activación, 749, 750f, 752
 deficiencia, 744
- Antitrombóticos
 fármacos, 745, 745f
 antiagregantes plaquetarios. *Véase* Antiagregantes plaquetarios
 anticoagulantes. *Véase* Anticoagulante(s) fibrinolíticos. *Véase* Fibrinolíticos
 mecanismos, 402, 402f
- Antitusígenos, 245
- Antiúricosúricos, componentes, 431e-1
- Antiveneno
 efectos secundarios, 2737
 envenenamiento en el mar, 2739
 fuentes, 2741-2742
 indicaciones, 2735
 tratamiento de mordeduras de serpientes, 2735, 2736c
- Anti-VGCC, anticuerpos, 614c
- Antiviral, tratamiento, **215e-1**. *Véanse también* Tratamiento antirretroviral combinado (cART); *fármacos y enfermedades específicas*
 infecciones
 respiratorias, 215e-1, 215e-2c, 215e-5-215e-6
 virus de la hepatitis, 215e-4c-215e-5c, 215e-9-215e-11
 virus del herpes, 215e-2c-215e-3c, 215e-6-215e-9
- Anti-Yo, anticuerpos, 614c, 618
- Anton, síndrome, 2575
- Antraciclina
 cáncer de mama, 530
 efectos secundarios, 103e-25, 380-381, 620c, 621, 1562
 sarcoma de los tejidos blandos, 119e-2
 timoma, 123e-2
- Antralina, 355c
- Antrectomía de úlcera duodenal, 1925, 1925f
- Antropométricos, 462
- Anuria, 292
- Años de vida ajustados en función de la incapacidad (DALY), 9, 10f, 11c
- AOA1 (ataxia con apraxia oculomotora), 451e-3c
- AOA2 (ataxia con apraxia oculomotora 2), 451e-3c
- Aorta
 aneurisma. *Véase* Aneurisma de la aorta
 anomalías congénitas, 1637
 aterosclerosis, 1638, 1642
 base, enfermedad, 51e-5, 1535, 1538, 1538f, 2442
 coartación, 1525, 1620
 disección. *Véase* Disección aórtica
 enfermedad
 inflamatoria. *Véase* Aortitis
 relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-2
 oclusión aguda, 1642
 rotura, 1637
- Aortitis, **1642**
 aneurisma, 1638
 arteritis
 de células gigantes. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
 de Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis
 causas, 1638c
 idiopática, 1642
 imágenes, 270e-24, 270e-25f
 infecciosa, 1642-1643
 relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-2
- reumática, 1642
 sífilítica, 1136, 1643
- Aortografía, 1464
- Aortoiliaca, enfermedad, 1643. *Véase también* Arteria periférica, enfermedad
- Aparato
 de interferencia cuántica superconductor (SQUID), 639
 yuxtaglomerular, 332e-2f
- Aparato cardiovascular
 biología, **265e-1**
 contracción cardíaca. *Véase* Contracción cardíaca
 control del funcionamiento y el gasto cardíaco, 265e-7-265e-8, 265e-9c, 265e-9f,
 desarrollo, 265e-11-265e-12, 265e-11f
 hipoxia, 247
 valoración de la función cardíaca, 265e-9-265e-11, 265e-10f
 vasos sanguíneos. *Véase* Vasos sanguíneos
- exploración física, **1442**
 abdomen, 1443
 auscultación cardíaca
 dinámica, 1449-1450, 1450c
 enfermedad pericárdica, 1450
 prótesis valvulares, 1450
 ruidos cardíacos, 1447-1448, 1447f. *Véase también* Ruidos cardíacos
 soplos cardíacos, 1448-1449, 1448f, 1449f. *Véase también* Soplos cardíacos
 cabeza y cuello, 1443
 estudio, 1442
 extremidades, 1443
 inspección y palpación del corazón, 1446-1447
 piel, 1442-1443
 presión arterial, 1444-1445
 presión y trazo venoso yugular, 1443-1444, 1444f
 pulso arterial, 1445-1446, 1445f, 1446f
 tórax, 1443
- imágenes. *Véase* Imagen cardíaca
- Aparato reproductor femenino, trastornos
 alteraciones menstruales. *Véase* Menstruales, trastornos
 cáncer. *Véanse órganos específicos*
 cromosoma sexual, trastornos. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
 46,XX, trastornos. *Véase* 46,XX, trastornos del desarrollo sexual
 disfunción sexual, 330-331, 330c, 2427
 enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
 enfermedad tubaria, 2388
 infertilidad. *Véase* Esterilidad
 obesidad y, 415e-6
 ováricos. *Véanse* Ovario, trastornos
- Aparato reproductor masculino, trastornos, **2360**
 cáncer. *Véanse órganos específicos*
 cromosomas sexuales. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
- edad adulta, **2363**
 diagnóstico, 2360-2361
 disfunción eréctil. *Véase* Disfunción eréctil (ED)
 envejecimiento. *Véase* Andrógenos, deficiencia
 ginecomastia. *Véase* Ginecomastia
 hipogonadismo hipogonadotrópico. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
 hipogonadismo. *Véase* Hipogonadismo
 infertilidad, 2360, 2388, 2388f, 2389
 obesidad, 415e-6
 síndromes de insensibilidad a andrógenos. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
- pubertad
 precoz. *Véase* Pubertad precoz, masculina tardía, 2361c, 2362-2363
 testicular. *Véase* Testículos, trastornos
 trastornos 46,XY. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
- Apatita de calcio, enfermedad por depósito, 2236-2237, 2236c, 2237f

- APC, mutaciones del gen
 cáncer colorrectal, 101e-1f, 538
 cáncer de tiroides, 2305c
 germinales y somáticas, 101e-7f
 poliposis adenomatosa familiar, 101e-5, 101e-6c
 síndrome de Gardner, 599c
- APECED (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica). Véase Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
- Apéndice, 1986, 1986f
 Apendicectomía, 1988
 Apendicitis, **1985**
 características clínicas, 1986-1987
 anorexia, 1987
 clásica, 1987c
 dolor abdominal, 103, 106, 106c, 1986-1987, 1987c
 náusea y vómito, 258, 1987, 1987c
 patrones atípicos, 1987
 complicaciones, 1985
 diagnóstico, 1987-1988
 diferencial, 877, 1986, 1986c
 durante el embarazo, 1988
 envejecimiento, 1987
 epidemiología, 1985
 estudios radiográficos, 1988f
 pacientes inmunodeprimidos, 1988
 patogenia, 1986
 peritonitis, 847
 tratamiento, 1988
- Apetito, 95e-5, 415e-2, 415e-2f
 supresores. Véase Anorexígenos
- Apeú, virus, 1309c
- Apixabán
 DVT/PE, 1635
 efectos secundarios, 757
 farmacología, 756c
 indicaciones, 756-757
 prevención de apoplejía en fibrilación auricular/flúter auricular, 757, 1485c, 1488, 2570
 profilaxia para VTE, 1637c
 tratamiento antes de la endoscopia, 1889c
- aPL (anticuerpos anti-PL), 2135
 APL. Véase Leucemia promielocítica aguda (APL)
- Aplasia
 cutánea, 48, 2297
 eritrocítica pura, **667**
 clasificación, 668c
 congénita (anemia de Diamond-Blackfan), 669, 669c
 definición, 668
 diagnóstico diferencial, 668
 etiología, 668
 inducida por fármacos, 44, 668c
 infección por parvovirus B19, 138e-6, 668, 668f, 1196
 relaciones clínicas, 669
 timoma, 123e-2, 668
 tratamiento, 668-669
 leucocítica pura, 667
- Apnea
 pacientes con enfermedades terminales, 69c
 prueba, 1776
 sueño. Véase Apnea del sueño
- Apnea del sueño, **189**. Véase también Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
 central, 189, 1727
 complejo, 1727
 diferencias sexuales, 6e-5
 disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
 mixta, 189
 somnolencia diurna, 188
- Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
 calidad de vida, 1726
 definición, 1723
 diagnóstico, 188c, 1721, 1721c, 1725, 1725c
 efectos cardiovasculares, 1726
 epidemiología, 1724
- escala de gravedad, 1725c
 factores de riesgo, 1724
 fatiga, 152
 fisiopatología, 306e-5, 1723-1724, 1723f
 hipertensión, 1619, 1725
 pulmonar, 1657
 insuficiencia cardiaca, 1514
 manifestaciones clínicas, 1724-1725
 obesidad, 415e-6, 1620, 1724
 polisomnografía, 1725, 1726f
 síndrome metabólico, 2452
 somnolencia diurna, 188, 1723, 1726
 tratamiento, 188c, 1620c, 1727, 1727c
- ApoB-100 defectuosa familiar, 2440c, 2442
- APOBEC, 225e-2
 APOBEC3G, 214e-5
 Apobec-3G, gen, infección por VIH, 1240c
 APOE, gen, 94e-4, 435, 1241, 1241c, 2443
 APOLI, gen, mutaciones, 1811, 1832, 1847-1848
 APOLI/MYH9, gen, 1241, 1241c
 Apolipoproteína(s), 2436-2437, 2436c
 A-I (ApoA-I), 2436c, 2445, 2757c
 A-V (ApoA-V), 2436c, 2440
 B, 1241c, 2436-2437, 2444, 2757c
 B-48, 2436c, 2437
 B-100, 2436c, 2437, 2442
 C-II (ApoC-II), 2436c
 deficiencia, 2091, 2439-2440
 E, 2436c, 2437, 2443
- Apomorfin, 263e-6, 2615, 2616c
- Apoplejía, **2559**. Véase también Cerebrovascular, enfermedad; Hemorragia intracranial; Apoplejía isquémica
 a grandes altitudes, 476e-4
 cardioembólica, 2563-2564. Véase también Apoplejía isquémica
 centros, 2563
 consideraciones globales, 266e-3
 cuidado dental, 242
 de pequeños vasos, 2565, 2567f. Véase también Apoplejía isquémica
 definición, 2559
 embarazo, 49
 embólica. Véase Apoplejía isquémica arterioarterial, 2564-2565. Véase también Apoplejía isquémica
 estudio del paciente, 2560, 2560f
 etiología, 2560
 factores de riesgo, 2567c, 2569
 fatiga después de, 152
 fibrilación auricular, 1487-1488
 hipofisaria, 207, 2257, 2325c
 hipopotasemia y progresión, 307
 hipotermia, 478e-1
 imágenes, 2580-2581
 infección por VIH, 1266
 manifestaciones clínicas, 2559
 afasia, 178, 179-180
 coma, 1775-1776
 debilidad, 156
 delirio, 169
 depresión, 2714
 dermatitis seborreica, 347
 disfagia, 256
 ocular, 204, 211
 trastornos de la marcha, 163
 mediadores inflamatorios, 372e-29c
 muertes, 56c, 266e-3c
 paciente críticamente enfermo, 1735
 pontina superior, síndrome, 2579f
 radiación carotídea, 621
 tratamiento, 758, 1627, 2560, 2560f
 hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
 variaciones circadianas, 194, 1616
 volumen
 cálculo y valores normales, 1748c
 choque, 1746
 determinantes, 265e-8, 265e-9f, 265e-9c
- Apoplejía isquémica, **2560**
 después de TIA, 2568, 2569c
 etiología, **2563**, 2565c
 arteritis
 de células gigantes, 2567
 necrosante, 2567-2568
- CADASIL, 2568
 cardioembólica, 2563-2564
 displasia fibromuscular, 2567
 drepanocitosis, 636, 2567
 enfermedad
 de Fabry, 432e-1, 2568
 de moyamoya, 2568
 leucoaraiosis, 2568
 relacionada con fármacos, 2568
 trastornos hipercoagulables, 2565-2566
 trombosis del seno venoso, 2566-2567
 vasculitis de SNC, 2568
 vasculopatía de SNC, 2568, 2568f
 vasos pequeños, 2564, 2567f
- fisiopatología, 2560-2561, 2561f, 2563, 2564f
 imágenes, 2580-2581, 2581f, 2582f
 manifestaciones clínicas, 2572, 2572f
 con oclusión de arteria
 basilar, 2577-2579, 2577-2580f
 carótida común, 2574
 carótida interna, 2574, 2574f, 2575f
 cerebral inferior posterior, 2576-2577
 cerebral anterior, 2573, 2574f
 cerebral media, 2572-2573, 2573f
 cerebral posterior, 2574-2575, 2574f, 2575f
 coroidea anterior, 2573-2574, 2575f
 vertebral, 2575-2576, 2575f
- síndrome
 medular, 2576f
 mesencefálico, 2580f
 pontino inferior, 2577f
 pontino medial, 2578f
 pontino superior, 2579f
- prevención, **2569**
 antiagregantes plaquetarios, 291e-9, 747, 2566c, 2569-2570
 manejo de factores de riesgo, 2569
 tratamiento anticoagulación, 2570-2571
- tratamiento, **2561**
 algoritmo, 2560f
 anticoagulantes, 2563
 antitrombóticos, 2563
 apoyo médico, 2561
 centros de apoplejía, 2563
 neuroprotección, 2563
 rehabilitación, 2563
 técnicas endovasculares, 2562-2563
 trombólisis intravenosa, 2561-2562, 2562c
- Apoptosis
 células
 cancerosas, 102e-1c, 102e-9, 102e-9f, 103e-6, 103e-7f
 espumosas, 291e-2
 definición, 372e-1, 372e-4, 444e-9
 enfermedades neurológicas, 444e-9
 eritrocitos, 392
 infección por VIH, 1234
 infecciones virales, 214e-6
 mitocondria, 444e-9
 regulación celular y molecular, 372e-23, 372e-26f, 372e-27c
 tabaquismo, 1701
 vías, 102e-8-102e-9, 102e-9f, 372e-26f
- Apoptosis, proteínas, inhibidor de (IAP), 102e-9, 102e-9f
- Apósitos de plata nanocristalinos, 166e-3
- Apotransferrina, 625
- Apoyo cardiaco vital avanzado (ACLS), 1769-1770, 1769f
- Apoyo nutricional y tratamiento
 cirugía bariátrica, 2398
 diabetes mellitus, 2408-2409, 2409c
 enfermedad gastrointestinal, 1879
 esclerosis múltiple, 2672
 hipertensión, 1622c, 1623
 IBD, 2147
 infarto del miocardio, 1606
 obesidad, 2394-2396
 septicemia/choque séptico, 1757
 síndrome
 de colon irritable, 1968-1969, 1968c
 metabólico, 2453
- APP, gen, mutaciones, 172c, 2600-2601
 APP. Véase Proteína precursora amiloide (APP)

- Apraxia, 179
AD, 2599
bucofacial, 178, 179
cinética de extremidades, 179
construcción, 182
definición, 154
extremidades, 179
ideatoria, 179
ideomotora, 179
lenguaje, 179
marcha, 163
oculomotora, 181
óptica, 181
para vestirse, 182
simpática, 179
Apremilast, 2177
Aprepitant, 103e-25, 109, 260c, 474
Aprosodia, 179
APRT (adenina fosforribosiltransferasa),
deficiencia, 431e-5, 431e-5c
APS. *Véase* Antifosfolípidos, síndrome (APS)
APS-1. *Véase* Poliendocrino (poliglandular)
autoinmunitario de tipo 1, síndrome
(APS-1)
APS-2. *Véase* Poliendocrino (poliglandular)
autoinmunitario de tipo 2, síndrome
(APS-2)
aPTT. *Véase* Tiempo de tromboplastina parcial
activada (aPTT)
APUDomas, 557. *Véase también* Neuroendocrinos
gastrointestinales, tumores (GI-NET)
Arabinósido de citosina, 103e-11c, 103e-14, 103e-
25, 620c, 649
Araçatuba, 220e-1c, 220e-2
Aracnodactilia, 2512
Aracnoidismo necrótico, 2747
Aracnoiditis adhesiva lumbar, 117
Arándano, 404c
Araña
bananera, 2748
con tela en forma de embudo, 2748
de saco amarillo, 2748
picaduras, 365, 2747
reclusa marrón, mordedura, 2747
viuda, picaduras, 2747-2748
Arañazo de gato, enfermedad
características clínicas, 1079, 1080f-1081f
diagnóstico, 1079
epidemiología, 1078
estudio del paciente, 1079-1080
etiología, 1078
infección por VIH, 1268
manifestaciones cutáneas, 829, 1080f
patogenia, 1079
prevención, 1080
tratamiento, 1080, 1081c
Araraquara, virus, 1307c
Araucaria, virus, 1307c
ARB. *Véase* Angiotensina, antagonistas de los
receptores de (ARB)
"Árbol en capullo", patrón, 308e-12f, 1695
Arbovirus, 214e-6, 894
infecciones, 892, 894
Arcanobacterium haemolyticum, infecciones, 129c,
363, 981
Archaea, microbioma humano, 86e-4
Arco corneal, 436e-4f
Arcobacter, infecciones, 1059, 1059c
ARDS. *Véase* Insuficiencia respiratoria aguda,
síndrome (ARDS)
Área postrema (zona desencadenante
quimiorreceptora), 258
Área valvular, medición, 1463
Arenavirus
consideraciones globales, 782
estructura, 1305
infecciones
coriomeningitis linfocítica (LCM), 891, 893,
1317-1318
distribución geográfica, 1311c-1312c
fiebre de Lassa. *Véase* Lassa, fiebre
fiebre hemorrágica por virus
Junín/Argentina, 1320
Machupo/boliviano, 1320
síndromes clínicos, 1306c, 1312c
reservorios y vectores, 1305, 1306c
Argatrobán
acción, 754
farmacología, 753c
suspensión antes de la punción lumbar, 443e-1
trombocitopenia inducida por heparina, 728,
1461
vigilancia del tratamiento, 754
Arginasa, deficiencia, 434e-3c
Arginina, 434e-5
trastornos del metabolismo, 434e-3c
Arginina vasopresina (AVP), 2274
acción, 2275, 2276f
antagonistas del receptor 2, 2281-2282, 2282f
deficiencia
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodipsica, 2279, 2279f
estructura, 2275f
insuficiencia cardíaca, 1502f
metabolismo, 2275
producción ectópica. *Véase* Hormona
antidiurética, síndrome de secreción
inapropiada (SIADH)
regulación del balance hídrico, 64e-6
secreción, 2274-2275
sed, 2275
síntesis, 2274
Argiria, 361
Argyll Robertson, pupila, 195, 1136
Aripiprazol, 2721, 2722c
Aristolochia, 14e-3, 1861
Armas nucleares, 263e-1, 263e-2
Armodafinilo, 153, 194
Aromatasa
deficiencia, 337
inhibidores
acción, 102e-7
cáncer de mama, 102e-7, 103e-15, 528-529,
529c, 530c
efectos secundarios, 103e-15, 2218c, 2492
inducción ovulatoria, 2389
prevención de cáncer de mama, 478, 531
pubertad prematura en varones, 2362
ARR (razón aldosterona-renina), 2320c
Arritmia sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
Arritmias cardíacas. *Véase también* arritmias
específicas
alcalosis respiratoria, 323
bradiarritmias. *Véase* Bradiarritmias
cardiopatía isquémica, 1580
diagnóstico, 273e-5
estudio del paciente, 273e-4-273e-5
exploración física, 273e-5
hiperpotasemia, 310
hipertensión, 1615
hipomagnesemia, 2462
hipopotasemia, 307
hipotermia, 478e-3
infarto del miocardio, 1608-1610
insolación, 479e-3, 479e-4
mecanismos, 273e-2, 273e-3c
alteraciones en el inicio del impulso, 273e-2-
273e-3, 273e-3c
impulso de conducción anormal, 273e-3c,
273e-4, 273e-4f
sarcoidosis, 2208
síncope. *Véase* Síncopa, cardíaco
sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
taquiarritmias. *Véase* Taquiarritmias
supraventriculares; Taquicardia
tratamiento, 273e-5-273e-7, 273e-6f, 273e-6c
Arroz dorado, 96e-7
ARSACS (ataxia espástica autosómica recesiva de
Charlevoix-Saguenay), 451e-3c
Arsénico, exposición/envenenamiento
características clínicas, 472e-2c, 2607, 2689
carcinogenicidad, 472e-1, 477c
consideraciones globales, 472e-2
diagnóstico, 472e-2c
diarrea, 267
fisiopatología, 472e-2c
fuentes, 472e-2c
hiperpigmentación, 361
neuropatía óptica, 203
neuropatías, 2688c, 2689
tratamiento, 472e-2c
valoración en laboratorio, 2766c
Arsina, 262e-1c
Arteéter, 246e-2c, 246e-7
Artemeter
acción, 246e-7
efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
embarazo y lactancia, 246e-2c
farmacología, 246e-7, 1380c
paludismo, 1378c, 1379, 1380c
resistencia, 1379
Artemisinina, derivados. *Véanse* Artemeter;
Artesunato
Arteria
basilar, obstrucción, 2577-2579, 2577f-2580f
bronquial, embolia, 247
cerebelosa, oclusión, 2575-2576, 2575f
coroidea
anterior, 2573-2574, 2575f
obstrucción, 2573-2574, 2575f
coronaria izquierda, origen anómalo, 1523
de Percheron, oclusión, 2575
mesentérica superior, oclusión, 104, 258
raquídea anterior, síndrome, 2652, 2655
retiniana
central, obstrucción, 201, 201f
oclusión, 201, 201f
vertebral, oclusión, 2575-2577
Arteria carótida
común, 2574
desarrollo embrionario, 265e-11
engrosamiento de la capa íntima y media, 1241
interna, 2574, 2574f, 2575f
oclusión, 386e-4f, 2574, 2574f, 2575f. *Véase*
también Estenosis carotídea
pulso, 1445, 1445f
Arteria cerebral
anatomía, 2572f
aneurisma, 440e-2f
anterior
lesión, 156, 178
obstrucción, 2573, 2575f
media
estenosis, 441e-16f
lesión en territorios, 178
oclusión, 440e-3f, 2572-2573, 2573f, 2581
territorios, 2572f, 2573f
posterior fetal, 2574
Arteria periférica, enfermedad, 1643
cianosis, 249
diagnóstico, 1446, 1446f, 1643, 1644f
enfermedad cardiovascular y, 747, 1644
fisiopatología, 1643
hipertensión, 1616
manifestaciones clínicas, 1643
pronóstico, 1644
tratamiento
farmacológico, 1644-1645
programa de ejercicios, 1644
revascularización, 296e-5, 296e-6f, 1645
valoración de riesgo preoperatorio, 1645
Arteria pulmonar
catéter
choque cardiogénico, 1760
complicaciones, 1734
edema pulmonar, 1763
paciente en choque, 1747
presión capilar pulmonar, 1444
respuesta a hipoxia, 248
Arteria renal
estenosis, 1627
diagnóstico, 1618, 1628, 1628c
fisiopatología, 1627-1628
hiperaldosteronismo, 306
hiperazoemia, 292
incidencia, 1627
tratamiento, 1618, 1628-1629, 1629c
trombosis, 292
Arteria(s) coronaria(s)
aneurisma, 271e-4f
angiografía por CT. *Véase* Angiografía por
tomografía computarizada (CTA)

- calcificación, 270e-4, 270e-7f, 270e-11f, 271e-2f, 1585
- CT. Véase Tomografía computarizada (CT), cardiopatía
- desarrollo embrionario, 265e-11
- estenosis, 1465, 1465f
- fístula, 1523
- imagen por perfusión. Véase Perfusión miocárdica, imágenes
- MRI. Véase Resonancia magnética cardíaca (CMR)
- normal, 1464, 1464f
- Arterias. Véase Vasos sanguíneos cerebrales, embolia gaseosa, 477e-7 lenticuloestriadas, 2572
- Arteriografía coronaria, 1585-1586
- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), 441e-18f, 2568, 2608
- Arteriopatía coronaria (CAD). Véase también Aterosclerosis; Cardiopatía isquémica
- aloinjerto, 1517-1518
- anticonceptivos orales, 2391, 2391c
- arteriopatía periférica, 1644
- bloqueo de la conducción AV, 1472
- características clínicas, 1439
- angina de pecho. Véase Angina, de pecho disnea, 47e-2
- palpitaciones, 254
- síntomas cardíacos, 1439
- diagnóstico
- angiografía coronaria, 1465, 1465f
- CMR, 270e-12-270e-13, 270e-13f, 270e-20f, 270e-26v
- CT, 270e-10, 270e-11f, 270e-12, 270e-12f, 270e-13f, 1585
- diferencias sexuales, 6e-3
- ECG, 269e-7f
- ecocardiografía de esfuerzo, 270e-10, 270e-26v, 271e-1f, 271e-1v
- imágenes de perfusión del miocardio, 270e-10, 270e-10f, 270e-11f, 270e-20f, 271e-2f
- proteína reactiva C, 291e-9
- pruebas de imagen, 270e-9-270e-10, 270e-9c
- dieta, 95e-5
- disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
- enfermedad periodontal, 236
- estrogenoterapia, 291e-7-291e-8
- fisiopatología, 372e-24c, 1579-1580
- hipertensión, 1615
- insuficiencia cardíaca, 1501. Véase también Insuficiencia cardíaca (HF)
- muerres, 6e-1c, 6e-2f
- mujeres, 6e-1c, 6e-2-6e-3, 6e-2f
- paro cardíaco/muerte cardíaca súbita, 1765
- PCI. Véase Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI), revascularización en cardiopatía isquémica estable
- prevención, 291e-6c, 291e-9
- pruebas preoperatorias, 52f, 53
- relacionada con la radiación, 621
- síndrome metabólico, 2450
- taquicardia ventricular, 1494-1495
- trastornos de lipoproteínas, 291e-5-291e-6, 2442. Véase también Lipoproteínas, trastornos
- trastornos del uso de alcohol, 2725
- tratamiento hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
- uso vasoconstrictor, 242
- viaje a grandes altitudes, 476e-5
- Arteritis
- células gigantes (temporal). Véase Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
- granulomatosa (necrosante), 2567-2568
- obliterante, 391e-2-391e-3
- Takayasu. Véase Takayasu, arteritis temporal. Véase Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
- Arteritis de células gigantes (arteritis temporal), 2188
- apoplejía isquémica, 2567
- como causa de fiebre de origen desconocido, 138, 141
- definición, 2188
- diagnóstico, 2188-2189
- arteriograma, 386e-4f
- biopsia de arteria temporal, 386e-6f, 2188-2189
- velocidad de eritrosedimentación, 108
- incidencia y prevalencia, 2188
- manifestaciones clínicas, 108, 2188
- aneurisma aórtico, 386e-4f, 1638
- aortitis, 1642
- cefalea, 108
- dolor bucal, 239
- oculares, 202, 202f, 2188
- patogenia, 1638, 2188
- tratamiento, 141, 2189
- Artesunato
- acción, 246e-7
- efectos secundarios, 1380c
- embarazo y lactancia, 246e-2c
- farmacología, 246e-7, 1380c
- interacciones farmacológicas, 246e-2c
- paludismo, 780c, 1378c, 1379, 1380c
- resistencia, 1379
- Articulación, remplazo, 2233. Véase también Rodilla(s), remplazo
- Articulaciones
- alineación defectuosa, 2221, 2228, 2228f
- deficiencias nutricionales, 463c
- falla, 2226-2227, 2227f
- mecanismos de protección, 2226-2227
- protésica, infecciones. Véase Articulaciones protésicas, infecciones
- pruebas de sensibilidad, 159, 160c
- trastornos. Véase Artritis; Musculoesqueléticos, trastornos; Osteoartritis (OA)
- Articulaciones protésicas, infecciones
- bacterias gramnegativas, 183e-3
- clasificación, 843
- diagnóstico, 838, 843
- epidemiología, 843
- manifestaciones clínicas, 837-838, 843
- microbiología, 843
- patogenia, 843
- prevención, 844
- procedimientos dentales, 242
- tratamiento, 838, 843-844, 963
- Articular, síndrome doloroso, 1261
- Artritis
- gonocócica. Véase Gonocócicas, infecciones, diseminadas
- idiopática sistémica de inicio juvenil (SOJIA), 372e-8c
- juvenil, 373e-7-8
- asociaciones de gen con los HLA, 373e-8c
- ocronótica, 434e-4
- piógena, pioderma gangrenoso, y acné (PAPA), síndrome, 372e-8c, 422, 2215
- séptica. Véase Artritis infecciosa (séptica)
- Artritis/artropatía. Véase también Osteoartritis (OA)
- acromegalia, 2240-2241
- bacteriana. Véase Artritis infecciosa (séptica)
- costocondritis, 2246
- diagnóstico diferencial, 833c
- dolor de espalda, 117
- enfermedad
- de células drepanocíticas, 2242, 2242c
- de Lyme, 1151
- enteropática. Véase Artritis enteropática
- espondilitis anquilosante, 2170
- exantemas, 1312c, 1313
- fiebre mediterránea familiar, 2213
- gonocócica. Véase Gonocócicas, infecciones, diseminadas
- hemocromatosis, 2241
- hemofilia, 2241-2242
- hiperlipidemia, 2242-2243
- hipertrofica. Véase Osteoartritis hipertrofica
- IBD, 1958
- inducida por cristales, 2233, 2233c
- enfermedad por depósito de
- apatita de calcio, 2236-2237, 2236c, 2237f
- oxalato de calcio, 2237, 2237f
- pirofosfato de calcio, 2235-2236, 2235c, 2236f
- gota. Véase Gota
- infección por VIH, 1261
- infecciosa. Véase Artritis infecciosa (séptica)
- juvenil, 373e-7-373e-8, 373e-8c
- monoarticular, 833c
- neoplasias, 2246-2247
- neuropático, 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
- nueva aparición, paciente hospitalizado, 2219
- ocronótica, 434e-4
- paraneoplásica, 2247
- poliarticular, 833c
- policondritis recurrente, 2203
- posinfecciosa, 837. Véase también Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
- psoriásica. Véase Artritis psoriásica
- síndrome
- de Sjögren, 2167, 2167c
- de Tietze, 2246
- dolor miofacial, 93
- dolor regional complejo, 2246
- SLE, 2127, 2129c
- talasemia, 2242
- Artritis enteropática, 2178
- antecedentes históricos, 2178
- diagnóstico, 2179
- epidemiología, 2178
- manifestaciones clínicas, 2178-2179
- patología, 2178
- tratamiento, 2179
- Artritis infecciosa (séptica), 833. Véanse también tipos específicos
- articulaciones protésicas. Véase Articulaciones protésicas, infecciones
- artritis de Lyme, 372e-24c, 835-836
- bacteriana
- anaerobia, 1100, 1102
- Brucella*, 194e-2
- gonocócica, 835, 1006, 1007c, 1009c
- micobacteriana, 836
- microbiología, 834
- no gonocócica, 834, 834f
- patogenia, 833-834
- S. aureus*, 957, 963
- Salmonella*, distinta de la tifoidea, 1054
- consideraciones globales, 837
- enfermedad drepanocítica, 2242
- estudio del paciente, 833
- etiología, 833, 833c
- infección por VIH, 1261
- infecciones por mordedura, 167e-1
- micótica, 836
- parasitaria, 837
- posinfecciosa, 837. Véase también Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
- prevención, 838
- sifilítica, 836
- viral, 836-837
- Artritis psoriásica, 2175
- actividad de inflamación, 372e-8c
- aneurisma aórtico, 1638
- antecedentes históricos, 2175
- aortitis, 290e-3, 1638
- criterios CASPAR, 2177, 2177c
- definición, 2175
- diagnóstico, 2177, 2177c
- epidemiología, 2175-2176
- KIR con, 372e-15c
- manifestaciones clínicas, 348, 353, 2176-2177, 2176f
- patogenia, 2176
- patología, 2176
- tratamiento, 348c, 2177-2178
- Artritis reactiva (síndrome de Reiter), 2173
- antecedentes, 2173
- C. trachomatis*, 1168, 1170c
- contra artritis
- de Lyme, 1152
- gonocócica, 1006, 1007f, 2175
- contra policondritis recurrente, 2204

- después de infecciones por
Salmonella no tifoidica, 1054
Shigella, 1057
Yersinia, 1077
- diagnóstico, 2175
- epidemiología, 2173-2174
- etiología, 2174
- gen HLA relacionado con, 373e-7, 373e-8c
- infección por VIH, 1261
- manifestaciones clínicas, 837, 2174
- aneurisma aórtico, 1638
- aortitis, 290e-3, 1638
- bucales, 237, 2174
- cutáneas, 353, 353c
- diarrea, 266-267
- patogenia, 2174
- patología, 2174
- tratamiento, 1078, 2175
- Artritis reumatoide (RA), **2136**
- consideraciones
- genéticas, 373e-8, 373e-8c, 2139-2140
- globales, 2139, 2139f, 2149
- contra policondritis recurrente, 2204
- diagnóstico, 41c, 2143-2144, 2144f
- discapacidad, 2144
- EBV, 2140
- epidemiología, 2139, 2139f
- estudio del paciente, 2147-2148
- evolución natural, 2144
- factores ambientales, 2140
- manifestaciones clínicas, 2136-2139
- cardiovasculares, 290e-1c, 290e-3, 2138
- aneurisma aórtico, 1638
- aortitis, 1638
- bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c
- disfunción del nódulo SA, 1467
- constitucional, 2138
- cutáneas, 76e-16f, 364, 364c, 2138
- dolor bucal, 237
- dolor de cuello, 122
- extraarticular, 2137-2138, 2137f
- fenómeno de Raynaud, 1649
- hematológicas, 372e-15c, 393, 630, 630f
- inflamación/distensión, 2137f, 2142, 2142f
- leucemia de linfocitos T granulares grandes, 2138
- linfoma, 2138
- neuropatía, 2683
- pulmonar, 1713-1714, 2138
- síndrome de Felty, 372e-15c
- síndrome de Sjögren, 2138
- vasculitis, 372e-15c, 2138, 2193
- patogenia, 372e-22, 372e-24c-372e-25c, 372e-29c, 2141-2143, 2142f
- patología, 2140-2141
- progreso de investigación, 2136
- pronóstico, 2144
- remisión, 2148, 2148c
- trastornos relacionados con, 2137f, 2138-2139
- tratamiento, **2144**
- agentes biológicos, 372e-30, 377e-5, 2145, 2146c-2147c, 2147
- ancianos, 2148-2149
- cirugía, 2148
- consideraciones globales, 2149
- dispositivos de asistencia, 2148
- DMARD, 2145, 2146c
- embarazo, 2148
- glucocorticoides, 2145
- NSAID, 2145
- tofacitinib, 2147, 2147c
- tratamiento físico, 2148
- valoración, 2144-2145, 2147-2148
- Artrocondrios, 1335
- Artrogriposis, 462e-9
- Artropatía. Véase Musculoesqueléticos, trastornos
- neuropática (articulaciones de Charcot), 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
- Artroplastia, 2233. Véase también Rodilla(s), remplazo
- Artrópodos, lesiones, 2744. Véanse también organismos específicos
- Artroscopia, 2233
- ARVC. Véase Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC)
- ARX, gen, mutaciones, 2354c
- Asa
- aférente, síndrome, 1926
- ciega, síndrome. Véase Proliferación bacteriana, síndrome
- intestinal con estancamiento, síndrome, 645
- Asa de Henle
- absorción y excreción de agua, 296, 296f
- desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2
- funciones, 332e-4f, 332e-8
- trastornos, 332e-7c
- Asbestos, 477c, 1688-1689, 1688c
- enfermedades relacionadas
- asbestosis, 1689, 1689f
- cáncer pulmonar, 506, 1689. Véase también Pulmón, cáncer
- CT, 308e-15f
- imágenes torácicas, 1689, 1689f
- mesotelioma, 1689. Véase también Mesotelioma
- riesgos, 1689
- sarcoma de los tejidos blandos, 119e-1
- Ascaris lumbricoides*/ascariosis, **1413**
- características clínicas, 1413, 1414c, 1686-1687
- ciclo de vida del parásito, 245e-3c, 1413
- diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 765c, 1413, 2084
- epidemiología, 245e-3c, 765c, 1413
- tratamiento, 246e-8, 246e-11-246e-12, 1413-1414, 1414c
- Ascitis, **286**
- cáncer ovárico, 593
- carcinoma hepatocelular, 545
- cirrosis, 250, 286, 2064, 2065f
- complicaciones, 288, 2065-2066
- definición, 251, 2064
- diagnóstico, 287-288, 287f, 2065
- enfermedad cardiovascular, 1443
- etiología, 285, 287
- hepatopatía, 1992
- ictericia con, 283
- insuficiencia cardíaca, 1504
- maligna, 474
- manifestaciones clínicas, 2065
- pancreática, 288, 2087c, 2088
- patogénesis, 286-287, 287f, 2064-2065, 2065f
- peritonitis, 288, 846, 2065-2066
- quilosa, 287
- tratamiento, 288, 2065, 2065f
- Ascitis-albúmina, gradiente sérico, 287
- ASD. Véase Comunicación interauricular (ASD)
- Asenapina, 2721, 2722c
- Asesoría genética, **449**
- aspectos éticos, 445
- directiva, 449
- indicaciones, 449, 449c
- no directiva, 449
- previa a la prueba, 449-450
- síndromes cancerosos familiares, 101e-6-101e-7, 101e-8f
- trastornos del DNA mitocondrial, 85e-9
- Asfixiante, 262e-1c, 262e-2c. Véase también Cianuro, intoxicación
- Asialoglucoproteína, receptor, 372e-24c
- Asistolia, 1769f. Véase también Paro cardíaco
- Askin, tumor, 119e-4
- Asma, **1669**, 1671
- acidosis respiratoria, 322
- alergias, 1669-1670, 1671
- ancianos, 1680
- aspergilosis broncopulmonar, 1681
- atopia, 1669-1670
- características clínicas, 1675
- cardíaca, 1504
- consideraciones genéticas, 1670
- contaminación del aire, 1670
- crónica, 1678-1679
- desencadenantes, 1670c, 1671
- diagnóstico, 1675-1676, 1675f
- diferencial, 1676
- disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c, 47e-3
- embarazo, 1680
- factores
- ambientales, 1670-1671
- de riesgo, 1670c, 1671
- dietéticos, 1670
- fisiopatología, 306e-3, **1671**, 1673f
- efectos de la inflamación, 1674-1675
- fisiología, 1675
- hiperreactividad de las vías respiratorias, 1675
- inflamación de las vías respiratorias, 1672-1673, 1672f
- mediadores de la inflamación, 1673-1674, 1673f
- patología, 1671-1672, 1672f
- remodelación de las vías respiratorias, 1675
- grave aguda, 1679
- hipótesis de higiene, 1670
- incumplimiento del tratamiento, 1679-1680
- inducida por
- ejercicio, 1671
- fármacos, 1671
- infecciones, 1670, 1671
- intrínseca, 1671
- lábil, 1680
- laboral, 1670
- mediadores inflamatorios, 372e-29c
- paciente quirúrgico, 1680
- prevalencia, 1669
- resistente, 1679-1680
- a corticosteroides, 1680
- sensibilización micótica, 1348
- sensible al ácido acetilsalicílico, 1680
- tabaquismo, 1680
- tos, 244
- tratamiento, **1676**
- agonistas β_2 , 1676
- alternativo, 1678
- anticolinérgicos, 1676-1677
- antileucotriénos, 1678
- aproximación gradual, 1679, 1679f
- broncodilatadores, 1676
- corticosteroides
- inhalados, 1677, 1678f
- sistémicos, 1677-1678
- cromonas, 1678
- enfermedad
- crónica, 1678-1679
- grave aguda, 1679
- resistente, 1680
- enseñanza, 1679
- indicaciones futuras, 1678
- inmunoterapia, 1678
- objetivos, 1676c, 1678-1679, 1679c
- omalizumab, 1678
- teofilina, 1677, 1677c
- tratamiento que necesite menos esteroides, 1678
- valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
- variante de tos, 243
- viaje a grandes altitudes, 476e-5
- Asparaginasa, 103e-11c, 103e-14, 607c, 1798
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- hepatitis
- autoinmunitaria, 2050
- viral aguda, 2016
- hepatopatía alcohólica, 2053, 2053c
- infección crónica por HBV, 2033
- SLE, 2131
- valoración de la función hepática, 1997, 1998c
- valores de referencia, 2757c
- Aspartilglucosaminuria, 432e-3c
- Aspectos éticos, **17e-1**
- actuando en el mejor interés del paciente, 17e-2
- atención fútil, 67
- autonomía del paciente, 17e-1
- confidencialidad, 17e-1
- conflictos
- de interés, 17e-3-17e-4
- entre respetar al paciente y actuar en su mejor interés, 17e-2
- consentimiento informado, 17e-1
- ética de la virtud, 17e-2
- evitar el engaño, 17e-1

- experiencias globales en el campo de la salud, 17e-3
- guías de práctica clínica, 17e-3
- horas laborales, 17e-3
- juramentos y códigos profesionales, 17e-2
- justicia, 17e-2
- nuevas tecnologías, 7
- pacientes que carecen de capacidad de toma de decisiones, 17e-1-17e-2
- pruebas genéticas, 445
- trabajo en equipo, 17e-3
- tratamiento con células madre, 90e-4
- uso de las redes sociales, 17e-3
- valores personales, 17e-2-17e-3
- Aspectos legales**
- eutanasia y suicidio con la ayuda del médico, 67-68
- incapacidad para un paciente, 17e-1-17e-2
- planificación de la atención médica avanzada, 58-59
- reporte, 17e-1
- Aspergillus**
- aflatoxina B₁, 544
- ecología, 1345
- epidemiología, 1345
- identificación en laboratorio, 1330, 1348
- prueba de susceptibilidad antimicótica, 150e-8
- Aspergillus**, infecciones, **1345**
- aparato respiratorio
- asma, 1348
- broncopulmonar alérgica. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- paciente con cáncer, 489
- pulmonar
- crónica, 1347, 1347f
- invasora, 1346, 1346c
- sinusitis
- alérgica, 1348
- crónica, 228, 1347
- invasora, 441e-10f-441e-11f, 1346
- traqueobronquitis, 1346
- características clínicas, 489, **1346**
- aspergiloma, 1347
- cerebral, 441e-9f-441e-10f, 1346, 1346c
- cutáneas, 25e-10f, 76e-12f, 135, 1346c, 1347
- endocarditis, 1346c, 1347
- meningitis crónica, 908c
- otitis externa, 229, 1348
- queratitis, 1348
- consideraciones genéticas, 1346
- diagnóstico, 489, 1346c, 1348
- diseminada, 25e-10f, 1346
- epidemiología, 1345, 1346c
- factores de riesgo, 1345-1346
- heridas por quemaduras, 166e-1, 166e-3
- infección por VIH, 1255
- pacientes con cáncer, 486c, 488, 488c, 491
- patogenia, 1345-1346
- prevención, hospitales, 491, 492, 845
- profilaxia, 1349
- pronóstico, 1349
- receptores de trasplantes, 320e-4, 920, 925, 926
- tratamiento, 1348-1349, 1349c, 1349f
- Aspergillus terreus*, 491
- Aspergiloma, 1347, 1349c
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- bronquiectasia, 1694
- características clínicas, 1346c, 1347
- consideraciones genéticas, 1346
- diagnóstico, 1681, 1686
- etiología, 1686
- fibrosis quística, 1699
- tratamiento, 1349c, 1681, 1686
- Aspiración**
- bronquial, 150e-4c
- disfagia, 257
- disnea, 47e-4
- endotraqueal, 810, 1467, 1467c
- neumonía, 804
- neumonitis, 1098. *Véase también* Neumonitis
- nutrición entérica, 98e-8-98e-9
- tos, 244
- trastornos por uso de opioides, 468e-2
- vómito, 259
- Asplenia, 375e-1, 413, 788f, 2104-2105
- AST. *Véase* Aspartato aminotransferasa (AST)
- Astasia-abasia, 164
- Astenia, 462e-1, 1212
- Astereognosis, 160
- Asterixis, 1773
- Astigmatismo, 195
- Astrocitomas**
- alto grado, 600
- bajo grado, 599-600
- glioblastoma, 599-600, 600f
- intramedulares, 2654, 2654f
- pilocítico, 441e-39f
- Astrovirus, 1286c, 1286f, 1289
- Asunaprevir, 2049
- ASXL1, gen, mutaciones, 135e-6, 680, 680c
- AT. *Véase* Taquicardia auricular (AT)
- Ataque sexual, 6e-5
- Ataxia, 2626**
- autosómica dominante
- ataxia episódica, 444e-2c, 451e-3c, 2629
- ataxia espinocerebelosa. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
- atrofia dentadorrubropalidoluisiana, 440c, 451e-2c, 2629
- autosómica recesiva. *Véanse* Ataxia telangiectasia (AT); Friedreich, ataxia
- características
- clínicas, 33e-1v, 2626
- globales, 2631
- causada por quimioterapia, 607c
- cerebelosa. *Véase* Ataxia cerebelosa
- conductopatías, 444e-2c
- deficiencia de vitamina E, 2630
- enfermedades relacionadas, 2626-2627
- episódica, 444e-2c, 451e-3c, 2629
- espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS), 451e-3c
- fisiopatología, 87e-2, 87e-3c
- focal, 2627
- mitocondrial, 2630
- MS, 2663, 2672
- óptica, 181
- posinfecciosas, 2626
- sensitiva, 158, 163, 164c
- simétrica, 2626-2627
- tratamiento, 2630, 2672
- videoteca, 33e-1v
- Ataxia cerebelosa**
- conductopatías, 444e-2c
- con deficiencia de coenzima Q muscular, 451e-3c
- etiología, 2626, 2627c
- inicio temprano, 451e-3c
- retraso mental, 451e-2c
- sordera, narcolepsia, 451e-2c
- tipo 1, 451e-4c
- tipo 2, 451e-4c
- trastornos de la marcha, 163, 164c
- Ataxia con apraxia oculomotora (AOA1), 451e-3c
- Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2), 451e-3c
- Ataxia espinocerebelosa (SCA)**
- clasificación, 451e-1, 451e-1c-451e-4c, 2627
- conductopatías, 444e-2c
- consideraciones genéticas, 431c, 451e-1c-451e-2c, 2627-2629
- inicio en la infancia, 451e-4c
- manifestaciones clínicas, 2627-2629
- neuropatía (SCAN1) y, 451e-4c
- SCA1, 206, 440c, 451e-1c, 2627-2628, 2628f
- SCA2, 440c, 451e-1c, 2628
- SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph), 440c, 451e-1c, 2628-2629
- SCA4, 451e-1c
- SCA5, 451e-1c
- SCA6, 440c, 451e-1c, 2629
- SCA7, 440c, 451e-1c, 2629
- SCA8, 451e-1c, 2629
- SCA10, 451e-1c
- SCA11, 451e-1c
- SCA12, 440c, 451e-1c
- SCA13-36, 451e-1c
- tratamiento, 2630
- Ataxia-telangiectasia (AT)**
- características clínicas, 451e-3c, 2109, 2630
- consideraciones genéticas
- mutaciones de gen *ATM*, 101e-6c, 434, 451e-3c, 2630
- reparación de los defectos de DNA, 375e-1, 434, 2630
- diagnóstico, 2109
- incidencia, 2109
- linfoides malignos, 375e-1, 2109, 2630
- mutada (*ATM*), 102e-1
- patología, 2630
- riesgo de cáncer pancreático, 554
- tratamiento, 2630
- Ataxias mitocondriales, 2630**
- Ataxina 1, 2628
- Ataxinas, 2627
- Atazanavir**
- efectos secundarios, 1258, 1259, 1275c, 1278, 1280
- estructura molecular, 1276f
- infección por VIH, 1275c, 1278
- interacciones farmacológicas, 1278, 1280, 1920
- resistencia, 1278, 1280f
- Atelectasia, 1732**
- Atención**
- ambulatoria, 5
- centrada en el paciente, 16e-6
- fútil, 67, 1735
- valoración, 168
- Atención de la salud, calidad, 12e-2**
- datos relacionados con el estado actual, 12e-3
- desigualdades raciales/étnicas y, 16e-1
- difusión al público, 12e-4
- estrategias para mejorar, 12e-3
- factores relacionados, 12e-3
- pago por rendimiento, 12e-4
- situación estadounidense de la medición, 12e-3-12e-4
- teoría de la calidad, 12e-2-12e-3
- Atención médica**
- avanzada
- instrucciones, 58, 66
- planificación, 58-59, 59c
- interrupción/omisión
- nutrición entérica/parenteral, 98e-2
- paciente con enfermedad grave, 1735-1736
- terminal, 66-67
- Atención primaria PTSD (PC-PTSD), detección, 471e-5c**
- Atenolol**
- arritmias, 1480c
- cardiopatía isquémica, 1589c
- dosis, 1480c
- hipertensión, 1624c
- síntomas adrenérgicos en enfermedad de Graves, 2296
- sobredosis/intoxicación, 473e-9c
- Aterectomía, 296e-2**
- rotacional, 296e-2
- Ateroembolia, 1629, 1646, 1647f, 1806c**
- Aterosclerosis, 291e-1**
- aórtica, 1638, 1642
- carotídea. *Véase* Estenosis carotídea
- consecuencias, 291e-4
- coronaria. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
- endotelio, 265e-2
- envejecimiento, 94e-4
- factores de riesgo, 291e-6c, 2569
- alteración de la regulación de la coagulación y fibrinólisis, 291e-8-291e-9
- diabetes mellitus, 291e-6-7
- estado posmenopáusico, 291e-7-291e-8
- género, 291e-7-291e-8
- hipertensión, 291e-6
- inflamación, 291e-9, 291e-9f
- trastorno de lípidos, 291e-4-291e-6, 291e-7c
- valoración, 291e-9-291e-10
- hipercolesterolemia familiar, 2441-2442
- hipertensión, 1614

- Aterosclerosis (*Cont.*)
 intracraneal, 2572
 mediadores inflamatorios, 372e-29c
 patogenia, **291e-1**
 estabilización de la placa, 291e-3f, 292e-1v
 evolución del ateroma, 291e-1f, 291e-2-291e-3
 formación de células espumosas, 291e-2
 formación de plaquetas, 291e-3, 292e-1v, 1579
 inestabilidad y rotura de la placa, 291e-3f, 291e-4, 291e-5f, 292e-1v, 1579, 1599.
Véase también Infarto del miocardio (MI)
 inicio, 291e-1-291e-2, 291e-1f
 reclutamiento de leucocitos, 291e-2
 periférica. *Véase* Arteria periférica, enfermedad
 prevención, 291e-8c, 291e-9, 291e-9f
 reducción del riesgo cardiovascular, 291e-6c, 291e-7f, 291e-8c, 291e-8f
 renal, 1835c, 1847. *Véase también* Renovascular, enfermedad
 trastornos de lipoproteínas, 2435. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
- Aterotrombosis, 291e-3
- Atetosis, 2619c
- ATF1, gen, mutaciones, 101e-3c
- ATG. *Véase* Globulina, antitumórica (ATG)
- Atlastina, gen, 2634c, 2636
- ATM (ataxia-telangiectasia mutada), 102e-2
- ATM, mutaciones del gen
 acciones, 102e-1, 102e-2f, 434
 ataxia-telangiectasia, 101e-6c, 434, 451e-3c, 2630
 leucemia prolinfocítica de linfocitos T, 135e-3
 riesgo de cáncer
 de mama, 101e-6c
 pancreático, 554
- ATNAA (Autoinyector para tratamiento con antídoto contra agentes neurotóxicos), 262e-6, 262e-6f
- Atomoxetina, 2644
- Atopia, 1669-1670, 2114
- Atopobium vaginiae*, 874
- Atorvastatina, 41, 42c, 2448c
- Atovacuona
 acción, 246e-7
 efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
 embarazo y lactancia, 246e-2c
 farmacología, 246e-7-246e-8, 1380c
 infección por *Babesia*, 780c, 1386, 1386c
 interacciones farmacológicas, 246e-2c
 paludismo, 1380c
 PCP, 1361c
 profilaxia
 paludismo, 1382, 1383, 1383c
 PCP, 1251c, 1362c
 toxoplasmosis en infección por VIH, 1251c
- ATP III (*National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III*), 480e-3c
- ATP1A1, gen, mutaciones, 306
- ATP2B3, gen, mutaciones, 306
- ATP7B, gen, mutaciones, 367e-2, 2519
- ATP8B1, gen, mutaciones, 284
- ATPasa
 dependiente de DNA estimulada por nucleósidos, 372e-24c
 de Na⁺ y K⁺, 296, 332e-8
- ATRA. *Véase* Ácido, holo-trans retinoico (ATRA)
- Atrapamiento, síndrome, 2248
- Atrax robustus*, 2748
- Atresia
 biliar, 2068, 2083
 esofágica, 1904
 tricuspídea, 1527
- Atrofia
 cortical posterior, síndrome, 182
 dentorrubropalidolusiana, 451e-2c, 2629
 difusa (vasculopatía livedoide), 369, 369c
 inflamatoria proliferativa de próstata, 580
 olivopontocerebelosa. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
 óptica, 203, 203f, 1136
- Atrofia muscular
 espinal (SMA), 2631, 2634c, 2636
- espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
 consideraciones genéticas, 431c, 434, 440c, 2634c, 2636
 contra ALS, 2636
 manifestaciones clínicas, 2366, 2636
 progresiva. *Véase* Atrofia muscular, espinal (SMA)
- Atropina
 bloqueo de conducción AV, 1473, 1474
 bradiarritmias, 1770
 disfunción del nódulo SA, 1469
 efectos secundarios, 254
 envenenamiento por ciguatera, 2742
 exposición a agentes nerviosos, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f, 473e-10c
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c
 tratamiento de mordeduras de serpiente, 2737c
- ATRX, gen, mutaciones, 2354c
- ATRX, vía, 632-633, 638
- AUC/MIC, 935, 935f
- Audición, 217, 218f
- Audiograma, 222
- Audiometría, 221-222
 de tonos puros, 222
- AUDIT (prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol), 2727, 2727c
- AUDIT-C (prueba de detección de abuso de alcohol), 471e-5c
- Auditivos, auxiliares, 219, 223-224
- Auer, bastones, 81e-9f, 681, 682f
- Aura, 2543, 2589
 migrañosa, 2589
- Aurícula derecha, 1476, 1478f
- Auscultación
 abdominal, 286
 cardiaca. *Véanse* Soplos cardiacos; Ruidos cardiacos
 pulmonar, 47e-3, 1662
- Austin Flint, soplo, 51e-6, 1449, 1536, 1540
- Autoanticuerpo(s)
 autoantígenos, 372e-24c-372e-25c
 células de los islotes, 2404
 grupos sanguíneos, 138e-1
 inducidos por fármacos, 44
 miopatías inflamatorias, 2196
 patogenicidad, 377e-3c, 377e-4
 SLE, 377e-5, 2125, 2126c, 2131
- Autoexploración mamaria, 480, 481c, 526
- Autofagia
 alterada, envejecimiento, 94e-3
 células cancerosas, 102e-10, 103e-6
 enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
 infección microbiana, 145e-7
- Autoinflamatorias, enfermedades. *Véase también* enfermedad específica
 consideraciones genéticas, 372e-4, 372e-8c
 definición, 372e-1, 2212
 fiebre, 126, 126c
 hereditarias, 2215
 pioderma gangrenoso, el acné y la artritis piogena, 372e-8c, 422, 2215
 síndromes de fiebre recurrente. *Véase* Fiebre recurrente hereditaria, síndromes
- Autoinflamatorio críoinducido familiar, síndrome, 422
- Autoinflamatorio, síndrome familiar por frío (FCAS), 372e-8c, 2213c, 2215
- Autoinmunidad, **377e-1**
 citocinas, 372e-25c
 citoespecífica u organoespecífica, 372e-24c
 enfermedades de inmunodeficiencia primaria, 2113
 manifestaciones, 377e-4, 377e-4c
 mecanismos, 372e-23, 377e-1-377e-3, 377e-1c
 paraneoplásica, 372e-25c
 prevención, 377e-1, 377e-1c
 proteínas plasmáticas, 372e-25c
 sistémica, 372e-24c
- Autoinmunitarias, enfermedades, **377e-1**. *Véase también* enfermedad específica
 autoantígenos relacionados, 372e-23, 372e-24c-372e-25c
 causa de fiebre de origen desconocido, 137c
- células u órganos específicos, 372e-24c
 consideraciones genéticas, 377e-3
 cutáneas, **370**
 daño de tejidos, 377e-3c, 377e-4
 defectos
 citocinas, 372e-27c
 molécula HLA, 372e-27c
 moléculas y sistema inmunitario, 372e-27c
 proteínas apoptóticas, 372e-27c, 377e-2
 definición, 372e-1
 después de HSCT, 139e-4
 envejecimiento, 94e-4
 fiebre, 126, 126c
 infección por VIH, 1234
 inmunopatogenia, 377e-3-377e-4, 377e-3c, 377e-4c
 inmunoterapia, 372e-30-372e-31
 manifestaciones clínicas, 377e-4, 377e-4c
 mecanismos, 377e-1-377e-3, 377e-1c
 miastenia grave, 2703
 mujeres, 6e-4
 órgano específico comparado con sistémico, 377e-4-377e-5, 377e-5c
 relacionada con síndrome de Sjögren, 2166, 2166c
 sistémicas, 372e-24c
 tipos, 377e-5c
 tratamiento, 377e-5
- Autoinyector para el tratamiento con antídoto contra agentes neurotóxicos (ATNAA), 262e-6, 262e-6f
- Autolisinas, 930
- Automaticidad cardiaca, 273e-2-273e-4
- Automatismos, 2543
- Autonomía del paciente, 17e-2
- Auto-PEEP, 1733, 1734f
- Autosoma, 426
- Autosómico
 dominante, trastorno, 436c, 437-438, 438f.
Véase también trastorno específico
 recesivo, trastorno, 436c, 437f, 438. *Véase también* trastorno específico
- Avalon, virus, 1308c
- Avanafil
 acción, 325f, 326f
 características, 329c
 contraindicaciones, 328, 329c
 disfunción eréctil, 328
 efectos secundarios, 328, 329c
- Avispa, picaduras, 2116, 2748-2749
- AVM. *Véase* Malformación arteriovenosa (AVM)
- Avobenzona, 391, 391c
- AVP. *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
- AVP-NP11, gen, 2276
- Axitinib
 acción y objetivos, 102e-5c, 102e-17
 carcinoma de células renales, 102e-17, 579
- Axonal difusa, lesión, 457e-2
- Ayuno periódico, 94e-6
- 5-Aza-2'-desoxicitidina, 102e-8, 102e-8f
- 5-Azaciditina
 acción, 103e-20
- AML, 683
 efectos secundarios, 671
 mielodisplasia, 671
- Azatioprina
 acción, 1829c
 artritis reactiva, 2175
 crioglobulinemia, 659
 efectos secundarios, 103e-10c, 1829c, 1960, 2130c, 2132
 aplasia eritrocítica pura, 668c
 carcinogenicidad, 477c
 carcinoma, 1962
 mayores, 2182c
 neutropenia, 417
 pancreatitis, 1960
 prevención, 2182
 supresión de la médula ósea, 1831, 1960
- epidermolisis ampollosa adquirida, 374
 fibrosis pulmonar idiopática, 1712
 fotoalergia, 390
 granulomatosis con poliangiítis, 2185
 hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052

- IBD, 1960
 inmunodepresión, 1828, 1829c
 interacciones farmacológicas, 42c, 103e-10c, 1828
 metabolismo, 34c, 103e-10c
 miastenia grave, 2705
 miopatías inflamatorias, 2201
 MS, 2672
 neumopatía intersticial, 1711, 1712
 neuromielitis óptica, 2673
 pénfigo vulgar, 371
 penfigoide
 ampolloso, 372
 de las mucosas, 374
 sarcoidosis, 2211, 2212c
 síndrome de Behçet, 2194
 SLE, 2130c, 2132
 variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40, 444
 vasculitis, 2182
- Azelastina, aerosol nasal, 2122
 AZF, gen, mutaciones, 439
 Azidotimidina. Véase Zidovudina (AZT)
 Azitromicina
 acción, 205e-8, 931, 931c, 943
 artritis reactiva, 2175
 cervicitis mucopurulenta, 876
 chancroide, 880c, 1013
 cólera, 1064
 diarrea del viajero, 797, 857c
 donovanosis, 198e-1, 198e-2c
 efectos secundarios, 246e-4c, 943
 en embarazo y lactancia, 246e-4c, 937c
 enfermedad por arañazo de gato, 1081c
 faringitis, 232f, 233
 estreptocócica, 966
 fiebre entérica, 1052c
 indicaciones, 940c, 943
 infecciones
 gonocócicas, 1008, 1009c
 heridas por mordedura, 167e-2
 infecciones por
 Babesia, 780c, 1386-1387, 1386c
 C. trachomatis, 1171, 1172
 Legionella, 1020c
 M. pneumoniae, 1164
 micobacterias no tuberculosas, 205e-8
 Shigella, 1058c
 interacciones farmacológicas, 246e-4c
 leptospirosis, 1145c
 neumonía, 952
 extrahospitalaria, 767c, 808c
 otitis media, 229c
 profiláctica
 infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
 infección por MAC en infección por VIH, 1251c
 meningitis, 889
 profilaxia
 bronquiectasia, 1696
 endocarditis infecciosa, 826c
 exacerbación de EPOC, 1706
 resistencia
 mecanismos, 931c
 micobacterias no tuberculosas, 205e-8
 prevalencia, 940c
 prevención, 226
 S. pyogenes, 234
 T. pallidum, 1138
 sífilis, 1138
 tifus de los matorrales, 1159
 tos ferina, 1024c
 tracoma, 1172
 trepanomatosis endémicas, 207e-2
 uretritis, 871, 872c
- Azólicos, fármacos, 1330-1331. Véanse también fármacos específicos
 AZT. Véase Zidovudina (AZT)
 Aztreonam
 indicaciones, 940c, 941
 infecciones en pacientes con cáncer, 491
 resistencia, 940c
- Azufre
 dióxido, exposición, 1692c
 gránulos, 1090
- Azul. Véase Pinta
 de metileno, 637, 656c
- B**
 BAALC, expresión excesiva, 680, 680c
 Babes, nódulos, 1301
 Babesia
 ciclo de vida de hospedador, 245e-4c
 coinfecciones, 781
 distribución geográfica, 245e-4c
 identificación por laboratorio, 250e-1, 250e-4f, 1386f
 transmisión, 245e-4c, 1384
 Babesia, infecciones, 1384
 características clínicas, 1384-1385
 coinfección con enfermedad de Lyme, 1152, 1385
 complicaciones, 781
 consideraciones globales, 1384, 1385f
 diagnóstico, 150e-8, 245e-4c, 245e-6c, 250e-4f, 1385-1386, 1386f
 epidemiología, 245e-4c, 1384
 etiología, 780c, 781
 paciente
 inmunodeprimido, 1387
 sometido a esplenectomía, 413
 pacientes con cáncer, 484, 484c
 patogenia, 1385
 prevención, 1387
 transmisión, 138e-6, 1384
 tratamiento, 780c, 1386-1387, 1386c
- Babinski, signo, 154, 154c, 1772, 1776, 2538
 Bacillus anthracis, 261e-2. Véase también Carbunco
 Bacillus cereus, infecciones
 características clínicas, 258, 266c, 853
 receptores de trasplante, 919
 transmitido por alimentos, 856, 856c
- Bacilo Calmette-Guérin (BCG)
 cáncer de vejiga, 576
 vacuna, 1120, 1128
- Bacitracina, 930, 931c
- Baclofeno
 discinesia tardía, 2624
 disonía, 2621
 dolor, 61
 espasticidad, 2660, 2672
 GERD, 263
 neuralgia del trigémino, 2646
 síndrome de la persona rígida, 618
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
- Bacteria microaerófila, 1094
- Bacterias
 acidorresistentes, 150e-1
 adherencia, 145e-2-145e-3, 852
 anaerobias, 1094
 factores de virulencia, 1096
 manipulación de muestras, 1100
 microbiota humana normal, 1094-1095, 1095c
 resistencia a antibióticos, 1101-1102, 1101c
 colon, 265
 estudios independientes de cultivo, 86e-2-86e-4
 evasión de las defensas del hospedador, 145e-4-145e-7, 145e-6f
 facultativas, 1094
 gramnegativas. Véase Gramnegativas, bacterias gramnegativas. Véase Grampositivas, bacterias
 identificación por laboratorio, 150e-1
 algoritmos para preparación de muestras, 150e-6f
 cromatografía de gas y líquido, 150e-3
 detección macroscópica de antígeno, 150e-2
 hemocultivo, 150e-3
 microscopia, 150e-1
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 secuenciación múltiple, 86e-2-86e-4, 86e-3f
 tinción, 150e-1-150e-2
 invasión de los tejidos, 145e-7-145e-8, 145e-9-145e-10
 microbioma humano, 86e-2-86e-3
 producción de toxinas, 145e-9, 852-853
 proliferación después del ingreso, 145e-4
 receptores del hospedador, 145e-3
 resistencia a antibióticos. Véase Antibacterianos, fármacos, resistencia
 virus que infectan, 86e-4
- Bactericidas, 930. Véase también Antibacterianos, fármacos
- Bacteriemia
 A. baumannii, 1037
 bacterias anaeróbicas, 1100
 clostridios, 992
 crónica por *B. quintana*, 1081c, 1082
 definición, 1751c
 E. coli, 1029
 Enterobacter, 1034
 estreptocócica, 968
 Klebsiella, 1033
 L. monocytogenes, 983
 P. aeruginosa, 1044, 1045c
 Proteus, 1033
 Salmonella no tifoidica, 1054, 1054c
- Bacteriostáticos, 930. Véase también Antibacterianos, fármacos
- Bacteriuria. Véase Vías urinarias, infecciones (UTI)
 asintomática, 861, 863, 866, 868
 Bacteroides, 1094-1095
 Bacteroides fragilis
 factores de virulencia, 849
 función inmunitaria del intestino, 86e-8
 microbiota humana normal, 1094-1096, 1095c
 resistencia a antibióticos, 1101
 Bacteroides fragilis, infecciones. Véase también Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
 absceso intraperitoneal, 849
 abscesos hepáticos, 850
 aparato genital femenino, 849, 1099
 bacteriemia, 1100
 cabeza y cuello, 1097
 intraabdominal, 1099
 patogénesis, 1096
 peritonitis, 847
 tratamiento, 940c, 1101
- BAEP (potenciales evocados auditivos del tronco encefálico), 223, 442e-3
- Bagassosis, 1681c
 Bagre, picadura, 2740
 Baker (poplíteo), quiste, 1632, 2221
 Balamuthia, 245e-4c, 1367, 1368
 infecciones
 características clínicas, 1368
 diagnóstico, 245e-4c, 245e-6c, 1368
 encefalitis, 896, 1368, 1368f
 epidemiología, 245e-4c
 meningitis crónica, 908c
 tratamiento, 1368
- Balanitis, 1343, 2174
 circinada, 2174
- Balantidium coli/balantidosis, 246e-9, 1409
 Balcanes, nefropatía, 577, 1804, 1856c, 1861
 Balint, síndrome, 181, 209, 2575
 Balsalazida, 1959, 1959c
 Banco de semen, 103e-25, 592, 623
 Banco Mundial, 8
 Banda A, sarcómero, 265e-5
 Banda gástrica, colocación laparoscópica, 2398, 2398f
- Banda(s)
 estrecha, imagen de (NBI), 1668
 frotis de sangre periférica, 81e-1-81e-2
 iliotibial, síndrome, 2248-2249
- Bandeo cromosómico, 83e-1
 Bangladesh, 13e-3f, 13e-6
 Bannwarth, síndrome, 907c, 1150
 Bañista, erupción, 2741, 2741f
- Barbitúricos
 efectos adversos
 cutáneos, 360, 361
 defectos mitocondriales, 85e-9
 deficiencia de folato, 646c
 hipersensibilidad, 382. Véase también Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 hipotermia, 478e-1
 sensibilidad cruzada, 385
 epilepsia, 2556
 interacciones de fármacos, 42c, 103e-9c
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c

- BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*), 261e-10
- Bardet-Biedl, síndrome
características clínicas, 415e-4, 1850c, 1855, 2256
consideraciones genéticas, 415e-4, 1850c, 1855
fisiopatología, 1851f
- Bario, radiografía
constipación, 273
detección de cáncer colorrectal, 540
disfagia, 257
enfermedad de úlcera péptica, 1919, 1919f
náusea y vómito, 260
síndrome de malabsorción, 1938, 1939f
- Barlow, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
- Barorreceptores, 142, 143f, 332e-10, 1613
- Barorreflejo, 1613
- Barotraumatismo
buceadores, 477e-6-477e-7
sinusitis, 226
tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-2
ventilación mecánica, 1743
- Barra cricofaríngea, 256
- Barrera hematoencefálica, 33, 37f
- Barreras idiomáticas, 16e-4
- Barrett, esófago/metaplasia
cáncer esofágico, 262, 533, 1907-1908, 1907f
displasia, 1907, 1908f
esclerosis sistémica, 2161
GERD, 262, 1894-1895, 1907
hallazgos endoscópicos, 1881, 1882f, 1894-1895, 1907, 1907f
tratamiento endoscópico, 346e-1v
- Barro biliar, 2077-2078
- Barth, síndrome, 375e-1
- Barthel, índice, 78c
- Bartonella*, 765c, 1078, 1079c, 1082
infecciones
angiomatosis bacilar. *Véase* Angiomatosis bacilar
artritis, 834
consideraciones globales, 1082
endocarditis, 816, 817, 823c, 824, 1081c, 1082
enfermedad
de Carrión, 1081c, 1083
por arañazo de gato. *Véase* Arañazo de gato, enfermedad
fiebre
de las trincheras, 1080-1082, 1081c
de Oroya, 1081c, 1083
infección por VIH, 1252c
peliosis bacilar, 1081c, 1082-1083
verruca peruana, 829, 1081c, 1083
- Bartter, síndrome
características, 295, 306, 332e-8, 2483
clásico, 306
consideraciones genéticas, 306, 332e-7c, 332e-8, 2461
diagnóstico diferencial, 321
prenatal, 306
sordera neurosensorial, 332e-7c
subtipos, 332e-7c, 2483
- BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), 2171
- Base del cráneo, fracturas, 457e-2
- BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), 2171
- Basiliximab, 372e-30, 1517
- Basófilo(s)
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-6f
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c, 372e-8-372e-9, 372e-14f
mediadores liberadores, 372e-15c
morfológica, 416f
- Bassen-Kornzweig, enfermedad, 206, 2630
- Bastones, 195
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), 2171
- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), 2171
- Battle, signo, 457e-2
- BAX, 103e-6, 103e-23, 444e-9
- Bayes, regla (teorema), 3, 21-22, 23f
- Baylisascaris procyonis*, infecciones
ciclo de vida del hospedador, 245e-3c
diagnóstico, 245e-3c, 765c
encefalitis, 896
epidemiología, 245e-3c, 765c
larva migratoria visceral, 1411
meningitis crónica, 908c
- Bayou, virus, 1307c
- Bazedoxifeno, 2383, 2499
- Bazex-Dupré-Christol, síndrome, 500
- Bazo
accesorio, 409
ausencia congénita. *Véase* Asplenia
estructura y función, 409-410, 410f
infarto, 106c, 410
linfoma de la zona marginal, 135e-1, 135e-2c, 706
palpable, 410-411
percusión, 411
pulpa roja, 409, 410f
rotura, 106c, 410, 413, 1188
- BCC. *Véase* Células basales, carcinoma (BCC)
- BCG (Bacilo Calmette-Guérin), vacuna, 1120, 1128
- BCNU. *Véase* Carmustina (BCNU)
- BCR-ABL1, oncogén, 41, 687-688, 688f, 689-690. *Véase también* Leucemia mieloide crónica (CML)
- BCX4430, 1328
- bDNA (DNA de cadena ramificada), pruebas, 150e-7-150e-8, 1247, 1247c
- BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), 444e-7c
- Beau, línea, 380
- Beck, triada, 1573
- Beck Depression Inventory*, 93
- Becker, distrofia muscular, **462e-8**
características clínicas, 462e-5c, 462e-8
consideraciones genéticas, 435, 462e-5c
diagnóstico, 462e-8
intervenciones tempranas, 450c
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 462e-8
- Becker, enfermedad, 462e-18
- Beckwith-Wiedemann, síndrome, 83e-7, 439
- Bedaquilina, 205e-7, 1115, 1118-1119
- Beavor, signo, 2651
- Behçet, síndrome, **2194**
actividad del inflammasoma, 372e-8c
características clínicas, 2194
aneurisma aórtico, 1638
cutáneos, 356c, 2194
diarrea, 270
disuria, 60e-1
meningitis crónica, 909c
neuroológicas, 2194
ocular, 200, 2194
oral, 237, 239c
vasculitis, 2192, 2194
consideraciones genéticas, 2194
definición, 2194
diagnóstico, 2194, 2194c
epidemiología, 2194
KIR, 372e-15c
patogenia, 2194
relacionado con gen HLA, 373e-7, 373e-8c
tratamiento, 2194
- Bejel. *Véase* Sífilis, endémica
- Belatacept, 1829, 1829c
- Beleno, 473e-9c
- Belimumab
efectos adversos, 2130c
SLE, 2128f, 2130c, 2132, 2133
- Bell, fenómeno, 2647
- Bell, parálisis, **2647**
diagnóstico, 2648
diferencial, 2648
dolor en la boca, 237
embarazo, 49
- etiología, 1178
fiebre recurrente, 1147
fisiopatología, 2648
imágenes, 441e-24f, 2648f
incidencia, 2647
manifestaciones clínicas, 2647
trastornos gustativos, 215
tratamiento, 2648
antiviral, 1178
- Bellini (colectores), conductos, tumores, 578, 578c. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
- Bence-Jones, proteínas
estudios de laboratorio, 293, 1859, 1859f
mieloma múltiple, 293, 712, 715
- Benceno, exposición, 477c, 663, 678
- Bendamustina, 103e-9, 703, 704, 718
- Benedikt, síndrome, 208
- Beneficencia, 17e-2
- Benserazida/levodopa, 2614, 2616c
- Benzbromarona, 2234
- Benzfetamina, 2396
- Benzilpenicilina, 991
- Benznidazol
acción, 246e-8
efectos adversos, 246e-3c, 246e-8, 1396, 1560
enfermedad de Chagas, 246e-8, 1266, 1396, 1560
farmacología, 246e-8
- Benzoato, 434e-5
- Benzodiacepina(s). *Véase también* fármaco específico
abstinencia, 169, 2710
de alcohol, 2727
delirio, 170
disnea, 62
efectos adversos, 168, 478e-1
farmacología, 2711c
insomnio, 62, 191
intoxicación aguda por alcohol, 2727
náusea y vómito, 260c, 261
síndrome de piernas inquietas, 192
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
trastornos
ansiedad, 2709-2710, 2711c
por estrés, 2712
tratamiento de sobredosis de opiáceos, 468e-3
ventilación mecánica, 1741
- Benzonatato, 245
- Benzotropina, 64, 2615, 2722
- BEP, régimen, 590, 594
- Berg, escala de equilibrio, 78c
- Berberi. *Véase también* Tiamina (vitamina B₁), deficiencia
características clínicas, 96e-1c, 96e-2-3
húmedo, 96e-2-3, 463c, 2690
manifestaciones cardíacas, 252, 290e-1-290e-2, 1563
seco, 96e-3, 2690
- Berilio, 1688c, 1691
enfermedad/toxicidad, 367, 373e-7, 1691
prueba de proliferación en el linfocito, 1691
- Beriliosis crónica, 367, 373e-7, 1691
- Berlín, cuestionario, 1721
- Bermejo, virus, 1307c
- Bernard-Soulier, síndrome, 729, 730
- Bernoulli, efecto, 306e-2
- Berquelio, exposición, 263e-7
- Betametasona, 347, 462e-19
- Betanecol, 473e-10c, 2673, 2716
- Betaxolol, 1589c
- Bethesda, análisis, 735, 740
- Bevacizumab
acción y objetivos, 102e-5c, 102e-16f, 102e-17, 103e-21, 103e-21c
- cáncer
colorrectal, 102e-5c, 102e-17
esofágico, 533
gástrico, 535
mama, 102e-17, 530-531
ovarios, 594
pulmón, 102e-17, 520, 520c
- carcinoma
células renales, 102e-5c
hepatocelular, 550-551

- colangiocarcinoma, 553
degeneración macular, 205
efectos adversos, 102e-17, 103e-21, 103e-26, 520
 hemoptisis, 1794
 nefrotoxicidad, 1804, 1864
 neurológicos, 607, 607c
 reacción de hipersensibilidad, 1798
glioblastoma, 102e-5c, 600, 601f
metástasis en el cerebro, 605
Bexaroteno, 103e-17c, 103e-19
Bezold-Jarisch, reflejo, 100
bFGF (factor básico de crecimiento de los fibroblastos), 102e-14, 102e-14f, 2265
Bicalutamida, 103e-15, 585
Bicarbonato
 secreción pancreática, 2090
 transporte renal, 332e-6
tratamiento
 acidosis
 inducida por salicilatos, 319
 láctica, 318
 metabólica, 318
 urémica, 320
 contaminación interna por radionúclidos, 263e-6c
 DKA, 2419
 hiperpotasemia, 312
 hipovolemia, 298
 septicemia/choque séptico, 1757
Bicarbonaturia, 299
Biguanidas. *Véase también* Metformina
 contraindicaciones, 2414c
 diabetes mellitus, 2413, 2414c, 2416
 efectos adversos, 318
 farmacología, 2414c
 síndrome metabólico, 2454
 ventajas, 2414c
Biliproteína, 280
Bilirrubina. *Véase también* Ictericia
 conjugada, 280, 1998c, 1999-2000, 2000f
 disposición extrahepática, 2000
 excreción
 biliar, 2000
 renal, 2000
 fracción delta, 280
 intestinos, 2000
 metabolismo, 280, 1999-2000
 no conjugada, 280, 1996
 orina, 280, 1996, 1998c, 2000
 producción, 280, 2000
 sérica, 280
 elevación. *Véase* Hiperbilirrubinemia
 medición, 280
 valoración de la función hepática, 283, 1995-1996, 1996f, 1998c
 valores normales, 280
 transporte hepatocelular, 1999-2000, 1999f
Bilirrubinuria, 279
Bilis
 composición, 2075
 efectos sobre el epitelio esofágico, 1907
 fuga, conducto de Luschka, 1885f
 funciones, 1875
 hepática, concentración en la vesícula biliar, 2076
 leche cálcica, colecistitis, 2082
 regulación del flujo, 2075-2076
 secreción, 2075-2076
 volumen y contenido de electrolitos, 98e-4c
Biliverdina, 280
Bill & Melinda Gates Foundation, 8
Billroth, técnicas, 1925-1926, 1925f
Binet, sistema de estadificación, linfoides malignos, 700c
Binswanger, enfermedad (enfermedad difusa de la sustancia blanca), 163, 2568, 2602
Biocapas, 145e-4, 166e-1
Biocompatible, 1822
Biodisponibilidad, 33-34, 33f
Biodosimetry Assessment Tool, 263e-7
Bioimpresión, 92e-2, 92e-3v
Bioinformática, 425
Biolimús, 296e-2
Biológicos
 sistemas, 87e-1-87e-2, 87e-2f
 aplicaciones de patobiología, 87e-3-87e-4
 clasificación de enfermedad humana, 87e-3-87e-4, 87e-4f, 87e-5f, 87e-6f
 práctica médica, 6
 propiedades de sistemas biológicos, 87e-1-87e-2, 87e-2f
 tratamientos. *Véase también* Génico, tratamiento
 artritis reumatoide, 2145, 2146c-2147c, 2147
 cáncer. *Véase* Cáncer, terapia biológica
 IBD, 1961-1962
Biomarcadores cardíacos
 infarto del miocardio, 1594, 1596c, 1600-1601, 1601f
 VTE, 1633
Biomasa, enfermedad provocada por humo, 1693-1694, 1694f
Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), 261e-10
Biometría hemática completa (CBC), 393, 394c
Biopsia. *Véanse también* tipos y sitios específicos
 aguja gruesa, 103e-1
 aspiración con aguja fina, 103e-1, 103e-2, 409
 cerebral, 175, 386e-6f, 895
 diagnóstico de cáncer, 103e-1-103e-2, 103e-1c, 468
 endomiocárdica, 1559, 1560f
 en sacabocados, 340
 excisional, 103e-1
 incisional, 103e-1
 meníngea, 910
 obtención y transporte de muestras, 150e-5c
 transbronquial, 1667
Biopsia hepática, 366e-1, 1994
 aloinjerto hepático con infección por citomegalovirus, 366e-3f
 carcinoma hepatocelular, 366e-4f
 cirrosis, 366e-3f
 biliar primaria, 366e-3f
 secundaria a hemocromatosis con carcinoma hepatocelular, 366e-4f
 colangitis esclerosante primaria, 366e-5f
 contraindicaciones, 1998
 deficiencia de antitripsina α_1 , 366e-4f
 enfermedad de Wilson, 366e-6f, 2519
 esteatohepatitis no alcohólica, 366e-5f
 hemocromatosis, 366e-4f, 366e-5f, 2517
 hepatitis
 aguda, 366e-1f, 366e-6f
 autoinmunitaria, 366e-2f-366e-3f
 hepatotoxicidad por paracetamol y lesión hepática alcohólica, 366e-4f
 indicaciones, 1996f, 1998
 infección
 HBV crónica, 366e-2f
 HCV crónica, 366e-1f-366e-2f, 366e-3f
 infecciones por *Brucella*, 194e-3, 194e-3f
 NAFLD, 2056
 rechazo de aloinjerto hepático, 366e-3f
Biopsia muscular
 dermatomiositis, 2200f
 distrofia muscular, 462e-6
 enfermedad
 de núcleos centrales, 462e-12
 relacionada con DNA mitocondrial, 85e-5f, 85e-7
 miopatías, 462e-5
 miositis por cuerpos de inclusión, 2201f
 polimiositis, 2200f
Biopsia pulmonar
 granulomatosis con poliangiitis, 386e-1, 386e-5f
 neumonitis por hipersensibilidad, 1683, 1683f
 neumopatías intersticiales, 1710
 poliangiitis microscópica, 386e-5f
 síndromes vasculíticos, 386e-1
Biopsia renal
 atlas, 62e-1-62e-10
 enfermedad
 con cambios mínimos, 62e-1f, 1841-1842
 de Fabry, 62e-7f, 1846
 renal crónica, 1820
 enfermedades glomerulares, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
glomerulosclerosis focal segmentaria, 62e-1f, 62e-2f
glomerulonefritis
 mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, 62e-6f, 1839
 membranoproliferativa, 62e-3f, 62e-4f, 1841
 membranosa, 62e-3f, 1843
 postestreptocócica, 62e-2f, 1837
granulomatosis con poliangiitis, 62e-5f, 386e-1, 386e-6f, 1840
lesión renal aguda, 62e-10f, 1808
mieloma múltiple, 62e-7f, 1859f
nefritis
 intersticial aguda, 62e-10f
 lúpica, 62e-5f, 1838
nefroesclerosis hipertensiva, 62e-9f, 1848
nefropatía
 diabética, 62e-8f, 1844
 por IgA, 62e-3f, 1839
oxalosis, 62e-10f
pielonefritis, 62e-10f
síndrome
 de Alport, 62e-8f, 1847
 hemolítico-urémico, 62e-9f, 1848
síndromes
 nefríticos agudos, 62e-1f-62e-6f
 vasculíticos, 386e-1
tinciones, 1836
valoración, 1836-1837
Biorretroalimentación, acondicionamiento, 274, 2590
Bioterrorismo, 261e-1
 adecuación bélica de los agentes, 261e-1
 agentes
 categoría A, 261e-1, 261e-1c, 261e-2
 categoría B, 261e-1, 261e-1c, 261e-9
 categoría C, 261e-1, 261e-1c, 261e-9
 características de los agentes efectivos, 261e-1, 261e-7c
 medidas preventivas y preparativos, 261e-9-261e-10
 microbiano. *Véase* Bioterrorismo
 preparaciones, 918
 veteranos de guerra en exposición, 152e-8
Biotina, 95e-2c, 96e-5, 98e-5c
Bipolar, trastorno, 2717
Bipolar II, trastornos, 2717
Bipolaris, 228, 491
Birbeck, gránulos, 135e-6
Bisacodilo, 62c, 274
Bisclorometil, éter, 506
Bisfosfonatos
 acción, 102e-10, 2501
 cáncer de mama metastásico, 530
 displasia fibrosa, 426e-7
 dolor de huesos, 61, 119e-4
 efectos adversos
 fractura atípica del fémur, 2501, 2501f
 osteomielitis actinomicótica, 1088, 1089f
 osteonecrosis del maxilar, 242, 623, 717, 2218c, 2501
 hipercalcemia, 314, 610, 2481
 metástasis óseas, 119e-4
 mieloma múltiple, 717
 osteopatía Paget, 426e-3-426e-4, 426e-3c
 profilácticos
 cáncer de mama, 529
 cáncer de próstata, 586
 osteoporosis, 2383
 tratamiento de osteoporosis, 2499-2501, 2500f, 2504
Bisinosis, 1688c, 1691
Bismuto
 intoxicación, 240c
 preparaciones, 1920c, 1921, 1923
Bisoprolol, 1512c, 1589c
Bisturí gamma, cirugía, 1792, 2263, 2646
Bitionol, 389c
Bitot, manchas, 96e-6
Bivalirudina
 acción, 754
 comparada con heparina, 754
 farmacología, 753c
 infarto del miocardio, 1597, 1598c

- Bivalirudina (*Cont.*)
 interrupción antes de la punción lumbar, 443e-1
 PCI, 296e-1
 trombocitopenia inducida por heparina, 728, 1461
- BK-A (caliceína basófila de la anafilaxia), 372e-15c
- Blanco de la rapamicina (TOR), 94e-5. *Véase también* mTOR
- Blastocystis hominis*, infección, 1409
- Blastomyces*, 145e-2c, 145e-3, 1338
 infecciones, 1337
 características clínicas, 829, 836, 908c, 1338
 diagnóstico, 1338
 epidemiología, 1337
 estudio del paciente, 1338
 paciente inmunodeprimido, 925c
 patogenia, 1337-1338
 pronóstico, 1338
 tratamiento, 1338-1339
- Blau, síndrome, 2215
- Blefaritis, 199, 2746
- Blefaroespasmio, 2620, 2648-2649
- Blefaroptosis, 207
- Bleomicina
 acción, 103e-13
 cáncer testicular, 590
 derrame
 pericárdico, 474
 pleural, 474
 efectos adversos, 103e-9c, 103e-13, 590
 cutáneos, 379, 2218c
 disfunción gonadal, 103e-25
 fenómeno de Raynaud, 590, 623, 1649
 fibrosis pulmonar, 103e-13
 hiperpigmentación, 359, 360c
 náusea y vómito, 103e-25
 neurológicos, 1794
 pérdida de cabello, 380
 pulmonares, 489, 590, 621, 1797
 síndrome hemolítico urémico, 1796
 terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-2
 enfermedad trofoblástica gestacional, 597
 tumores de células germinales, 594
- Blinatumomab, 103e-22
- BLM*, gen, mutaciones, 101e-6c
- Blomstrand, condrodisplasia letal, 2476f
- Bloom, síndrome, 101e-6c, 375e-1, 427
- Bloqueadores beta. *Véase* Antagonistas adrenérgicos β (bloqueadores β)
- Bloqueo
 androgénico. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
 AV paroxístico, 1473, 1473f
 bifascicular, 1455, 1476, 1476c. *Véase también* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
 cardiaco. *Véase* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
 completo, 278e-4f, 278e-10f, 1472. *Véase también* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
 de entrada, 273e-3
 génico, ratones, 432
 neuromuscular, 462e-20c, 1732-1733, 1741, 1784
 SA completo, 1468
- Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV), 1471
 CMR, 270e-22f, 271e-7f
 completa, 1471, 1472
 congénita, 1471c, 1472
 diagnóstico, 1473-1474
 electrofisiología, 1472-1473
 enfermedad de Lyme, 278e-4f, 1471
 epidemiología, 1466
 etiología, 1471-1472, 1471c
 grado alto, 1473, 1473f, 1474f
 infarto del miocardio, 1609
 mesotelioma cardiaco, 289e-2
 paroxístico, 1473, 1473f
 primer grado, 269e-6f, 269e-16f, 1472-1473, 1472f
 segundo grado, 278e-2f, 278e-3f, 278e-4f, 1472-1473, 1472f
 tratamiento, 1474-1476, 1475c, 1476c
 yatrógeno, 1472
- Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
 condiciones, 1454-1455
 ECG, 269e-16f, 278e-9f, 1454, 1455f
 ruidos cardiacos, 1447f
- Blumer, cresta, 534
- BMI. *Véase* Índice de masa corporal (BMI)
- Bmi-1*, gen 89e-2, 89e-4
- BNP. *Véase* Péptido natriurético tipo B (BNP)
- Boca
 ardorosa, síndrome (glosodinia; glosalgia), 215, 239
 cáncer
 diagnóstico, 237
 factores de riesgo, 237, 2725
 incidencia y muertes, 467c
 manifestaciones clínicas, 46e-3f, 46e-4f, 239c, 503
 prevención, 476
 tabaquismo, 476
 seca. *Véase* Xerostomía
- Bocavirus, 1197
 humano, 1197
- Boceprevir
 acción, 215e-11
 efectos adversos, 2047
 infección crónica por HCV, 2044, 2045c-2046c, 2047-2048
 interacciones farmacológicas, 2047
- Bocio, 2301
 coloide, 2301
 difuso no tóxico, 2301
 endémico, 2301
 esporádico, 2301
 juvenil, 2301
 multinodular, 2301-2302
 tóxico, 2302
 simple, 2301
 subesternal, 2301
- Bociógenos, 2301
- Boerhaave, síndrome, 98, 1910
- Bohr, efecto, 323, 393, 632, 632f, 636
- Bolas micóticas, 1347, 1348, 1349c
- Bolsa ileal, 1960, 1962-1963
- Bombas atómicas, sobrevivientes, 678
- "Bombas inteligentes", 12e-2
- Bombay, fenotipo, 138e-1
- Bombeo con globo intraaórtico (IABP), 296e-5, 1763
- Boqueras, 342f, 351
- BOR (braquio-oto-renal), síndrome, 222c
- Borde en cepillo, 332e-6
- Bordetella*, 1021
Bordetella pertussis, 145e-2c, 1021-1022. *Véase también* Tos ferina
- Bornholm, enfermedad (pleurodinia), 1291
- Boro, 96e-9c
- Borrelia*, 150e-1, 150e-8, 1146, 1146c. *Véase también* Fiebre recurrente
- Borrelia burgdorferi*, 145e-3, 1149-1150, 1561. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
- Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme), 1149
 cambio climático, 151e-5-151e-6, 151e-6f
 características clínicas, 129c, 356, 1150-1151
 artritis, 372e-24c, 835-836
 bloqueo auriculoventricular, 278e-4f, 1151, 1471c, 1472
 disfunción del nódulo SA, 1467c
 eritema migratorio, 25e-2f, 129c, 134, 355-356, 1150, 1150f
 evolución, 129c, 134, 356, 1150
 infección
 diseminada, 1150-1151
 localizada, 1150
 persistente, 1151
 meningitis crónicas, 907c
 miocarditis, 1561
 miositis, 2198
 neuropatía, 2633, 2684
 parálisis facial, 2648
- crónica, 1151, 1153
 diagnóstico, 770, 1151-1152, 1152c
 diferencial, 134, 1152
 epidemiología, 1149
 etiología, 1149
 garrapatas, 1149, 2745
 infección
 concomitante con *Babesia*, 1152, 1385, 1386
 recurrente, 1153
 patogenia, 1150
 prevención, 1153, 2745
 profilaxia, 1153, 2745
 pronóstico, 1153
 tratamiento, 836, 1152-1153, 1152c, 1153f
 variaciones regionales, 1151
- Bortezomib
 acción y objetivos, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19
 amiloidosis, 722
 efectos adversos, 103e-18c, 103e-19, 607, 607c, 716-717, 2686c
 linfoma de células del manto, 704
 macroglobulinemia de Waldenström, 718
 mieloma múltiple, 102e-5c, 103e-19, 716-717
 rechazo del trasplante de riñón, 1829
- Bosentano
 edema pulmonar de las grandes altitudes, 476e-3
 hipertensión arterial pulmonar, 1513, 1659-1660, 1660c, 2164
 úlceras por isquemia, 2164
- Bosque de Barmah, virus, infección, 837, 1306c, 1313
- Bosutinib
 acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-17c
 CML, 691-692, 691c
 efectos adversos, 103e-17c, 692
 resistencia, 103e-16
- Botriomicosis, 1086, 1090
- Botsuana, 13e-6
- Botulínica, antitoxina heptavalente (HBAT), 261e-9
- Botulismo, 987
 antitoxina, 989
 bioterrorismo, 261e-8
 características clínicas, 261e-5c, 988
 neurológico, 261e-9, 1784, 2642
 consideraciones globales, 987
 diagnóstico, 261e-5c, 988-989
 diferencial, 989
 diplopía, 208
 epidemiología, 987-988
 etiología, 987
 heridas, 987, 988, 1784
 inhalación, 988
 intencional, 988
 intestinal, 988
 lactantes, 987, 988, 1784
 notificación, 989
 patogenia, 987
 prevención, 261e-5c, 261e-9, 989
 transmitido por alimentos, 987
 tratamiento, 261e-5c, 261e-9, 989
 yatrógeno, 988
- Bouchard, nódulos, 2226f
- Bourneville, enfermedad. *Véase* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
- Bowen, enfermedad, 351, 353c, 501
- Bowman, cápsula, 332e-1
- Bpi (proteína bactericida/que incrementa la permeabilidad), 372e-24c
- Bradiarritmias
 asístole y, 1769f
 bloqueo de conducción AV. *Véase* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
 bradicardia
 de unión, 278e-3f
 relativa, 126
 disfunción del nódulo SA. *Véase* Nódulo sinoauricular (SA), enfermedad/trastornos
 etiología, 763c, 1466, 1469
 marcapasos, 273e-7
 mecanismo, 1466, 1466f, 1467f
 síncope. *Véase* Síncope, cardiaco

- Bradicardia
de unión, ECG, 278e-3f
relativa (signo de Faget), 763, 763c
sinusal, 269e-17f, 273e-3c, 1609
- Bradicinesia, 154, 2609
- BRAF**, inhibidores
acción, 102e-3, 103e-19
efectos adversos, 103e-17c, 380
melanoma, 499, 501
- BRAIN** (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*), Iniciativa, 444e-12-444e-13
- Braquial, plexopatía
imágenes, 441e-30f-441e-31f
mediada por mecanismos inmunitarios, 2692
neoplásica, 618, 2692-2693
- Braquio-oto-renal (BOR), síndrome, 222c, 1855
- Braquiterapia
cáncer de próstata, 584
colangiocarcinoma, 553
definición, 103e-4
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
- Brasil, 13e-6, 13e-6f
- BRC (colestasis recurrente benigna), 284
- Brenner, tumor, 592
- Brentuximab vedotina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
- Breslow, espesor, 496
- BRIC (colestasis intrahepática recurrente benigna), 284, 2003c, 2004, 2075
- Brill-Zinsser, enfermedad, 152e-5c, 1154, 1158
- Brim, signo, 426e-2
- Brincidofovir (CMX-001), 215e-7, 261e-6
- Briostatina, 102e-4f
- Broadbent, signo, 1576
- Broca
afasia, 177c, 178
área, 177, 180f
- Brodalumab, 2177
- Brodie-Trendelenburg, prueba, 1651
- Bromocriptina
acromegalia, 2271
diabetes mellitus tipo 2, 2415
efectos adversos, 1650, 2268
prolactinoma, 2268
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
tumores secretores de prolactina, 103e-16
- Bromuros, 366, 2764c
de demecario, 197
de ipratropio, 1676, 1705, 2122, 2123f
- Bronceado, 386, 387, 498, 500
en interiores, 387, 388
hemocromatosis, 2516
- Broncodilatadores. Véase Agonistas adrenérgicos β
- Broncoscopia
autofluorescente, 1667, 1668
diagnóstico de cáncer pulmonar, 512
fibra óptica, 512, 1667, 1710
flexible, 1667
neumonitis por hipersensibilidad, 1683
tratamiento, 1667
valoración de la enfermedad respiratoria, 1663, 1667
virtual, 1666, 1666f
- Bronquiectasias, **1694**
complicaciones, 1696
consideraciones globales, 1695
CT, 308e-3f, 308e-12f
definición, 1694
diagnóstico, 1694c, 1695, 1695f
epidemiología, 1695
estudio del paciente, 1695
etiología, 1694-1695, 1695c
hemoptisis, 245
imágenes, 308e-11f-308e-12f, 1695, 1695f
manifestaciones clínicas, 1695
micobacterias no tuberculosas, 205e-8, 1129, 1130, 1694, 1696
osteoartropatía hipertrófica, 250
patogenia, 1695
prevención, 1696
pronóstico, 1696
radiografía torácica, 308e-11f
sonidos de las vías respiratorias, 1662
tracción, 1695
- trasplante de pulmón, 320e-1c
tratamiento, 1696
- Bronquiolitis
HMPV, 1206
HRSV, 1205
neumopatía intersticial relacionada, 1713
obliterante, 320e-4, 372
virus de parainfluenza, 1207
- Bronquitis
crónica, 244, 1692c, 1701. Véase también EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
fisiopatología, 306e-3
hemoptisis, 245
- Brown-Séquard, síndrome, 156, 161, 2652
- Brucella*, 194e-1, 194e-2
infecciones, **194e-1**
características clínicas, 152e-3c, 194e-2-194e-3
comparada con tuberculosis, 194e-2, 194e-2c
consideraciones globales, 194e-1
diagnóstico, 194e-3-194e-4, 194e-3f
epidemiología, 194e-1
inmunidad, 194e-1-194e-2
manifestaciones cutáneas, 366
meningitis crónica, 907c
monocitosis, 421
osteomielitis, 839
patogenia, 194e-1-194e-2
periodo de incubación, 152e-3c, 194e-2
prevención, 152e-3c, 194e-4-194e-5
pronóstico, 194e-4
tratamiento, 152e-3c, 194e-4
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
- Brudzinski, signo, 883
- Brugada
signo, 310
síndrome
arritmia ventricular, 1495c
características clínicas, 147, 1497
consideraciones genéticas, 147
ECG, 273e-5, 1493f, 1497
tratamiento, 1497-1498
- Brugia malayi*, 245e-3c, 1417, 1418c. Véase también Filariosis linfática
- Brugia timori*, 1417, 1418c. Véase también Filariosis linfática
- Brunner, glándulas, adenomas, 536
- Bruns-Garland, síndrome, 2682-2683
- Brujismo, 192, 237
durante el sueño, 192
- BSE (encefalopatía espongiiforme bovina), 453e-1c, 453e-2
- BTK*, gen, 2111
- Bubón, 261e-4, 829, 1072, 1072f
- Buceo, medicina de, **477e-6**
barotraumatismo, 477e-6-477e-7
enfermedades por descompresión, 477e-4c, 477e-7-477e-8, 477e-7c
equipos de respiración, 477e-6
idoneidad, 477e-6
- Bucindolol, 40
- Bucofaríngea, enfermedad
cáncer, 477, 502, 503, 505, 1198. Véase también Cabeza y cuello, cáncer
disfagia, 256
tularemia, 1068
- Budd-Chiari, síndrome (trombosis de la vena hepática)
ascitis, 287
carcinoma hepatocelular, 545, 2027
dolor abdominal, 106c
esplenomegalia, 411
hemoglobinuria paroxística nocturna, 660
policitemia, 399, 673
recurrencia, después del trasplante hepático, 2074
trasplante hepático, 2068
- Budesonida, 270, 1960
- Buenger, enfermedad (tromboangiitis obliterante), 1645-1646, 1649
- Bufadienólido, 310
- Bufo marinus* (bufadienólido), 309
- Bufonidae, 473e-9c
- Bulbar
lateral, síndrome, 2576f, 2577
medial, síndrome, 2576f, 2577
síndrome, 2576f
- Bulbo olfatorio, 211, 212f
- Bulimia nerviosa
características clínicas, 2720
hipopotasemia, 307
manifestaciones orales, 236
náusea y vómito, 259
tratamiento, 2720
- Bumetanida, 322, 1510c, 1763
- BUN. Véase Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)
- Bunyamwera, virus, 1308c
- Bunyavirus
consideraciones globales, 782
distribución geográfica, 1311c
estructura, 214e-2c, 214e-3f
replicación y expresión genética, 214e-4
vectores y reservorios, 1305, 1306c
- Bunyavirus, infecciones. Véase también Hantavirus, infección
fiebre del valle del Rift. Véase Valle Rift, fiebre
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 1321
fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 1321
fiebre por flebotomos, 152e-5c, 1318
meningoencefalitis de California, 1314
serogrupo C del grupo de Orthobunyavirus, 1318
serogrupo Simbu de Orthobunyavirus, 1318
síndrome de fiebre grave con trompocitopenia, 1322
síndromes clínicos, 1306c, 1312c, 1318
- Buprenorfina, 94, 468e-3-468e-4
- Bupropión
con naltrexona, obesidad, 2397
depresión, 64, 2710c, 2716
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
efectos adversos, 64, 506, 2710c, 2716
tratamiento de la interrupción del tabaquismo, 507, 1705, 2732
- Burbuja, estudio, 1655
- Burkholderia cepacia*, infecciones, 1045c, 1048, 1697
- Burkholderia mallei*, 1049
- Burkholderia pseudomallei*, 152e-4c, 1045c, 1048
- Burkitt, linfoma, **706**
características clínicas, 702c, 706
consideraciones genéticas, 101e-3, 101e-3c, 698, 699c, 706
diagnóstico, 81e-9f, 81e-11f, 706, 706f
durante el embarazo, 124e-4
endémico, 706
esporádico, 706
infección por EBV, 101e-7, 477c, 706
infección por VIH, 706, 1270
inmunología, 698
manifestaciones orales, 236
paludismo, 1375
síndrome de lisis tumoral, 1795
tratamiento, 706
- Burnett, síndrome, 2479
- Burow, solución, 228
- Bursitis, **2247**
anserina, 2222, 2248
Aguiles, 2247
diagnóstico, 2247
fisiopatología, 2247
iliopsoas, 2222, 2222f, 2247
isquiática, 2247
olécranon, 2247
prerrotuliana, 2247, 2248
retrocálcnea, 2247
subacromial, 2221, 2222, 2247
tratamiento, 2247
trocanterea, 2222, 2222f, 2247
- Buschke-Ollendorff, síndrome (dermatofibrosis lenticular diseminada), 426e-5
- Buspirona
abuso/dependencia de cocaína, 469e-2
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
dispepsia funcional, 263

- Buspirona (*Cont.*)
interacciones farmacológicas, 246e-3c
trastornos de ansiedad, 2711, 2711c
- Busulfán
CML, 694
efectos adversos, 694
hepáticos, 2025
hiperpigmentación, 361, 379
náusea y vómito, 103e-25
neurólogos, 607c
pulmonares, 1797
interacciones farmacológicas, 246e-3c
preparación de HSCT, 139e-2
variaciones genéticas en respuesta, 39c
- Butabarbital, 473e-10c
- Butirato, hemoglobina fetal, estimulación, 639
- Butorfanol
acción, 94
dolor, 91c, 92
migraña, 2592c, 2593
- C**
c, síndrome, 2652
- C1, inhibidor (C1INH), deficiencia, 105, 372e-25c, 2118, 2119, 2120
- C1q, 372e-25c
- C9ORF72, gen, mutaciones, 2603
- CA-19-9, 473c, 553
- CA-125
cáncer ovárico, 481, 593
colangiocarcinoma, 552
marcador tumoral, 473c
valores de referencia, 2758c
- Ca²⁺/calmodulina, vía, 1106
- Cabazitaxel, 103e-15, 586
- Cabello
ciclo de crecimiento, 331-332
deficiencias nutricionales, 463c
eliminación, 334
pérdida. *Véase Alopecia terminal*, 331
trastornos inducidos por fármacos, 103e-25, 354, 379-380
vello, 331
- Cabergolina, 565, 2267, 2271
- Cabeza
blanca, 351
negra, 351
prueba de inclinación, 209
- Cabeza caída, síndrome, 462e-1
- Cabeza y cuello, cáncer, 502
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
consideraciones
genéticas, 503
globales, 502
diagnóstico, 503-505, 503f
epidemiología, 502
estadificación, 504, 504f
etiología, 502-503
histopatología, 503
incidencia, 502
infecciones, 484c
lesiones premalignas, 503
linfadenopatía, 408
manifestaciones clínicas, 503
segundos cánceres, 503
en sobrevivientes, 623
síndromes paraneoplásicos, 609c
tratamiento
complicaciones, 505-506
efectos tardíos, 623, 624c
enfermedad localizada, 505
enfermedad local o regionalmente
avanzada, 505
enfermedad recurrente/metastásica, 505
génico, 91e-4
- CABG. *Véase Derivación arterial coronaria con injerto*
- c-abl*, gen, mutaciones, 83e-7
- Cabozantinib
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-18c
cáncer pulmonar, 521
carcinoma medular tiroideo, 2342
efectos adversos, 103e-18c
- CACNA1, gen, mutaciones, 465e-2, 2589, 2629
- CAD. *Véase Arteriopatía coronaria (CAD)*
- Cadena invariable, 373e-5
- Cadena pesada gamma, enfermedad (enfermedad de Franklin), 718
- Cadenas α , 2506
- Cadenas pesadas
alfa, enfermedades (enfermedad de Seligman), 537, 718-719
enfermedades, 718-719
- Cadera
bursitis, 2222, 2222f, 2247
dolor, 112, 2222, 2222f, 2230
fractura
ancianas, 6e-4
bisfosfonatos para prevención, 2499-2500, 2500f
denosumab para prevención, 2501, 2502f
detección de riesgo, 28
epidemiología, 2488-2489, 2489f
PPI, 1921
riesgo acumulado de por vida, 27c
tratamiento, 2495
osteoartritis, 2228, 2230
reemplazo, 2233
- Cadherinas, 102e-11f
- Cadmio, exposición/envenenamiento, 472e-1, 472e-2c, 1692c, 1856c, 1862, 2766c
- Ca-DTPA, 263e-6c, 263e-7
- Caenorhabditis elegans*, 255e-1
- Cafeína
acción, 186
cefalea
hipnica, 2598
por disminución del volumen, 110
pospunción lumbar, 443e-3
efectos adversos, 65, 194, 254, 305, 1861
migraña, 2592c
rango terapéutico, 2764c
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 2764c
trastorno por cambio de turno laboral, 194
- CAGE, cuestionario, 1992, 1992c
- CAH. *Véase Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)*
- Caída, ataques, 165. *Véase también Caída(s)*
- Caída(s), 164
ancianos, 76, 79-80, 80f, 162, 164-165
deficiencias sensitivas, 164
epidemiología, 162, 164
factores de riesgo, 76, 165, 165c
hiponatremia y, 301
mecánicas, 164
patrones, 165
prevención, 165
recurrentes, 165
reducción del riesgo de lesión, 165
- Caimanes, mordedura, 167e-1
- Calabar, edemas, 1421
- Calambres
musculares, 462e-2-462e-3, 479e-2, 1824
por calor, 479e-2
- Calcificación
arterias coronarias, 270e-4, 270e-7f, 271e-2f, 1585
distrófica, 363, 426e-7c, 426e-8
extraesquelética, 426e-7-426e-8, 426e-7c
metastásica, 426e-7, 426e-7c
nódulo pulmonar solitario, 515
- Calcifilaxia, 363, 1816, 1816f
- Calcinosis
circunscrita, 426e-8
cutánea
características clínicas, 363, 364c, 2160f
esclerosis sistémica, 376, 2160, 2160f
metastásica, 364c
dermatomiositis, 2202
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 2236
tratamiento, 2237
tumoral, 426e-7c, 426e-8, 1815, 1815f, 2460
universal, 426e-8
- Calcio
absorción, 2457
consumo, 2457, 2497c
recomendado, 95e-3c, 2496-2497, 2496c
consumo y riesgo
de nefrolitiasis, 1867, 1870
de osteoporosis, 2491
contracción cardiaca, 265e-5f, 265e-6-265e-7, 1563
defectos de la señalización, 2109
deficiencia. *Véase Hipocalcemia*
destellos, 265e-3
exceso. *Véase Hipercalcemia*
excreción urinaria, 1867
extracelular, 313, 313f
funciones de la célula de músculo liso vascular, 265e-3-265e-4, 265e-3f
homeostasia, 2456-2457, 2457f, 2467
malabsorción, postgastroctomía, 1927
metabolismo, 2208, 2456-2458, 2457f
nefropatía crónica, 333e-3, 1816-1817, 1816f
nivel superior del consumo tolerable, 96e-9c
receptor "sensor", 313, 372e-24c
requerimientos parenterales, 98e-5c
suplementos. *Véase Calcio*, suplementos
toxicidad, 96e-9c
transporte renal, 332e-4f, 332e-8
valores de referencia, 2758c
- Calcio, antagonistas de conductos (CCBC)
angina variante de Prinzmetal, 1589, 1598
cardiopatía isquémica, 1589-1590, 1589c
disección aórtica, 1641
efectos adversos, 326-327, 1625
bloqueo de la conducción AV, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467c, 1469
edema, 1443, 1651
periférico, 2392
enfermedades causadas por calor, 479e-1
eritromelalgia, 1650
hiperplasia gingival, 46e-1f, 237
incontinencia urinaria, 81
parkinsonismo secundario, 2611
síndrome lúpico, 2218c
xerostomía, 241
efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión, 1624c, 1625, 1821
insuficiencia cardiaca, 1513
interacción con fármacos, 42c, 2711c
metabolismo, 34c, 42
miocardiopatía hipertrofica, 1569
NSTEMI-ACS, 1596, 1597c
profiláctico perioperatorio, 54
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
taquicardia
auricular focal, 1479
sinusal no fisiológica, 1477
supraventricular durante el embarazo, 47
ventricular, 1498
- Calcio, conductos
cardiacos, 273e-2, 273e-2f
inicio de convulsiones, 2546
músculo
características, 265e-3-265e-4, 265e-3f, 462e-17f
trastornos, 462e-16-462e-17, 462e-17f, 462e-17c
- Calcio-fósforo, elevación del producto, 363
- Calcio, suplementos
absorción, 2457
ancianos, 84
deficiencia de vitamina D, 2466
hiperpotasemia, 312
hipocalcemia, 315
hipoparatiroidismo, 2484
prevención de cáncer colorrectal, 477-478, 539
tratamiento/prevención de la osteoporosis, 2497
- Calcipotrieno, 348
- Calcitonina, 2469
acciones, 2469, 2501
actividad hipocalcémica, 2469
carcinoma de médula tiroidea, 2341
dolor óseo, 61
efectos adversos, 426e-8

- gen(es), 2469
hipercalcemia, 610, 2480c, 2481
marcador tumoral, 473c
nivel circulante, 2469
osteopatía de Paget, 426e-3c, 426e-4
prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2501
producción ectópica, 609c
que secreta pNET, 559c
recursos, 2469
valores de referencia, 2758c
- Calcitriol, 315, 1816, 2466, 2484, 2488
Calcoflúor, blanco, 150e-1
Cálculo, 46e-5f, 236
salival (sialolitiasis), 46e-5f, 241
valoración de la capacidad, 2537
- Cálculo(s) biliar(es), **2076**
anemia hemolítica, 399
asintomático, 2080
cálculos
colesterol, 2076-2078, 2077f, 2078c
pigmento, 2078, 2078c
complicaciones, 2080
consideraciones genéticas, 2076-2077
diagnóstico, 2078-2079, 2079c
epidemiología, 2076
evolución natural, 2080
ictericia, 281-282
lodo biliar y, 2077-2078
manifestaciones clínicas, 2079-2080
obesidad y, 415e-6
patogenia, 2076
prevención, durante pérdida de peso, 2396
tratamiento, 2080
- Cálculos de pigmento, 2078, 2078c
Calentamiento
arteriovenoso continuo, 478e-3c
sanguíneo extracorpóreo, 478e-3, 478e-3c
Caliciformes, células, 86e-8
Calicivirus. *Véase también* Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
características, 1285
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1286f, 1286g
replicación y expresión genética, 214e-4
Calicreína basófila de la anafilaxia (BK-A), 372e-15c
“Calidad de vida”, aspectos, 5
Calidad, mejora continua, 12e-2-12e-3
Calificación CHADS2, 2564, 2566c
Californio, exposición, 263e-7
Calor, 414f, 1753
agotamiento, 479e-2
conservación, 124
ondas, 151e-2
pérdida, 124, 478e-1
producción, 124
prueba de estabilidad, hemoglobina, 637
tratamiento, para dismenorrea, 338
- Calor, enfermedad relacionada, **479e-1**
agotamiento por calor, 479e-2
calambres por calor, 479e-2
diagnóstico diferencial, 124, 479e-1, 479e-2c
factores de riesgo, 479e-1, 479e-2c
golpe de calor, 124, 479e-2-479e-3, 479e-3c
medidas de enfriamiento, 479e-3
pronóstico, 479e-4
reanimación, 479e-3-479e-4
síndromes menores, 479e-1
- Calórica, irrigación, 209
Calóricas, necesidades, 95e-1, 462
Calorimetría indirecta, 462
CALR, gen, mutaciones, 675
Calretinina, 120e-2c, 120e-3, 508
Calsecuestina, 265e-7
Calstabina 2, 265e-6
Calymmatobacterium granulomatis, 198e-1. *Véase también* Donovanosis
- Cambio climático, **151e-1**
adaptación, 151e-9
desplazamiento de la población, 151e-8
enfermedad de Lyme, 151e-5-151e-6, 151e-6f
enfermedades transmitidas por el agua, 151e-6-151e-8, 151e-7f
eventos de El Niño, 151e-4, 151e-4f, 151e-8, 151e-8f
- gases de efecto invernadero, 151e-1, 151e-2f, 151e-2c
generalidades, 151e-1, 151e-1f
infecciones por arbovirus, 151e-4
intensidad del huracán, 151e-4
migración y conflictos poblacionales, 151e-3-151e-4
mitigación, 151e-9
nivel del mar, 151e-4
patrones de precipitación, 151e-3-151e-4
temperatura global promedio, 151e-1-2
vector de transmisión de enfermedades, 151e-4-151e-6, 151e-5f, 151e-6f
- Cambio de turno laboral, trastorno, 193-194
Cambios mínimos, enfermedad de
biopsia renal, 62e-1f, 1841-1842
manifestaciones clínicas, 1835c, 1841-1842
patogenia, 1841-1842, 1842f
proteinuria, 293, 1805, 1834, 1842
tratamiento, 1842
- cAMP, respuesta del monofosfato de adenosina cíclico. *Véase* CREB (unión al elemento de respuesta a AMP cíclico)
- Campo visual frontal, 209
Campos oculares frontales, 180, 180f
Camptotecina, 103e-13
Campylobacter, 1058-1059
infecciones, **1058**
características clínicas, 266c, 856c, 1059c, 1060
colitis, comparada con IBD, 1956
complicaciones, 1060
diagnóstico, 150e-2c, 150e-6, 856, 1060
diferencial, 1060-1061
enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, 719
epidemiología, 855c, 1059
infección por VIH, 1257
intoxicación alimentaria, 266, 855c, 856c, 857, 1059
patogenia, 1059-1060
pronóstico, 1061
síndrome de Guillain-Barré, 2695, 2696f
tratamiento, 857, 1061
- Camurati-Engelmann, enfermedad (displasia diafisaria progresiva), 426e-5
Canabinoide(s), 260c, 261, 469e-2. *Véase también* Marihuana
Canadian Cardiovascular Society, clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1581c
Canagliflozina, 2414c
Canakinumab, 2214, 2234
c-ANCA (anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos), 377e-4
Cancelación de objetivos visuales, prueba, 180
- Cáncer
anal, 543-544, 1198, 1199
anaplásico de tiroides, 2307
anemia, 630
anomalías cromosómicas, 83e-7, 471. *Véase también* Cáncer, genética
capacidad de autorregeneración, 89e-4
carga global, 16
causa de infecciones, 761
como un órgano que ignora su nicho, 102e-2-102e-3
consecuencias tardías, 473, **620**, 620c, 624c
consideraciones
genéticas. *Véase* Cáncer, genética
globales, 467-468, 490
definición, 103e-1
depresión, 2714
derrames, 474
detección. *Véase* Cáncer, detección
diagnóstico, 103e-1-103e-2, 103e-1c, 468
dolor, 473-474
durante el embarazo, **124e-1**
emergencias
acidosis láctica, 1794
aumento en la presión intracraneal, 1792
cistitis hemorrágica, 1798
compresión de la médula espinal. *Véase* Médula espinal, compresión
convulsiones, 1793
- derrame y taponamiento pericárdicos, 1788-1789
enterocolitis neutropénica, 1797-1798, 1798f
hemoptisis, 1793-1794
hipocalcemia. *Véase* Hipocalcemia
hipoglucemia, 1794-1795
infiltrados pulmonares, 1797
insuficiencia suprarrenal, 1795
leucostasia pulmonar e intracerebral, 1793
meningitis neoplásica, 1792-1793
neumonía, 488-489, 489c, 1797
neumonitis, 489, 489c, 621-622, 1797
obstrucción
biliar, 1790
intestinal, 1789-1790
respiratoria, 1794, 1794f
urinaria, 1790
reacciones a la infusión de anticuerpos humanos, 1796
reacciones de hipersensibilidad a sustancias antineoplásicas, 1798
SIADH. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
síndrome
hemolítico urémico, 1796-1797
lisis tumoral. *Véase* Lisis tumoral, síndrome
vena cava superior. *Véase* Vena cava superior, síndrome
- enfermedad
estable, 472
progresiva, 472
estadificación, 103e-2, 470
estado nutricional del paciente, 474
estudio del paciente, 467
estudios genéticos, 101e-6-101e-7, 101e-8f, 450c
extensión de la enfermedad, 470-471
factores de riesgo, 467, 2725, 2730, 2730c
fatiga, 152
hepático. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
incidencia, 467, 467c, 468f, 471c
infecciones, **484**
a causa de catéteres, 487, 487c
antibioticoterapia, 490-491
aparato digestivo, 487-488, 1797-1798
cardiovascular, 489
cutáneas, 76e-12f, 485-487, 486f
endocrinos, 489
factores de predisposición, 484-485, 484c, 490
musculoesqueléticas, 489-490
neutropenia febril, 103e-23, 490, 490f
prevención, 492
profilaxia con antibióticos, 492
pulmonares, 488-489, 489c, 1797
renales y uretrales, 490
sistema nervioso central, 488, 488c
transfusiones de granulocitos, 492
tratamiento
antimicótico, 491
antiviral, 491-492
con citocinas, 492
inmunización, 485c, 492
laringe, 503. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
meningitis crónica, 909c
metástasis, 102e-1c. *Véase también* Metástasis
microambiente tumoral, 102e-13
miopatías inflamatorias, 2196
muerte y agonías, 475
muertes
edad, 470c
Estados Unidos y Reino Unido, 56c
nivel mundial, 472f
raza y origen étnico, 16e-1f, 470f, 471c
sexo, 6e-1c, 6e-2f, 467c, 469f, 470c
sitios, 467c, 469f
tendencias, 467, 469f
- nasofaríngeo. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
exposición a formaldehído, 1692c
histopatología, 503
infección por EBV, 214e-7, 502, 1188-1189

- Cáncer (Cont.)**
 obesidad, 415e-6
 origen clonal, 101e-1, 101e-1f
 países con ingresos bajos y medios, 16, 16f
 patogénesis. *Véase* Células cancerosas
 pérdida de peso involuntaria, 275
 prevención. *Véase* Cáncer, prevención
 problemas de los sobrevivientes, 475, 620, 622, 624, 624c
 pronóstico, 470-471
 reserva fisiológica del paciente, 470, 472c
 segundo cáncer, 103e-4, 623
 receptores de trasplante, 928
 relacionado con
 quimioterapia, 623
 radioterapia, 623
 tratamiento hormonal, 623
 tratamiento inmunodepresor, 623-624
 tipo de cáncer, 623
 síndrome familiar, 101e-6-101e-7, 101e-6c, 101e-8f, 450c
 síntomas nuevos, 472
 tasas de crecimiento tumoral, 102e-2, 103e-2, 103e-3f
 tratamiento
 apoyo psicosocial, 475
 células madre cancerosas como objetivo, 102e-11
 consideraciones genéticas, 101e-8-101e-9
 efectos tardíos, 624c
 espectro, 103e-1c
 genoterapia, 91e-2f, 91e-3-91e-4, 91e-3c
 medicina complementaria y alternativa, 473
 medidas de apoyo, 473
 objetivo, 103e-2
 paciente, 468
 paliativa, 103e-3, 472
 plan de salvamiento, 473
 planeación, 471-472
 principios, 103e-1
 quimioterapia. *Véase* Quimioterapia, cáncer quirúrgico. *Véase* Cáncer, cirugía
 radioterapia. *Véase* Radioterapia
 respuesta completa, 472
 respuesta parcial, 472
 tratamiento biológico. *Véase* Cáncer, terapia biológica
 valoración de la respuesta, 472-473, 473c
 vigilancia por tiempo indefinido, 473, 624
 vasos linfáticos, 102e-15
 virus, 101e-7
 vulvar, 351, 1198
- Cáncer, cirugía, 103e-3**
 consecuencias tardías, 620, 620c
 curativa, 103e-3
 diagnóstica, 103e-3
 paliativa, 103e-3
 preventiva, 103e-3, 479
- Cáncer, detección, 27, 479. Véase también cáncer específico**
 exactitud, 479, 479c
 recomendaciones para sujetos con riesgo normal, 481c
 riesgos, 480
 sesgos potenciales en las pruebas, 479-480
 valoración de las pruebas, 480
- Cáncer, genética, 101e-1. Véase también cáncer específico**
 análisis citogenético, 83e-7
 clases de genes, 101e-1-101e-2. *Véanse también* Oncogén(es); Genes supresores de tumores
 estrategia de tratamiento, 101e-8-101e-9, 425
 expresión génica, 101e-7, 101e-8f
 futuro, 101e-9
 historia, 101e-1
 inestabilidad cromosómica en los tumores sólidos, 101e-3-101e-4
 influencias epigenéticas sobre la transcripción génica, 102e-7-102e-8, 102e-8f
 islas de CpG, 430, 431
 mecanismos de control epigenético, 101e-4
 metilación de DNA, 431
 microRNA, 101e-7
 mutaciones somáticas, 440
 origen clonal y naturaleza multifásica, 101e-1, 101e-1f
 perfiles mutacionales del genoma completo, 101e-7-101e-8, 101e-9f
 síndromes de cáncer familiar, 101e-6-101e-7, 101e-6c, 101e-8f
 virus, 101e-7
- Cáncer, prevención, 17, 475. Véase también cáncer específico**
 actividad física, 476
 educación y hábitos saludables, 475-476
 eliminación del tabaquismo, 475-476
 equilibrio energético, 476
 métodos quirúrgicos, 103e-3, 479
 modificación de la alimentación, 476
 protección contra la luz solar, 476
 quimioprevención, 476-478
 vacunas, 478-479
- Cáncer, terapia biológica, 103e-20**
 acción y objetivos, 103e-5, 103e-5c, 103e-7f
 citocinas, 103e-22
 constructos dirigidos contra el receptor para ligando, 103e-22
 efectos adversos, 103e-21
 mediada por anticuerpos, 103e-20-103e-21
 antiangiogénico, 102e-15, 102e-16f, 102e-17, 102e-17f, 102e-21c
 conjugados, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
 inmunorreguladores, 102e-5c, 102e-17-102e-18, 102e-18f, 103e-21-103e-22, 103e-21c, 103e-22f
 reguladores tumorales, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
 mediado por células inmunitarias, 102e-17-102e-18, 103e-20
 mediado por linfocitos T, 103e-20
 principios, 102e-17-102e-18, 103e-20
- Cáncer cervical, 595**
 características clínicas, 595
 consideraciones globales, 595, 1198
 detección, 28, 29c, 84, 480, 481c, 482, 595, 1200
 durante el embarazo, 124e-1c, 124e-2-124e-3
 epidemiología, 595, 1198
 estadificación, 593c, 596, 596f
 etiología, 595
 factores de riesgo, 27c, 595
 HPV. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV), infecciones, cáncer cervicouterino
 incidencia, 468, 471c, 595
 infección por VIH, 1198, 1271-1272
 KIR, 372e-15c
 muertes, 470c, 471c
 prevención, 478-479, 595
 pronóstico, 593c
 receptor de trasplante, 926
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 tratamiento, 595-596
- Cáncer colorrectal**
 carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
 consideraciones genéticas
 anormalidades cromosómicas, 101e-1f, 101e-2c, 101e-3c, 101e-5, 537-538
 perfil del genoma, 101e-9f
 síndromes familiares, 101e-1f, 101e-5, 101e-6c, 538-539, 538c
 detección. *Véase también* Colonoscopia, detección de cáncer colorrectal
 ancianos, 84
 antecedente personal o familiar, 1898c
 beneficios, 27, 30, 540
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1898c
 recomendaciones para adultos con riesgo normal, 29c, 481c, 482, 540-541, 1898c
 técnicas, 540-541, 540c
 dolor de espalda, 118
 estadificación, 541-542, 542f
 etiología, 538-539, 538c
 extensión, 542
 factores de riesgo, 538-539, 538c
 IBD, 1964-1965, 1965f
 inactivo epigenéticamente, 102e-7
 incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 537
 infecciones, 486c, 539
 manifestaciones clínicas, 540-541, 541f
 marcadores tumorales, 473c
 metastásica, 542, 553, 604c
 muertes, 467c, 469f, 471c, 537
 patogénesis, 101e-1f, 537-538
 pólipos adenomatosos, 537-538
 prevención, 476, 477-478, 479, 539
 pronóstico, 541-542, 542f, 542c
 recurrencia, 542
 resistencia a la insulina, 538
 riesgo acumulado de por vida, 27c
 tratamiento, 543-544
 cirugía, 542-543
 colocación endoscópica de una endoprótesis, 1895f
 consecuencias tardías, 624c
 disección endoscópica, 346e-1v, 1887f
 hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
 quimioterapia, 543
 dirigida, 103e-18, 543
 radioterapia, 543
 terapia biológica, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c, 543
- Cáncer de mama, 523**
 anticonceptivos orales, 2391c
 biología, 526
 cáncer ovárico, 592
 carcinoma de origen primario desconocido, 120e-1, 120e-2c, 120e-3
 clasificación histológica, 528
 consideraciones
 genéticas, 101e-2c, 101e-3, 101e-6c, 446, 447f, 523-524
 globales, 524
 derrame pleural, 474
 detección
 ancianos, 84
 beneficios, 27, 28c, 480, 526
 recomendaciones para mujeres con alto riesgo, 480
 con riesgo normal, 480, 481c, 526
 diagnóstico, 524-526, 525f, 526f
 durante embarazo y lactancia, 124e-1c, 124e-3-124e-4, 124e-3c, 525-526
 epidemiología, 524
 estadificación, 526, 527c, 528
 estado referente a receptores de estrógeno y progesterona, 528
 factores de riesgo
 consumo de alcohol, 524, 2725
 dieta, 476, 524
 obesidad, 95e-5, 524
 uso de hormonas, 2383
 fase S, análisis, 528
 hereditario, 447, 450c. *Véase también* Gen BRCA, mutaciones
 incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 523
 inducido por radiación, 103e-4, 524, 623
 infecciones, 484c
 mama contralateral, 531
 marcadores tumorales, 473c, 526
 medidas de la tasa de crecimiento del tumor, 528
 metastásis
 corazón, 289e-2
 diagnóstico, 529
 estudio de la médula ósea, 81e-7f
 hígado, 553
 linfadenopatía, 408
 ojo, 206
 ósea, 119e-4
 pronóstico, 529
 SNC, 604, 604c, 606f, 2653, 2653f
 tratamiento, 529-531
 muertes, 467c, 523, 2014
 grupo de edad, 6e-2f
 grupos raciales y étnicos, 471c
 tendencias, 469f, 470c
 no invasivo, 531-532
 percibido como problema de salud, 6e-2f
 perfil de expresión genética, 526

- prevención
 cirugía profiláctica, 103e-3, 450c, 479
 farmacológica, 478, 531
 modificación del estilo de vida, 476
 tamoxifeno, 478
 pronóstico, 528, 528c
 recurrente, 528
 riesgo en el tiempo de vida, 6e-1, 524
 segundos cánceres en sobrevivientes, 623
 silenciamiento epigenético, 102e-7
 síndromes paraneoplásicos
 endocrinológicos, 609, 609c, 614c
 hematológicos, 612, 612c
 neurológicos, 618
 subtipos, 526
 tratamiento, **526**
 ado-trastuzumab emtansina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
 biopsia de ganglio linfático centinela, 528
 consecuencias tardías, 622, 624c
 después del linfedema, 1654
 dirigido al receptor hormonal, 102e-7, 103e-15-103e-16, 530, 530c
 enfermedad en etapa III, 531
 enfermedad metastásica, 529-530
 mujeres
 posmenopáusicas, 528-529, 529c
 premenopáusicas, 528, 529c
 quimioterapia, 528-531, 529c
 dirigida, 102e-5c, 102e-6, 102e-16, 103e-19
 quirúrgico, 526-528
 radioterapia, 526
 tamoxifeno, 102e-7
 trastuzumab, 102e-4, 102e-5c, 102e-6, 102e-10, 103e-21, 103e-21c
 tratamiento biológico, 103e-20, 103e-21c
 varón, 523, 532
 vigilancia, 532
- Cáncer de vejiga, 575**
 adenocarcinoma, 575
 asociado con quimioterapia, 575, 622
 características clínicas, 576
 carcinoma primario de origen desconocido, 120e-2c
 células de transición, 575
 diagnóstico, 576
 epidemiología, 575
 estadificación, 575, 576, 576f
 factores de riesgo, 575
 incidencia, 467c, 468f, 575
 muertes, 467c, 575
 patogenia, 575-576
 patología, 575
 pronóstico, 577c
 superficial, 577c
 tratamiento, 576-577, 577c
- Cáncer esofágico, 532**
 adenocarcinoma, 532-533, 533c
 aspecto endoscópico, 1907, 1907f
 características clínicas, 257, 533, 1904
 células escamosas, 532-533, 532c
 consideraciones globales, 532
 diagnóstico, 533
 esófago de Barrett. *Véase* Barrett, esófago/metaplasia
 estadificación, 1885f
 etiología, 532-533, 532c, 533c
 factores de riesgo, 262, 2725, 2730c
 incidencia, 467c, 468, 532-533, 1903
 infección por *H. pylori*, 1040
 muertes, 467c, 532, 1903
 prevención, 476
 pronóstico, 533
 tabaco sin humo, 476
 tratamiento, 91e-4, 533
- Cáncer ovárico, 592**
 anticonceptivos orales, 2391c
 cáncer de mama, 592
 carcinoma primario de origen desconocido, 120e-3
 consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 523, 592
 epidemiología, 592
 epitelial, 592-593
 estadio, 593, 593c
 factores de riesgo, 592
 factores protectores, 592
 gestación, 124e-1c
 incidencia, 467c, 592, 593
 infecciones, 484c
 manifestaciones clínicas, 592-593
 marcadores tumorales, 473c, 593
 metastásico, 408
 muertes, 467c, 469f, 470c
 patogenia, 592
 patología, 592
 prevención quirúrgica, 479
 pronóstico, 593c, 594
 proyección, 482, 593
 recurrencia, 593-594
 síndromes paraneoplásicos
 endocrinológicos, 609c
 hematológicos, 612, 612c
 neurológicos, 614c, 615f, 617
 tratamiento, 593-594
 hormonal posmenopáusico, 2384c, 2386
- tumores
 células germinales, 594-595
 cordones sexuales, 594
- Cáncer uterino, 596**
 anticonceptivos orales, 2391c
 características clínicas, 596-597
 consideraciones genéticas, 596
 dolor de espalda, 118
 epidemiología, 596
 estadificación, 593c, 596
 factores de riesgo, 596
 incidencia, 467c, 468f
 muertes, 467c, 469f, 596
 pronóstico, 593c, 597
 segunda malignidad en paciente con cáncer de mama, 623
 tratamiento, 597
 hormonal posmenopáusico, 2383, 2384c, 2386
 tumor de células de la granulosa, 594
 uso de tamoxifeno, 623
- CancerNet, 471
 Cancrumoris (noma), 236, 487, 1097
 Candesartán, 1512c, 1624c, 2594c
- Candida**
 adherencia, 145e-2c, 145e-3
 características, 1342
 epidemiología, 1342
 identificación en laboratorio, 150e-8, 1330
 invasión de los tejidos, 145e-8
 prueba de susceptibilidad de antimicóticos, 150e-8
- Candida, infecciones, 1342**
 articulaciones, 836
 diabetes mellitus, 2429
 diagnóstico, 341, 1343-1344
 diseminada/invasión profunda, 1343f
 absceso hepático, 850
 absceso renal, 851
 endocarditis, 817c, 824
 factores de riesgo, 1342, 1342c
 gastrointestinal, 488, 850
 manifestaciones cutáneas, 25e-10f, 135, 1343, 1343f
 meningitis crónica, 908c
 ocular, 1343, 1343f, 1345
 osteomielitis, 839
 parénquima encefálico, 441e-8f
 recién nacido, 441e-8f
 tratamiento, 1344-1345, 1344c
 vías urinarias, 914
 epidemiología, 1342
- esofágicas
 complicaciones, 1910
 diagnóstico, 1256f, 1896f, 1909f
 infección por VIH, 1256, 1908
 tratamiento, 1344c, 1910
 etiología, 350, 350c
 infección por VIH, 1253c
 mucocutánea, 350
- características clínicas, **1342**
 apariencia, 350c, 351
 distribución, 341c
 crónica, 1343, 2110, 2345, 2346c
 intertriginosa, 350
 perianal, 1343
 tratamiento, 350c, 351, 1344c
 paciente inmunodeprimido, 351
 pacientes con cáncer, 486, 486c, 487-488, 489
 patogenia, 1342
 profilaxia, 1253c, 1345
 quemaduras, 166e-1
 receptores de trasplante, 920
 sanguíneas relacionadas con el catéter, 98e-7, 915
 urinaria, 868
 vulvovaginal
 características clínicas, 873c, 875, 1342
 diagnóstico, 873c, 875
 enfermedad sistémica, 873
 infección por VIH, 1259
 tratamiento, 873c, 875, 1344c
- Candidatus* Neoehrlichia mikurensis, 1160
 Candiru, virus, 1309c
 CANDLE (dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia), 2215
- Cangrelor, 749
 Cantagalo, 220e-1c, 220e-2
 Cantaridina, 2750
 Cañón de Jamestown, virus, 1309c, 1315
 Capacidad aeróbica, 73, 74f
 Capacidad residual funcional (FRC), 306e-2, 306e-5f, 306e-6, 1733
 Capacidad vital, 306e-2, 306e-2f
 forzada (FVC), 306e-5f, 306e-6
- CAPD. *Véase* Diálisis peritoneal, ambulatoria continua (CAPD)
- Capecitabina
 acción, 103e-11c
 cáncer
 colorrectal, 543
 gástrico, 535
 mama, 531
 pancreático, 557, 557c
 efectos adversos, 103e-11c, 574
 pNET, 574
 variaciones genéticas en respuesta, 39c
- Capgras, síndrome, 171, 2599
 Capilares. *Véase* Vasos sanguíneos
 Capilaritis, 367
Capillaria philippinensis/capilariosis, 245e-3c, 765c, 1417
- Capitación, 15e-2
 Caplan, síndrome, 1690, 2138
Capnocytophaga, infecciones
 características clínicas, 183e-2-183e-3, 782
 complicaciones, 782, 1754
 etiología, 782
 mordeduras de perro, 167e-1, 183e-3
 pacientes con cáncer, 484, 484c
 tratamiento, 167e-3, 167e-3c, 183e-2c, 183e-3
- Capreomicina, 205e-6, 1115
 CAPS (síndromes periódicos relacionados con criopirina), 141, 2215
- Capsaicina, 2232c, 2682c
 Cápsides virales, 214e-1
 Capsulitis adhesiva, 2249
 Captopril
 edema pulmonar, 1761f
 efectos adversos, 371, 380
 hipertensión, 1624c
 insuficiencia cardíaca, 1511-1512, 1512c
 renografía con, 1628, 1628c
 urgencias por hipertensión, 1627
- Captura híbrida, 150e-6, 150e-7f
 Caquexia (desnutrición por enfermedad crónica), 459-460, 1504
 cardíaca, 1504
- CAR (receptor antigénico quimérico), 91e-4
 Caraparú, virus, 1309c
 Carate. *Véase* Pinta
 Carbamazepina
 contraindicaciones, 2552

- Carbamazepina (*Cont.*)
 corea, 2153
 dolor, 61, 91c, 94, 2672
 efectos adversos, 2646
 colestasis, 2023
 comunes, 2718c
 consideraciones genéticas, 378
 cutáneos, 353, 361
 disfunción hepática, 2682c
 fiebre, 138
 hipersensibilidad, 382. *Véase también*
 Hipersensibilidad inducida por
 fármacos, síndrome (DIHS)
 lupus, 2218c
 neurológicos, 2553c, 2682c
 obesidad, 2392
 pérdida de cabello, 380
 raros, 2718c
 sensibilidad cruzada, 385
 sistémicos, 2553c
 trastornos de uñas, 380
 trombocitopenia, 727c
 epilepsia, 2552, 2553c
 farmacología, 2553c, 2718c
 interacciones farmacológicas, 42c, 205e-3,
 246e-3c, 2553c
 neuralgia del trigémino, 2646
 neuromiotonía, 619
 neuropatía, 2682c
 prevención de SUNCT/SUNA, 2596
 respuesta a variaciones genéticas, 38, 39c
 síntomas paroxísticos en MS, 2672
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 473e-13c,
 2764c
 trastorno bipolar, 2718, 2718c
 vigilancia terapéutica, 2764c
 Carbamoilfosfato sintasa-1, deficiencia, 434e-3c
 Carbapenemasas, 933, 1027
 Carbapenémico(s)
 acción, 930, 931c
 indicaciones, 941
 infecciones
 anaeróbicas bacterianas, 1101, 1101c
 bacterianas gramnegativas, 1026-1027
 estafilocócicas, 961
 interacciones farmacológicas, 939c
 resistencia, 941
Acinetobacter, 1037
 bacterias anaeróbicas, 1101
 bacterias gramnegativas, 1027
 detección, 769c, 774
 mecanismos, 931c, 933
 TB resistente a multifármacos, 205e-7
 Carbenicilina, 305, 322
 Carbenoxolona, 64e-8
 Carbidopa/levodopa, 2614, 2616c
 Carbimazol, 354, 2199, 2296
 Carbinolamina deshidratasa, deficiencia, 434e-2c
 Carbohidrato(s)
 absorción y digestión, 1937, 1937c
 consumo elevado, trastornos de lipoproteínas,
 2438
 fórmulas especializadas de apoyo nutricional,
 98e-5
 malabsorción, 269
 metabolismo, 433e-1, 433e-1f
 necesidades, 95e-1
 trastornos del metabolismo
 enfermedades por almacenamiento de
 glucógeno. *Véase* Glucógeno,
 enfermedades por almacenamiento
 (GSD)
 fructosa, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
 galactosa, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
 Carbón activado
 envenenamiento paralítico por mariscos, 2743
 indigestión, 263
 intoxicación/sobredosis farmacológica, 473e-6
 Carbón, polvo, 1688c
 Carbonato de calcio, 1920
 Carboplatino
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 ovárico, 593
 pulmón, 518c, 520, 521c, 521
 testicular, 590, 591
 carcinoma primario de origen desconocido,
 120e-4
 efectos adversos, 103e-9c, 103e-12, 103e-24,
 1798, 1804
 melanoma, 499
 sustituto de cisplatino, 622
 timoma, 123e-2
 Carboxihemoglobina, 400, 639
 Carboxilasa/biotinidasa, deficiencia múltiple,
 434e-3c
 Carboxipeptidasa E, 415e-4, 415e-4c
 Carburco
 bioterrorismo, 261e-2-261e-3, 261e-261e-2f
 características clínicas, 261e-2-261e-3, 261e-3f,
 261e-5c, 784
 cutáneo, 134c, 135, 261e-2, 261e-3f, 829
 diagnóstico, 261e-5c
 espora, 261e-2
 gastrointestinal, 261e-2
 inhalado, 261e-2-261e-3, 784
 prevención, 261e-3, 261e-5c
 radiografía de tórax, 261e-3, 261e-4f
 tratamiento, 261e-3, 261e-5c
 vacuna, 261e-3
 adsorbida, 261e-3
 Carcinogénesis
 campo, 477
 cutánea, 387-388
 iniciación, 476
 modelo del doble golpe de Knudson, 440
 multipaso, 440, 475
 radiación, 103e-4
 Carcinógeno(s), 387, 476
 Carcinóide, síndrome, 564
 atípico, 565
 características clínicas, 96e-4, 268, 559c,
 563c, 564-565
 complicaciones, 565
 diagnóstico, 356, 560f, 566
 diarrea, 268
 enfermedad cardíaca, 565, 567, 1568
 estenosis/insuficiencia pulmonar, 1550
 localización de tumores, 559c
 manifestaciones cutáneas, 356
 patobiología, 559c, 560f, 565
 relacionado con tumores neuroendocrinos,
 558, 559c, 560f
 tratamiento, 272, 566-567, 566f
 Carcinóide(s). *Véase* Neuroendocrinos
 gastrointestinales, tumores (GI-
 NET)
 Carcinoma, 102e-1, 103e-1
 células claras renales, 578, 578c. *Véase también*
 Carcinoma de células renales (RCC)
 ductal *in situ*, 531
in situ, vejiga, 575, 576
 nevoide de células basales, síndrome. *Véase*
 Gorlin, síndrome (síndrome de
 carcinoma basocelular nevoide)
 renal papilar, 101e-5, 101e-6c, 578, 578c. *Véase*
 también Carcinoma de células
 renales (RCC)
 seroso papilar peritoneal, 120e-3-120e-4
 seroso peritoneal primario, 120e-3-120e-4
 Carcinoma corticosuprarrenal
 clasificación, 2322
 consideraciones genéticas, 2318c, 2321-2322
 diagnóstico, 2320, 2323f
 estadificación, 2322, 2323c
 incidencia, 2321, 2321c
 MEN 1, 2339
 tratamiento, 2322-2323
 Carcinoma de células renales (RCC), 578
 colestasis intrahepática, 284
 consideraciones genéticas, 578, 578c
 epidemiología, 578
 esclerosis tuberosa, 578, 1854
 estadificación, 578, 579f
 manifestaciones clínicas, 578
 metastásico, 604c
 patología, 578, 578c
 pronóstico, 578, 579, 579f
 silenciamiento epigenético, 102e-7
 síndrome de Von Hippel-Lindau, 578, 1854, 2343
 síndromes paraneoplásicos, 578, 612, 612c
 tratamiento, 102e-5c, 102e-17, 103e-19, 103e-
 22, 578-579
 Carcinoma embrionario
 células, 453c
 ovárico, 594-595
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 testicular, 588
 Carcinoma espinocelular, 76e-6f
 bucal, 237, 239c
 cervical. *Véase* Cáncer cervical
 cutáneo
 consideraciones genéticas, 500
 detección, 481
 distribución, 342f
 epidemiología, 500
 evolución natural, 501
 exposición solar, 387, 500
 factores de riesgo, 500
 fisiopatología, 500
 formas premalignas, 35
 infecciones, 484c
 manifestaciones clínicas, 76e-6f, 341c, 500-
 501, 501f
 metastásicas, 35
 prevención, 502
 receptor de trasplante, 500
 tratamiento, 102e-5c, 502
 endometrio. *Véase* Cáncer uterino
 esófago, 532-533, 532c. *Véase también* Cáncer
 esofágico
 nasales y sinusales, 226
 primario desconocido, 120e-3f, 120e-4
 pulmón, 507, 507f. *Véase también* Pulmón,
 cáncer
 región de cabeza y cuello, 503. *Véase también*
 Cabeza y cuello, cáncer
 vesical, 575. *Véase también* Cáncer de vejiga
 Carcinoma hepatocelular (HCC), 544
 antecedentes, 547
 biopsia, 547
 consideraciones globales, 544-545, 544c
 detección, 547-548
 diagnóstico, 366e-4f, 547, 1993c
 epidemiología, 544
 estadificación, 546-547, 546c
 estudio del paciente, 547
 etiología, 102e-2, 214e-7, 544-545, 545c
 exploración física, 547
 factores de riesgo, 544-545, 545c, 2530
 fibrolamelar, 552
 hemofilia, 735
 hepatitis, 101e-7, 214e-7, 477c, 544-545, 545c
 imágenes, 547
 incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 544, 544c
 inmunopatología, 372e-25c, 547
 manifestaciones clínicas, 545-546, 545c
 marcadores tumorales, 473c
 muertes por, 467c, 469f, 471c, 544
 prevención, 548
 síndromes paraneoplásicos, 545-546, 609c
 tratamiento, 102e-5c, 102e-17, 548
 adyuvante, 550
 algoritmo, 548f
 etapas I y II, 548-549, 549c
 etapas III y IV, 550-551, 551c
 nuevas direcciones, 551, 551c
 opciones, 549c, 552
 quimioembolización de arteria transhepática,
 549, 549c
 quimioterapia, 550
 dirigida, 550-551, 551c
 respuesta, 551-552
 trasplante hepático, 549-550, 2068
 Carcinoma medular de tiroides (MTC), 2341
 consideraciones genéticas, 2341, 2342
 diagnóstico, 2341, 2341f
 estadificación, 2304c
 familiar, 2307, 2340-2341, 2342
 manifestaciones clínicas, 269
 marcadores tumorales, 473c
 MEN 2, 2307, 2332, 2332f, 2340, 2341

- prevalencia, 2303c
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 tratamiento, 102e-5c, 272, 2341-2342
- Carcinoma primario de origen desconocido, 120e-1, 503**
 análisis inmunohistoquímico, 120e-2-120e-3, 120e-2c
 biología, 120e-1
 citogenética, 120e-1
 consideraciones genéticas, 120e-1
 imagen, 120e-1
 incidencia, 120e-1
 marcadores tumorales, 120e-1, 120e-2f
 patología, 120e-1-120e-3, 120e-1c
 perfil molecular, 120e-2-120e-3
 pronóstico, 120e-3
 tratamiento, 120e-3-120e-4, 120e-3f, 120e-4f
- Carcinomatosis peritoneal, 286, 287f, 288**
- carD*, gen, 1106
- CARD15**, gen, mutaciones. *Véase* NOD2, gen, mutación
- Cardiaca**
 auscultación. *Véanse* Soplos cardiacos; Ruidos cardiacos
 lesión, 289e-3
- Cardiobacterium hominis**, 183e-1, 183e-2c
- Cardiofaciocutáneo, síndrome, 436c**
- Cardiolipina**, 372e-24c, 406
- Cardiología intervencionista, 296e-1. Véase también** Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
- Cardiopatía. Véase** Cardiovascular, enfermedad
- Cardiopatía isquémica, 1578**
 angina de pecho. *Véase* Angina, de pecho
 arritmia, 1580
 asintomática (silenciosa), 1580, 1592-1593
 cardiomegalia, 1580
 clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
- diagnóstico**
 antecedentes, 1580-1581
 arteriografía coronaria, 1585-1586
 ECG, 1455-1457, 1455f, 1456f, 1457c, 1582, 1583f
 exploración física, 1581-1582
 imágenes cardiacas, 1582, 1584f, 1585
 prueba de esfuerzo, 1582, 1583f, 1584f, 1585c
 pruebas de laboratorio, 1582
 valoración, 1583f
- dislipidemia, 1588**
- dolor de cuello, 122**
- enfermedad renal crónica, 1816-1817**
- epidemiología, 1578**
- factores de riesgo, 1587**
- insuficiencia cardiaca, 1579, 1590**
- miocardiopatía, 1580**
- patogenia, 1578-1580, 1580f. Véase también** Aterosclerosis; Arteriopatía coronaria (CAD)
- pronóstico, 1586**
- sintomático, 1580**
- tratamiento, 1586**
 adaptación de actividad, 1587, 1587c
 algoritmo, 1591f
 alteraciones agravantes, 1586-1587
 antiagregantes plaquetarios, 1590
 bloqueadores beta, 1588-1590, 1589c
 bloqueadores del conducto de calcio, 1589-1590, 1589c
 CABG. *Véase* Derivación arterial coronaria con injerto (CABG)
 células madre, 90e-2
 contrapulsación externa mejorada, 1592
 explicación y seguridad, 1586
 inhibidores de la ACE, 1590
 manejo de factor de riesgo, 1587
 mujeres, 1588
 nicorandil, 1590
 nitratos, 1588, 1588c
 PCI. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI), revascularización en cardiopatía isquémica estable
 principios, 1441
 ranolazina, 1590
 tratamiento hipolipemiente, 1588
- Cardiopatía pulmonar, 1505**
 características clínicas, 1506
 comparada con pericarditis constrictiva, 1576
 diagnóstico, 1454, 1506
 disfunción del ventrículo derecho, 270e-7
 EPOC, 1704
 etiología, 1505, 1506c
 fisiopatología, 1505-1506
 policitemia, 400
 tratamiento, 320e-2
- Cardiopatías congénitas (CHD), 1519. Véase también defectos específicos**
 absceso cerebral, 901
 bloqueo de la conducción AV, 1472
 características de cabeza y cuello, 1443
 cianosis, 249
 complejas, 1521
 complejidad intermedia, 1520c
 deformidad de la pared torácica, 1443
 derivaciones intracardíacas, 1463
 embarazo, 47, 1519, 1522, 1528
 imágenes, 270e-24-270e-25, 270e-25f, 270e-26f
 incidencia, 1519
 intervenciones percutáneas, 296e-4
 osteoartropatía hipertrófica, 250
 policitemia, 400
 profilaxia de la endocarditis, 1528
 simple, 1520c
 síndrome de Turner, 2351-2352
- Cardiorrenal, síndrome, 1508**
- Cardiovascular, enfermedad**
 anemia megaloblástica, 643
 antecedentes familiares, 1440
 arritmias. *Véase* Arritmias cardiacas
 arteria coronaria. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
 artritis reumatoide, 2138
 biología, **265e-1**
 carga global, 11c, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-3f, 266e-3c
 cianosis, 249
 clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
 congénita. *Véase* Cardiopatías congénitas (CHD)
 consideraciones genéticas, 291e-10
 depresión, 2714
 diabetes mellitus, 290e-1, 290e-1c
 aterosclerosis, 291e-6-291e-7
 consideraciones globales, 266e-4
 factores de riesgo, 2428
 miocardiopatía, 1563
 isquémica, 1587
 morbilidad y mortalidad, 2427
 tratamiento y prevención, 2427-2428
- diagnóstico, 1439-1440**
 dificultades latentes, 1440-1441
 mujeres en comparación con varones, 6e-2-6e-3
 pruebas de imagen. *Véase* Imagen cardiaca
 valoración física. *Véase* Aparato cardiovascular, exploración física
- dieta, 266e-4**
- disfunción eréctil, 326**
- disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c**
- durante el embarazo, 46-47**
- edema, 251-252, 252c**
 pulmonar, 47e-4
- efectos secundarios del cáncer/tratamiento del cáncer, 621, 1562-1563**
- ejercicio, 266e-4**
- epidemiología, 266e-1, 266e-3, 266e-3f**
- esclerosis sistémica, 2158, 2162**
- estrategias de la ingeniería de tejidos, 92e-2, 92e-3v**
- estudio del paciente, 1439**
- evolución natural, 1439**
- factores de riesgo, 266e-4, 291e-4, 291e-6c, 2725. Véase también** Aterosclerosis
 genoterapia, 91e-2f, 91e-4
 hemocromatosis, 270e-21, 290e-1c, 1471, 1564, 2517
- hipercolesterolemia, 266e-4**
- hipotermia, 478e-2c**
- infarto del miocardio. Véase** Infarto del miocardio (MI)
- infecciones en pacientes con cáncer, 489**
- insuficiencia cardiaca. Véase** Insuficiencia cardiaca (HF)
- isquémica. Véase** Cardiopatía isquémica
- muertes, 56c, 467**
 contra otras causas, 266e-2f
 estimadas, 2010-2030, 266e-3c
 globales por grupos de ingreso, 11c, 266e-3, 266e-3f
 globales por región, 266e-4, 266e-4f
 mujeres, 6e-1c, 6e-2f
 origen y raza hispana, 16e-1f
 por sexo, 6e-1c
 mujeres, 6e-1c, 6e-2-6e-3, 6e-2f
 obesidad, 266e-4, 415e-6
 osteopatía de Paget, 426e-2
 países de ingresos bajos y medios, 11c, 15-16
 prevención, 17, 266e-4-266e-5, 1441
 reumática. *Véase* Fiebre reumática, complicaciones cardiovasculares
 sarcoidosis, 2208
 sífilis. *Véase* Sífilis, secundaria
 síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
 síndrome
 carcinoide, 564-565, 564-567
 metabólico, 1439, 2450
 síntomas cardiacos, 1439
 SLE, 27, 2129c
 tabaquismo, 266e-4, 2729-2730, 2730c
 transición epidemiológica, 266e-1-266e-2, 266e-1c
 trastornos del uso de alcohol, 2725
 tratamiento, 1441
 con testosterona, 2373-2374
 valvular. *Véase* Valvulopatía cardiaca
 viajeros, 799
- Cardioversión**
 antes de los anticoagulantes, 1485, 1485c, 1487
 fibrilación auricular, 1487
 flúter auricular, 1485
 paro cardiaco, 1769
 taquicardias preexcitadas, 1482
- Cardioversor-desfibrilador implantable (ICD)**
 arritmias ventriculares, 273e-7, 1495, 1499, 1499f
 CMR en paciente con, 270e-9
 complicaciones, 1499
 endocarditis relacionada. *Véase* Endocarditis infecciosa, dispositivo cardiovascular implantable relacionado con
 indicaciones, 1499
 infarto miocárdico, 1609, 1609f, 1770
 insuficiencia cardiaca, 1514, 1515c, 1770
 miocardiopatía hipertrófica, 1569-1570
 taquicardia ventricular y, 1491
 viajeros con, 799
- Carey-Coombs, soplo, 51e-6**
- Carfilzomib, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19, 717**
- Carga**
 global de la enfermedad. *Véase* Salud global
 viral, 150e-8
- Caries dental, 46e-4f, 236, 1097**
- Cariorrexia, 102e-8**
- Carisoprodol, 473e-10c**
- Carmustina (BCNU)**
 efectos adversos, 103e-9c, 607c, 1714
 interacciones farmacológicas, 103e-10c
 melanoma, 499
- Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)**
 consideraciones genéticas, 2266, 2337c, 2344
 manifestaciones
 clínicas, 2265c, 2266, 2343
 cutáneas, 359, 360c, 1443
 mixoma, 289e-1
 nódulos suprarrenales, 2314, 2321, 2343
- Carnitina**
 deficiencia, 435e-1c
 trastornos del metabolismo, 1563, 1565
- L-carnitina, tratamiento, 63**

- Carnitina palmitoiltransferasa (CPT), 462e-15
 Caroli, enfermedad/síndrome, 552, 1853, 2068
 Carotenemia, 96e-7
 Caroteno β
 cáncer, 96e-7
 degeneración macular, 205
 exceso, 463c
 prevención de cáncer pulmonar, 477
 protoporfirina eritropoyética, 390, 2533
 Carotenodermia, 279
 Carotenoides, 96e-6, 96e-7
 Carpenter, síndrome, 415e-5c
 Carrión, enfermedad, 1081c, 1083
 cART. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Cartilago
 ingeniería de tejido para el remplazo, 92e-3c
 insuficiencia articular relacionada, 2227, 2227f
 regeneración, osteoartritis, 2233
 Carvajal, síndrome, 1555c
 Carvalho, signo, 51e-3, 51e-4, 1506
 Carvedilol
 hipertensión, 1623, 1624c
 insuficiencia cardiaca, 1512c
 metabolismo, 34c
 sobredosis/intoxicación, 473e-9c
 variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40
- Casal, collar, 96e-4
 Cascada de la coagulación
 destino de los eritrocitos, 661f
 generalidades, 743-744, 744f
 vía
 extrínseca, 401, 733f
 intrínseca, 401, 401f, 733f
 Cascada isquémica, 1777-1778
 Cáscara, 273
 Caspa, 1357
 champús, 347
 CASPAR (Criterios de clasificación de la artritis psoriásica), 2177, 2177c
 Caspasa, 102e-8, 102e-9f, 372e-23, 444e-9
 Caspasa-8, 102e-8, 102e-10
 Caspofungina
 indicaciones, 1331
 infecciones en pacientes con cáncer, 686
 infecciones por *Candida*, 233, 1344c, 1345, 1910
 mucormicosis, 1352c
 neutropenia febril, 491
 septicemia/choque séptico, 1757c
 CaSR, gen, mutaciones, 2092, 2340, 2475
 Castell, método, percusión esplénica, 411
 Castelo dos Sonhos, virus, 1307c
 Castleman, enfermedad
 comparada con
 amiloidosis AA, 723
 linfoma, 710
 tuberculosis, 1109
 HHV-8, 214e-7, 697, 924, 1194
 multicéntrica, infección por VIH, 1271
 pénfigo paraneoplásico, 372
 tratamiento, 710
- Catágena, 331
 Catalasa peroxisomal, 2058
 Catalepsia, 1771
 Catálogo de Mutaciones Somáticas en Cáncer (COSMIC), 101e-7
 Cataplejía, 147, 190, 194v
 Catarata
 en girasol, 2519
 etiología, 204
 inducida por la radiación, 103e-4, 623
 pérdida visual, 204
 receptor de HSCT, 139e-3
 tratamiento quirúrgico, 204
 uso de tamoxifeno, 531
- Catantonia, 1771
 Catecolamina(s)
 feocromocitoma, 2329, 2330c
 marcador tumoral, 473c
 regulación cardiovascular, 1613
 Catecol-Orto-metiltransferasa (COMT),
 inhibidores, 2615, 2616c
- Catéter
 atrectomía direccional, 296e-2
 central de inserción periférica, 98e-4, 98e-6
 Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
 bacterias gramnegativas, 183e-3
Candida, 98e-7, 915
 diagnóstico, 916
 enterocólicas, 973
 fisiopatología, 915
 nutrición parenteral, 98e-7-98e-8
 pacientes con cáncer, 487, 487c, 489
 prevención, 12e-2, 914c, 916
 receptores de trasplantes, 919, 928
 sitio de salida, 487, 487c
 sitio túnel, 487, 487c
 tratamiento, 916
- Catéteres venosos centrales
 infecciones relacionadas. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
 síndrome de vena cava superior, 1788
 tutorial del procedimiento clínico, 481e-1v
- Cateterismo cardiaco, **1460**
 acceso vascular, 1461
 choque cardiogénico, 1760
 cuidados después del procedimiento, 1465
 diferencias étnicas y raciales en referencia, 16e-1 durante
 angiografía coronaria. *Véase* Angiografía coronaria
 aortografía, 1464
 ventriculografía, 1463-1464, 1464f
- estenosis
 aórtica, 1531-1532
 mitral, 1541
 hipertensión pulmonar, 1657, 2161
 indicaciones, 1460, 1460c
 reflujo aórtico, 1536
 riesgos, 1460-1461
 STEMI, 1605
 técnica, 1461
 tratamiento antes del procedimiento, 1461
 valoración hemodinámica, **1461**
 área valvular, 1463
 condiciones constrictivas/restrictivas, 1462, 1463c
 derivaciones intracardiacas, 1463
 gasto cardiaco, 1462-1463
 ondas normales, 1462f
 resistencia vascular, 1463
 valores de referencia, 1461c
 valvulopatía, 1462, 1462f
- Catinonas sintéticas (sales de baño), 469e-3-469e-4
 Cationes, alteración del transporte, 653
 Catu, virus, 1309c
 Causalgia, 105
 Causalidad farmacológica en caso de necrólisis epidérmica (ALDEN), 384
 Cavernomas, 441e-38f
 Cavidad
 intraperitoneal, 846, 846f
 oral. *Véase también* Mucosa de la boca
 deficiencias nutricionales, 463c
 efectos del tratamiento del cáncer, 623
 infección por *F. tularensis*, 1068
 infecciones, 233-234, 487
 por microorganismos anaerobios, 1095, 1097, 1102
 microbiota humana anaerobia, 1094-1095, 1095c
 signos de enfermedades sistémicas, **46e-1, 235**
 radicular, 46e-4f
- Cayado aórtico, síndrome. *Véase* Takayasu, arteritis
- CBC (biometría hemática completa), 393, 394c
 CBG (globulina transportadora de corticosteroides), 2378
 CBG (globulina transportadora de cortisol), 2312
 CBT. *Véase* Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
 CCB. *Véase* Calcio, antagonistas de conductos (CCBc)
- CCI (incremento corregido del recuento), 138e-3
 CCK (colecistocinina), 415e-2, 2090
 factor liberador, 2091
- CCL11. *Véase* Eotaxina (CCL11)
 CCL17 (TARC), 372e-12c, 1674, 1674f
 CCL2, gen, 1240c, 1241
 CCL22 (MDC), 372e-12c, 1674, 1674f
 CCL3G, gen, 1240c, 1241
 CCL4L, gen, 1240c
 CCL5, gen, 1240c
 CCNU (lomustina), 103e-9c, 601
 CCR1, 372e-13c
 CCR2, 372e-13c
 receptor, 1240c
 CCR3, 372e-13c, 1674
 CCR4, 372e-13c
 CCR5, receptor
 ensayos, 1248-1249
 infección por VIH
 ciclo de replicación viral, 1216, 1218f
 patogenia, 145e-1, 145e-2c, 145e-4, 372e-31, 1235-1236, 1236f, 1238
 susceptibilidad y respuesta, 1239, 1240c, 1241c
 ligandos, tipos de células, conexión de enfermedad, 372e-13c
 respuesta a maraviroc, 39c, 1239, 1280f
 CCR6, 372e-13c
 CCR7, 372e-13c
 CCR8, 372e-13c
 CCR9, 372e-13c
 CCR10, 372e-13c
 CD (conglomerados de diferenciación),
 clasificación, antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, 372e-1, 372e-3-372e-4c
- CD1a (T6, HTA-1), 372e-3c
 CD1b, 372e-3c
 CD1c, 372e-3c
 CD1d, 372e-3c
 CD2 (T12, LFA-2), 372e-3c
 CD3 (T3, Leu-4), 372e-3c
 CD4 (T4, Leu-3), 372e-3c
 CD7 (3A1, Leu-9), 372e-3c
 CD8 (T8, Leu-2), 372e-3c
 CD14 (receptor de LPS)
 fagocitosis, 145e-5, 145e-6f
 respuesta inmunitaria, 372e-2, 372e-3c
 CD16 (Fc γ RIIIa), 372e-3c, 372e-6
 CD18, gen, mutaciones, 419
 CD19 (B4), 372e-3c
 CD20 (B1), 372e-3c
 CD21 (B2, C2, EBV-R, C3dR), 372e-3c
 CD22 (BL-CAM), 372e-3c
 CD23 (Fc ϵ RII), 372e-3c
 CD25, marcador tumoral, 473c
 CD28, 372e-3c
 CD30, marcador tumoral, 473c
 CD32 (Fc γ RII), 372e-3c
 CD40, 372e-3c
 deficiencia, 418, 2110
 ligando, 276, 742, 2110
 CD45 (LCA, T200, B220), 372e-3c
 CD45RA, 372e-3c
 CD45RB, 372e-3c
 CD45RC, 372e-3c
 CD45RO, 372e-3c
 CD56, 372e-6
 CD64 (Fc γ RI), 372e-3c
 CD80 (B7-1, BB1), 372e-3c
 CD86 (B7-2, B70), 372e-3c
 CD89 (FC α R), 372e-3c
 CD95 (APO-1, Fas), 372e-3c
 CD152 (CTLA-4), 372e-3c
 CD154 (CD40L), 372e-3c
 CD279 (PD-1), 372e-3c
 CDC. *Centers for Disease Control and Prevention*
 CDCA (ácido quenodesoxicólico), 2076
 CDC73, gen, mutaciones, 2340
 CDH1, gen, mutaciones, 101e-6c, 534
 CDK4, gen, mutaciones, 101e-2c, 494
 CDKN2A, gen, mutaciones, 494, 554
 CDNK1B, gen, mutaciones, 2336c, 2342
 CDX-2, carcinoma primario de origen desconocido, 120e-2, 120e-2c
 CEA. *Véase* Antígeno(s), carcinoembrionario (CEA)

- CEAP, clasificación, insuficiencia venosa crónica, 1651, 1652c
- CEBPA, gen, mutaciones, 679, 680, 680c
- Cecitis. *Véase* Enterocolitis, neutropénica
- Cefaclor, 363, 941
- Cefadroxilo, 939, 941
- Cefalea, **107, 2586**
- absceso cerebral, 901
 - abuso de fármacos, **109**, 2593
 - acidosis respiratoria, 322
 - aguda, de inicio reciente, 107-108, 108c, 1785
 - anatomía y fisiología, 107
 - arteritis de células gigantes, 108
 - brotos. *Véase* Cefalea, en racimo
 - depresión, 108
 - después
 - de lesión cefálica, 457e-4
 - de punción lumbar, 443e-3, 443e-3f, 443e-3c
 - diaria crónica, **109**
 - clasificación, 109, 109c
 - estudio del paciente, 109-110
 - medicación excesiva, 109, 2593
 - tratamiento, 109
 - embarazo, 49
 - en racimo, **2594**
 - manifestaciones clínicas, 2594-2595, 2595c
 - incidencia, 107c
 - prevención, 2595-2596, 2595c
 - tratamiento, 2595, 2595c
 - imágenes, 2590f
 - en trueno, 1785, 2597
 - primaria, 2597
 - esfuerzo primario, 107c, 2597
 - estimulada por frío, 2597
 - glaucoma, 108
 - hemicránea
 - continua, 109c, 2596
 - paroxística, 109c, 2595c, 2596
 - hemorragia subaracnoidea, 107c, 108, 1785
 - hipertensiva, 1621
 - hipnica, 2598
 - mal agudo de montaña, 476e-2
 - medicación excesiva, **109**
 - meningitis, 108
 - migraña. *Véase* Migraña
 - nueva diaria persistente, **109**
 - cefalea por disminución del volumen de LCR, 110, 110f
 - cefalea por presión elevada de LCR, 110
 - diagnóstico diferencial, 109c
 - manifestaciones clínicas, 110, 2598
 - postraumática, 107c, 110-111
 - tratamiento, 111, 2598
 - numular, 2598
 - papiledema, 203
 - por frío, 2597
 - presión externa, 2597
 - primaria, 107, 107c, 108, 2587c
 - por esfuerzo, 107c, 2597
 - pulsátil primaria, 2597-2598
 - secundaria, 107, 107c, 108
 - sexual primaria, 2597
 - síndrome de hiperperfusión, 463e-1
 - síntomas
 - autónomos, 107
 - de trastorno subyacente grave, 108c
 - SLE, 2129, 2129c
 - SUNCT/SUNA, 109c, 2595c, 2596
 - tensional, 107c, 2587c, 2593-2594
 - tos primaria, 2597-2598
 - tratamiento primario, 111
 - tumor cerebral, 107c, 108, 598
- Cefalexina
- embarazo y lactancia, 937c
 - endocarditis profiláctica, 826c
 - faringitis, 232f
 - impétigo, 967
 - indicaciones, 939, 941
 - infecciones cutáneas/tejido blando
 - estafilocócicas, 345, 768c
- Cefálica, lesión, **457e-1**
- absceso cerebral, 901
 - acidosis respiratoria, 322
 - afasia, 178
 - amnesia, 183
 - atención inmediata, 457e-1
 - cefalea, 107c, 110-111
 - choque neurogénico, 1750
 - concusión. *Véase* Conmoción
 - contusión, 457e-1, 457e-1f
 - convulsiones, 457e-2-457e-3, 2547
 - demenia, 173, 2608
 - epilepsia, 2544, 2547
 - fracturas craneales, 457e-2
 - gradación, 457e-5, 457e-5c
 - grave, 457e-4-457e-5
 - gravedad intermedia, 457e-4
 - hematoma
 - epidural. *Véase* Hematoma, epidural
 - subdural. *Véase* Hematoma, subdural
 - hemorragia intracraneal, 457e-2, 2584
 - hiponatremia, 299
 - hipopotasemia, 305
 - incidencia, 457e-1
 - lesión axonal difusa, 457e-2, 457e-2f
 - lesiones de nervios craneales, 457e-2
 - menor, 457e-4
 - pronóstico, 457e-5
 - recurrente, 173, 457e-4, 471e-2, 2608
 - síndrome posconcusión, 457e-5, 471e-3, 471e-5-471e-6
 - síndromes
 - clínicos, 457e-4
 - lobulares frontales, 183-184
 - tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-4c
 - veteranos de guerra, 152e-9, 471e-2-471e-3, 471e-3c, 471e-5-471e-6
- Cefálico, impulso, prueba, 149
- Cefalosporinas
- acción, 930, 931c
 - artritis bacteriana no gonocócica, 835
 - efectos adversos, 356, 371, 377, 422, 491
 - embarazo y lactancia, 937c
 - indicaciones, 939-940
 - infecciones
 - estafilocócicas, 961
 - gonocócicas, 1008
 - pacientes con cáncer, 491
 - peste, 261e-5
 - resistencia
 - bacterias gramnegativas, 1026
 - E. coli*, 1026
 - infecciones gonocócicas, 1005
 - Klebsiella*, 1033
 - mecanismos, 931c, 933
 - sensibilidad cruzada, 385
- Cefamandol, 941
- Cefazolina
- celulitis, 228, 832c
 - endocarditis infecciosa, 822c, 826c
 - indicaciones, 940c, 941, 945c
 - infecciones
 - estafilocócicas, 962c
 - intraabdominales, 767c
 - profiláctica, 945c
 - resistencia, 940c
- Cefdinir, 229c, 941
- Cefepima
- efectos secundarios, 942
 - indicaciones, 940c, 941
 - infección por
 - bacterias gramnegativas, 1026
 - Citrobacter*, 1035
 - Enterobacter*, 1034
 - P. aeruginosa*, 808c, 1045c
 - infecciones intraabdominales, 767c
 - meningitis, 887c, 889, 889c
 - neumonía
 - extrahospitalaria, 808c
 - vinculada con la atención de la salud, 767c, 812c
 - neutropenia febril, 491
 - osteomielitis, 840c
 - resistencia, 933, 940c
 - septicemia/choque séptico, 767c, 780c, 1757c
- Cefixima, 937c, 941, 1009c
- Cefoperazona, 941
- Cefotaxima
- artritis bacteriana no gonocócica, 835
 - endocarditis infecciosa, 821, 823
 - enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
 - epiglotitis, 234, 1011
 - indicaciones, 941
 - infecciones
 - gonocócicas, 1009c
 - intraabdominales, 767c
 - meningocócicas, 1000
 - neumocócicas, 952
 - leptospirosis, 1145c
 - meningitis, 887c, 889, 889c, 952, 1011
 - neumonía extrahospitalaria, 767c, 808c
 - peritonitis, 288, 847, 2065
 - resistencia, 933
 - septicemia/choque séptico, 1757c
- Cefotetan
- enfermedad pélvica inflamatoria, 878c, 879
 - indicaciones, 940c, 941
 - infecciones por bacterias anaeróbicas, 1101
 - profiláctico, 945c
 - resistencia, 940c, 1026, 1101
- Cefoxitina
- enfermedad pélvica inflamatoria, 878, 878c, 879
 - gangrena gaseosa, 832c, 991c
 - indicaciones, 940c, 941
 - infecciones
 - bacterianas anaeróbicas, 1101
 - gonocócicas, 1009c
 - intraabdominales, 767c
 - piel y tejidos blandos, 832
 - infecciones por micobacterias no tuberculosas, 205e-8
 - mordeduras, 167e-2, 167e-3c
 - peritonitis, 848
 - profiláctica, 945c
 - resistencia, 940c, 1026, 1101
- Cefpiroma, 941
- Cefpodoxima, 808c, 937c, 941
- Cefprozilo, 941
- Ceftarolina
- acción, 961
 - endocarditis infecciosa, 823
 - indicaciones, 940c, 941
 - infección por MRSA, 933, 961, 962c
 - resistencia, 940c
- Ceftazidima
- artritis bacteriana no gonocócica, 835
 - indicaciones, 940c, 941
 - infección por *P. aeruginosa*, 1045c
 - infecciones intraabdominales, 767c
 - meliodosis, 1045c
 - meningitis, 887c
 - muermo, 1045c
 - neumonía extrahospitalaria, 767c, 812c
 - neutropenia febril, 103e-23, 491, 1045c
 - osteomielitis, 840c
 - resistencia, 940c
- Ceftizoxima, 1009c, 1091c
- Ceftriaxona
- absceso epidural, 780c
 - actinomicosis, 1091c
 - artritis bacteriana no gonocócica, 835
 - chancroide, 880c, 1013
 - donovanosis, 198e-2
 - embarazo y lactancia, 937c
 - endocarditis infecciosa, 767c, 780c
 - Bartonella*, 823c
 - enterocócica, 821
 - estreptocócica, 822c, 823
 - HACEK, 183e-1, 183e-2c, 822c
 - endocarditis por *Bartonella*, 1081c
 - enfermedad
 - de Lyme, 836, 1153, 1153f
 - de Whipple, 1093-1094
 - enfermedad pélvica inflamatoria, 878c
 - epididimitis, 872
 - epiglotitis, 235, 1011
 - fiebre
 - entérica, 1052c
 - recurrente, 1148, 1148f
 - indicaciones, 940c

- Ceftriaxona (*Cont.*)
 infección por
Nocardia, 1087
Shigella, 1058c
 infecciones
 enterocócicas, 975c, 976
 gonocócicas, 835, 872, 1008, 1009c
 intraabdominales, 767c
 intracraneales, 780c
 meningocócicas, 1000
 neumocócicas, 952
 profundas de cuello, 235
 infecciones por *Salmonella* no tifoídica, 1054c
 interacciones con fármacos, 939c
 leptospirosis, 1145c
 meningitis, 767c, 780c, 887c, 889, 889c, 952, 1011
 neumonía extrahospitalaria, 767c, 808c, 812c
 osteomielitis, 840c, 841c
 otitis media, 229c
 peritonitis, 847, 848
 profiláctica, 826c, 889
 profilaxia para meningococo, 1003
 púrpura fulminante, 780c
 resistencia, 872f, 933, 940c
 septicemia después de esplenectomía, 780c
 septicemia/choque séptico, 1757c
 sífilis, 1139
 usos empíricos, 767c, 780c
- Cefuroxima
 embarazo y lactancia, 937c
 enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
 epiglotitis, 234
 indicaciones, 941
 infección por mordeduras, 167e-2
 infecciones intraabdominales, 767c
 neumonía extrahospitalaria, 808c
 otitis media, 229c
- Ceguera. Véase Visual, pérdida
 a los colores, 197, 2629
 de los ríos. Véase *Onchocerca volvulus/oncocercosis*
 nocturna, 96e-1c, 96e-6, 1946c
- Celcoxib
 gota, 2234
 interacciones farmacológicas, 43
 osteoartritis, 2232
 poliposis, 539
 variaciones genéticas en respuesta, 39c
- Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten), 1940
 características clínicas, 1940
 ataxia, 2626
 diarrea, 1940, 1942
 neuropatía, 2683
 orales, 236, 237
 complicaciones, 1942, 2347, 2366
 consideraciones genéticas, 373e-7, 373e-8c, 1941-1942, 2347c
 diagnóstico, 1941c, 1942
 biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1942
 prueba anticuerpos tTg, 2347
 radiografía con bario, 1939f
 enfermedades asociadas, 1942
 APS-2, 2346c, 2347, 2347c
 dermatitis herpetiforme, 1942
 diabetes, 1942
 etiología, 1940-1942
 factores ambientales, 1940
 incidencia, 269, 1940
 inmunología, 372e-23, 372e-24c
 malabsorción de cobalamina, 645
 patología, 269
 resistente, 1942
 restricción del gluten, 1942
 tratamiento, 263, 272
- Célula
 oxíntica, 1911, 1911f
 parietal, 1911, 1912f, 1913
- Células
 B, factor activador, 2166
 bipolares, anticuerpos contra, 614c
 blanco, 81e-1, 81e-4f, 395f
 clave, 873, 874, 875f
 cooperadoras naturales, 2115-2116
 “de cambio”, 396, 396f
 endodérmicas extraembrionarias, 453c
 espumosas, 291e-2, 365
 fusiformes, tumor, 372
 germinales embrionarias, 453, 453c
 gigantes, tumor, 119e-3, 609c
 intercaladas, 332e-5f, 332e-9
 lacunares, 81e-11f
 monopotenciales, 454
 mordidas, 655
 múltiples linajes-diferenciación fortalecidas por la tensión, 453c
 nodales, 273e-1, 273e-3, 1466
 plasmocitoides dendríticas, 1, 372e-6, 372e-7c.
 Véase también Células dendríticas precursoras, 454
 principales, 64e-2f, 304, 332e-5f, 332e-9, 1914
 progenitoras, 89e-4f, 454
 unipotentes, 454, 454f
- Células basales, carcinoma (BCC)
 características clínicas
 color, 364-365, 364c
 distribución, 341c, 342f, 500
 morfología, 76e-5f, 341c, 500
 consideraciones genéticas, 500
 detección, 483
 epidemiología, 500
 etiología, 500
 evolución natural, 501
 exposición a la luz solar, 387, 500
 factores de riesgo, 500
 fisiopatología, 387, 500
 metastásico, 501
 micronodular, 500
 morfeaforme (fibrótico), 500
 nodular, 500
 pigmentada, 500
 prevención, 502
 superficial, 500
 tratamiento, 102e-5c, 386, 500, 501-502
- Células cancerosas
 activación de la telomerasa, 102e-3
 adicción del oncogén, 102e-6
 alteraciones de la estructura de la cromatina, 102e-7-102e-8, 102e-8f
 angiogénesis tumoral. Véase Angiogénesis, tumoral
 apoptosis, 102e-1c, 102e-8-102e-10, 102e-9f, 103e-6, 103e-7f
 autofagia, 102e-10
 biología, 102e-1
 características fenotípicas, 102e-1c
 ciclo celular, 102e-1-102e-2, 103e-8
 cinética/curva de crecimiento de Gompertzian, 102e-2, 103e-2, 103e-3f
 diferenciación, 103e-6
 evasión del sistema inmunitario, 102e-1c
 expresión génica, 102e-1c, 102e-7-102e-8, 102e-8f
 incapacidad para la diferenciación, 102e-1c
 inducción de la diferenciación, 103e-6
 invasión de tejidos, 102e-1c, 102e-10
 latencia, 103e-6
 letalidad sintética, 102e-6f
 metabolismo, 102e-12-102e-13, 102e-13f
 mutaciones, 101e-8, 102e-1
 necrosis, 102e-10
 pérdida de senescencia replicativa, 102e-1c, 102e-3
 plasticidad, 102e-12
 resistencia, 102e-12
 vías de transducción de señales, 102e-3-102e-7, 102e-4f
- Células dendríticas
 asma, 1672
 definición, 372e-1
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f, 372e-6, 372e-9f
 foliculares, 135e-9, 1232
 funciones, 372e-5f, 372e-6, 372e-7c, 372e-14f
 infección por VIH, 1238
 mieloides, 372e-6, 372e-7c
 neoplasias, 135e-8-135e-9
 plasmacitoides 1, 372e-6, 372e-7c
- Células epiteliales
 alta resistencia, 332e-9
 gástricas, 1911-1914
 inmunidad innata, 372e-7c
 intestinales, 86e-7, 1933
 patógenos, 145e-4-145e-5, 145e-4f
 vías respiratorias, asma, 1673, 1674
- Células madre, 89e-2, 453c
 adiposas, 453c
 adultas, 453
 aisladas, 453c
 autorrenovación, 89e-2-89e-4, 89e-4f, 453-454
 biología, 453
 cancerosas, 102e-11, 102e-12f, 103e-2
 cardíacas, 453c
 cordón umbilical, 89e-3-89e-4, 90e-2, 139e-2, 453c
 cultivo, 453, 453c
 de colon, 453c
 de pulpa dental, 453c
 derivadas de
 líquido amniótico, 453c
 orina, 453c
 dirigidas a diferenciación, 455
 división celular, 89e-1, 454
 estabilidad de genotipo/fenotipo, 454
 estado quiescente, 89e-2
 factor (SCF), 372e-11c
 facultativas, 454-455
 folículo capilar, 453c
 fuente de la etapa de desarrollo, 454f
 funciones, 89e-1, 89e-1f
 genómicas y proteómicas, 455
 hematopoyéticas. Véase Células madre hematopoyéticas
 hepáticas, 453c
 históricas, 453
 imágenes, 90e-3
 ingeniería de tejidos, 92e-1
 inmortalidad, 454
 intestinales, 453
 multipotenciales, 90e-2, 453c, 454, 454f
 mutaciones de DNA mitocondrial, 85e-10
 neurales, 90e-3, 453c
 neurológicas, 444e-7
 nicho, 89e-2
 oligopotenciales, 454, 454f
 plasticidad, 454-455
 pluripotenciales, 413
 pluripotentes, 90e-2, 92e-1, 444e-7, 453c, 454, 454f
 potencia, 453, 454f
 proliferación, 454
 pulmonares, 453, 453c
 regulación génica, 454
 relación con cáncer, 89e-4
 renales, 453c
 reprogramación nuclear, 454
 residentes, 453
 somáticas no restringidas, 453c
 totipotenciales, 454
 transdiferenciación, 90e-2, 454-455
 unipotenciales, 454
- Células madre embrionarias, 454-455
 aspectos éticos, 90e-4
 ingeniería de tejidos, 92e-1
 paciente específico, 454
 potencia, 454f
 recursos, 90e-1-90e-2, 453c
 regulación, 455
 reparación de tejidos, 90e-1-2
- Células madre hematopoyéticas, 89e-1, 392
 angiogénesis tumoral, 102e-14f, 102e-15f
 autorregeneración, 89e-2-89e-4, 89e-4f
 biología del desarrollo, 89e-1
 capacidad excesiva, 89e-2
 características, en HSCT, 139e-1. Véase también Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
 circulantes, 89e-1-89e-2
 diferenciación, 89e-2, 89e-3f
 división celular, 89e-1
 funciones, 89e-1, 89e-1f
 microambiente, 89e-2

- movilidad, 89e-1-89e-2
 quiescencia, 89e-2
- Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT), **139e-1**
 ALL, 139e-5-139e-6, 139e-5c
 alogénicas, 103e-7, 139e-1, 919
 amiloidosis, 722
 AML, 139e-5, 139e-5c, 684-685
 anemia aplásica, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 666
 autólogas, 103e-7, 139e-1, 919
 cáncer
 mamario, 139e-6, 531
 testicular, 139e-6
 categorías, 139e-1-2
 células madre de sangre periférica, 139e-1-139e-2
 CLL, 139e-5c, 139e-6, 703
 CML, 139e-5c, 139e-6, 692-693, 693c
 complicaciones
 cistitis hemorrágica, 1798
 complicaciones directas tardías, 139e-3
 enfermedad de injerto contra hospedador.
 Véase Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)
 fracaso del injerto, 139e-3
 infecciones, **919**
 bacterianas, 919-920, 1084
 CMV, 1191c, 1192
 fuentes y aparición, 139e-4, 920c
 micóticas, 920-921
 profilaxia, 139e-4, 139e-4c
 riesgos, por tipo de trasplante, 920c
 virales, 921-923, 921c, 1185, 1208
 lesión renal microangiopática, 1864, 1864c
 neuropatía, 2685
 quimiorradiotoxicidad directa temprana, 139e-3
 tardías, 623-624, 624c
 deficiencia de piruvato cinasa, 654
 drepanocitosis, 139e-2, 139e-5, 636
 enfermedades
 autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-31
 no malignas, 139e-5
 hemoglobinopatías, 139e-5, 639
 hemoglobinuria nocturna paroxística, 662
 hemorragia alveolar difusa posterior, 245
 ictericia posterior, 285
 injerto, 139e-2-139e-3
 inmunización en receptor, 928-929, 929c
 linfoma
 de Hodgkin, 139e-5c, 139e-6
 difuso de linfocitos B grandes, 706
 no Hodgkin, 139e-5c, 139e-6
 mielodisplasia, 139e-5c, 139e-6, 671
 mielofibrosis primaria, 676
 mieloma múltiple, 139e-5c, 139e-6, 717
 mucopolisacaridosis, 432e-6
 osteopetrosis, 426e-4
 procedimiento, 139e-2
 recolección de médula ósea, 139e-1, 139e-2
 recurrencia postrasplante, 139e-6
 regímenes preparativos, **139e-2**
 sangre del cordón, 139e-2, 919
 SCID, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 2108
 talasemia, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 639
 tasas de supervivencia posteriores, 139e-5c
 trastornos
 fagocíticos, 423
 por inmunodeficiencia, 139e-5
- Células madre, tratamiento, **90e-1**
 aspectos éticos, 90e-4
 diabetes mellitus, 90e-2-90e-3
 enfermedad
 cardíaca isquémica, 90e-2
 de Huntington, 444e-7-8
 hepática, 90e-3
 estrategias, 90e-1, 90e-1f
 fuentes de células, 90e-1-90e-2, 444e-7
 PD, 444e-7, 2617
 trastornos neurológicos, 90e-3
- Celulitis
 auricular, 228
 bacterias anaerobias, 995, 1099
- diagnóstico, 830
 diferencial, 366
E. coli, 1028-1029
 estreptocócica, 830, 967-968
 etiología, 828c, 830
 fisiopatología, 827f, 830
H. influenzae, 1011
Nocardia, 1085, 1087c
 pacientes con cáncer, 485-486
 periorbitaria, 207, 830
 quemaduras, 166e-2, 166e-2f
 tratamiento, 832c, 965c
- Cemento, 236
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), guía para el control de la infección y vigilancia, 912c, 913
 sitio *Vaccines & Immunizations*, 791
 Centrómero, proteínas relacionadas, 372e-24c, 2157c
 Cenosis, 1435
 Cepacia, síndrome, 487, 1045c, 1048, 1697
 Cercariosis cutánea, 829, 1426
- Cerebral, lesión
 posterior a derivación cardíaca, 463e-2-463e-3, 463e-2f
 posterior a trasplante de órganos sólidos, 463e-3
 tratamiento con células madre, 90e-3
 traumática. Véase Cefálica, lesión
- Cerebral posterior, arteria
 fetal, 2574
 lesión en territorio, 179, 183
 oclusión, 199, 2574-2575, 2575f, 2580f
 territorio, 2572f, 2575f
- Cerebritis, 901
- Cerebro
 atrofia, 75-76, 76f
 cara
 inferior, 2575f
 lateral, 2573f
 medial, 2574f
 corte coronal, 2572f
 hemisferios cerebrales, 176f, 2572f, 2573f, 2574f
 hendido, síndrome, 2607
 metástasis, 1792
 microbiota intestinal, 86e-7-86e-8
- Cerebrovascular, enfermedad, **2559**. Véase también Apoplejía
 anomalías vascular, 2585-2586
 consideraciones globales, 11c, 2559
 convulsiones por, 2547
 definición, 2559
 demencia relacionada con, 170, 172, 173c, 2602
 estudio del paciente, 2560, 2560f
 estudios de imagen. Véase Neuroimágenes
 incidencia, 2559
 muertes, 6e-1c, 11
 mujeres, 6e-2f
 tipos, 2559
- Cerivastatina, 246e-3c
- Certolizumab
 artritis enteropática, 2179
 artritis reumatoide, 2145, 2146c
 efectos adversos, 422, 2146c
 IBD, 1961
- Ceruloplasmina, 2519, 2520c
- Cervicitis mucopurulenta
C. trachomatis, 1168-1169, 1170c
 diagnóstico, 876, 1005
 etiología, 870c, 876, 876f
 gonocócica, 1005
 tratamiento, 876
- Cesárea, 50
- CESD (enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol), 432e-4c, 432e-5, 2443
- Cesio, exposición, 263e-3c, 263e-6c
- Cestodos/infecciones por cestodos, 255e-1-255e-2, **1430**
 coenurosis, 1435
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 245e-2c, 1434
Dipylidium caninum/dipilidiosis, 1435
Echinococcus. Véase Equinococosis (hidatidosis)
 esparganosis, 1435
Hymenolepis diminuta, 1434
- Hymenolepis nana* (tenia enana), 245e-2c, 246e-11, 1434
- Taenia*. Véase *Taenia saginata* (tenia bovina), infección; *Taenia solium* (tenia porcina), infección
- Cetoacidosis
 alcohólica, 299, 318-319
 diabética. Véase Cetoacidosis diabética (DKA)
 mal olor, 242
 náusea y vómito, 259
- Cetoacidosis diabética (DKA), **2418**
 complicaciones, 2420
 diagnóstico, 64e-1, 2418, 2418c
 fisiopatología, 318, 2418, 2418c
 hiponatremia, 299
 hipopotasemia, 305
 manifestaciones clínicas, 2418, 2418c
 prevención, 2420
 tratamiento, 64e-1-64e-2, 318, 2419-2420, 2419c
- Cetólidos, 931, 931c, 934. Véase también Telitromicina
- CETP (proteínas de transporte de ésteres de colesterol), 2438, 2438f
 deficiencia, 2446
 inhibidores, 291e-6
- Cetuximab
 acción y objetivos, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 colorrectal, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c, 543
 carcinoma escamoso celular, 102e-5c
 efectos secundarios, 103e-26, 380, 505, 543, 1798
 enfermedad de Ménétrier, 1932
 variaciones genéticas en respuesta, 39c, 41
- Cevimelina, 241
- CF. Véase Fibrosis quística (CF)
- CFM (microscopia confocal de láser por fluorescencia), 1668
- CFTR, mutaciones del gen
 fibrosis quística, 145e-5, 429f, 435, 480e-5, 1697-1698, 1698f
 infecciones por *Aspergillus*, 1346
 pancreatitis, 2092, 2098-2099
 pruebas genéticas, 480e-5
 resistencia a fiebre tifoidea, 145e-3, 442
 tipos, 435
- CGD. Véase Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
- CGH (hibridación genómica comparativa), 83e-3, 83e-3c
- CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina), 444e-3, 2469
- Chagas, enfermedad
 características clínicas, 1394f, 1395
 diagnóstico, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1395
 diferencial, 1904
 epidemiología, 245e-4c, 1395
 infección por VIH, 1265
 manifestaciones cardíacas, 1471, 1471c, 1495, 1560
 patología, 1394, 1394f
 prevención, 1396
 relacionada con transfusión, 138e-6, 1394
 tratamiento, 246e-8, 246e-11, 1395-1396, 1560
- Chagoma, 1395
- Chagres, virus, 1309c
- Chal, signo, 2195
- Chalazión, 199
- Champú con azufre, para tiña versicolor, 350c
- Chancro
 sifilítico, 25e-4f, 76e-9f, 237, 238c, 1134, 1134f
 tripanosómico, 25e-12f, 1397
- Chancroide
 características clínicas, 76e-11f, 879f, 880c, 1012-1013, 1012f
 consideraciones globales, 879
 diagnóstico, 881, 1013
 epidemiología, 879, 1012
 etiología, 1012
 infección por VIH, 1259
 linfadenopatía, 408
 tratamiento, 880c, 881, 1013

- Chandipura, virus, 1310c, 1316
 Chaol, 86e-4
 Chape, virus, 1306c
 Charcot
 articulación (artropatía neuropática), 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
 pie, 845, 845f
 triada, 1891, 2083
 Charcot-Leyden, cristales, 270, 422, 1348
 Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad
 consideraciones genéticas, 434, 435, 436c, 444e-1, 2678
 diagnóstico, 2678
 manifestaciones clínicas, 2678
 patogenia, 2678
 tratamiento, 2678
 CHARGE (coloboma del ojo, anomalías del corazón, atresia de coanas, retraso, anomalías de genitales y oídos), síndrome, 375e-1, 2108
 Charter on Medical Professionalism, 5
 Chasquido paricárdico, 286
 CHD. Véase Cardiopatías congénitas (CHD)
 CHD7, deficiencia, 375e-1, 2108
 CHD7, mutaciones del gen, 2363, 2364c
 Chédiak-Higashi, síndrome
 características clínicas, 236, 357c, 375e-2, 419, 420c
 defectos celulares/moleculares, 372e-6, 419, 420c
 diagnóstico, 81e-1, 81e-7f, 420c, 421f
 tratamiento, 96e-5
 CHEK2, gen, mutaciones, 446
 Cheyne-Stokes, respiración
 apnea central del sueño, 1726f, 1727
 coma, 1775
 insuficiencia cardiaca, 1504
 paciente con enfermedad terminal, 68, 69c
 CHF (insuficiencia cardiaca congestiva). Véase Insuficiencia cardiaca (HF)
 Chiari, malformación, 2658, 2658f
 Chikungunya, infección por virus
 cambio climático, 151e-4-151e-5
 características clínicas, 130c, 134, 837, 1313
 epidemiología, 130c, 134, 151e-4-151e-5, 802, 894, 1313
 reservorio y vectores, 1306c
 tratamiento, 1313
 Child-Pugh, clasificación, cirrosis, 1994-1995, 1995c
 Child-Turcotte-Pugh (CTP), puntuación, 2069
 Chile, 13e-6
 Chimpance, reservorio del VIH, 1219
 China, 13e-7, 13e-7f
 Chinchas, 2750
 Chios, virus, 1309c
 CHIPS, 956
 Chironex fleckeri, picadura, 76e-11f
 Chlamydia, 1165-1166, 1166f
 Chlamydia psittaci, 1172-1173
 Chlamydia trachomatis, 1165-1166
 infecciones
 anorrectal, 881
 artritis reactiva, 1168
 durante el embarazo, 1169
 enfermedad pélvica inflamatoria. Véase Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
 genitales, 1167
 cervicitis mucopurulenta, 1168-1169
 detección, 29c, 882, 1172
 diagnóstico, 150e-6, 771, 1170-1171, 1170c
 epidemiología, 869, 1167
 epididimitis, 872, 1168
 espectro, 1167
 incidencia, 869
 linfogranuloma venéreo. Véase Linfogranuloma venéreo (LGV)
 patogenia, 1166-1167
 proctitis, 1168, 1169
 síndrome uretral en la mujer, 1169
 tratamiento, 871, 872c, 1171
 uretritis, 870, 872, 1167-1168
 pacientes inmunodeprimidos, 489, 489c
 perihepatitis, 1169
 prevención, 1171-1172
 recién nacidos, 1169, 1170c, 1171
 tracoma, 199, 1172
 Chlamydothrix pneumoniae, infecciones, 1173
 Choclo, virus, 1307c
 Cholera gravis, 1061, 1063
 Choose My Plate, 95e-5, 95e-6c
 CHOP, régimen, 705-706
 Choque cardiogénico, 1759
 características
 clínicas, 1760
 fisiológicas, 1748c
 compresivo, 1750
 diagnóstico, 1759-1760, 1761f
 etiología, 1759, 1760c
 fisiopatología, 1759, 1759f
 incidencia, 1759
 infarto del miocardio, 1608
 insuficiencia
 mitral, 1762
 ventricular derecha, 1762
 miocarditis, 1762
 patrones hemodinámicos, 1762c
 perfil del paciente, 1759
 pronóstico, 1762
 rotura
 pared libre, 1762
 tabique interventricular, 1762
 tiempo, 1759
 tratamiento, 1760-1762, 1761f
 yatrógeno, 1764
 Choque hipovolémico, 1748
 características fisiológicas, 1748c
 diagnóstico, 1748
 manifestaciones clínicas, 21c, 298, 393, 1748
 patrones hemodinámicos, 1762c
 predictores de la respuesta a los líquidos, 1729, 1731f, 1732f
 tratamiento, 1749-1750
 valoración inicial, 1729
 Choque neurogénico, 1748c, 1750
 Choque tóxico, síndrome (TSS)
 clostridios, 991c, 994-995
 diarrea, 267
 estafilocócico
 diagnóstico, 959
 exantemas, 130c, 134
 manifestaciones clínicas, 130c, 363, 782, 959, 959c
 patogenia, 124, 372e-19, 955, 956
 relacionado con tampón, 959
 tratamiento, 963
 estreptocócico
 definición de caso, 968, 968c
 diagnóstico, 968-969
 epidemiología, 130c
 etiología, 130c, 968-969
 exploración, 130c, 134
 manifestaciones clínicas, 130c, 134, 363, 782, 968, 968c
 tratamiento, 965c, 969c
 etiología, 782
 infecciones focales, 784
 manifestaciones cutáneas, 362c, 363, 782, 1755
 Choque traumático, 1748c, 1750
 CHRNA4, gen, mutaciones, 2545c
 Chromobacterium violaceum, 183e-3
 Chronic Care Model, 12e-3, 12e-3f
 Chryseobacterium indologenes, infecciones, 183e-2c, 183e-3
 Chryseobacterium meningosepticum, infecciones. Véase Elizabethkingia meningoseptica, infecciones
 Churg-Strauss, síndrome. Véase Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss)
 Chvostek, signo, 315
 Cianocobalamina, cobalamina, deficiencia, 648
 Cianosis, 248
 cardiopatía pulmonar, 1506
 central, 249, 249c, 1442
 diagnóstico diferencial, 248
 estudio del paciente, 249
 etiología, 248-249c
 exposición al frío, 249
 fisiopatología, 248-249
 grado, 248
 periférica (acrocirosis), 249, 249c, 1442
 Cianuro, intoxicación
 características clínicas, 262e-7, 473e-11c
 complicaciones, 1782
 diagnóstico diferencial, 262e-7
 mecanismos, 248, 262e-7, 473e-11c
 pronóstico, 262e-8
 terrorismo químico, 262e-1, 262e-1c, 262e-7
 tratamiento, 262e-7-262e-8, 262e-8c, 473e-11c
 Ciática, 121, 2222, 2222f
 Ciclina B1, 372e-25c
 Ciclo
 celular
 células cancerosas, 102e-1-102e-2, 102e-1c
 puntos de control, 101e-3, 102e-1-102e-2
 replicación del DNA, 427
 segregación del DNA mitocondrial, 85e-2
 circadiano, 400e-6
 menstrual
 duración, 400e-6
 fase folicular, 2378-2379, 2379f
 fase lútea, 2379, 2379f
 integración hormonal, 400e-5, 2378, 2378f
 Ciclobenzaprina, 119, 473e-10c, 2672
 Ciclofosfamida
 acción, 103e-8
 cáncer
 mama, 530
 pulmonar, 522
 CLL, 703
 crioglobulinemia, 659
 degeneración cerebelar, 618
 durante el embarazo, 124e-4
 efectos adversos, 103e-8, 103e-9c, 2130c, 2132, 2163
 cáncer de vejiga, 575, 622-623, 2182
 cardiovasculares, 621, 1563
 cistitis, 622-623, 1798
 cutáneos, 361, 379
 infertilidad, 623, 2365
 insuficiencia ovárica, 2132
 leucopenia, 2182
 mayores, 2182c
 náusea y vómito, 103e-2
 neurológicos, 1793
 pulmonar, 621
 trastornos de uñas, 380
 encefalitis paraneoplásica, 617
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
 esclerosis sistémica, 2163
 feocromocitoma maligno, 2331
 fotoalergia, 390
 granulomatosis
 con poliangitis, 2184-2185
 eosinófila con poliangitis, 1686, 2187
 hepatotoxicidad, 2025
 interacciones farmacológicas, 2130c
 linfoma
 de Burkitt, 706
 gástrico, 536
 miastenia grave, 2705
 miopatía inflamatoria, 2201
 MS, 2672
 nefritis lúpica, 1838
 neumopatía intersticial, 1711
 pénfigo vulgar, 371
 penfigoide
 bulloso, 372
 de mucosas, 374
 preparación de HSCT, 139e-2
 púrpura trombocitopénica, 729

- sarcoma de Ewing, 119e-4
síndrome de Behçet, 2194
SLE, 2130c, 2132
vasculitis, 2182
- Ciclooxigenasa (COX), 126, 1912, 1914f
inhibidores, 92-93, 126, 746f. *Véase también*
Ácido acetilsalicílico
- Ciclooxigenasa 2 (COX-2), inhibidores. *Véase también* Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
- asma, 1679
dolor, 91-92
efectos adversos, 92, 310, 1912
enfermedad por úlcera péptica, 277
fiebre, 126
interacciones farmacológicas, 43
osteoartritis, 2232, 2232c
prevención
cáncer colorrectal, 477
ulceraciones inducida por NSAID, 1923-1924
síndromes de poliposis, 538
- Ciclopirox, 347
- Ciclos rápidos, en trastorno bipolar, 2717
- Ciclosarina, 262e-4. *Véase también* Neurotóxicas, sustancias
- Cicloserina, 96e-4, 205e-6, 1116c
- Ciclosporina
acción, 1828, 1829c, 1960, 2071
anemia aplásica, 666-667
angioedema, 2119
artritis psoriásica, 2177
contraindicaciones, 348
dermatitis atópica, 354c
efectos adversos, 348c, 667, 1829c, 1961, 2071
cáncer de piel, 388
carcinogenicidad, 477c
convulsiones, 1961, 2547c
gota, 2218c
hiperplasia gingival, 237
hipertensión, 1617c
hirsutismo, 332
miopatía, 2218c
nefrototoxicidad, 1828-1829, 1856c, 1862, 1864, 2071
neuroológicos, 1793
osteoporosis, 2492
síndrome de hiperfusión, 463e-2f
trombocitopenia, 729
- epidermólisis ampollosa adquirida, 374
- fotoalergia, 390
- glucoproteína P, 34c
- hemoglobinuria paroxística nocturna, 662
- IBD, 1960-1961
- inmunodepresión después de trasplante
hepático, 2071
renal, 1828, 1829c
- interacciones farmacológicas, 34c
azitromicina, 246e-4c
azoles, 246e-3c
cloroquina, 246e-1c
digoxina, 42c
estatinas, 2199
- metabolismo, 34c, 42
- miopatías inflamatorias, 2201
- psoriasis, 348, 348c, 354c
- síndrome de Behçet, 2194
- SJS/TEN, 383
- SLE, 2133
- urticaria, 2119
- vigilancia terapéutica, 2764c
- Ciclotímico, trastorno, 2717
- Ciclooxigenasa 3 (COX-3), 126
- Cidofovir
acción, 215e-7, 897
adenovirus, 1208
efectos adversos, 897, 1804
encefalitis viral, 897
farmacología, 215e-7
infección por CMV, 215e-2c, 215e-7, 922, 1194, 2657
- infecciones por
HHV-6, 922
HSV, 1182-1183
molusco contagioso, 220e-1
profilaxia de la infección por CMV en infección por VIH, 1252c
viruela, 261e-6
- CIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), 2696c, **2698**
- Ciempies
dermatitis, 2750
picaduras, 2750
- Ciencia médica, 1
- Ciervos, virus, 220e-1c
- Cifoescoliosis, 47e-2, 118
- Cifoplastia, 2503
- Cigarrillos, fumar, 476
- Cigomicosis. *Véase* Mucormicosis
- Ciguatera, intoxicación, 267, 2742, 2742c
- CIITA, 373e-3
- Cilancetrón, 1970
- Cilindros
anchos, urinarios, 294
cerosos, urinarios, 294
granulares, 62e-11f
urinarios, 62e-11f-62e-12f, 294
- Cilio, 1851f
- Cilostazol, 1645
- Cimetidina
acción, 332e-8
efectos adversos
artralgias, 2218c
disfunción del nódulo SA, 1467c
disfunción eréctil, 1920
hepatitis colestásica, 284
miopatía, 462e-20
trombocitopenia, 727c
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
gastrinoma, 2337
GERD, 263
- interacciones farmacológicas, 42c
altretamina, 103e-9c
cloroquina, 246e-1c
difenilhidantoinato, 1920
inhibidores de PDE-5, 328
macrólidos, 939c
mebendazol, 246e-3c
metronidazol, 246e-5c
prazicuantel, 246e-12
quinidina, 246e-6c
quinina, 246e-13
teofilina, 1920
warfarina, 1920
- premedicación
para antiveneno, 2737
para taxanos, 103e-15
síndrome carcinoide, 566
- Cinarizina, 2611
- Cinasa, inhibidores, 102e-3-102e-4, 102e-4f, 103e-18c, 103e-19, 2307. *Véanse también fármacos específicos*
- Cinasa de mevalonato, 372e-8c
- Cinasas, 102e-3
dependientes de ciclina, 102e-1
inhibidores, 102e-1
- Cinc, 96e-9
absorción, 96e-9
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia
características clínicas, 96e-9, 96e-9c, 461
con deficiencia de vitamina A, 96e-6
consideraciones globales, 96e-9, 461
riesgo de cáncer esofágico, 533
tratamiento, 461
degeneración macular, 205
enfermedad de Wilson, 2520-2521, 2520c, 2625
funciones, 96e-9
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10
- Cinc, suplementos
deficiencia de cinc, 96e-9
efectos secundarios, 215
- encefalopatía hepática, 2066
parenterales, 98e-6c
trastornos olfatorios, 216
- CINCA (síndrome neurológico o cutáneo y articular infantil crónico), 372e-8c
- Cinetosis, 62, 259, 260, 260c
- Cíngulo, corteza, 180
- Cinínogeno de peso molecular alto, deficiencia, 733c
- Cintura/cadera, cociente, 2392
- Ciprofloxacina
acción, 931c, 933, 943
artritis
bacteriana no gonocócica, 835
gonocócica, 835
carbunco, 261e-3, 261e-5c
chancroide, 880c, 1013
cólera, 1064
diarrea infecciosa, 268, 857c
efectos adversos, 203, 246e-6c, 943, 2023, 2025c
fascitis necrosante, 832c
fiebre entérica, 1052c
fiebre Q, 1162
indicaciones, 246e-6c, 941c, 943
infección en pacientes con cáncer, 491
infecciones
intraabdominales, 767c
quemaduras, 166e-3
- infecciones por
Aeromonas, 183e-2, 183e-2c
Bartonella, 1081c
Campylobacter, 1061
clostridios, 991c
Legionella, 1020c
mordeduras, 167e-3, 167e-3c, 832c
P. aeruginosa, 808c, 1045c
Salmonella no tifoídica, 1054c
Shigella, 1057, 1058c
- interacciones farmacológicas, 246e-6c
microbiota intestinal, 86e-7
- neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención a la salud, 812c
- neutropenia febril, 103e-23
- osteomielitis, 840c, 841c
- otitis externa, 229
- pericondritis, 228
- pielonefritis, 867
- profilaxia
bronquiectasias, 1696
infecciones por *Salmonella*, infección por VIH, 1252c
peritonitis, 847
peste, 1075c
- resistencia
Campylobacter, 1061
E. coli, 862
mecanismos, 931c
S. pneumoniae, 807
tasas, 941c
septicemia/choque séptico, 1757c
tratamiento de la peste, 261e-5, 261e-5c, 1075
tularemia, 261e-5c, 261e-7
- Ciproheptadina
angioedema, 2119
prevención de la migraña, 2593
- síndrome
carcinoide, 566
de Cushing, 2273
serotoninico, 473e-13c
vómito cíclico, 261
- sobredosis/intoxicación por alcaloide de ergot, 473e-8c
- urticaria, 2119
- CIRCI (deficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedad grave), 1755, 1757
- Circonio, 367
- Circuncisión, riesgo de infección por VIH, 1221
- Circunferencia de la parte media del brazo, 462
- Cirrosis
alcohólica, 2058-2059, 2059f, 2075. *Véase también* Hepatopatía alcohólica

- Cirrosis (*Cont.*)
 biliar. Véase Cirrosis biliar
 biopsia hepática, 366e-3f, 366e-4f
 carcinoma hepatocelular, 545, 545c
 cardiaca, 2062
 causas, 2058, 2059c
 complicaciones, 2062, 2062c
 anomalías hematológicas, 2067
 ascitis. Véase Ascitis
 coagulopatía, 2067
 desnutrición, 2066
 encefalopatía. Véase Encefalopatía,
 hepática
 esplenomegalia, 2064
 hipersplenismo, 2064
 hipertensión portal. Véase Hipertensión
 portal
 lesión renal aguda, 1800, 1809-1810
 osteopatía, 2067
 peritonitis bacteriana espontánea, 2065-
 2066
 síndrome hepatorenal, 1800, 1809-1810,
 2066
 consideraciones globales, 2059-2060
 criptógena, comparada con hepatitis
 autoinmunitaria, 2051
 deficiencia de α_1 -AT, 2062
 definición, 2031, 2058
 enfermedad de Wilson, 2062
 estadificación, 1994-1995, 1995c
 fibrosis quística, 2062
 hepatitis autoinmunitaria, 2060
 infección por
 HBV, 2060
 HCV, 2059-2060
 Laennec, 282
 manifestaciones clínicas, 2058
 ascitis, 286f, 287
 atrofia testicular, 2366
 cianosis, 249
 derrame pleural, 1717
 diarrea, 269
 edema, 252, 252c
 esplenomegalia, 411
 ginecomastia, 2366
 hiponatremia, 299
 ictericia, 284
 varices esofágicas, 277
 marcador tumoral, 473c
 NAFLD/NASH, 2054-2055
 patogénesis, 286
 patología, 2058
 posnecrótica, comparada con hepatitis
 autoinmunitaria, 2051
 recurrente, después de trasplante renal, 2073-
 2074
 trasplante hepático, 2068, 2068c
 trastornos de la coagulación, 739
 tratamiento, 1995, 2060
 valoración física, 282-283
- Cirrosis biliar, 2060
 características clínicas, 284, 2061
 comparada con hepatitis autoinmunitaria,
 2051
 diagnóstico, 284, 366e-3f, 2061
 enfermedades relacionadas, 545
 epidemiología, 2060
 fisiopatología, 372e-24c
 manifestaciones cutáneas, 360, 360c, 365,
 2061
 patología, 366e-3f, 2060-2061
 recurrencia, después del trasplante hepático,
 2073-2074
 secundaria, coledocolitiasis, 2084
 trastornos de la coagulación, 739
 tratamiento, 2061
- Ciruella pasa, jugo, 62c
- Cirugía
 antirreflujo, 263
 bariátrica
 complicaciones, 2398, 2690
 diabetes mellitus tipo 2, 2417
 NALFD, 2057
 procedimientos, 2398, 2398f
 resultados, 2398
 síndrome metabólico, 2453
 de disminución del volumen pulmonar,
 1706
 torácica asistida por video, 1668-1669
- Cirugía endoscópica transluminal a través de
 orificios naturales (NOTES), 346e-
 1v, 1881, 1883, 1886f
- Cisaprida, 42c
- Cisplatino
 acción, 103e-12
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 cervical, 596
 gástrico, 535
 pulmonar, 517-518, 518c, 520c, 521c, 522
 testicular, 590, 591
 vesical, 577
- carcinoma
 células escamosas, 502
 hepatocelular, 550
 primario de origen desconocido, 120e-4
 colangiocarcinoma, 553
 efectos adversos, 103e-9c, 103e-12, 590
 cardiotoxicidad, 1563
 disfunción gonadal, 103e-25
 fenómeno de Raynaud, 103e-12, 1649
 náusea y vómito, 103e-12, 103e-25, 474
 nefrotoxicidad, 1804
 neurológicos, 607, 607c, 622, 1793, 2686c
 pérdida auditiva, 219, 622
 síndrome hemolítico-urémico, 1796
 enfermedad trofoblástica gestacional, 597
 melanoma, 499
 osteosarcoma, 119e-3
 timoma, 123e-2
 tumores
 células germinales ováricas, 594
 glándulas salivales, 506
- Cistatina C, 291, 2759c
- Cistationina
 sintetasa, 642f, 643
 trastornos del metabolismo, 434e-2c
- Cistationinuria, 434e-2c
- Cistectomía, cáncer vesical, 576-577, 577c
- Cisteinil-leucotrienos, 1678
- Cisternografía por tomografía computarizada,
 440e-2
- Cisticercosis
 diagnóstico, 245e-6c, 1431-1432, 1431c
 etiología, 902
 manifestaciones clínicas, 1430-1431
 meningitis crónica, 908c
 neurológica. Véase Neurocisticercosis
 tratamiento, 246e-1, 1432
- Cistina
 cálculos, 1868, 1869f, 1871. Véanse también
 Cistinuria; Nefrolitiasis
 trastornos del metabolismo, 434e-2c
- Cistinosis, 434e-2c, 435e-1c
- Cistinuria
 consideraciones genéticas, 332e-7c, 332e-8,
 435e-1c, 435e-2
 diferente del tipo I, 332e-7c
 manifestaciones clínicas, 435e-1c, 435e-2, 1868,
 1937
 tipo I, 332e-7c
 tratamiento, 435e-2
- Cistitis. Véase también Vías urinarias, infecciones
 (UTI)
 alcalina con depósito, 981
 bacteriana, 60e-1
 características clínicas, 60e-1, 863
 definición, 861
 diagnóstico, 865, 865f
 E. coli, 60e-1, 1028
 epidemiología, 861
 hematuria, 294
 hemorrágica, 139e-3, 1208, 1798
 inducida por quimioterapia, 103e-8
 intersticial/síndrome de dolor vesical, 60e-1
 pronóstico, 868
 recurrente, 868, 945c
 transmisión sexual, 870c
 tratamiento, 60e-1, 866-867, 867c
 varones, 866
- Cistopatía diabética, 2427
- Cistoscopia, 60e-4, 587
- Cistouretrograma de micción, 1872, 1873
- Citalopram
 depresión, 64, 2710c, 2716
 efectos adversos, 2640c, 2710c, 2716
 síndrome de colon irritable, 1969
- Citarabina
 acción, 682
 AML, 682-683, 684
 efectos adversos, 380, 607c, 682-683, 2686c
 linfoma primario del sistema nervioso central,
 602
 meningitis neoplásica, 1793
- Citidindesaminasa, 103e-23
- Citoaderencia, 1371
- Citocina(s), 372e-9
 actividad biológica, 372e-10c-372e-13c
 asma, 1673-1674
 aterosclerosis, 291e-2
 bloqueo, 377e-5
 deficiencia en la señalización, SCID, 2108
 definición, 372e-1
 enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias,
 372e-25c, 372e-27c, 372e-30
 expresión, 2114-2115
 familias estructurales, 372e-14c
 oftalmopatía de origen tiroideo, 2294
 pirógenas, 124-125, 125f
 producción en el SNC, 125
 proinflamatorias
 anemia, 630, 630f
 asma, 1673-1674
 infección por VIH, 1234-1235
 respuesta del hospedador a patógenos, 145e-
 10, 372e-26
 síndrome metabólico, 2452
 vías de señalización celular, 145e-5,
 145e-6f
 receptor, cinasa vinculada, 400e-1c
 receptores, 372e-15-372e-16, 372e-10-13c,
 400e-3-400e-4, 400e-3f. Véanse
 también receptores específicos
 recursos y objetivos, 372e-10-372e-13c
 secreción, 372e-14f
 septicemia/choque séptico, 1753
 síndrome por liberación, 1796
 síntesis de la hormona tiroidea, 2285
 sistema inmunitario innato, 372e-2, 372e-4c
 tratamiento, 103e-22, 487, 492
- Citocromo b5 (CYB5A), 2353
 reductasa, deficiencia, 654c
- Citocromo C mitocondrial, 372e-23
- Citocromo c, 102e-8-9
 oxidasa, deficiencia, 85e-3-85e-4, 85e-5f,
 85e-7
- Citocromo oxidasa, inhibidores, 473e-11c
- Citoesqueleto, proteínas, 1553, 1555c, 1556f
- Citogenético, análisis
 estándar, 83e-1, 83e-1f
 indicaciones
 antes del nacimiento, 83e-3-83e-4,
 83e-4c
 después del nacimiento, 83e-4c
 molecular, 83e-2, 83e-2f. Véase también
 Hibridación *in situ* con fluorescencia
 (FISH)
- Citogenómico, análisis
 hibridación genómica comparativa, 83e-3,
 83e-3c
 indicaciones, 83e-3-83e-4, 83e-4c
 matrices de SNP, 83e-2f, 83e-3, 83e-3c. Véase
 también Polimorfismos de un solo
 nucleótido (SNP)
- Citolíticos naturales (NK), linfocitos T
 asma, 1673
 definición, 372e-2
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 funciones, 372e-7
 infección por
 HBV, 2010
 VIH, 1238, 1245

- inmunidad
 adaptativa, 372e-7c
 innata, 372e-7, 372e-7c
 neoplasias, 135e-3-135e-4, 697, 708
 receptores, 372e-7
 de HLA clase I y reconocimiento, 373e-4-373e-5
 señalización, 372e-7
 Citomegalovirus (CMV), 214e-4, 1190
 inmunoglobulina, 1193
 Citomegalovirus (CMV), infecciones, **1190**
 aloinjerto
 hepático, 366e-3f
 pulmonar, 320e-4
 congénito, 50, 1191, 1191c
 diagnóstico, 150e-7-150e-8, 1192-1193
 diferencial, 1190c
 diarrea, 266
 embarazo, 50
 enfermedad de injerto contra huésped, 921-922
 epidemiología, 1190-1191
 esofagitis, 1896f, 1910
 faringitis, 231
 infección por VIH, 1191c, 1192, 1252c, 1257, 1267
 linfadenopatía, 407
 manifestaciones cutáneas, 362, 362c
 mononucleosis, 1191-1192
 náusea y vómito, 258
 neumonía, 1192
 neuropatías, 2685
 paciente con cáncer, 489, 489c, 492
 pacientes quemados, 166e-3
 patogenia, 1191
 patología, 1191
 perinatal, 1191
 prevención, 1193
 proctitis, comparada con IBD, 1956
 receptor de trasplante
 características clínicas, 1191c, 1192
 después de trasplante de corazón, 926
 pulmón, 927
 fisiopatología, 921, 926
 herpesvirus, 927
 posterior a HSCT, 920c, 921-922, 921c, 1191c
 prevención, 1191c
 profilaxia, 139e-4, 139e-4c, 215e-8, 1831
 sitios, 924c
 trasplante de riñón, 925-926
 tratamiento, 320e-4, 922, 926, 1191c, 1831
 retinitis
 características clínicas, 1192, 1192f
 infección con VIH, 1267
 tratamiento, 215e-7, 215e-8, 1193
 transmitida por transfusión, 138e-6, 1193
 tratamiento, 215e-2c, 215e-7-215e-9, 1193-1194, 2656
 Citopenia resistente con displasia de linajes múltiples, 669c
 Citoqueratinas
 cáncer pulmonar, 508
 carcinoma primario de origen desconocido, 120e-1, 120e-2, 120e-2f, 120e-2c
 Citosina, 429, 431f
 Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), 372e-1, 372e-6, 1244
 Citrato
 de clomifeno, 7e-4, 337, 2389
 de magnesio, 62c
 en orina, 1867, 1870
 transfusiones, 138e-5
Citrobacter, especies, infecciones, 486c, 862, 1034-1035
 Citrulina, 435e-2
 Citrulinemia, 545, 545c
 tipo 2 (deficiencia de citrina), 434e-3c, 435e-1c, 435e-2
 CJD. Véase Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
 CK. Véase Creatina cinasa (CK)
- CKD. Véase Nefropatía crónica (CKD)
c-kit, 2114, 2115
 mutaciones
 melanoma, 499
 respuesta a imatinib, 39c, 536
 timoma, 123e-2
 tumores de células germinales del ovario, 594
 tumores del estroma gastrointestinal, 119e-1
Cladophialophora, 1355
 Cladribina, 135e-2, 682, 706, 718, 2121
 CLAH (hiperplasia suprarrenal congénita lipóidea), 2324c
 Claritromicina
 acción, 205e-8, 931, 931c, 943
 efectos adversos, 205e-8, 943
 embarazo y lactancia, 937c
 erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922c, 1923
 indicaciones, 940c, 943
 infecciones por
 Legionella, 1020c
 micobacterias no tuberculosas, 205e-8
 interacción farmacológica, 42c, 205e-8, 246e-3c, 943, 2235
 neumonía, 953
 extrahospitalaria, 808c
 profilaxia
 endocarditis, 826c
 infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
 infección por MAC en infección por VIH, 1251c
 resistencia, 931c, 940c, 1042
 tos ferina, 1024c
 Clase, cambio, 710
 Clasismo, 16e-4
 Claude, síndrome, 208, 2575, 2575f
 Claudicación
 intermitente, 291e-4, 1616, 1643. Véase también Arteria periférica, enfermedad
 neurógena, 115
 oclusión aórtica, 1642
 tromboangitis obliterante, 1645
 valoración física, 1446, 1446f
 Claustrofobia, 2712
 Clavulanato, 933
CLCN5, gen, mutaciones, 332e-8, 2459
CLDN16, gen, mutaciones, 332e-8
 CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments Act*), 480e-6
 Clindamicina
 absceso pulmonar, 815
 acción, 931, 931c, 943
 acné vulgar, 352
 actinomicosis, 1091c
 angina de Vincent, 233
 carbunco, 261e-3, 261e-5c
 celulitis, 832, 832c
 colonización faríngea asintomática con GAS, 966
 efectos adversos, 246e-3c, 938c, 943
 embarazo y lactancia, 246e-3c, 937c
 enfermedad
 de Lemierre, 234
 pélvica inflamatoria, 879
 estreptococos del grupo B, 50
 faringitis, 232f
 fascitis necrosante, 780c, 832c
 gangrena gaseosa, 832c, 991c
 indicaciones, 246e-3c, 940c, 943
 infecciones de la piel y tejidos blandos, 768c, 832, 962c
 infecciones por
 anaerobios, 1101
 Babesia, 780c, 1386-1387, 1386c
 Capnocytophaga, 183e-3
 clostridios, 991c, 994
 M. hominis, 926
 mordeduras, 167e-2, 167e-3c, 832c
 MRSA, 345, 962c
 mionecrosis por clostridios, 780c
 neumonía neumocócica, 952
- osteomielitis, 840c, 841c
 otitis media, 229c
 PCP, 1361c
 profilaxia, 945c
 endocarditis, 826c
 toxoplasmosis en infección por VIH, 1251c
 resistencia
 bacterias anaerobias, 1101
 estreptococo del grupo A, 969
 inducible, 345
 mecanismos, 931c, 934
 prevalencia, 940c
 septicemia/choque séptico, 1757c
 síndrome de choque tóxico, 780c, 963, 965c, 969
 sinusitis, 227c
 toxoplasmosis del SNC, 903
 tratamiento del paludismo, 1378c
 vaginosis bacteriana, 873c, 875
Clinical Laboratory Improvement Amendments Act (CLIA), 480e-6
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), 811, 811c
 CLIP, estadificación, carcinoma hepatocelular, 546, 546c
 Clítoris
 congestión, 330
 dispositivo de vacío, 331
 CLL. Véase Leucemia linfóide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño
 Clobazam, 2553c
 Clobetasol, 347
 Clofarabina, 103e-11c, 683
 Clofazimina
 acción, 205e-7
 efectos adversos, 205e-7, 361, 379, 1126, 1263
 lepra, 1126-1127, 1127c
 TB, 205e-7
 Clofibrato, 2199, 2218c
 Clomipramina, 190, 2710c, 2714
 Clonación, 441, 454
 posicional, 441
 Clonalidad, células madre, 454
 Clonazepam
 ataxia/temblor, 2672
 discinesia tardía, 2624
 disnea, 62c
 dolor, 91c
 efectos adversos, 2553c
 epilepsia, 2553c
 estado epiléptico, 2558f
 farmacología, 2711c
 glosodinia, 239
 mioclonías poshipóxicas, 1782
 mioclono, 2623
 sobredosis/intoxicación, 2764c
 trastornos
 ansiedad, 2711c
 conductual del sueño REM, 193
 pánico, 2709
 sueño en PD, 2618
 vértigo, 151c
 vigilancia terapéutica, 2764c
 Clonidina
 ascitis, 288
 diarrea diabética, 272
 dolor, 61
 efectos adversos, 253c, 1467c, 2640c
 hipertensión, 1624c
 interacciones farmacológicas, 41
 perioperatoria, 54
 prueba de supresión, 2329
 síndrome
 de abstinencia a opiáceos, 468e-3
 de Tourette, 2623
 síntomas de la menopausia, 2383
 sobredosis/intoxicación, 473e-9c
 taquicardia sinusal inapropiada, 1477
 tratamiento para la interrupción del tabaquismo, 507, 2732
 urgencias hipertensivas, 1627

- Clonorchis sinensis*/clonorchiasis. Véase también Trematodos biliares (hepáticos)
- características clínicas, 1428
 - ciclo de vida del hospedador, 245e-2c
 - diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 765c
 - epidemiología, 245e-2c, 765c, 1428
- Clopidogrel
- acción, 746f, 747
 - ácido acetilsalicílico con, 747, 2570
 - apoplejía/prevencción de TIA, 2569-2570
 - arteriopatía periférica, 1644
 - cardiopatía isquémica, 1590
 - dosis, 747
 - efectos adversos, 404, 729, 747, 1864
 - indicaciones, 1471
 - infarto del miocardio
 - NSTEMI-ACS, 1596, 1598, 1598c
 - prevención secundaria, 1610
 - STEMI, 1606
 - interacciones farmacológicas, 205e-3, 1921
 - metabolismo, 34c, 35
 - PCI, 296e-1, 296e-2, 1596
 - pretratamiento para cateterismo cardiaco, 1461
 - resistencia, 747
 - tratamiento antes de
 - procedimientos endoscópicos, 1889c
 - punción lumbar, 443e-1
 - variaciones genéticas y respuesta, 39c, 40, 43, 742-743, 743c, 1596
- Clorambucilo, 103e-8, 103e-9c
- Cloranfenicol
- acción, 931c, 932
 - donovanosis, 198e-2
 - efectos adversos, 938c, 945
 - anemia aplásica, 664c
 - aplasia eritrocítica pura, 668c
 - insuficiencia de la médula espinal, 678
 - neuropatía óptica, 203
 - neutropenia, 417
 - embarazo y lactancia, 937c
 - enfermedad
 - de Carrión, 1081c
 - de Whipple, 1945
 - fiebre transmitida por garrapatas, 1157
 - indicaciones, 941c, 944-945
 - infecciones bacterianas anaeróbicas, 1101, 1102
 - infecciones por
 - Campylobacter*, 1061
 - meningococos, 1000
 - interacciones farmacológicas, 945
 - meningitis, 1011
 - peste, 261e-5, 261e-5c, 1074c
 - resistencia, 931c, 934
 - tifus de la maleza, 1159
 - tularemia, 261e-5c, 261e-7
 - vigilancia terapéutica, 2764c
- Clorazepato, 2711c
- Clorhexidina
- baño, 918
 - lavado bucal, 216
- Clorhidrato de ciclopentolato, ojo rojo o doloroso, 199
- Clornafazina, 575
- Cloro
- agente de terrorismo químico, 262e-1
 - consumo recomendado, 95e-2c
 - necesidades parenterales, 98e-5c
 - transporte renal, 332e-3f, 332e-7-332e-8
- 2-Clorodesoxiadenosina, 103e-10c, 103e-14
- Clordiazepóxido
- abstinencia alcohólica, 2727, 2728
 - farmacología, 2711c
 - sobredosis/intoxicación, 2764c
 - trastornos de ansiedad, 2711c
 - vigilancia terapéutica, 2764c
- Cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos), 366
- Cloropromazina
- cefalea por abuso de fármacos, 109
 - delirio, 64c, 65
 - disnea, 62
 - efectos adversos, 2721, 2722c
 - colestasis crónica, 284
 - cutáneos, 379
 - fotoalergia, 389c
 - hepatitis colestáticas, 284
 - esquizofrenia, 2721, 2722c
 - interacciones con fármacos, 42
 - migraña, 2592, 2592c
 - parenteral, 2592, 2592c
 - sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
- Cloroquina
- acción, 246e-8
 - efectos adversos
 - comunes, 1380c
 - cutáneos, 353, 381
 - decoloración del cabello, 380
 - insuficiencia de la médula ósea, 664c
 - miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199
 - neuropatía, 2686, 2687c
 - ocasionales, 246e-1c, 1383
 - oculares, 206, 1383
 - raros, 246e-1c, 246e-8, 1380c
 - enfermedad de Whipple, 1094
 - farmacología, 246e-8, 1380c
 - hipercalcemia, 314
 - interacciones farmacológicas, 246e-1c
 - paludismo, 1378c, 1379, 1380c
 - porfiria cutánea tardía, 390, 2531
 - profilaxia del paludismo, 796c, 1383, 1383c
 - resistencia, 1370f, 1379
 - SLE, 2132
 - sobredosis/intoxicación, 473e-13c
 - variaciones genéticas y respuesta, 39c
- Clorotiazida, 462e-18
- Clorproguanilo, 246e-4c
- Clorpropamida, 82, 727c, 2413
- Clortalidona, 1624c
- Cloruro de sodio, cotransportador, sensible a tiazidas, 296, 310
- Cloruro de vinilo, 283, 477c, 2218c
- Clostridium*, 990, 990f, 1096
- infecciones
- bacteriemia, 992, 1100
 - cardiacas, 1561
 - comparada con IBD, 1956
 - consideraciones globales, 990
 - entéricas, 991
 - epidemiología, 990
 - infecciones polimicrobianas que incluyen, 990-991, 991c
 - piel y tejido suave, 992. Véase también Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
 - sitio quirúrgico, 915
 - tratamiento, 991c
- Clostridium baratii*, 987
- Clostridium botulinum*, 261e-8, 987. Véase también Botulismo
- Clostridium butyricum*, 987
- Clostridium difficile*, 145e-9, 857-858
- enfermedades relacionadas
- alimentación entérica, 98e-9
 - antibióticos, 858
 - asociadas al cuidado de la salud, 266, 913, 917
 - cáncer, 488, 1798
 - consideraciones globales, 859
 - diagnóstico, 770-771, 856, 859, 859c
 - epidemiología, 855, 857-858
 - etiología, 857-858
 - fulminante, 861
 - manifestaciones clínicas, 266c, 859
 - patogenia, 858-859, 858f
 - PPI, 858, 1921
 - prevención y control, 861, 913, 946
 - pronóstico, 861
 - receptores de trasplante, 919, 920c, 924c
 - recurrente, 860
 - tratamiento, 86e-10, 859-860, 860c
- Clostridium perfringens*, infecciones
- bacteriemia, 992
 - características clínicas, 266c
 - enterocolitis necrosante, 991
 - fascitis necrosante, 783. Véase también Fascitis, necrosante
 - gangrena gaseosa. Véase Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
 - pacientes con cáncer, 490
 - transmitido por la comida, 856, 856c, 991
- Clostridium septicum*, infecciones
- bacteriemia, 992
 - gangrena gaseosa. Véase Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
 - intraabdominales, 1099
 - toxinas, 993
- Clostridium sordellii*, infecciones, 782, 831, 994-995
- Clostridium tertium*, infecciones, 992, 994
- Clostridium tetani*, 984-985. Véase también Tétanos
- Clotrimazol, 233, 873c, 875
- Cloxacilina, 937c
- Clozapina
- efectos adversos, 2617, 2721, 2722, 2722c
 - esquizofrenia, 2721, 2722c
 - psicosis
 - en enfermedad de Huntington, 2622
 - en PD, 2617
 - sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 2764c
 - vigilancia terapéutica, 2764c
- CLR (receptores de lectina tipo C), 372e-5c
- Cluster-tic, 2646
- Clutton, articulación, 836, 1137
- CMD (distrofias musculares congénitas), 462e-9, 462e-10c
- CML. Véase Leucemia mieloide crónica (CML)
- CMML (leucemia mielomonocítica crónica), 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
- CMR. Véase Resonancia magnética cardiaca (CMR)
- CMS. Véase Miasténicos congénitos, síndromes (CMS)
- CMT, enfermedad. Véase Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad
- CMV. Véase Citomegalovirus (CMV), infecciones
- CMX-001 (brincidofovir), 215e-7, 261e-6
- C-myc*, gen, 706
- mutaciones, 101e-2c, 2305c
- Cnididae (cnidocistos), envenenamiento, 2738-2739
- CNS. Véase Sistema nervioso central (SNC)
- Coactivadores, 428
- Coagulación
- estado de choque, 1746
 - factores. Véase también factores específicos
 - análisis de factor específico, 406
 - defectos, 367
 - hemostasia normal, 401, 401f
 - valoración en laboratorio, 733f
 - formación
 - coágulo de fibrina, 401, 401f
 - trombo plaquetario, 400-401, 725
 - pruebas, 405-406, 406c, 2754-2756c
 - septicemia/choque séptico, 1753
 - valoración, estudios de mezcla, 406
- Coagulación, trastornos, 732
- aterosclerosis, 291e-8-291e-9
 - características genéticas, 733c
 - cirrosis, 2067
 - coagulación intravascular diseminada. Véase Coagulación intravascular diseminada (DIC)
 - deficiencia de vitamina K. Véase Vitamina K, deficiencia
 - deficiencias familiares múltiples, 736
 - hemofilia. Véase Hemofilia
 - hipotermia, 478e-2
 - inhibidores de los factores adquiridos, 740
 - insolación, 479e-4
 - insuficiencia hepática, 739, 739c
 - nefropatía crónica, 1818
 - valoración de laboratorio, 733f, 733c, 2754-2756c
- Coagulación intravascular diseminada (DIC), 736
- características clínicas, 737
 - crónica, 738
 - diagnóstico, 737

- durante el embarazo, 49
etiología, 737, 737c
fisiopatología, 737, 737f
infección por filovirus, 1327
leptospirosis, 1142
manifestaciones cutáneas, 368, 782
septicemia/estado de choque séptico, 1754, 1757
tratamiento, 738
- Coat, enfermedad, 462e-11
- Cobalamina (vitamina B₁₂), **640**
absorción, 350e-1, 640, 645
deficiencia. *Véase* Cobalamina (vitamina B₁₂),
deficiencia
estructura, 96e-2f
folato, 641
funciones, 96e-2f, 640
hipogammaglobulinemia, 375e-2
malabsorción, 216, 350e-1, 350e-1c, 644-645
necesidades parenterales, 98e-5c
necesidades-consumo recomendado, 95e-2c,
640
niveles posgastrectomía, 1927
rango de referencias, 2766c
recursos de la dieta, 640, 644
sérica, 647
transporte en sangre, 640
trastornos del metabolismo, 646
- Cobalamina (vitamina B₁₂), deficiencia. *Véase*
también Anemia megaloblástica
biopsia de la mucosa del intestino delgado,
1940c
características clínicas, 96e-1c, 360, 463c,
642-643, 2607
anemia, 398
cardiovasculares, 290e-2, 643
demencia, 2607
disfunción olfatoria, 216
mielopatía, 2607, 2659
neuropatías, 2690
óptica, 203
periférica, 643
trastornos de la marcha, 163
datos hematológicos, 81e-3f, 643-644, 644f
después de gastrectomía, 645
diagnóstico, 647, 2690
durante el embarazo, 642
etiología, 644-646, 644c, 2607, 2689-2690
factores de riesgo, 96e-1c
infantes, 644, 646
infección por
D. latum, 1434
VIH, 1262
PPI, 568
síndromes de proliferación bacteriana, 1944.
Véase también Proliferación
bacteriana, síndrome
tratamiento, 648, 2607, 2690
- Cobalto, exposición, 263e-3c, 472e-3, 1691
- Cobras, 2734, 2738. *Véase también* Serpientes,
mordeduras
- Cobre, **96e-10**
complementación parental, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia
características clínicas, 96e-9c, 2690-2691
consideraciones genéticas, 96e-10
diagnóstico, 96e-10
etiología, 96e-10, 1927, 2691
tratamiento, 2691
en orina, 2519, 2520c
funciones, 96e-10
hepático, 2520c
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10. *Véase también*
Wilson, enfermedad
valores de referencia, 2766c
- Cobre-plata, ionización, suplemento del agua, 1020
- Cocaína, **469e-1**
acción y efectos, 444e-4, 465e-5c, 469e-1
efectos adversos, **469e-1**
disfunción eréctil, 327c
hemorragia intracraneal, 2568, 2584
hiperactividad del sistema autónomo, 2643
hipertensión, 1617c
miocardiopatía, 1562
miopatías, 462e-20, 462e-20c, 2218c
nasales y auriculares, 2184, 2204
palpitaciones, 254
vasculitis, 2218c
- sobredosis y abuso
características clínicas, 473e-3, 473e-8c,
473e-13c
prevalencia, 469e-1
tratamiento, 469e-2, 473e-8c, 473e-13c
valoración en laboratorio, 2764c
- Coccidioides*, 1329-1330, 1334, 1335f, 1336
- infecciones, **1334**
artritis, 836
características clínicas, 1335-1336, 1336c
complicaciones, 1336
diagnóstico, 765c, 1336
diseminada, 1335-1336
epidemiología, 1334-1335
infección por VIH, 1252c, 1255
manifestaciones cutáneas, 366, 829,
1335
- meningitis
crónica, 441e-7f, 908c
subaguda, 898-899
patogenia, 1335
prevención, 1337
tratamiento, 1336-1337, 1336c
- Cochrane Collaboration Complementary Medicine*
Reviews, 14e-4c
- Cochrane Database of Systematic Reviews*, 25
- Cociente respiratorio, 306e-3
- Cockayne, síndrome, 94e-4
- Cockcroft-Gault, ecuación, 291
- Cóclea, 217, 218f
- Codeína
diarrea, 272
disnea, 62c
dolor, 60, 91c
interacciones farmacológicas, 2711c
metabolismo, 34c, 35
variaciones genéticas y respuesta, 39c, 40
- Codificante de latencia (LAT), HSV, 1175
- Código de barras, medicamentos, 12e-2
- Codman, triángulo, 119e-3
- Codo
bursitis, 2247
epicondilitis, 2249
neuropatía. *Véase* Cubital, nervio
- Codones, 426
- Coenzima Q10, 2610, 2766c
- Coeur en sabot*, 1527
- Cogan, síndrome, 1638, 2192, 2204
- Cognitiva, disfunción
cuidado del paciente, 184
delirio, 166
MS, 2663
relacionada a la hipertensión, 1615
tratamiento, 444e-11f
uso de alcohol, 2724
valoración, 37e-1v
- Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
depresión, 2717
dolor de espalda, 120
fatiga, 153
fibromialgia, 2240
glosodinia, 239
insomnio, 191
obesidad, 2396
PTSD, 471e-5
síndrome
de fatiga crónica, 464e-2-464e-3
metabólico, 2453
- Cohen, síndrome, 415e-5c
- Coiloniquia, 627
- Coito anal, infección por VIH, riesgo, 1221
- Cojinetes hemorroidales, 1976
- COL1A1/2*, mutaciones del gen
condrodiasplasias, 2511
osteogénesis imperfecta, 435, 2454, 2508c,
2509
síndrome de Ehlers-Danlos, 2510c, 2511
- COL4A4/5*, mutaciones del gen, 2514
- COL17A1*, mutaciones del gen, 434
- Cola de caballo, síndrome
características clínicas, 115, 1791
debilidad, 156
diagnóstico, 115
tratamiento, 115
- Colágena, enfermedades vasculares, 47e-4, 1467c,
1911
- Colágeno
autoanticuerpos, 372e-24c
fibrillas, 2506-2507, 2506f
tejidos conjuntivos, 2505
tipo IV-cadena α 3, 372e-24c
- Colagenoma, 2336c, 2340
- Colágenos solubles de defensa (colectinas),
145e-5
- Colangiocarcinoma, **552**
características clínicas, 552
causas, 552
colangitis esclerosante, 2086
colestasis intrahepática, 285
diagnóstico, 552-553
sitios de origen, 552
tratamiento, 553, 1885f
- Colangiografía
por resonancia magnética, 283
transhepática percutánea, 2085c
- Colangiopancreatografía por resonancia magnética
(MRCP)
cáncer pancreático, 555
colangitis esclerosante primaria, 139e-3, 2061-
2062
conducto biliar, 1892, 1895f, 2085c
diagnostic pancreatitis, 2087c, 2089
hepatopatía, 1993
pancreatitis crónica, 2099, 2100f
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
(ERCP)
cálculos en el conducto biliar, 1884f, 1892
cáncer pancreático, 555, 555f, 1894f
colangiocarcinoma, 552-553, 1885f
colangitis esclerosante primaria, 1958, 2061
colestasis, 283-284
después de pancreatitis, 2091
enfermedad pancreática, 2089
fuga del conducto biliar, 1885f
indicaciones, 1878, 1879c, 1881
nefropatía, 1993
obstrucción biliar aguda, 1892
pancreatitis, 2095f
biliar, 1893
procedimiento, 1881
riesgos, 1884
valoración de vías biliares, 2085c
- Colangitis
ascendente, 1892-1893
coledocolitiasis, 1884f, 2083
dolor abdominal, 106c
esclerosante primaria. *Véase* Colangitis
esclerosante primaria (PSC)
receptores de trasplantes, 924c, 927
relacionada con inmunoglobulina G4, 2085
- Colangitis esclerosante primaria (PSC), **2061**
colangiocarcinoma, 552
conducto pequeño, 1958, 2086
diagnóstico
biopsia hepática, 366e-5f
colangiografía, 284, 1958, 2061-2062, 2079f,
2085-2086
pruebas de laboratorio, 1993c, 2061
enfermedades relacionadas, 2084-2085
evolución natural, 2086
IBD, 1958
inducida por fármacos, 2023
infección por VIH, 2086
manifestaciones clínicas, 284, 1958, 2061, 2085-
2086
relacionada con IgG4, 391e-1, 391e-2. *Véase*
también IgG4, enfermedad
relacionada con (IgG4-RD)
tratamiento, 2062, 2068, 2086
- Colapso
alveolar, 1738
cardiovascular, 1764, 1765c. *Véase también* Paro
cardiaco

- Colecistectomía
 colecistosis hiperplásicas, 2083
 complicaciones, 2080, 2082-2083
 con esplenectomía, esferocitosis hereditaria, 652
 indicaciones, 2080
- Colecistitis, **2080**
 acalculosa, 2081
 aguda, 2080-2081
 cáncer vesicular, 553
 características clínicas, 2080
 dolor abdominal, 106, 106c, 2080
 dolor torácico, 98
 náusea y vómito, 258, 2080
 complicaciones, 2081-2082
 crónica, 2081
 diagnóstico, 107, 2081
 enfisematosa, 2081
 inducida por ayuno, 415e-6
 tratamiento, 2080, 2082
- Colecistocinina (CCK), 415e-2, 1913f, 2090
 factor liberador, 2091
- Colecistografía oral (OCG), 2078
- Colecistopatía acalculosa, 2081
- Colecistosis hiperplásica, 2083
- Colectinas, 145e-5, 372e-2
- Colectomía, 274, 479, 539, 861
- Colédoco, quistes, 552, 2083
- Coledocolitiasis, **2083**
 colangiocarcinoma, 552
 complicaciones, 2083-2084
 diagnóstico, 2084, 2085c
 fisiopatología, 2083
 manifestaciones clínicas, 2083
 tratamiento, 2084
- Colelitiasis. *Véase* Cálculo(s) biliar(es)
- Cólera, **1061**
 características clínicas, 266c, 856c, **1063**, 1063f
 consideraciones globales, 1061-1062, 1062f
 diagnóstico, 1063
 diferencial, 266c, 856c
 epidemiología
 cambio climático, 151e-8, 151e-8f
 factores ambientales, 1061
 genómica, 777, 777f
 pancreático, 269. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
 patogenia, 856c, 1062-1063. *Véase también* *Vibrio cholerae*
 prevención, 1064-1065. *Véase también* Cólera, vacuna
 tratamiento, 1063-1064, 1064c
 vacuna
 microorganismos vivos atenuados, 1065
 viajeros, 795, 795c
- Colesevelam, 2415, 2448c, 2449
- Colestásicas, enfermedades, 1990, 1990c. *Véase también* Hepática, insuficiencia
- Colestasis
 benigna del posoperatorio, 284
 embarazo, 49, 284, 2029, 2078
 extrahepática, 283, 284c, 285
 ictericia, 283-285
 imágenes, 283-284
 inducida por fármacos, 284, 2023, 2025, 2025c, 2026c, 2030
 intrahepática, 284, 284c
 del embarazo, 49
 familiar progresiva, 284, 2003c, 2004
 recurrente benigna (BRIC), 284, 2003c, 2004, 2075, 2076
 nutrición parenteral, 2030
 pruebas de función hepática, 1997, 1998c
 trastornos de lipoproteínas, 2443
- Colesteatoma, 218, 230
- Colesterol, 2437-2438
 cadena lateral, enzima que desdobra (CYPIIa), 372e-24c
 cálculos
 biliares, 2076-2077, 2077f, 2078c. *Véase también* Cálculo(s) biliar(es)
 síndrome del intestino corto, 1943
 inhibidores de la absorción, 2448-2449, 2448c
 transporte inverso, 291e-2
- Colesterosis, 2083
- Colestipol, 2448c, 2449
- Colestiramina
 absorción de vitamina A, 96e-6
 efectos adversos, 269, 2448c
 interacciones farmacológicas, 42c
 prurito, 2086
 síndrome
 de colon irritable, 1970c
 metabólico, 2453
 trastornos de lipoproteínas, 2448c, 2449
- “Colibrí, signo”, 2610
- Cólico biliar
 diagnóstico diferencial, 262
 dolor abdominal, 103, 106, 262
 enfermedad de la vesícula biliar, 2079-2080
 náusea y vómito, 258
 tratamiento, 263
- Cólico renal, 1866, 1868, 1872. *Véase también* Nefrolitiasis
- Colina, 95e-2c, **96e-5**
- Colinesterasa, inhibidores
 AD, 2601
 demencia, 176
 con cuerpos de Lewy, 2606
 efectos adversos, 2601
- Colistina. *Véase* Polimixina E (colistina)
- Colitis
 amebiana, 1365
 causas, 1882f
 células madre de cordón umbilical, 772
 CMV, infección por VIH, 1257
 colagenosa, 1957
 colonoscopia, 1881, 1882f, 1899f
 comparada con IBD, 1956-1957
 del cordón, 772
 diarrea, 270
 enfermedad de Crohn, 1953
 enfermedades inmunodeficientes primarias, 2113
 hemorrágica, 277
 isquémica, 267, 1882f, 1957, 1980
 linfocítica, 1957
 microscópica, 270
 pseudomembranosa, 855, 858, 858f, 1882f. *Véase también* *Clostridium difficile*, enfermedades relacionadas
 transmisión sexual, 881
- Colitis ulcerativa. *Véase también* Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD)
 cáncer colorrectal, 1964, 1964f
 complicaciones, 1953
 consideraciones genéticas, 1949, 1950c
 diagnóstico, 1952-1953, 1952c, 1953f
 diferencial, 1061, 1956-1957, 1956c
 diferencias raciales y étnicas, 1947-1948
 efectos del tabaquismo, 1947
 embarazo, 49, 1964
 epidemiología, 1947, 1947c
 espondiloartritis y, 2178-2179
 etiología, 1947
 manifestaciones clínicas, 1952, 1952c
 marcadores
 serológicos, 1954-1955
 tumorales, 473c
 patogenia, 372e-23, 1948
 patología, 1951, 1951f
 regulación inmunitaria, 1949-1950
 tratamiento, 1962-1963, 1963f, 1963c
- Collarines cervicales, 123
- Colles, fractura, 2488f
- Collier, signo, 210
- Coloboma renal, síndrome, 1855
- Colon
 divertículos. *Véase* Diverticular, enfermedad
 fisiología, 264-265, 264c
 funciones, 1875, 1933-1934
 hemorragia, 277
 longitud, 1933
 obstrucción. *Véase* Obstrucción intestinal
 perfusión sanguínea, 1979, 1979f
 pólipos, 482, 1897, 1897f. *Véase también* Cáncer colorrectal
 reservorio y recuperación, 265
 tránsito, medición, 273
- Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
 cáncer endometrial, 596
 cáncer ovárico, 592
 consideraciones genéticas, 101e-6c, 539
 APC, gen supresor tumoral, 101e-5
 DNA, reparación de errores de emparejamiento, 434
 detección, 434, 539
 intervenciones tempranas, 450c, 451
 manifestaciones clínicas, 538c
 pólipos, distribución y características, 538c
 prueba genética, 450c
 riesgo de cáncer pancreático, 554
 silenciamiento epigenético, 102e-7
 tipo 2, 592
- Colonias, factores estimulantes, 413
- Colonización, 145e-1
 factores, 145e-2
- Colonografía por tomografía computarizada (CT), 481c, 482
- Colonoscopia, **1881**
 acceso abierto, 1900
 colitis, 1881, 1882f
 ulcerosa, 1952, 1953f
 después de retirar los pólipos, 538
 detección de cáncer colorrectal
 antecedentes familiares o personales, 1898c
 apariencia del adenocarcinoma, 1883f
 apariencia poliposa, 1877, 1882f, 1883f, 1897f, 1899f
 comparada con sigmoidoscopia flexible, 540-541
 costos, 30
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1898c
 estrategias, 1897-1898
 pacientes con riesgo promedio, 29c, 481c, 482, 1898c
 sensibilidad, 1881
 diarrea, 267, 272
 estreñimiento, 273
 hemorragia gastrointestinal, 278-279
 indicaciones, 1878, 1879c
 isquemia intestinal, 1980
 náusea y vómito, 260
 preparación del paciente, 1900
 virtual, 540, 1898-1899, 1899f
- Color rojo de cabello (RHC), fenotipo, 494
- Colquicina
 contraindicaciones, 1573
 efectos adversos, 2214
 absorción de cobalamina, 644c
 alopecia, 354
 diarrea, 269, 1573, 2234
 miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
 neuropatía, 2687c, 2688
 enfermedad por depósito de apatita de calcio, 2236
 pirofosfato de calcio, 2236
- fiebre
 de origen desconocido, 141
 mediterránea familiar, 2214
 gota, 2234
 interacciones farmacológicas, 2235
 pericarditis idiopática aguda, 1573
 síndrome de Behçet, 2194
- Coltivirus, 1305, 1306c
 infecciones, 1306c, 1319
- Columna cervical
 enfermedad de los discos, 122
 implicación atlantoaxoidea en artritis reumatoide, 2137
 lesiones, 2651
 traumatismo, 121-122, 441e-31f
 “Columna de bambú”, 2169
- Columna lumbar, estenosis, 115-116, 116f
- Columna vertebral
 anatomía, 111, 112f
 cervical. *Véase* Columna cervical
 estructuras sensibles al dolor, 111
 fusión, 120
 lumbar
 anomalías congénitas, 118
 cirugía de fusión, 120

- dolor referido a, 118
 enfermedad de disco, 113f, 114-115, 115f
 remplazo de disco, 120
 sacra, 118
 Colza, aceite, 2218c
 Coma, **1771**
 anatomía, 329e-1v, 1771-1772
 definición, 1771
 diagnóstico, 329e-1v, 442e-2, 1772f, 1775
 diferencial, 1775-1776, 1776c
 estudio del paciente
 anamnesis, 1773
 nivel de vigilia, 1774
 reflejos del tronco encefálico, 1774-1775, 1774f
 valoración
 física, 329e-1v, 1773
 neurológica, 41e-1v, 1773-1774
 fisiopatología, 1772-1773, 1772f
 metabopatías, 1772-1773
 mixedematoso, 2293
 muerte cerebral determinada, 1776
 pronóstico, 1777
 tratamiento, 1776-1777
 Coma α , 1775
 Comedones, 351
 Comensales, 86e-1
 Comilonas, **2720**
 COMMIT (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation*), 476
 Commonwealth Serum Laboratories, 2742
 Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT), 476
 COMP, gen mutaciones, 2512
 Compañías farmacéuticas, regalos, 17e-3-17e-4
 Compartimiento muscular, síndrome, 2738
 Complejo
 desmosómico, 1556f, 1564
 motor migratorio, 264-265
 Complejo IV (COX), 94e-3
 Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Véase Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
 Complejos inmunitarios, formación, 372e-28, 372e-29c
 Complementos nutricionales, 14e-3-14e-4, 14e-4c, 95e-3
 Componente M
 cadenas pesadas, 718
 enfermedades de las células plasmáticas, 712
 inmunoglobulina, 710-712
 macroglobulinemia de Waldenström, 718
 mieloma múltiple, 715
 Comportamiento emergente, sistemas biológicos, 87e-2
 Composición corporal, 71, 73c, 74f
 Comprensión, valoración, 177
 Compresión medular epidural, 2653, 2653f
 Compuestos antimoniales. Véase Antimonato de meglumina; Antimonales pentavalentes
 COMT (catecol-Orto-metiltransferasa), inhibidores, 2615, 2616c
 Comunicación
 factores de raza/étnicos, 16e-3-16e-4, 16e-4f
 malas nuevas, 57-58, 57c
 Comunicación genómica nuclear-mitocondrial, perturbación 85e-7, 85e-7f
 Comunicación interauricular (ASD), **1520**
 bloqueo de conducción AV, 1472
 características clínicas, 297e-9, 1520-1521
 comparado con estenosis mitral, 1540
 complicaciones, 1521
 diagnóstico
 cateterismo cardíaco, 1463
 ECG, 269e-11f, 1521
 ecocardiografía, 270e-25, 270e-25f, 297e-7f, 297e-8f, 1521, 1522f
 exploración física, 1521
 ruidos cardíacos/soplos, 51e-1, 51e-3-51e-4, 51e-6, 1447f, 1448, 1521
 diagnóstico diferencial, 1521
 ostium
 primum, 51e-4, 297e-7f, 1472, 1520
 secundum, 51e-4, 297e-7f, 1520
 seno venoso, 51e-4, 1520
 sitios, 297e-7f, 1521f
 tratamiento, 296e-4, 297e-7-297e-9, 297e-7f, 297e-8f, 297e-9v, 1521
 Concentración
 bactericida mínima (MBC), 150e-9
 de hemoglobina corpuscular media (MCH/MCV), 393, 394c, 2755c
 fungicida mínima (MFC), 150e-9
 inhibidora mínima (MIC), 150e-9, 935
 Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
 cáncer anal, 544
 características clínicas, 76e-11f, 1198, 1199f
 infección por VIH, 1263
 tratamiento, 215e-4c, 351, 1200-1201, 1201f
 Condititis, 166e-2, 2203, 2203f
 Condititis auricular, 2203, 2204f
 Condrocálcinosis, 306, 2235
 Condrocito(s), 2227, 2227f, 2233
 Condrosdisplasia(s), **2511**
 clasificación, 2511
 consideraciones genéticas, 2511-2512
 diagnóstico, 2512
 fetal punteada, 47
 incidencia, 2511
 tratamiento, 2512
 Condroitín, 2232
 Condromatosis sinovial, 2246-2247
 Condrosarcoma, 101e-6c, **119e-3**
 Conducción
 aérea, umbrales, 222
 cardíaca, sistema
 automatizada, 273e-2-273e-3
 componentes, 1451, 1451f
 desarrollo embrionario, 265e-11
 en decremento, 1471
 ósea, umbral, 222
 sinoauricular (SA), tiempo de (SACT), 1469
 Conducción nerviosa, estudios
 dolor de espalda, 114
 neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
 principios, 442e-4-442e-5, 442e-5f
 Conducto arterioso persistente (PDA)
 localización, 1521f, 1524f
 manifestaciones clínicas, 1523, 1524f
 patología, 1523
 ruidos/soplos cardíacos, 1449
 tratamiento, 1523
 Conducto biliar, enfermedad, **2083**
 anomalías congénitas, 2083
 cálculos, 346e-1v, 1881, 1884f
 colangitis esclerosante primaria. Véase Colangitis esclerosante primaria (PSC)
 coledocolitiasis. Véase Coledocolitiasis
 compresión extrínseca, 2084
 contracción, 2084
 hemobilia, 2084
 infección por VIH, 1258
 parasitosis hepatobiliar, 2084
 traumatismo relacionado, 2084
 Conducto biliar, síndrome de desaparición, 284, 2027-2028
 Conducto colector
 funciones, 332e-5f, 332e-6f, 332e-8-332e-9
 trastornos relacionados, 332e-7c
 tumores, 578, 578c. Véase también Carcinoma de células renales (RCC)
 Conducto mülleriano persistente, síndrome, 2355
 Conductopatía(s)
 miocardiopatía, 1554, 1555c
 musculares, 462e-16-462e-18, 462e-17f, 462e-17c
 neurológicas, 444e-2, 444e-2c
 Conductos de cloruro
 activadores. Véase Lubiprostone
 trastorno, músculo, 462e-18
 Conexina(s), 220, 444e-4
 Confianza entre paciente y proveedor de atención de la salud, 16e-4-16e-5, 16e-6-16e-7
 Confidencialidad
 conservación, 17e-1
 relación médico-paciente, 17e-1
 Conflictos de interés, 17e-3-17e-4
 Confusión, 166, 1771. Véase también Delirio
 método de valoración, 167, 167c
 Congelamiento, **478e-3**, 478e-4
 fisiopatología, 478e-4
 manifestaciones clínicas, 76e-5f, 478e-4, 478e-4f, 1648f, 1650
 tratamiento, 478e-4-478e-5, 478e-4c, 1650
 Congéneres, 2723
 Congestión nasal. Véanse Rinitis, alérgica; Resfriado común
 Conglomerados
 bacterianos, 145e-5
 de diferenciación (CD), clasificación, 372e-1, 372e-3c-372e-4c
 Conivaptan, 302, 610, 2281
 Conjuntivitis, 199
 alérgica, 199
 atópica, 199
C. trachomatis, 1169, 1170c, 1171, 1172
 gonocócica, 1006, 1009c
 hemorrágica aguda, 1293, 1293f
Onchocerca, 1421
 tularemia, 1068
 Conmoción, **457e-1**
 características clínicas, 471e-3
 definición, 457e-1
 mecánica, 457e-1
 relacionada con actividades deportivas, 457e-4
 veteranos de guerra, 471e-2-471e-3, 471e-3c
 Conn, síndrome. Véase Adenoma, suprarrenal
 productor de aldosterona
 Cono medular, síndrome, 2651
 Cono(s), 195, 197
 Conocimiento, valoración, 2537
 CoNS (estafilococos coagulasa negativos), 954, 960. Véase también Estafilocócicas, infecciones
 Consentimiento informado, 4, 17e-1, 443, 449
 Consumo
 adecuado, 95e-1, 95e-3
 de alimentos, trastornos de evitación/restricción, 2719
 Consumo de opioides, trastorno, **468e-1**
 complicaciones, 468e-2
 diagnóstico, 468e-1
 epidemiología, 468e-1
 manifestaciones clínicas, 468e-2
 paciente en etapa terminal, 61
 patología, 465e-3, 465e-3f
 prevención, 468e-4
 tratamiento, 468e-3-468e-4, 468e-3c
 Consumos dietéticos de referencia, 95e-1
 Consunción. Véase Tuberculosis (TB)
 crónica, enfermedad (CWD), 453e-1c, 453e-2
 Contracción
 muscular, modelo de filamentos de deslizamiento, 265e-5-265e-6
 ventricular posprematuro, 51e-8
 Contracción cardíaca, **265e-5**
 acoplamiento de la excitación y la contracción, 265e-7f
 activación cardíaca, 265e-6-265e-7, 265e-8f
 modelo de filamentos de deslizamiento, 265e-5-265e-6
 proceso contráctil, 265e-5-265e-6, 265e-5f, 265e-6f, 265e-7f
 puentes cruzados, ciclo, 265e-5f, 265e-6
 ultraestructura cardíaca, 265e-5
 Contracciones auriculares prematuras, palpitaciones, 254
 Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
 características, 1491-1492
 cardiopatía congénita, 1494
 definición, 1489
 diagnóstico, 1492
 disfunción ventricular, 1494
 etiología, 1492
 función ventricular deprimida e insuficiencia cardíaca, 1493-1494
 idiopática, 1492-1493
 insuficiencia cardíaca, 1493-1494
 miocardiopatía hipertrófica, 1494
 multifocal, 1489, 1490f

- Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
(Cont.)
palpitaciones, 254
ritmo idioventricular, 1489, 1490f, 1494
síndromes coronarios agudos, 1493
unifocal, 1489, 1490f
- Contracorriente, intercambiador térmico directo,
478e-3
- Contractura(s)
causas, 2220
definición, 2219c
distrofia muscular, 462e-6, 462e-9
miopatías, 462e-3
musculares, 462e-3
- Contrapulsación externa intensificada, 1592
- Control de la enfermedad, 785
- Contusión
cerebral, 457e-1, 457e-1f
miocárdica, 289e-3
- Conversión
maligna, 387
trastorno, 2608, 2719
- Convulsiones, 2542. *Véase también* Epilepsia
absceso cerebral, 901
abstinencia de alcohol, 2728
acidosis láctica, 318
antecedentes y estudio, 2548-2550
atónicas, 2543-2544
ausencia, 2543
clasificación, 2542-2543, 2542c
coma, 1773
continua. *Véase* Estado epiléptico
contra síncope, 147, 2550-2551, 2551c
definición, 2542
delirio y, 169, 2607
dependientes de piridoxina, 434e-3c
después de lesión céfalica, 457e-2-457e-3
diagnóstico diferencial, 2550-2551, 2551c
eclámpticas, 46
EEG, 442e-1-442e-2, 442e-2f, 2550
embarazo, 46, 49
estudio del paciente, 2548, 2549f
estudios de laboratorio, 2550
etiología, 2544-2547, 2546c, 2547c
evolución de convulsiones focales, 2543
febriles, 126, 2545-2546
focales, 2542-2543, 2586
generalizadas, 2543
golpe de calor, 479e-3
imágenes, 2550
inducida por quimioterapia, 607c
infección por VIH, 1265, 1265c
lesión céfalica, 2547
lóbulo temporal, 183
magnetoencefalografía, 442e-3, 2550
mecanismos, 2547-2548
meningitis, 887
mioclonicas, 2544
neurocisticercosis, 1430-1431, 1432
no clasificables, 2544
paciente con cáncer, 1793
paludismo, 1373
psicógenas, 2551
sensitivas focales, 162
síndrome de hiperperfusión, 463e-1
sobredosis/intoxicación, 473e-3, 473e-5
tonicoclónicas, 2543, 2550-2551, 2551c
tratamiento, 2551. *Véase también* Epilepsia,
tratamiento
tumor cerebral, 598
- Cocurrencia, análisis, 86e-5
- Coombs indirecta (antiglobulina indirecta),
prueba, 138e-4f
- Coordenadas principales, análisis, 86e-1c, 86e-3f,
86e-5
- Coordinación, valoración, 2539
- Coprolalia, 2623
- Coproporfiria hereditaria (HCP)
consideraciones genéticas, 2681
diagnóstico, 2522c, 2531
fármacos inseguros, 2526, 2527-2529c
fisiopatología, 2522f, 2681
manifestaciones clínicas, 2522c, 2531, 2681
tratamiento, 2531, 2681
- Coral de fuego, envenenamiento, 2741
- Corales, lesión, 2741
- Corazón
artificial total (TAH), 1518
desarrollo fetal, 1520
electrofisiología, 273e-1
embriogénesis, 265e-11-265e-12, 265e-11f,
1520
exploración física, 1447-1448. *Véanse también*
Soplos cardíacos; Ruidos cardíacos
función diastólica, 265e-10, 265e-10f
ingeniería de tejidos, estrategias, 92e-2, 92e-3v
metabolismo, 265e-10-265e-11
potencial regenerativo, 265e-12
trasplante. *Véase* Trasplante cardíaco
valoración funcional, 265e-9-265e-10, 265e-
10f
- "Corazón de vacaciones", 2725
- Cordoma, 119e-3, 2264
- Cordón
sexual, tumores ováricos, 594
umbilical, sangre, trasplante, 139e-2, 919
- Cordón posterior-lemnisco interno, vía, 158,
159f
- Corea-acantocitosis, 2622
- Corea(s), 2621
características clínicas, 2619c
enfermedad de Huntington. *Véase* Huntington,
enfermedad
gravídica, 49
hereditaria benigna de tipo infantil, 2622
paraneoplásica, 614c
Sydenham, 49, 377e-1, 2151, 2622
trastornos relacionados, 2622-2623
tratamiento, 2153
- Cori, síndrome (GSD tipo IIIa), 433e-2c, 433e-4
- Coriocarcinoma. *Véase también* Gestacional
trofoblástica, enfermedad
incidencia, 124e-5
ovárica, 594-595
parasillar, 2264
síndromes paraneoplásicos, 609c
testicular, 588
- Coriomeningitis linfocítica (LCM), 837, 891, 893,
908c, 1306c, 1317-1318
- Coriorretinopatía serosa central, 205-206
- Coroide, 40e-1
atrofia girata, 434e-3c
lesión de masa, 40e-5-40e-6, 40e-5f
melanoma, 206, 206f
- Corona, dientes, 236
- Coronario agudo, síndrome
angina inestable, 96, 1593. *Véase también*
Síndrome coronario agudo sin
elevación del segmento ST (NSTEMI-
ACS)
diagnóstico, 1599, 1599f
edema pulmonar, 1764
infarto del miocardio
con elevación del segmento ST. *Véase*
Infarto miocárdico con elevación del
segmento ST (STEMI)
sin elevación del segmento ST. *Véase*
Síndrome coronario agudo sin
elevación del segmento ST (NSTEMI-
ACS)
PCI, 296e-4. *Véase también* Percutáneas
coronarias, intervenciones (PCI)
terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-4c
valoración y tratamiento, 1595, 1595f
- Coronavirus
características, 1203-1204
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1204
expresión y replicación génica, 214e-4
infecciones, 1203
características clínicas, 225, 231, 234, 1202c,
1204
diagnóstico, 1204-1205
diarrea, 266
epidemiología, 1204
MERS. *Véase* Síndrome, respiratorio del
Medio Oriente (MERS)
patogenia, 1204
prevención, 1205
- receptor de trasplante, 923
- SARS. *Véase* Respiratorio, síndrome agudo
grave (SARS)
tratamiento, 1205
- Coronina A, deficiencia, 375e-1
- Corpúsculos carotídeos, 47e-1
- Correpretores, 428
- Corrigan (martillo de agua), pulso, 51e-6, 1445,
1535
- Corteza
asociación, 176, 176f
auditiva, 176f
gustativa
primaria (PTC), 214
secundaria, 214
motora, 176f
olfatoria primaria, 211, 212f
orbitofrontal, 211
parietal posterior, 180, 180f
somatosensitiva, 88, 89f, 176f
visual, 176f
- Corti, órgano, 217, 218f
- Corticospinal, vía, 155f
- Corticosteroides. *Véase* Glucocorticoides
- Corticotropina, hormona liberadora, producción
ectópica, 609c, 611
- Cortisol
estado de choque, 1745
hipoglucemia, 2431c
inactivación, 2313, 2313f
ritmo circadiano, 2310, 2310f
síntesis, 2309f
valoración en laboratorio, 2310
- Cortocircuito
intracardiaco, 1463
pulmonar, 248, 249, 306e-4, 306e-4f
- Corynebacterium*, 980-981
- Corynebacterium diphtheriae*, 150e-2c, 231, 977.
Véase también Difteria
- Corynebacterium minutissimum*, 343, 981
- Corynebacterium ulcerans*, 231, 980
- Cosintropina, prueba, 2310, 2325
- COSMIC (Catálogo de Mutaciones Somáticas en
Cáncer), 101e-8
- Costocondritis, 96c, 98, 100, 2246
- Costra (lesiones cutáneas), 340c, 827f, 828c, 829
- Costra láctea, 347, 1357
- Cotransportadores, 332e-6
bidireccional (intercambiadores), 332e-6
de sodio-glucosa 2 (SLGT2), inhibidores, 2414c,
2415, 2416f
- Coumarina, plantas que contiene, 404c
- Courvoisier, signo, 555
- Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
características clínicas, 101e-6c, 364c, 365,
451e-2c
consideraciones genéticas, 101e-6c, 365, 446,
451e-2c, 599c, 2337c, 2344
tumores relacionados, 365, 599c
- COX. *Véase* Ciclooxigenasa (COX), inhibidores
- COX (complejo IV), 94e-3
- Coxiella burnetii*, 1154, 1161. *Véase también*
Fiebre Q
- Coxsackievirus, infecciones. *Véase también*
Enterovirus, infecciones
comparada con herpes zóster, 1185
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1293,
1293f
diagnóstico, 1293
enfermedad de mano-pie-boca. *Véase* Mano-
pie-boca, enfermedad
faringitis, 231
herpangina, 231, 238c, 1293
laringitis, 234
manifestaciones cutáneas, 362, 362c,
1292
erupción petequeal, 133c
erupciones
maculopapulares, 128c
periféricas. *Véase* Mano-pie-boca,
enfermedad
manifestaciones orales, 238c
meningitis, 890
miocarditis y pericarditis, 1292

- pleurodinia (enfermedad de Bornholm), 1291
síndromes clínicos relacionados, 1291c
tratamiento, 1293-1294
- CPAP. Véase Vías respiratorias, presión positiva continua (CPAP)
- CPC (complejo de polisacáridos capsulares), 849
- CPHD (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias), 2325c
- CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), 811, 811c
- CPPD (depósito de pirofosfato de calcio), enfermedad, 372e-8c, 2235-2236, 2235c, 2236f
- CPT (carnitina palmitoiltransferasa), 462e-15
- Crack, 469e-1. Véase también Cocaína
- Cráneo, fracturas, 457e-2
- Craneofaringiomas, 197, 415e-4, 603, 2262, 2264
- Creatina, deficiencia, 435e-1c
- Creatina cinasa (CK)
banda miocárdica (CK-MB)
infarto del miocardio, 1594, 1600-1601, 1601f
traumatismo cardíaco, 289e-3
valores de referencia, 2759c
- sérica
defectos glucolíticos, 462e-14
distrofias musculares progresivas, 462e-5c, 462e-6, 462e-8, 462e-9
enfermedades musculares, 462e-4
miopatía inflamatoria, 2199, 2199c
miopatías distales, 462e-12, 462e-13c
síndrome de la distrofia muscular de cinturas, 462e-6c, 462e-7c
trastornos de almacenamiento de glucógeno, 462e-14
valores de referencia, 2759c
- Creatinina
depuración, 37, 38, 46, 290-291
orina, 291c
causas de valores anormales, 464c
valoración nutricional, 464c
- sérica, 291c
causas de valores anormales, 464c
estimación de la tasa de filtración glomerular, 480e-3, 480e-3f, 1813c
hipovolemia, 298
lesión renal aguda, 1805
sustituto de la tasa de filtración glomerular, 291
valoración nutricional, 464c
- CREB (unión al elemento de respuesta a AMP cíclico)
acción, 444e-4
adicción a los opiáceos, 465e-3, 465e-3f, 468e-1, 468e-2f
enfermedades relacionadas, 431c
- Crecimiento
compensador, 291e-4
enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ia, 436e-5f
hormonas, 400e-5. Véase también Crecimiento, hormona (GH)
humanas. Véase Crecimiento, hormona (GH)
intrauterino, retraso, 333e-1-333e-2, 2355
somático, maduración esquelética y, 2257
trastornos, 2257-2258. Véase también Talla corta
- Crecimiento, factor liberador de hormona, tumores con (GRFomas), 559c, 571
- Crecimiento, hormona (GH), **401e-3**
acción, 401e-3
deficiencia idiopática (IGHD), 2258
efectores y vías de señalización, 400e-1c
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob después de, 453e-3
expresión y regulación, 401e-1c
gen, mutaciones, 434
hormona liberadora de (GHRH), 401e-3, 609c, 2258, 2265
agonistas, 327
insensibilidad, 2258
obesidad, 415e-4
- producción ectópica, 609c
pubertad, 2379
receptores antagonistas, para acromegalia, 2271
- recombinante
deficiencia de hormona de crecimiento, adultos, 2260, 2260f
deficiencia de hormona de crecimiento, niños, 2259
efectos secundarios, 2260
secreción, 401e-3
síntesis, 401e-3
tratamiento/prevencción de osteoporosis, 2503
valoración de laboratorio, 2258c
- Crepitación, 2219c, 2220
- Crepitaciones, 1662
- CREST, síndrome, 357, 376, 2154, 2223. Véase también Esclerosis sistémica (esclerodermia)
- Cretinismo, 236, 2285
- Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
base molecular, 172c
características clínicas, 173, 173c, 453e-1, 453e-4, 2606
consideraciones genéticas, 172c, 453e-3
control de la infección, 453e-5-453e-6
después de
injertos de material, 453e-3
tratamiento con gonadotropina hipofisaria, 453e-4
diagnóstico, 442e-1f, 442e-2, 453e-4
diferencial, 453e-4-453e-5, 2606
enfermedades priónicas, 453e-2
familiar, 453e-1c, 453e-4
neuropatología, 172c, 453e-4
prevención, 453e-6
pruebas de laboratorio, 453e-5, 453e-5f
tratamiento, 453e-6
variante, 453e-1c, 453e-2, 453e-4
yatrógena, 453e-1c, 453e-2, 453e-3
- Cri-du-chat, síndrome, 83e-6
- Crigler-Najjar, síndrome, **2001**
características clínicas, 282, 1995, 2001-2002, 2001c
consideraciones genéticas, 2001-2002
diagnóstico, 2001-2002, 2001c
subtipos, 282, 2001c
tratamiento, 2068
- Crioablación, taquicardia ventricular, 1500
- Crioaglutinemia, 659
- Criocirugía, 103e-5, 501
- Criofibrinogenemia, 369
- Crioglobulina(s), 2190
- Crioglobulinemia
arteriograma de una mano, 386e-5f
infección crónica por HCV, 2041, 2048, 2180, 2191
manifestaciones clínicas, 1835c, 2191
mixta esencial, 2189, 2190
monoclonal, 368
patogenia, 2191
trastornos de la pared vascular, 732
tratamiento, 2191
vasculitis, 2190-2191
- Criohemoglobinuria paroxística, 657c, 659
- Criohidrocitosis, 653
- Criomapeo, 273e-7
- Criopirina, síndromes periódicos relacionados (CAPS), 141, 2213c, 2215
- Crioprecipitados, 138e-2, 138e-2c, 138e-3
DIC, 738
enfermedad hepática en trastornos de coagulación, 739
hemofilia, 734
trastornos de coagulación en nefropatías crónicas, 1818
- Crioterapia, 351, 1201, 1201c
- Criptococomas, 1340
- Criptorquidia, 588, 2355, 2365
- Crisiasis, 361
- Crisis
adrenérgica, 1626c, 1627
aplásica transitoria, 1196, 1196c
- aplásicas, 639
carcinoidea, 565
distónica, 2621
miasténica, 2706
- CRISPR, 636, 776
- Cristal(es)
artritis inducida. Véase Artritis/artropatía, inducida por cristales
obstrucción tubular renal, 1858-1859
urinarios, 1868f, 1869. Véase también Nefrolitiasis
- Cristaluria, envenenamiento con etilenglicol, 64e-9
- Crizotinib
acción y blanco, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-18
cáncer pulmonar, 103e-18, 521
efectos adversos, 103e-17c
- CroFab (*Crotalidae Polyvalent Immune Fab*), 2736c
- Crohn, enfermedad. Véase también Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD)
actividad del inflammasoma, 372e-8c
cáncer colorrectal, 1964-1965
características clínicas
enfermedad
gastroduodenal, 262, 1954
gastrointestinal, 277
perianal, 1953-1954
ileocolitis, 1953
náusea y vómito, 258
yeyunoileitis, 1953
complicaciones, 1954
consideraciones genéticas, 1947, 1949, 1950c
deficiencia de vitamina K, 96e-8
diagnóstico
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
endoscópico, 1954, 1954f
MRI, 1954, 1955f
radiología, 1939f, 1954
diagnóstico diferencial, 1061, 1168, 1956-1957, 1956c
diferencias étnicas y raciales, 1947-1948
efectos del tabaquismo, 1947
embarazo, 49, 1964
epidemiología, 1947, 1947c
espondiloartritis, 2178-2179
etiología, 1948, 1948f
marcadores serológicos, 1954-1956
mediadores inflamatorios, 372e-29c, 1950-1951
patogenia, 372e-23, 372e-24c, 1948f, 1949-1951
patología 1951-1952, 1951f, 1952f
regulación inmunitaria, 1950-1951
riesgo de cáncer, 1965
"signo de la cuerda", 1953, 1954
tratamiento, 1963-1964, 1963c
- Cromatina
células cancerosas, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-6
DNA, 427, 427f
immunoprecipitación, 455
- Cromatografía de gas-líquido, 150e-3
- Cromo, **96e-10**
carcinogenicidad, 96e-10, 472e-3
complementación parental, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c
funciones, 96e-10
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
recursos dietéticos, 96e-10
suplementos, 96e-10
toxicidad, 96e-9c, 477c
- Cromoblastomiosis, 1355
- Cromóforos, 386
- Cromogranina
cáncer pulmonar, 507, 508
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c 120e-4
GI-NET, 566
pNET no funcional, 571
- Cromolín sódico, 1678

- Cromosoma 15, duplicación invertida, síndrome, 83e-6
- Cromosoma X. *Véase también* Cromosoma X, trastornos ligados
 anemia sideroblástica ligada (protoporfiria), 2522c, 2522f, 2531
 bandas G, 83e-1f
 ideograma, 83e-1f
 inactivación, 101e-4, 430, 439
- Cromosoma X frágil
 premutación, 163
 síndrome, 336, 434, 440c, 465e-1
 temblor/ataxia, síndrome, 451e-3c
- Cromosoma X, trastornos ligados
 agammaglobulinemia, 377e-2
 atrofia muscular espinobulbar. *Véase* Atrofia muscular, espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
 ceguera para los colores, 197
 deficiencia de NEMO, 420c, 421, 2106
 enfermedades granulomatosas crónicas, 375e-1, 2106
 herencia, 438-439, 438f
 incidencia, 437
 leucodistrofia suprarrenal. *Véase* Adrenoleucodistrofia/suprarrenoleucodistrofia
 retraso mental, 444e-4
- Cromosoma Y, 426, 439
 trastornos ligados, 439
- Cromosoma(s)
 acrocéntricos, 83e-5
 análisis. *Véase* Citogenético, análisis; Citogenómico, análisis
 entrecruzamiento y recombinación, 428, 430f
 estructura, 426, 427f
 inversión, 83e-6
 replicación, 426
 técnicas de tinción, 83e-1
- Cromosoma(s) sexuales, 426, 437
 trastornos, 2350c
 mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 2351c, 2352-2353
 síndrome
 de Klinefelter. *Véase* Klinefelter, síndrome de Turner. *Véase* Turner, síndrome
- Cromosomas, anomalías/trastornos, **83e-1**. *Véase también* Genéticos, trastornos; *enfermedades específicas*
 cáncer, 83e-7, 101e-3c
 cromosomas sexuales, 2350c. *Véase también* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
 deleciones, 83e-6, 434
 disomía uniparental, 83e-6-83e-7, 83e-6f
 duplicaciones, 83e-6
 entrecruzamiento desigual, 434
 estructuras, 83e-1, 83e-5-83e-7, 83e-5f
 inserciones, 434
 inversiones, 83e-6
 numéricas, 83e-1, 83e-4-83e-5
 pacientes con exposición a radiación, 263e-7
 polimorfismo de un solo nucleótido. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
 síndromes de genes contiguos, 432, 437
 traslocación. *Véase* Traslocación, cromosómica
 variaciones en el número de copias, 427, 430f
- Cromosómica
 duplicación, 83e-1, 83e-6
 inestabilidad, 101e-3-101e-4, 101e-5. *Véase también* Cáncer, genética
- Cronkhitte-Canadá, síndrome, 270
- Crotalidos, mordedura, 2734, 2734f, 2736c, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
- Crouzon, síndrome (sinostosis craneofacial), 435
- Crow-Fukase, síndrome. *Véase* POEMS, síndrome (síndrome de Crow-Fukas)
- CRP. *Véase* Proteína C reactiva (CRP)
- CRPS. *Véase* Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
- Cruceros de barcos, pasajeros, 266
- Crup, 234, 1206, 1207
- Cruz de Malta, formación, 62e-12f, 1846
- Cryptococcus*, 765c, 1329-1330, 1339
 infecciones, **1339**
 características clínicas, 1340
 complicaciones, 1341-1342
 diagnóstico, 150e-1, 765c, 1340-1341
 diseminada, 25e-9f, 135
 epidemiología, 765c, 1339
 estudio del paciente, 1340
 infección por VIH, 1252c, 1264, 1341-1342
 manifestaciones cutáneas, 25e-9f, 356c, 1340, 1341f
 meningitis
 crónica, 908c
 subaguda, 898-899
 paciente con cáncer, 488, 488c, 491
 patogenia, 1340, 1340f
 prevención, 1342
 pronóstico, 1341-1342
 receptor de trasplante, 924c, 926
 tratamiento, 899, 1341
- Cryptosporidium*/criptosporidiosis, **1407**
 características clínicas, 152e-5c, 266, 266c, **1407**
 ciclo vital, 245e-4c, 1407
 diagnóstico, **1407**
 aspiración duodenal o biopsia yeyunal, 245e-5c
 enzimas para inmunoanálisis, 245e-6c
 estudios fecales, 152e-5c, 245e-1, 245e-4c, 1406c
 diagnóstico diferencial, 266c
 epidemiología, 245e-4c, 1407
 infección por VIH, 1257
 patogenia, 1407
 periodo de incubación, 152e-5c
 tratamiento, 246e-11, 1407
 veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-8
 viajeros, 855c
- Csende, técnica, 1926
- CSF. *Véase* Líquido cefalorraquídeo (LCR)
- CSF3R, gen, mutaciones, 135e-5
- CSPN (polineuropatía sensitiva y sensitivomotora criptógena), 2691
- CSTB, gen, mutaciones, 2545c
- CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT)
- CTCL (linfoma cutáneo de linfocitos T). *Véase* Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
- Ctenocephalides felis*, 1158
- CTL (linfocitos T citolíticos CD8), infección por VIH, 1229-1230, 1237, 1244
- CTLA-4, gen, mutaciones, 103e-22, 103e-22f, 2125
- CTNNB1, gen, mutaciones, 101e-2c, 2304, 2305c
- CTRC, gen, mutaciones, 2092
- Cuadrantanopsia, 198f
- Cuadriparesia, 157, 157c
- Cuadrupléjica, fiebre, 2660
- "Cuádruple", detección, 83e-4
- Cubilina, 640
- Cubital, nervio, 442e-5f
- Cuello
 debilidad, 2649
 infecciones profundas, 235
- Cuello, dolor, **121**
 artritis reumatoide, 122
 cáncer, 122
 enfermedad de disco cervical, 121c, 122
 espondilitis anquilosante, 122
 espondilosis cervical, 122
 exploración física, 121c
 herpes zóster, 122
 hipotensión ortostática, 146
 lesión del plexo braquial, 122
 síndrome del túnel del carpo, 122
 síndromes del estrecho torácico superior, 122
 trastornos de los nervios periféricos, 122-123
 tratamiento, 123
 traumatismo de la columna cervical, 121-122
- Cuello de bisonte, 1259, 1260f
- Cuello de cisne, deformidad, 2136
- Cuello de la vejiga, obstrucción, 1805
- Cuerno de ciervo, cálculos, 1871
- Cuerpo
 calloso, agenesia, 478e-1
 elemental, 1166, 1166f
 extraño
 aspiración, 1768
 esófago, 1891-1892, 1893f, 1911
 granuloma, 367
 ojo, 199
 geniculado lateral, 195
 lúteo, 2376f, 2379
- Cuerpo-mente, prácticas, 14e-3
- Cuerpos apoptóticos, 103e-6
- Cuestionario
 de movilidad, 78c
 preoperatorio, 51, 51c
- Cuidador(es), 65-66
- Cuidados
 a largo plazo, 83-84, 83c
 asilos, 65
 de salud domiciliarios, 83, 83c
 paliativos, 56, 70, 103e-8. *Véase también* Cuidados al final de la vida
 primarios
 acceso universal, 13e-1. *Véase también* Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
 definición, 13e-1
 revitalización, 13e-4-13e-6, 13e-5f
- Cuidados al final de la vida, **55**. *Véase también* Paciente terminal
 atención fútil, 67
 comunicación de malas noticias al paciente, 57-58, 57c
 cuidados
 hospitalarios, 56, 70
 últimas horas, 68-69, 68f, 69c
 dirección a futuro, 70
 epidemiología, 55-56, 56f
 eutanasia, 67-68, 67c
 paciente con cáncer, 119e-4, 475
 planificación de la atención avanzada, 58-59, 59c
 principios, 4
 resultados medibles, 70
 retiro/retención del tratamiento del mantenimiento de la vida, 66-67. *Véase también* Atención médica, interrupción/omisión
 suicidio con ayuda del médico, 67-68, 67c
 valoración del paciente, 56-57
- Culicoides paraensis*, 1318
- Cullen, signo, 2092
- Cultivador de tabaco, pulmón, 1681c
- Cultivo, análisis independiente, 86e-1c, 86e-2-86e-3, 86e-3f
- Cúmulo pancreático necrótico agudo, 2093c
- Curanderismo, 14e-1c
- CURB-65, criterio, neumonía, 806-807
- Cúrcuma, 404c
- Curio, exposición, 263e-6c, 263e-7
- Curling, úlcera, 1929
- Curva
 de disociación hemoglobina-oxígeno, 247, 393, 632, 632f
 de eficacia diagnóstica (ROC), 21, 22f
 de presión-volumen
 pared torácica, 306e-1f
 pulmón, 306e-1, 306e-1f
- Curvularia*, 228
- Cushing
 respuesta, 1467
 úlcera, 1929
- Cushing, enfermedad
 comparada con síndrome de Cushing, 2313
 definición, 2313
 manifestaciones cutáneas, 356c
 patogenia, 2251
 pruebas de detección, 2262c
 tratamiento, 2318
- Cushing, síndrome, **2271**, **2313**
 abstinencia de glucocorticoides, 103e-15
 cáncer pulmonar, 511

- características clínicas, 2271, 2272c, 2315-2316, 2315c
 cutáneas, 359, 367, 436e-2f, 2315f
 hemorragia, 403
 hipertensión, 1619
 hipopotasemia, 64e-9
 hirsutismo, 332
 obesidad/grasa abdominal, 415e-4, 436e-2f, 2315f
 trastornos de la pared vascular, 732
 trastornos de lipoproteínas, 2439
 causado por producción ectópica de ACTH.
Véase Hormona adrenocorticotropina (ACTH), producción ectópica
 comparado con enfermedad de Cushing, 2313
 complejo de Carney, 2343
 consideraciones genéticas, 2318c
 diagnóstico, 415e-4, 1619, 2271-2272, 2316-2317, 2316f, 2317f
 diferencial, 2272c, 2316f, 2317, 2317f
 epidemiología, 2313-2314
 estudios de laboratorio, 2272
 etiología, 2271, 2314-2315, 2314c
 GI-NET, 564
 periódico, 2343
 pNET, 571
 prevalencia, 2271
 ritmos hormonales, 400e-6
 tratamiento, 64e-9, 2272-2273, 2273f, 2316f, 2318
 tumores de Sertoli-Leydig, 594
 Cutáneas, lesiones figuradas, 354-355, 356c
Cutis verticis gyrata, 2245
 CVID (inmunodeficiencia variable común), 2111
 CWD (enfermedad por consunción crónica), 453e-1c, 453e-2
 CX₃CR1, 372e-13c
 CX3CR1, receptor, 1240c
 CXCL12, 89e-1, 89e-2, 139e-1
 CXCR1, 372e-13c
 CXCR1, gen, mutaciones, 863
 CXCR2, 372e-13c
 CXCR3-A, 372e-13c
 CXCR3-B, 372e-13c
 CXCR4, gen, 2111
 CXCR4, receptor
 células madre hematopoyéticas, 89e-1, 139e-1
 infección por VIH, 1216, 1235, 1236f
 ligandos, tipo celular, conexión de enfermedades, 372e-13c
 patogenia del VIH, 145e-1
 CXCR5, 372e-13c
 CXCR6, 372e-13c
 receptor 1240c
 CYB5A, gen, mutaciones, 2354c
Cyclops, 1412, 1422, 1435
Cyclospora cayatanensis/ciclosporiasis
 características clínicas, 266, 1407
 diagnóstico, 245e-1, 245e-4c, 245e-6c, 1406c, 1407
 epidemiología, 266, 1407
 tratamiento, 1408
 CYP11A1, 2311
 CYP11A1, gen, mutaciones, 2353, 2354c
 CYP11B1, gen, mutaciones, 306, 434, 2356c
 CYP11B2, gen, mutaciones, 306, 434, 2357
 CYP17 (17 α -hidroxilasa), gen, mutaciones, 372e-24c, 2311, 2353, 2354c
 CYP19, gen, mutaciones, 2356c, 2357, 2366
 CYP1A1, 507
 CYP21A1P, pseudogén, 434
 CYP21A2 (gen de la 21-hidroxilasa), mutaciones
 CAH, 2327, 2328c, 2355, 2356c
 conversión génica, 434
 CYP2C19
 respuesta a fármacos, 39c, 40, 277, 742-743, 747
 vías del metabolismo de fármacos, 34c
 CYP2C9
 necesidades de dosis de warfarina, 754, 755, 755c
 respuesta a fármacos, 36, 39c, 41, 42
 vías de metabolismo de fármacos, 34c
 CYP2D6
 hepatitis autoinmunitaria, 372e-24c
 respuesta a fármacos, 34c, 39c, 40, 42
 vías del metabolismo de fármacos, 34c, 38f
 CYP3A, 34c, 42, 277, 742
 CYP3A4, 40, 42, 935
 CYP3A5, 39c, 40
 CYP7A1, gen, mutaciones, 2077
 CYP11a (enzima que desdobra la cadena lateral de colesterol), 372e-24c
 CysLT (cisteinil-leucotrienos), 2114
Cystoisospora belli/cistoisporosis
 diagnóstico, 1406c, 1407
 epidemiología, 765c
 infección con VIH, 1407, 1957
 manifestaciones clínicas, 266, 765c, 1407, 1957
 tratamiento, 246e-9, 246e-12, 1407
D
 d4T (estavudina), 1273, 1276f, 1279f
 Dabigatrán
 dosis, 757
 DVT/PE, 1635
 efectos adversos, 757, 1487
 embarazo, 757
 farmacología, 756c
 indicaciones, 379, 756-757
 interacciones farmacológicas, 41
 prevención de apoplejía en fibrilación auricular/
 flúter auricular, 1485c, 1488, 2570
 profilaxia de VTE, 1637c
 tratamiento antes de procedimientos
 endoscópicos, 1889c
 vigilancia del tratamiento, 407, 757
 Dabrafenib
 acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
 efectos adversos, 103e-17c
 melanoma, 103e-17c, 103e-19, 498, 499
 Dacarbazina (DTIC)
 acción, 103e-11
 efectos adversos, 103e-9c, 103e-11, 103e-25, 389c, 474, 607c
 feocromocitoma maligno, 2331
 melanoma, 499
 sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
 Daclatasvir, 2049
 Daclizumab, 1517
 Dacriocistitis, 199
 Dacriocitos, 81e-1, 81e-5f
 Dactilitis
 artritis psoriásica, 2176, 2176f
 artritis reactiva, 2174
 características, 829, 2176f, 2220
 drepanocitosis, 2242
 etiología, 829, 2220
 Dactinomicina
 efectos adversos, 103e-9c
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
 sarcoma de Ewing, 119e-4
 DAD (posdepolarizaciones tardías), 273e-3, 273e-3f
 Dakin, solución, 262e-3
 Dalbavancina
 acción, 930, 931c, 961
 efectos adversos, 938c, 942
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 940c, 942
 infecciones estafilocócicas, 961, 962c
 resistencia, 931c, 933-934
 Dalfampridina, 2672
 Dalfopristina. *Véase* Quinupristina-dalfopristina
 Dalteparina, 1635c, 1637c
 DALY (años de vida ajustados en función de la discapacidad), 9, 10f, 11c
 Damocles, síndrome, 475
 Danaparoido, 728
 Danazol, 225e-5
 Danon, enfermedad (deficiencia de LAMP2), 432e-4c, 433e-5, 1566
 Dantroleno, 2660, 2672
 Dapagliflozina, 2414c
 Dapsone
 acné vulgar, 352
 dermatitis
 herpetiforme, 373
 por lupus, 2134
 efectos adversos
 deficiencia de G6PD, 656, 656c, 1126, 1262
 frecuentes, 246e-4c
 hemólisis, 373
 hipersensibilidad, 382. *Véase también*
 Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 metahemoglobinemia, 373, 1384
 neuropatía, 2687c
 ocasionales, 246e-4c, 1126
 embarazo y lactancia, 246e-4c
 enfermedad IgA lineal, 373
 epidermolísis ampollosa adquirida, 374
 interacciones farmacológicas, 246e-4c
 lepra, 1126-1127, 1127c
 PCP, 1362c
 penfigoide de las mucosas, 374
 policondritis recurrente, 2204
 profilaxia
 de PCP, 1251c, 1362c
 de toxoplasmosis, infección por VIH, 1251c
 sobredosis/intoxicación, 473e-11c
 Daptomicina
 acción, 931c, 932f, 933, 961
 efectos adversos, 938c, 942, 976
 endocarditis infecciosa, 823
 indicaciones, 940c, 942
 infecciones
 enterocócicas, 975c, 976
 estafilocócicas, 961, 962c
 por MRSA, 962c, 963
 osteomielitis, 840c
 resistencia, 931c, 934, 940c, 961
 Darbepoyetina alfa, 631
 DARC, receptor, 1240c
 Darier, signo, 367, 2120
 Darifenacina, 81
 Darmbrand (enteritis necrosante), 991
Dartmouth Atlas of Health Care, 12e-3
 Darunavir
 efectos adversos, 1275c, 1281
 infección por VIH, 1275c, 1276f, 1280-1281
 resistencia, 1280f
 DAS181, influenza, 215e-6
 Dasatinib
 acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-17c
 CML, 102e-3, 102e-5c, 691-692, 691c
 efectos adversos, 103e-17c, 103e-26, 692
 variaciones genéticas y respuesta, 39c, 103e-16
 Daunorrubicina
 acción, 103e-13
 AML, 682, 683
 efectos adversos, 103e-10c, 103e-13, 354, 379
 interacciones farmacológicas, 103e-10c
 liposómica, sarcoma de Kaposi, 1270
 David, método, 1538f
 DAX-1, 401e-1, 401e-1c, 2310
 DBS. *Véase* Estimulación, cerebral profunda (DBS)
 DBT (terapia conductual dialéctica), 2720
 DCA (dicloroacetato), 102e-13
 DC-CK1/PARC, 372e-12c
 DCP (desgammacarboxiprotrombina), 547
 DC-SIGN, 1216
 DDAVP. *Véase* Desmopresina (DDAVP)
 ddC (zalcitabina), 1276f
 ddI (didanosina), 1276f, 1278, 1279f, 2023, 2030
 de Quervain (subaguda), tiroiditis, 239, 2298-2299, 2298c
 de Quervain, tenosinovitis, 2220-2221, 2220f, 2248
 Debilidad, 154, 185
 aguda, 2198
 botulismo, 2703

- Debilidad (*Cont.*)
caídas, 163
comparada con fatiga, 151
definición, 154
displasia diafisaria progresiva, 426e-5
distal, 157
distribución, 154
distribución restringida, 157
distrofia muscular de cinturas, 462e-6c, 462e-7c, 462e-8
distrofias musculares
congénitas, 462e-10, 462e-10c
progresivas, 462e-5-462e-6, 462e-5c, 462e-8, 462e-9, 462e-11
facial. *Véase* Facial, debilidad/parálisis generalizada (cuadriparesia), 157, 157c
hemiparesia, 156
hipopotasemia, 64e-7, 64e-8, 298, 307
miastenia grave, 2701-2702
miopatía nemalínica, 462e-12
miopatías distales, 462e-12, 462e-13c
miopática, 154c, 155-156
monoparesia, 157
MS, 2663, 2672
neurona motora
inferior (neuropática), 154, 154c, 155f
superior, 154, 154c, 155f
neuropatías periféricas, 2675, 2675c
pacientes con enfermedad grave, 1734-1735, 1784
parálisis periódica hipopotasémica, 462e-16
paraparesia, 156-157
patrones, 462e-1
progresiva subaguda o crónica, 2197-2198
proximal, 157
psicógena, 154c, 156
relacionada con anomalías, 154
síndrome de Guillain-Barré, 2694
síndromes de malabsorción, 1946c
trastornos
almacenamiento del glucógeno, 462e-14
endocrinos, 462e-18-462e-19
paratiroideos, 462e-19
unión neuromuscular, 155
valoración, 156f, 462e-1-462e-2, 462e-1f, 462e-2f, 462e-3c
- DEC. *Véase* Dietilcarbamazina (DEC)
- Decitabina
acción, 103e-20
AML, 683
anemia drepanocítica, 636
efectos adversos, 671
mielodisplasia, 671
- Decorporación, 263e-6
- Decorticación, rigidez, 1773-1774
- Dectina 1, 1342, 1752
- Dedo a nariz, prueba, 2539
- Dedo de foca, 167e-1, 167e-3
- "Dedo violáceo", síndrome, 1646, 1647f
- Dedo(s)
artritis gotosa, 436e-2f
artritis psoriásica, 2176, 2176f
pies
gota, 436e-2f
osteoartritis, 2229f
- DEET, productos que contienen, 796
- Defecación, 265, 265f
- Defecografía, 274
- Defensinas, 415
- Deferasirox, 639, 1353, 2518
- Deferoxamina, 473e-11c, 639
- Deficiencia cognitiva leve (MCI), 75, 76f, 171, 175f, 2598
- Déficit de atención, 183
- Deformidad
articular, 2219c, 2220
en botonero, 2136
- Degarelix, 585
- Degeneración
lobar frontotemporal (FTLD), 2603-2604, 2604f
subaguda combinada, 2659
vítrea, 204
- Degeneración corticobasal, síndrome
características clínicas, 163, 173, 179, 2605, 2611
neuropatología, 2604f, 2605, 2605f, 2611
- Degeneración macular
diagnóstico, 205, 205f
genoterapia, 91e-3
húmeda (exudativa), 204
patogenia, 205
pérdida de la visión, 204
prevención, 96e-7
seca (no exudativa), 205
tratamiento, 205
- Degeneración/atrofia cerebelosa
caídas, 147, 164
identificación de proteína identificadora de enfermedad, 87e-2, 87e-3c
paraneoplásica, 372e-25c, 614c, 617-618
trastornos
de la marcha, 163, 164c
de uso de alcohol, 2724
- Deglución
dificultad. *Véase* Disfagia
fisiología, 255, 255f
inhibición, 255
pruebas, 257
- Dehidroepiandrosterona (DHEA)
efectos adversos, 2130c
hirsutismo, 332
insuficiencia suprarrenal, 2327
síntesis, 2309f
SLE, 2130c
valores de referencia, 2759c
- Déjerine-Roussy, síndrome, 161, 2575, 2583
talámico, 2575
- Delamanida, 205e-7, 1115, 1119
- Delavirdina, 1276f, 1278
- Deleción
cromosomas, 83e-1, 83e-6
genética, 432
- Delirio, **166**
ancianos, 79, 79f, 166
antecedentes, 167
características clínicas, 166
demencia, 79, 166
diagnóstico, 169-170, 169c
epidemiología, 166
estudio del paciente, 167-170
etiología, 64, 168-169, 168c
factores de riesgo, 79, 166
farmacoinducida, 167, 168c, 1606
grandes altitudes, 476e-5
paciente con enfermedad terminal, 64, 64c
pacientes con enfermedad grave, 1735, 1782
patogenia, 166-167
posoperatorio/ICU, 1735
prevención, 170
reversibilidad, 166
septicemia/choque séptico, 1755
tratamiento, 64-65, 65c, 170, 1782
valoración, 64, 167, 167c
física, 168-169
- Delirium tremens*, 166, 2727, 2728
- Delta, receptores, 468e-1c
- Demanda inducida por un médico, 21
- Demeclociclina
efectos adversos, 64e-5, 302
SIADH, 64e-5, 302, 511, 610, 2282
- Demencia, **170**
abuso de sustancias, 2608
afasia, 179-180
alcoholismo, 2607
amnesia global transitoria, 2608
anatomía funcional, 170
antecedentes, 171-172, 172c
características clínicas, 173, 173c
complejo de ALS/parkinsonismo/demencia de Guam, 2608
deficiencia
de cobalamina, 2607
de tiamina, 2607
definición, 170
degenerativa
base molecular, 172c
demencia
con cuerpos de Lewy. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy
frontotemporal temporal. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
enfermedad
de Alzheimer. *Véase* Alzheimer, enfermedad (AD)
de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
tipos, 172
delirio, 166
diagnóstico, 172c, 174
diferencial, 171c
EEG, 442e-2
encefalopatía traumática crónica, 2608
enfermedad de Huntington, 2606
enfermedades psiquiátricas, 2608
envejecimiento, 94e-1
estudio del paciente, 171-175
etiología, 171, 171c, 2606-2608
exploración
cognitiva, 173-174
física, 172c, 173
neurológica, 173, 173c
exposición a metales, 2607-2608
familiar, 451e-2c
con angiopatía amiloidea y ataxia espástica, 451e-2c
hidrocefalia con presión normal, 175f, 2606-2607
hipotensión intracraneal, 2607
imágenes, 174f, 175f
infartos múltiples, 2602
infecciones del SNC, 2607
insomnio, 191
neoplasias del SNC, 2607
PD. *Véase* Parkinson, enfermedad con demencia (PDD)
pelagra, 2607
prevalencia, 170
pugilística. *Véase* Encefalopatía, traumática crónica
relacionada al VIH, 1263, 1264c, 1265f
semántica, 182
síndrome de Korsakoff, 2607
trastornos convulsivos, 2607
tratamiento, 175-176
hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385-2386
variante semántica, 182
vascular, 170, 172, 173c, **2602**
vasculitis del SNC, 2607
- Demencia con cuerpos de Lewy
AD, 2606
base molecular, 172c
características clínicas, 166, 172, 173, 173c, 2606
comparada con
demencia en la enfermedad de Parkinson, 2617
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4-453-5
disfunción olfatoria, 214-215
neuropatología, 2606
priones, 444e-8f
tratamiento, 2606
- Demencia frontotemporal (FTD), **2602**
ALS y, 2633
anatomía funcional, 170
bases moleculares, 172c
consideraciones genéticas, 172c, 444e-1, 444e-9, 2603
imágenes, 2603f
manifestaciones clínicas, 172, 173, 173c, 2602-2603
patogenia, 172c, 2603-2604, 2604f
priones, 453e-1
síndromes
corticobasal. *Véase* Degeneración corticobasal, síndrome neuropatología, 2604f

- parálisis supranuclear progresiva. *Véase*
Parálisis supranuclear progresiva,
síndrome
- PD, 2605
- Pick, enfermedad, 444e-8f, 2604, 2604f,
2605f
- tratamiento, 2604
- variante
- conductual, 183-184, 2603, 2603f
 - no fluida/agramática, 2603, 2603f
 - semántica, 2603, 2603f
- Dengue, virus, 1306c
- Dennie-Morgan, línea, 344
- Denosumab
- acción, 102e-5c, 102e-11, 2501
 - efectos adversos, 2501
 - enfermedad metastásica ósea, 119e-4
 - hipercalcemia, 2481
 - indicaciones, 2501
 - osteopatía de Paget, 426e-4
 - prevención/tratamiento osteoporosis, 2501,
2502f
 - profiláctico, cáncer de próstata, 586
- Densidad energética, 2395
- Dent, enfermedad, 332e-7c, 332e-8, 2459
- Dental, enfermedad
- absceso cerebral, 901
 - cálculo, 46e-5f
 - caries, 46e-4f, 236, 1097
 - gingivitis. *Véase* Gingivitis
 - linfadenopatía, 408
 - pérdida involuntaria de peso, 275
 - periodontitis. *Véase* Periodontal, enfermedad
(periodontitis)
 - placa, 236, 1097
- Dentales, cuidados/procedimiento
- antibióticos profilácticos, 242, 826-827,
826c
 - pacientes con problemas médicos complejos,
241-242
 - preventivos, 236
- Dentina, 236
- Denys-Drash, síndrome, 2353
- Dependencia
- alcohol. *Véase* Alcohol, trastornos por consumo
(alcoholismo)
 - índices, 93e-4-93e-5
 - sustancias. *Véase* Sustancias, consumo,
trastornos
- Depilatorio, método, 334
- Deportistas
- abuso de andrógenos. *Véase* Esteroides
andrógenos anabólicos (AAS),
abuso
 - conmoción, 457e-4
 - muerte cardíaca súbita, 1767
- Depósito de cadenas ligeras/nefropatía,
enfermedad
- biopsia renal, 62e-7f, 1859f
 - características clínicas, 1835c, 1845, 1859
 - diagnóstico, 1859
 - etiología, 1859
 - fisiopatología, 1859
 - tratamiento, 1845, 1859
- Depósitos densos, enfermedad, 62e-4f, 1841. *Véase*
también Glomerulonefritis,
membranoproliferativa
- Depresión mayor, 2715, 2715c, 2716f. *Véase*
también Depresión/trastornos
depresivos
- Depresión/trastornos depresivos, 2714
- agitada, 2717
 - alteraciones quimiosensitivas, 215
 - cáncer, 473, 524, 2714
 - características clínicas, 2714-2715, 2715c
 - cefalea, 108
 - detección, 29c
 - diabetes mellitus, 2714
 - diagnóstico, 2715c
 - disfunción sexual, 326, 330
 - dolor, 93
 - enfermedades
 - cardiovasculares, 1514, 2714
 - crónicas, 2714
- etiología, 63, 2715
 - fisiopatología, 465e-3-465e-4, 465e-4f, 2715
 - hipotiroidismo, 2714
 - infección por VIH, 2714
 - insomnio, 190
 - mareos, 151
 - mayor, 2715, 2715c, 2716f
 - mujeres, 6e-5, 2715
 - náusea y vómito, 259
 - paciente con enfermedad terminal, 63-64
 - pérdida de peso involuntaria, 275
 - persistente, 2715
 - posparto, 6e-5
 - relacionada con fármacos, 2714
 - trastornos neurológicos, 2714
 - AD, 2602
 - epilepsia, 2558
 - MS, 2663, 2672
 - PD, 2617
- tratamiento, 2715
 - algoritmo, 2716f
 - antidepresivos, 2710c, 2711c, 2716-2717
 - apoyo, 2715-2716
 - paciente con enfermedad terminal, 63-64
 - trastornos de la función cerebral, 184
- unipolar, 2715
 - valoración, 63
 - veteranos de guerra, 471e-4-471e-5, 471e-
5c
- Depresivo unipolar, trastorno, 2715. *Véase*
también Depresión/trastornos
depresivos
- Depuradores, receptores, 291e-1f, 291e-2
- Derecha a izquierda, cortocircuito
- intracardiaco, 1463
 - intrapulmonar, 248, 249
- Derivación
- aortobifemoral, 1645
 - axilofemoral, 1645
 - biliopancreática, 2398, 2398f
 - gástrica, cirugía. *Véase* Cirugía, bariátrica
 - peritoneovenosa, 474
 - portosistémica intrahepática transyugular
(TIPS)
 - ascitis, 288, 2065
 - varices sangrantes, 277, 2064, 2064f
- urinaria, 577
- Derivación arterial coronaria con injerto
(CABG)
- beneficios de los sobrevivientes, 1592
 - cardiopatía isquémica, 1591
 - comparada con PCI, 296e-3-296e-4, 296e-3f,
1592, 1593f
 - indicaciones, 1591-1592
 - mínima invasión, 1592
 - resultados, 1592
- choque cardíaco, 1762
 - complicaciones, 1602c
 - infarto del miocardio, 1598c
 - insuficiencia cardíaca, 1514-1515
 - mujeres, 6e-3
 - perioperatoria, 53
 - posterior a lesión cerebral, 463e-2-463e-3,
463e-2f
 - referencias en disparidades raciales/étnicas,
16e-1, 16e-2
- Dermacentor*, picaduras, 1154, 1319, 2745. *Véase*
también Garrapata, enfermedades
transmitidas
- Dermatitis, 344
- actínica, 389
 - alérgica por contacto. *Véase* Dermatitis por
contacto, alérgica
 - atópica. *Véase* Dermatitis atópica
 - contacto. *Véase* Dermatitis por contacto
 - estasis. *Véase* Dermatitis por estasis
 - por yodo, 246e-9
 - seborreica. *Véase* Dermatitis seborreica
- Dermatitis atópica, 344
- asma, 1669-1670
 - consideraciones genéticas, 344
 - dermatitis por contacto alérgica, 345
 - diagnóstico, 354c
 - diferencial, 2119
- eritrodermia, 344c
 - etiología, 344
 - inmunopatología, 372e-24c
 - manifestaciones clínicas, 344c, 354c, 2119
 - distribución de lesiones cutáneas, 341c, 342f,
344, 354c
 - escala y liquenificación, 76e-1f, 344f
 - lactantes, 344
 - morfología de las lesiones cutáneas, 341c,
354c
 - niños, 344
 - prurito, 344
- mediadores inflamatorios, 372e-29c
 - tratamiento, 344-345, 354c, 391
- Dermatitis herpetiforme, 373
- características clínicas, 373
 - distribución de las lesiones, 76e-14f, 340,
343f, 370c
 - pápulas/vesículas, 76e-14f, 370c
 - vesículas/ampollas, 361c
- celiaquía, 373, 1942
- diagnóstico, 373
- histología, 370c, 373
- inmunopatología, 370c, 373
- relación con el gen HLA, 373, 373e-8c
- tratamiento, 373
- Dermatitis por contacto, 345
- actividad del inflammasoma, 372e-8c
 - alérgica, 76e-2f, 345, 354c
 - características clínicas
 - distribución de las lesiones cutáneas, 341c,
342f, 354c
 - eritroderma, 354c
 - fase aguda, 343f
 - fase crónica, 343f
 - morfología de las lesiones cutáneas, 341c,
354c
 - vesículas/ampollas, 361, 361c
- diagnóstico, 344, 354c
 - farmacoinducida, 44, 381
 - irritante, 345, 354c
 - tratamiento, 345, 354c
- Dermatitis por estasis, 346
- manifestaciones clínicas
 - distribución y morfología, 341c, 342f
 - eritema y escamas, 76e-2f, 346, 354c
 - evolución, 346f
- tratamiento, 346-347, 354c
- Dermatitis seborreica, 347
- infección por
Malassezia, 1357
 - VIH, 1262
 - manifestaciones clínicas
 - distribución y morfología de lesiones
cutáneas, 341c, 342f, 347, 354c
 - eritroderma, 354c
 - faciales, 76e-2f, 347f
 - tratamiento, 347, 354c
- Dermatofibroma, 341c, 342f
- Dermatofibrosarcoma protuberante, 119e-2
- Dermatofibrosis lenticular diseminada
(síndrome de Buschke-Ollendorff),
426e-5
- Dermatofitos. *Véase* Dermatitis
- Dermatofitosis, 349
- características clínicas, 349
 - distribución de las lesiones, 341c
 - lesiones papuloescamosas, 347c, 350c
 - características histológicas, 347c
 - diagnóstico, 350, 1357
 - epidemiología, 1357
 - etiología, 349, 350c, 1357
 - patogenia, 1357
 - tratamiento, 350, 350c, 1357-1358, 1358c
- Dermatografismo. *Véase* Dermografismo
- Dermatoheliosis, 387
- Dermatomas, 161f
- Dermatomiositis, 2194
- características clínicas, 157, 374, 2194-2196,
2195c
 - calcinosis, 2202
 - cutáneas, 374-375
 - faciales, 374f
 - manos, 76e-14f, 374f

- Dermatomiositis (*Cont.*)
 fenómeno de Raynaud, 1649
 miocarditis, 1562
 telangiectasias, 356c, 357
 diagnóstico, 374, 2199-2200, 2199c, 2200f
 diferencial, 2197-2199
 inmunopatogenia, 372e-24c, 2196, 2197f
 malignidad relacionada, 2196
 neumopatía intersticial, 1714
 pronóstico, 2202
 sin miositis, 374, 2195
 tratamiento, 2200-2202
- Dermatophagoides farinae*, 2121
- Dermatophagoides pteronyssinus*, 1669, 1671, 2121
- Dermatosis
 acantolítica transitoria, 341c
 neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia (CANDLE), 2215
 neutrofilica febril. *Véase* Sweet, síndrome
- Dermografismo, 76e-4f, 363, 2118, 2118f
- Dermopatía
 fibrótica nefrótica, 1819
 tiroidea, 2295, 2295f, 2297-2298
- Derrame pericárdico
 crónico, 1575, 1577
 después de lesión cardíaca, 289e-3
 ECG, 1458, 1459f
 ecocardiografía, 270e-22-270e-23, 270e-22f, 271e-8f, 271e-8v, 1572f
 etiología, 270e-22
 exploración física, 1450
 maligno, 474, 1788-1789
 pericarditis, 1571-1572
 síndrome de Churg-Strauss, 386e-3f
 tuberculoso, 1577
- Derrame pleural, **1716**
 cirrosis, 1717
 diagnóstico, 308e-14f, 1717f, 1725
 diferencial, 1718-1719, 1718c
 disnea, 47e-2
 embolia pulmonar, 1717
 etiología, 47e-4, 1716
 exudativo, 1716
 hemotórax, 1718
 infección viral, 1718
 insuficiencia cardíaca, 1725-1726
 maligno, 474, 510, 512, 1717
 mesotelioma, 1717
 neumónico, 1717
 pancreatitis, 2092, 2095f
 quilotórax, 1718
 sonda torácica, drenaje, 474
 trasudativo, 1716
 tuberculoso, 1109-1110, 1718
- Derrame sinovial, 2221-2222
- DES (dietilestilbestrol), 103e-15, 477c, 585
- Desacondicionamiento, 47e-1c, 47e-2c
- Desarrollo embrionario
 corazón, 1520
 riñón, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 333e-1
 sistema cardiovascular, 265e-11-265e-12, 265e-11f
 vasos sanguíneos, 265e-1
- Desarrollo sexual, trastornos (DSD), **2349**
 clasificación, 2350c
 consideraciones globales, 2357
 cromosomas sexuales. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
 46,XX. *Véase* 46,XX, trastornos del desarrollo sexual
 46,XY. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
- Descarboxilasa de L-aminoácidos, 372e-24c
- Descargas miotónicas, EMG, 442e-4
- Descenso perineal, 265f, 273-274
- Descerebración, rigidez, 1773-1774
- Descompresión, enfermedad por, 477e-4c, 477e-7-477e-8, 477e-7c
- Desconexión terminal, 66-67
- Descongestivos
 congestión nasal, 2122, 2123f
 efectos adversos, 1617c
- infecciones
 respiratorias superiores, 226
 rinovirus, 1203
 otitis media, 230
 sinusitis, 227
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c
- Desensibilización, 384
- Desequilibrio, 164. *Véase también* Equilibrio aniónico, 317
 de ligamiento, 373e-3, 442, 442c
 osmolar, 319
- Desfase horario social, 194
- Desfibrilación, 1769
- Desfibrilador(es)
 externos automáticos, 1769
 implantable. *Véase* Cardioversor-desfibrilador implantable (ICD)
- Desfibriladores externos automáticos (AED), 1769
- Desgammacarboxiprotrombina (DCP), 546, 547
- Desgaste, síndrome, 475
- Deshalogenasa 1, 2284c
- Deshidratación
 cólera, 1063-1064, 1064c
 delirio, 169
 diarrea, 267
 hipotermia, 478e-2
 mecanismos, 332e-9, 332e-10f
 paciente con enfermedad terminal, 69c
- Deshidroemetina. *Véase* Emetina
- Deshidrogenasa láctica (LDH)
 cáncer testicular, 588
 deficiencia, 433e-2c, 462e-14
 líquido de ascitis, 287-288
 marcadores tumorales, 473c
 melanoma, 498
- Deshidrogenasa málica, 246e-10
- Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas, **16e-1**
 causas fundamentales, 16e-2-16e-5
 comunicación proveedor-paciente, 16e-3-16e-4, 16e-4f
 decisiones clínicas, 16e-4
 desconfianza, 16e-4-16e-5, 16e-6-16e-7
 implicaciones para la práctica clínica, 16e-6-16e-7
 intervenciones del paciente, 16e-6
 proveedor, 16e-5-16e-6
 sistema de salud, 16e-5
 naturaleza y extensión, 16e-1-16e-2
 recomendaciones para tratar, 16e-5-16e-6
- Desinfectante, 913
- Desinhibición frontal, síndrome, 183-184
- Desintubación terminal, 66-67
- Desipramina
 depresión, 473, 2672, 2710c, 2716
 dolor, 91c, 93, 2672
 neuropático, 94
 efectos adversos, 2710c, 2716
 síndrome de colon irritable, 1969
 vigilancia terapéutica, 2764c
- Desmayo, 2724
- Desmetilación, DNA, 102e-8
- Desmielinización osmótica, síndrome, 64e-5, 301, 302
- Desmina
 funciones, 1553-1554
 mutaciones, 1553
 trastornos autoinmunitarios, 372e-24c
- Desmogleínas, 370, 372e-24c, 373e-7, 377e-4
- Desmoplaquina, 372e-25c
- Desmoplásico, tumor de microcitosis redonda, 101e-3c
- Desmopresina (DDAVP)
 diabetes insípida, 2278-2279, 2279f
 central, 304
 gestacional, 303
 nefrótica, 64e-3, 304
 efectos adversos, 731
 enfermedad de Von Willebrand, 731
 enuresis durante el sueño, 192
 estructura, 2275f
 hemofilia, 734
- hipernatremia, 304
 hipodipsica, 2280
- hiponatremia, 303
- hipopituitarismo de adulto, 2259c
- hipotensión ortostática, 146
- trastornos
 coagulación en nefropatía crónica, 1818
 función plaquetaria, 730
- Desmoteplasa, 759, 759f
- Desnervación con radiofrecuencia, 120, 1625
- Desnudamiento paradójico, 478e-1
- Desnutrición, **459**
 ancianos, 81
 cirrosis, 2066
 consideraciones globales, 461
 deficiencia de gonadotropina, 2364
 fatiga, 152
 hipotermia, 478e-1
 índice de masa corporal, 98e-1c
 lesión renal aguda, 1810
 micronutrientes, **461**. *Véanse también* micronutrientes específicos
 nefropatía crónica, 1819
 por enfermedad crónica. *Véanse* Caquexia (desnutrición por enfermedad crónica)
 primaria en comparación con secundaria, 459
 proteínico-energética
 caquexia, 459-460, 1504
 kwashiorkor. *Véase* Kwashiorkor (enfermedad aguda —o lesión— relacionada con desnutrición)
 marasmo. *Véase* Marasmo (relacionado con desnutrición)
 relacionada con inanición. *Véase* Marasmo (relacionado con desnutrición)
 riesgo, 95e-5
 síndromes de malabsorción, 1946c
- Desoxicofornicina, 103e-10c, 103e-14, 135e-2
- Desoxicorticosterona (DOC), 2309f, 2313, 2319
- Desoxihemoglobina, 632, 632f
- Desprendimiento placentario, 46, 49
- Destello oscilante, prueba, 196, 196f
- Desvenlafaxina, 2710c
- Desviación oblicua, 210
- Desyodasa(s), 2283f, 2286
- Detección, estudios, 480
- Detección rápida, pruebas
 infecciones estreptocócicas del grupo A, 232
 parásitos, 245e-3
- Deterioro médico, 17e-4
- Detumescencia, 325, 325f
- Devic, enfermedad (neuromielitis óptica), 2656, 2673, 2673c
- DEXA (absorciometría radiográfica con doble energía), 2067, 2472
- Dexametasona
 absceso cerebral, 902
 acción, 936
 aumento en la presión intracraneal, 1780c
 CAH, 334, 2329
 choque por insuficiencia suprarrenal, 1751
 compresión de la médula espinal, 2653
 dolor, 61
 edema cerebral, 598
 efectos adversos, 462e-19
 enfermedad de grandes altitudes, 476e-2-476e-3, 476e-4
 fatiga, 63
 fiebre entérica, 1052
 interacciones farmacológicas, 246e-3c
 meningitis, 780c, 889, 890, 1011
 tuberculosa, 899
 metástasis cerebrales, 1792
 mieloma múltiple, 716-717
 náusea y vómito, 62, 103e-25, 474
 neurocisticercosis, 903
 premedicación para taxanos, 103e-15
 prueba de supresión, 332, 415e-4, 2310
 tratamiento prenatal de CAH, 2356
- Dexlansoprazol, 263, 1920, 1920c
- Dexmedetomidina, 1782
- Dexrazoxano, 103e-13, 621

- Dextrinosis limitrofe (GSD tipo III), 432e-2c, 433e-2c, 433e-3, 436e-6f, 462e-14, 1565
- Dextroanfetamina, 61, 63, 190
- Dextrocardia, 269e-16f, 1528
- Dextrometorfán, 245, 473e-13c
- Dextrosa, 302
- DF (función discriminante), valor, 2059
- DGM (difosfoglicerato mutasa), deficiencia, 654c
- DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona (DHEA)
- DHF (dihidrofolato) reductasa, 641, 642f, 931c, 934
- inhibidores, 246e-4c, 246e-12
- Dhori, virus, 1310c
- DHPR (dihidropteridina reductasa), deficiencia, 434e-2c
- Diabetes insípida (DI), **2275**
- adípica, 303
- diagnóstico diferencial, 2277-2278, 2278f
- etiología, 2275-2276, 2277c
- fisiopatología, 2276-2277
- gestacional, 303, 2276
- hipofisaria (central, neurohipofisaria)
- características clínicas, 294-295, 303
- consideraciones genéticas, 435
- diagnóstico, 294f, 304
- etiología, 294f, 295, 297, 2277c
- formas genéticas, 2275, 2277c
- intervenciones tempranas, 450c
- pruebas genéticas, 450c
- tratamiento, 304
- nefrógena
- asociada con litio, 64e-3-64e-4
- características clínicas, 64e-3, 294-295, 303
- consideraciones genéticas, 332e-7c
- diagnóstico, 294f, 304
- etiología, 294f, 295, 297, 303, 2276, 2277c
- intervenciones tempranas, 450c
- patogenia, 303
- pruebas genéticas, 450c
- tratamiento, 64e-4, 304
- tratamiento, 2278-2279, 2279f
- Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), 431c, 441c, 2400, 2406
- Diabetes mellitus (DM), **2399**
- ancianos, 82
- anemia, 398
- antecedentes, 2406
- aplicación de la biología de sistemas, 87e-3c
- apnea obstructiva del sueño, 1724
- autoinmunitaria latente del adulto, 2407
- cáncer pancreático, 554
- clasificación, 2399-2400, 2399f, 2399c, 2407
- complicaciones, **2422**, 2422c
- acidosis láctica, 318
- cardiovasculares. *Véase* Cardiovascular, enfermedad, diabetes mellitus
- cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
- control glucémico, 2422-2423, 2423f
- cutáneas, 2429-2430
- detección y prevención, 2408, 2408c
- disfunción eréctil, 326, 2427
- disfunción sexual femenina, 330, 2427
- dislipidemia, 2428
- estado hiperosmolar hiperglucémico, 2417, 2417c, 2420
- extremidades inferiores
- fisiopatología, 839, 2428
- osteomielitis, 845, 845f
- prevención, 2428-2429
- tratamiento, 477e-4c, 2429
- gastrointestinal, 258, 2427
- genitourinaria, 862, 2427
- hipertensión, 2428
- hipoglucemia. *Véase* Hipoglucemia, diabetes mellitus
- infecciones, 2429
- mecanismos, 2423-2424
- neuropatía. *Véase* Neuropatía diabética
- oculares
- cataratas, 204
- degeneración vítrea, 204
- membrana epirretinal, 206
- parálisis del nervio abductor, 209
- pupila tónica, 196
- retinopatía. *Véase* Retinopatía, diabética
- relación neuromuscular, 462e-19
- renal. *Véase* Nefropatía diabética
- retinopatía. *Véase* Retinopatía, diabética
- consideraciones
- genéticas, 431c, 440, 441c, **2404**
- globales, 266e-4, 2400, 2400f
- deficiencia de eritropoyetina, 398
- definición, 2399
- depresión, 2714
- detección, 29c, 84, 2401c, 2402
- diagnóstico, 2401, 2401f, 2401c
- dolor abdominal, 106, 106c
- durante el embarazo, 47-48
- enfermedad celiaca, 1942
- epidemiología, 2400
- estudio del paciente, 2406-2407
- etiología, 2399-2400, 2400c
- exploración física, 2406-2407
- fragilidad, 77, 82
- fulminante, 2400
- gestacional, 6e-3-6e-4, 48, 2400, 2422
- hemocromatosis, 2516
- hereditaria de inicio en la madurez (MODY), 2400, 2406
- incidencia, 2400
- infección por HCV, 2041
- lipodistrófica, 2422
- manifestaciones
- cutáneas, 359, 361c, 362, 363, 365, 436e-4f, 2429-2430
- orales, 236
- microbiota intestinal, 86e-8-86e-9
- muerdes, 6e-1c, 56c
- mujeres, 6e-2f, 6e-3-6e-4
- náusea y vómito, 258
- no insulino dependiente (NIDDM). *Véase* Diabetes mellitus, tipo 2
- nutrición parenteral, 2421
- países desarrollados, 266e-4
- poliuria, 295
- prevalencia, 2400, 2400f
- recomendaciones para inmunización, 788f
- relacionada con la fibrosis quística, 1697
- riesgo
- apoplejía, 2567c
- mecanismos de contraste, 1461, 2425
- síndrome de Kearns-Sayre, 462e-15
- tipo 1, **2403**
- APS-1, 2346c
- APS-2, 2346, 2347c
- consideraciones genéticas, 2403
- factores ambientales, 2404
- fisiopatología, 2403-2404
- inmunomarcadores, 2404
- inmunopatogenia, 372e-24c, 372e-27c, 372e-28, 2403, 2403f
- KIR, 372e-15c
- mediadores inflamatorios, 372e-29c
- prevención, 2404
- relacionadas con el gen HLA, 373e-8, 373e-8c
- tratamiento, **2410**
- efectos adversos, 2417
- hipertensión, 2426
- objetivos, 2408c, 2410-2411
- pramlintida, 2412-2413
- preparaciones de insulina, 2411, 2411c
- regímenes de insulina, 2411-2412, 2412f
- tratamiento intensivo, 2411
- tratamientos novedosos, 2417
- tipo 2, **2404**
- anomalías metabólicas, 2404-2405, 2405f
- cirugía bariátrica, 2398
- consideraciones genéticas, 440-441, 441c, 2404
- detección/pruebas, 2254c
- esquizofrenia, 2722
- factores de riesgo, 2401, 2401c
- fisiopatología, 2404, 2405f
- obesidad, 415e-6
- prevalencia, 2254c
- prevención, 2406
- proclive a cetoacidosis, 2407
- síndrome metabólico, 291e-6-291e-7, 2450, 2452
- síndromes de resistencia a la insulina, 2405-2406
- tratamiento, **2413**, 2413f, 2414c
- biguanidas, 2413
- bromocriptina, 2415
- efectos adversos, 2417
- hipertensión, 2426
- hormonal posmenopáusico, 2384c
- inhibidores de la glucosidasa α , 2415
- inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, 2415
- insulinoterapia, 2415-2416
- resinas fijadoras de ácidos biliares, 2415
- secretagogos de insulina, 2413-2415
- selección de los agentes inicial, 2416, 2416f
- tiazolidinedionas, 2415
- tratamiento de combinación, 2416-2417
- tratamientos novedosos, 2417
- trastornos gustativos, 215
- tratamiento, **2407**
- ancianos, 82
- aspectos, 2407-2408, 2408c
- detección y prevención de las complicaciones, 2408, 2408c
- durante el embarazo, 2422. *Véase también* Diabetes mellitus (DM), gestacional
- educación del paciente, 2408-2409
- ejercicio, 2408
- equipo interdisciplinario, 2407
- glucocorticoides, 2421-2422
- nutrición médica, 2408-2409, 2409c
- nutrición parenteral durante el tratamiento, 2421
- objetivo del control glucémico, 2410
- objetivos y principios, 2407-2408, 2408c
- pacientes hospitalizados, 2420-2421
- tratamiento con células madre, 90e-2-90e-3
- tratamientos novedosos, 2417
- valoración preoperatoria y, 55
- vigilancia
- control glucémico, 2410
- glucemia, 2409-2410
- viajes a grandes altitudes, 476e-5
- Diacepam
- abstinencia al alcohol, 2727
- envenenamiento en el mar, 2739
- espasticidad, 2660, 2672
- exposición a agentes nerviosos, 262e-5c, 262e-6-262e-7, 262e-6f
- farmacología, 2711c
- insomnio, 65
- interacciones farmacológicas, 246e-3c, 1920
- sedación después de un infarto al miocardio, 1606
- síndrome de la persona rígida, 618
- sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 2764c
- toxicidad por cocaína, 469e-2
- trastornos de ansiedad, 2711c
- vértigo, 151c
- vigilancia terapéutica, 2764c
- Diacetato de etinodiol, 334
- Diacetilo, exposición, 1692
- Diálisis. *Véanse* Hemodiálisis; Diálisis peritoneal
- acceso, 1823
- diaria extendida (EDD), 1811
- lenta de poca eficiencia (SLED), 1811
- peritoneal ambulatoria continua (CAPD). *Véase también* Diálisis peritoneal
- lesión renal aguda, 1811
- nefropatías crónicas, 1824
- peritonitis, 848, 1825
- Diálisis peritoneal
- acceso, 1824-1825
- ambulatoria continua, 848, 1811, 1824
- cíclica continua, 1824
- complicaciones, 1825
- dosis, 1825
- hipercalcemia, 2481
- principios, 1824
- soluciones, 1824
- Dializado, 1822

- Dializador, 1822, 1824
 Diaminas, 205e-7
 3,4-Diaminopiridina, 2672, 2703
 Diamond-Blackfan, anemia, 668, 669c
 Diapédesis, 416, 417f
 Diarilquinolinas, 205e-7
 Diarrea, 265
 ácidos
 biliares, 1934-1935, 1935c
 grasos, 1935, 1935c
 acidosis metabólica, 298, 320
 aguda, 265. *Véase también* Diarrea, infecciosa
 estudio del paciente, 267, 267f
 etiología, 265-267
 tratamiento, 267-268
 alimentación entérica, 98e-9
 colitis ulcerosa, 1952, 1952c
 crónica, 268
 definición, 265
 estudio del paciente, 270-272, 271c, 271f
 etiología, 268-270, 268c
 hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
 tratamiento, 272
 veteranos de guerra, 152e-8
 definición, 265
 después de la colecistomía, 2083
 diabética, 270, 272, 1942
 diagnóstico diferencial, 1877, 1877c,
 1932-1933
 enfermedad
 celiaca, 1942
 de Crohn, 1953
 de Whipple, 1945
 enteropatía perdedora de proteínas, 1945
 epidemiología, 264
 esprúe tropical, 1942
 hemorrágica, 266, 266c, 267
 hipernatremia, 303
 hiponatremia, 298
 hipopotasemia, 305
 hipovolemia, 298
 infección por VIH, 1257, 1257f
 infecciosa, 266, 852. *Véanse también*
 Gastroenteritis; Diarrea del
 viajero
 adenovirus, 266, 1208
 B. fragilis, 1099
 bacteriana comparada con viral, 1287c. *Véase*
 también Gastroenteritis
 Campylobacter. *Véase Campylobacter*,
 infecciones
 características clínicas, 266, 266c, 1287c
 complicaciones, 854, 855c
 contra defensas del hospedador, 853
 diagnóstico, 1031
 E. coli. *Véase Escherichia coli*, infecciones,
 intestinales
 epidemiología, 266, 855-856
 estudio del paciente, 853-854, 854f
 Giardia, 1406
 inflamatoria, 852c
 manifestaciones sistémicas, 266-267
 no inflamatoria, 852c
 patogenia, 265-266, 852-853, 852c
 penetrante, 852c
 personas con inmunodeficiencias, 266
 prevención, 857
 protozoarios, 1405-1409
 relacionada con alimentos, 266, 855-856,
 856c. *Véase también* Alimentos,
 enfermedades relacionadas
 Salmonella. *Véase Salmonella*, infecciones
 Shigella. *Véase Shigella*, infecciones
 T. whipplei, 1092
 tratamiento, 856-857, 857c, 1031
 V. cholera. *Véase* Cólera
 valoración de laboratorio, 856
 vibriones no coléricos, 1065-1066, 1065c
 inflamatoria, 269-270
 osmótica, 269, 303, 1933
 paraneoplásica, 609c
 persistente, 265
 posvagotomía, 1926
 rebosamiento, 265
 relacionada con
 antibióticos, 267, 991, 1936. *Véase también*
 Clostridium difficile, enfermedades
 relacionadas
 quimioterapia, 103e-25, 103e-26
 secretora, 268-269, 268c, 303, 1933
 síndrome
 carcinoide, 564
 colon irritable, 1965
 intestino corto, 1943
 proliferación bacteriana, 1945
 síndromes de malabsorción, 1932-1933, 1937,
 1946c
 sódica congénita, 268
 variedad Brainerd, 267
 viajero. *Véase* Diarrea del viajero
 VIPoma, 570
 ZES, 568, 1927
 Diarrea del viajero, 796
 al regreso, 797
 autotratamiento, 796-797
 embarazo, 797
 epidemiología, 266, 855
 etiología, 266, 797, 855, 855c
 infección por VIH, 798
 prevención, 268, 797, 857
 tratamiento, 856-857, 857c
 Diascopia, 342
 Diastólica, disfunción, 265e-10, 265e-10f, 270e-7,
 270e-8f
 Diazóxido, 380, 569, 2434
 Dibutil ftalato, 1963
 DIC. *Véase* Coagulación intravascular diseminada
 (DIC)
 Dichuchwa. *Véase* Sífilis, endémica
 Dick, prueba, 966
 Diclofenaco
 efectos adversos, 389c
 gota, 2234
 osteoartritis, 2232c
 ventajas, 1923
 Dicloralfenazona, 2592, 2592c
 Dicloroacetato (DCA), 102e-13
 Diclouxacilina
 celulitis auricular, 228
 efectos adversos, 284, 305
 impétigo, 967
 indicaciones, 937
 infecciones estafilocócicas de piel/tejidos
 blandos, 345, 768c, 962c
 otitis externa, 228
 Dicromatismo, 197
 Didanosina (ddI)
 efectos adversos, 2024, 2030
 estructura molecular, 1276f
 interacciones farmacológicas, 1278, 2030
 resistencia, 1279f
 Didesoxinucleósidos, 1267
 DIDMOAD (Wolfram), síndrome, 2275, 2348
Dientamoeba fragilis, 246e-9, 765c, 1409
 Dientes
 cambio de coloración, 236
 cambios relacionados con la edad, 242
 desarrollo, 235-236
 enfermedades, 46e-1, 235
 estructura, 235-236
 extracción, 242
 Hutchinson, 237
 osteogénesis imperfecta, 2508
 pérdida, 236-237, 242
 Dieta
 ancianos, 84-85
 asma, 1670, 1671
 baja en bacterias, 492
 baja en grasas, 476
 cáncer
 colorrectal, 538
 mama, 524
 composición, 95e-4
 consideraciones globales, 266e-4
 densidad energética, 2395
 enfermedad
 cardiovascular, 266e-4
 de úlcera péptica, 1917
 exposición a enfermedades infecciosas, 763
 líquida, 95e-5
 muy pocas calorías, 2396
 nefrolitiasis, 1867, 1870
 prevención de cáncer, 476
 vegetariana, 300, 626, 644
Dietary Supplements Health and Education Act
 (DSHEA), 14e-3
 Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 469e-4
 Dietilcarbamazina (DEC)
 acción, 246e-8
 efectos secundarios, 1419
 eosinofilia pulmonar tropical, 1420
 farmacología, 246e-8
 filariosis linfática, 1419
 loasis, 1422
 Dietileno glicol, envenenamiento, 64e-9
 Dietilestilbesterol (DES), 103e-15, 477c, 585
 Dietilpropión, 2396
 Dieulafoy, lesión, 277, 346e-1v, 1891, 1891f
 Difenhidramina
 anafilaxia, 2117
 efectos adversos, 2640c
 insomnio, 191
 premedicación
 antiveneno, 2737
 taxanos, 103e-15
 prevención de reacciones diastónicas, 103e-25
 prurito, 345
 síndrome carcinoide, 566
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
 Difenhilidantoinato, 407, 569
 acroparestesia, 432e-1
 dolor, 91c, 94, 2672
 efectos secundarios
 a largo plazo, 2552
 cutáneos, 352, 353, 360, 361
 deficiencia de folato, 646c, 647
 enfermedad renal, 37
 fiebre, 138
 hepatotoxicidad, 2023, 2029, 2682c
 hiperplasia gingival, 236
 hipersensibilidad, 382. *Véase también*
 Hipersensibilidad inducida por
 fármacos, síndrome (DIHS)
 hipertricosis, 380
 hirsutismo, 332
 miopatía, 462e-20
 neurológicos, 2554c, 2682c, 2687c
 osteopenia, 2218c
 sensibilidad cruzada y, 385
 síndrome lúpico, 2218c
 sistémico, 2554c
 trombocitopenia, 727c
 vasculitis, 2193
 epilepsia, 2554c
 estado epiléptico, 1735, 2558f
 farmacología, 2552, 2554c
 interacciones farmacológicas
 acetaminofeno, 43
 anticonceptivos orales, 42c
 azoles, 246e-3c
 ciclosporina, 42c
 fluoxetina, 2554c
 glipizida, 34c
 isoniazida, 205e-3
 losartán, 42, 42c
 metadona, 42c
 PPI, 1921
 quinidina, 42c, 246e-6c
 rufinamida, 2555c
 sulfonamidas, 246e-4c, 2554c
 TMP-SMX, 939c
 warfarina, 42c
 metabolismo, 34c, 40
 miotonía, 462e-11
 neuralgia del trigémino, 2646
 neuromiotonía, 619
 neuropatía, 2682c
 síntomas paroxísticos en esclerosis múltiple,
 2672
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
 vigilancia terapéutica, 2765c
 Difenoilato, 272

- Diflunisal, 724
 2,3-Difosfoglicerato, 632
 Difosfoglicerato mutasa (DGM), deficiencia, 654c
 Difteria, 977
 complicaciones, 979
 consideraciones globales, 977, 979
 cutáneas, 977, 978, 978f, 979
 diagnóstico, 979
 diferencial, 978
 epidemiología, 977
 estudio del paciente, 978
 etiología, 977
 incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c, 977
 manifestaciones clínicas, 978-979, 978f, 1471c, 1561
 patogenia, 977-978
 patología, 978
 prevención, 980
 profilaxia de los contactos, 980
 pronóstico, 980
 tratamiento, 979-980
 vacuna, viajeros, 794
 Difteria-tétanos, vacuna. *Véase* Tétanos-difteria (Td), vacuna
 Difteria-tétanos-tos ferina, vacuna (DTaP), 929, 929c, 980, 1024. *Véase también* Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
 Difusión facilitada, 332e-6
 DiGeorge (velocardiofacial), síndrome, 83e-6, 375e-1, 465e-2, 2113, 2483
 Digital, 310, 473e-9c
 Digitálicos
 acción, 265e-6
 edema pulmonar, 1763
 efecto del ECG, 1457
 efectos adversos, 44, 273e-3c, 1471c, 1477, 2365
 enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
 Dígitos, prueba de memoria, 183
 Digoxina
 arritmia supraventricular, 1609
 arritmias, 1479c, 1480c
 distribución, 34
 dosis, 1479c, 1480c
 efectos adversos, 81, 727c, 1480c
 farmacología, 1479c, 1480c
 fibrilación auricular, 1487-1488
 insuficiencia cardíaca, 1512
 interacciones farmacológicas, 34c, 41, 42c
 azitromicina, 246e-4c
 azoles, 246e-3c
 pironaridina, 246e-12
 PPI, 1921
 metabolismo, 34c, 86e-9
 sobredosis/intoxicación, 309-310, 473e-9c, 2764c
 toxicidad, 42, 307, 312
 vigilancia terapéutica, 2764c
 Dihidroartemisinina, 246e-2c, 246e-7
 Dihidroergotamina
 atomización nasal, 2591, 2592c
 cefalea
 abuso de fármacos, 109
 de esfuerzo, 2597
 migraña, 2591, 2592c, 2593c
 parenteral, 2591, 2592, 2592c
 Dihidrofolato (DHF), reductasa
 inhibidores, 246e-4c, 246e-12
 resistencia a antibióticos, 931c, 934
 síntesis del DNA, 641, 642f
 Dihidropirimidina deshidrogenasa, 39c
 deficiencia, 431e-5c, 431e-6, 431e-6f
 Dihidropirimidinas, deficiencia, 431e-5c
 Dihidropteridina reductasa (DHPR), deficiencia, 434e-2c
 Dihidropteroato sintasa, 931c, 932, 934
 Dihidrorrodamina, prueba de oxidación, 423
 Dihidrotestosterona (DHT), 332, 2357, 2359f, 2759c. *Véase también* Testosterona
 1,25-Dihidroxitamina D. *Véase también* Vitamina D
 acción, 313, 313f, 2464-2465
 síntesis, 387
 sobreproducción, 313, 314, 609c, 610
 DIHS. *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 Diisocianatos, exposición, 1692
 DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*), 2025
 DILS (síndrome de linfocitosis infiltrante difuso), 1260-1261
 Diltiazem
 arritmia supraventricular, 1609
 arritmias, 1479c, 1480c
 cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
 diseccción aórtica, 1641
 dosis, 1479c, 1480c
 efectos adversos, 1589c, 2218c
 farmacología, 1479c, 1480c
 fenómeno de Raynaud, 1649
 fibrilación auricular, 1488
 hipertensión, 1624c, 1625
 en nefropatía crónica, 1821
 interacciones farmacológicas, 246e-6c, 1590
 NSTEMI-ACS, 1596
 prevención de la cefalea relacionada con actividad sexual, 2597
 sobredosis/envenenamiento, 473e-9c
 taquicardia
 de reentrada nodular AV, 1479
 mediada con vías accesorias, 1483
 Dimenhidrinato, 151c, 260, 260c
 Dimercaprol, 472e-2-3c
 Dímero D, prueba, 403, 407
 DIC, 737
 infección por VIH, 1249c
 VTE/PE, 1632
 Dímeros de ciclobutano, 386
 Dimetil sulfoxido, 60e-4
 1,3-Dimetilamylamina (DMAA), 14e-3
 Dimetilfumarato (DMF), 2669c, 2670, 2671
 Diminutos, 101e-3
 Dióxido de carbono (CO₂), 151e-1, 151e-2f, 151e-2c
 Dióxido de nitrógeno, exposición, 1692c
 Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV), inhibidores, 2414-2415, 2414c, 2416
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 245e-2c, 645, 1434
 Dipiridamol, 748, 748f, 1889c, 2570
 Diploides, 426, 427
 Diplopia, 208
 miastenia grave, 208. *Véase también* Miastenia grave
 monocular en comparación con binocular, 208
 nistagmo. *Véase* Nistagmo
 parálisis
 nervio oculomotor, 208
 nervio troclear, 209
 nervios oculares múltiples, 209
 trastornos
 mirada horizontal, 209-210
 supranucleares de la mirada, 209
 Dipropionato de beclometasona, 1679
 Dípteros, mordeduras, 2749-2750
Dipyliidium caninum/dipilidiosis, 1435
 DIRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-1), 2215
Dirofilaria, infecciones, 1423
Dirofilariasis, 1423
 Disbetalipoproteinemia familiar, 2440c, 2443
 Disbiosis, 86e-1c
 Discapacidad
 fragilidad, 78-79
 prevalencia, población mayor, 93e-4-93e-5, 93e-4f
 relacionada con osteoartritis, 2226
 valoración, 1693
 Discetomía con fusión, cervical, 123
 Discinesia
 cinesigénica paroxística (PKD), 2624-2625
 no cinesigénica paroxística (PNKD), 2625
 Discinesia(s)
 biliar, poscolecistomía, 2082
 difásica, relacionada con levodopa, 2614
 fisiopatología, 2613f
 inducida por ejercicio, 2624
 paroxística, 2624-2625
 tardía, 163, 261, 2624, 2722
 Discitis séptica. *Véase* Osteomielitis, vertebral
 Disco intervertebral
 anatomía, 111, 112f
 herniación, 113f, 114-115, 115f
 reemplazo, 120
 Disco óptico
 anatomía, 40e-1
 daño, 197
 drusen, 203-204, 203f
 edema, 203
 hinchazón, 40e-5, 40e-5f
 normal, 40e-1, 40e-1f
 Disco Z, defectos genéticos, 1555c
 Discografía, 440e-10
 Discondroplasia (enfermedad de Ollier), 426e-7, 594
 Discriminación, 16e-4
 de dos puntos, prueba, 159, 2539
Disease Control Priorities in Developing Countries, 9, 10
 Diseccción aórtica, 1640
 clasificación, 1640, 1641f
 diagnóstico, 19-20, 101, 1641
 dolor torácico, 96c, 97, 99
 factores de riesgo, 1640-1641
 hematomas intramural, 97, 1640
 manifestaciones clínicas, 1641
 soplo, 51e-5
 tratamiento, 1626c, 1641-1642
 úlceras arterioscleróticas penetrantes, 97, 1640
 Disentería
 amebosis. *Véase* Amebosis
 etiología, 266, 853
 infección por *Shigella*. *Véase* *Shigella*, infecciones
 tratamiento, 268, 857
 V. parahaemolyticus, 1065
 Disestesia, 158. *Véase también* Sensibilidad, alteraciones
 Disfagia, 254
 anamnesis, 256-257
 cáncer
 esofágico, 262, 533
 gástrico, 534
 diagnóstico, 257, 1895-1896, 1896f, 1897f
 esofágica, 256, 1901
 estructural, 255
 estudio del paciente, 256-257, 256f
 exploración física, 257
 fisiopatología, 255-256
 GERD, 1907
 miastenia grave, 2703
 orofaríngea, 256
 pacientes con enfermedad terminal, 69c
 pérdida involuntaria de peso, 275
 propulsión (motora), 255-256
 relacionada con radioterapia, 505
 sólidos en comparación con líquidos, 256
 transferencia, 1895
 trastornos de pares craneales, 2649
 tratamiento, 258
 Disferlina, 462e-8, 462e-8f
 Disfibrinogenemia, 736, 739
 Disfonía, 2649
 espaasmódica, 2620
 Disfunción autonómica, 2637
 clasificación, 2637-2638, 2638c
 diagnóstico, 2640-2641, 2640c
 estudio del paciente, 2639-2641, 2640c
 manifestaciones clínicas, 2638-2639, 2639c
 relacionada con fármacos, 2639, 2640c
 síndromes, 2641
 atrofia de múltiples sistemas, 2641. *Véase también* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
 diabetes mellitus, 2426, 2642
 hiperactividad aguda, 2643
 hiperhidrosis primaria, 2643
 hipoglucemia, 2432, 2432f
 hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
 insuficiencia autónoma pura, 2642

- Disfunción autonómica (*Cont.*)
 lesiones de la médula espinal, 2641-2642
 neuropatías hereditarias y autónomas
 sensitivas, 2643
 paraneoplásicas, 614c, 619
 síndrome de dolor regional complejo, 2643-2644
 síndrome de taquicardia ortostática postural, 1477, 2642-2643
 trastornos de nervios periféricos y de la unión neuromuscular, 2642
 tratamiento, 2644
- Disfunción de ventrículo izquierdo
 choque cardiogénico, 1759
 diagnóstico
 CMR, 270e-6-270e-7, 270e-26v
 ecocardiografía, 270e-6-270e-7, 270e-8f
 ventriculografía, 1463-1464, 1464f
 infarto del miocardio, 1607
 insuficiencia
 cardiaca, 1502, 1502f. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
 mitral, 1543
- Disfunción eréctil (ED), 326
 consumo de alcohol, 2725
 después de
 prostatectomía, 583
 radioterapia, 583, 623
 detección/pruebas, 2254c
 diabetes mellitus, 2427
 disfunción del sistema autónomo, 2639
 epidemiología, 326
 esclerosis sistémica, 2162
 estudio del paciente, 327-328, 327f
 fisiopatología, 326-327
 prevalencia, 2254c
 relacionada con fármacos, 326-327, 327c
 tratamiento, 328-330, 329c
- Disfunción sexual
 consumo de alcohol, 2725
 consumo de cocaína, 469e-1
 esclerosis múltiple, 2663, 2672
 femenina, 330-331, 330c, 2427
 incidencia, 324
 masculina, 7e-1-7e-2. *Véase también* Disfunción eréctil (ED)
 relacionada con SSRI, 2716
- Disfunción vestibular, 149, 149c, 151, 164
- Disgenesia
 gonadal, 2353
 mixta (mosaicismo 45,X/46,XY), 2351c, 2352-2353
 reticular, 375e-1, 2108
 testicular, 2353, 2354c
- Disgerminoma
 cerebral, 2264
 ovárica, 594-595
- Disgeusia. *Véase* Gusto, trastornos
- Disgrafía, 179
- DISH (hiperostosis esquelética idiopática difusa), 2172
- Dishematopoyético, síndrome, 729
- Dislipidemias. *Véase* Lipoproteínas, trastornos
- Dismenorrea, 338-339
- Disminución de la masa muscular, 81, 1268, 1704
- Dismorfia muscular, síndrome, 7e-2
- Disnea, 47e-1
 acidosis respiratoria, 322
 ansiedad, 47e-1
 antecedentes, 47e-3
cor pulmonale, 1506
 de esfuerzo, 47e-4
 definición, 47e-1
 desajuste eferente-aférente, 47e-1f
 diagnóstico diferencial, 47e-2, 47e-4
 enfermedad
 cardiovascular, 47e-1c, 47e-2, 47e-4, 1439, 1503-1504
 respiratoria, 47e-2, 47e-2c, 47e-4, 1661
 EPOC, 1704
 estenosis aórtica, 1530
 estudio del paciente, 47e-3, 47e-4f
 estudios de laboratorio, 47e-4
 fisiopatología, 47e-1, 47e-1f
 hipotensión ortostática, 146
 imágenes, 47e-4
 índice basal, 47e-2
 intensidad y cualidad, 47e-1-47e-2, 47e-1c
 nocturna, 47e-3
 paroxística, 1503-1504
 paciente con enfermedad terminal, 62, 62c
 tratamiento, 47e-4, 62, 62c
 valoración, 47e-1-47e-2, 1661
 física, 47e-3-47e-4
- Disociación sensitiva, 161
- Disomía parental, 597
- Disomía uniparental, 83e-6-83e-7, 83e-6f, 439
- Disopiramida
 arritmias, 1479, 1480c, 1489, 1498
 dosis, 1480c
 efectos adversos, 1480c
 farmacología, 1480c
 vigilancia terapéutica, 2764c
- Dispareunia, 330
- Dispepsia. *Véase también* Indigestión
 características clínicas, 258, 1894
 endoscopia, 1894
 funcional (esencial), 261, 1040, 1918
 inicio reciente, estudio, 1924, 1924f
 no ulcerosa, 1894, 1895
- Displasia(s)
 caudal, 47
 cleidocraneal, 2455
 craneoectodérmica (síndrome de Sensenbrenner), 1850c
 diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann), 426e-5
 esquelética. *Véase* Condrodisplasia(s)
 fibromuscular, 1617, 1627, 1645, 2567
 fibrosa, 426e-6-426e-7, 426e-6f. *Véase también* McCune-Albright, síndrome
 hipofisaria, 2255-2256
 óseas. *Véase* Osteopatía
 septoóptica, 2256
- Disponibilidad heurística, 19
- Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD)
 componentes, 1519f
 edema pulmonar, 1763
 insuficiencia cardiaca, 1518
 puente para el trasplante cardiaco, 1518
 resultados, 1519
 tipos, 1517-1518
- Dispositivo intravascular relacionado con infecciones. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
- Dispositivos de constricción por vacío, 329
- Dispositivos intrauterinos (IUD), 1089, 1090f, 2390, 2390c
- Disqueratosis congénita (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson)
 características clínicas, 359-360, 360c, 664
 consideraciones genéticas, 375e-1, 664, 2109
- Disquerina, 664
- Disreflexia
 autónoma, 2641
 del sistema nervioso autónomo, 2641-2642, 2660
- Distanciamiento social, 917
- Distensión apical, síndrome, 289e-3
- Distensión/inflamación abdominal, 285, 286f, 1983. *Véase también* Ascitis
- Distímico, trastorno, 2715
- Distonía, 2620
 características clínicas, 163, 2619c, 2620
 cervical, 2620
 de torsión idiopática, 2620
 enfermedad de Wilson, 2519
 farmacoinducida, 2624
 fisiopatología, 2620-2621
 focal, 2620
 primaria, 2620
 que mejora con dopa, 434e-2c, 2620
 secundaria, 2620
 tardía, 2624
 tratamiento, 2621
 variante Segawa (con respuesta a dopa), 434e-2c, 2620
- Distonías de extremidades, 2620
- Distrofia
 orofaríngea, 208, 462e-5c, 462e-11
 simpática refleja. *Véase* Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
- Distrofia miotónica, 462e-9
 bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
 congénita, 462e-10
 consideraciones genéticas, 434, 440c, 462e-5c, 462e-10-462e-11
 diagnóstico, 462e-10-462e-11
 disfunción
 nódulo SA, 1467, 1467c
 testículo, 2366
 manifestaciones clínicas, 462e-5c, 462e-10
 ocular, 208
 tratamiento, 462e-11
- Distrofia muscular, 462e-1
 Becker. *Véase* Becker, distrofia muscular
 bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
 cintura, 462e-6, 462e-6c, 462e-7c
 congénita, 462e-9, 462e-10c
 consideraciones genéticas, 434, 436, 436c
 diagnóstico, 462e-1f, 462e-2f, 462e-3c, 462e-4-462e-5
 Duchenne. *Véase* Duchenne, distrofia muscular
 Emery-Dreifuss. *Véase* Emery-Dreifuss, distrofia muscular
 facioescapulohumeral, 462e-1, 462e-2f, 462e-5c, 462e-11
 manifestaciones clínicas, 462e-1-462e-4, 462e-3f
 miembros y cintura (LGMD), 436c, 462e-6c, 462e-7c, 462e-8
 miotónica. *Véase* Distrofia miotónica orofaríngea, 208, 462e-5c, 462e-11
 progresiva, 462e-5c
 proteínas, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
 pseudohipertrofica. *Véase* Duchenne, distrofia muscular
 trastornos de la marcha, 163
- Distrofia, 436, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f, 1556f
- Distroglucanos, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
- Disulfiram
 efectos adversos, 203, 2687c
 interacciones farmacológicas, 246e-5c
 tratamiento del alcoholismo, 2728
- Disulfuro de carbono, 2688c
- Disuria, 60e-1
 cistitis. *Véase* Cistitis
 infecciones urinarias. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
 mujeres, 60e-1
 síndrome doloroso vesical por cistitis intersticial. *Véase* Cistitis, intersticial/síndrome de dolor vesical
 varones, 60e-1
- DITRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-36), 2215
- Diuresis
 acuosa, 64e-3, 2275, 2276f
 hídrica, 2275, 2276f
 hipercalcemia, 2480c, 2481
 osmótica, 297
 posterior a la obstrucción, 1874
 de soluto, 295
- Diuréticos
 abuso, 307
 acción, 297
 ascitis, 288
 edema pulmonar, 1763
 efectos adversos
 gota, 2218c
 hiponatremia, 299
 hipopotasemia, 305-306, 307
 hipovolemia, 297
 incontinencia urinaria, 81
 renal, 291
 trastornos acidobásicos, 322
 efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
 enfermedad
 de Meniere, 219
 venosa crónica, 1652
 hipercalcemia, 312

- hipertensión, 1623, 1624c
 insuficiencia cardiaca, 1508, 1509f, 1510c,
 1512-1513, 1608
 vértigo, 151c
- Diuréticos de asa
 acción, 299, 332e-4f, 332e-8
 edema pulmonar, 1763
 efectos secundarios, 306
 hipercalcemia, 610, 2480c
 hiperpotasemia, 312
 hiponatremia, 302
 hipopotasemia, 308
 nefropatía crónica, 1814, 1815
- Diuréticos tiazídicos
 acción, 332e-4f, 332e-9
 diabetes insípida nefrótica, 304, 2279
 efectos secundarios, 326
 cutáneos, 349, 353, 379
 fototoxicidad, 389c
 hipercalcemia, 2478
 hiponatremia, 299, 301
 hipopotasemia, 306
 vasculitis, 382, 2193
 enfermedad renal crónica, 1814
 hiperpotasemia, 312
 hipertensión, 1623
 hipoparatiroidismo, 2484
 interacciones farmacológicas, 246e-4c, 246e-6c
 nefrolitiasis, 1870
 paramiotonia congénita, 462e-18
 pseudohipoparatiroidismo, 310
- Divers Alert Network*, 2741
- Diversidad, 86e-1c
 beta, 86e-1c, 86e-5
- Diverticular, enfermedad, 1971
 anatomía, 1971
 diagnóstico, 1891, 1893f, 1971-1972
 epidemiología, 1971
 esofágicos, 1903, 1903f
 fisiopatología, 1971, 1971f
 hemorragia, 277, 1971
 incidencia, 1971
 manifestaciones clínicas, 1971-1972, 1972c
 recurrente, 1973
 tratamiento, 1893f, 1972-1973, 1973c,
 1973f
 yeyunal, 1939f
 Zenker, 256, 259, 1903, 1903f
- Diverticulitis
 características clínicas, 106c, 267, 1971-1972,
 1972c
 clasificación de Hinchey, 1972, 1972f
 comparada con IBD, 1957
 diagnóstico, 1971-1972
- Dividendo de la longevidad, 94e-1
- Dix-Hallpike, maniobra, 149
- DJ-1, 444e-9
- DKA. Véase Cetoacidosis diabética (DKA)
- DKC1, gen, mutaciones, 664
- DKK-1, 2143
- DL_{CO} (capacidad de difusión del pulmón para el
 monóxido de carbono), 306e-5f,
 306e-6, 1710
- DM. Véase Diabetes mellitus (DM)
- DMAA (1,3-dimetilamylamina), 14e-3
- DMARD (antirreumático modificador de la
 enfermedad), 2145-2147, 2146-
 2147c
- DMD, gen mutaciones, 434, 436, 1555c
- DMF (dimetilfumarato), 2669c, 2670, 2671
- DMSA (succinero), 472e-2c-472e-3c
- DNA
 de cadena ramificada (bDNA), pruebas, 150e-7-
 150e-8, 1247, 1247c
 desmetilación, 102e-8
 estructura, 426-427, 427f
 fármacos de interacción, 103e-8, 103e-9c, 103e-
 12. Véase también fármaco específico
 fecal, prueba, 481c
 fetal de células libres, detección, 83e-4
 humano, 425
 metilación, 101e-4, 429-430, 431f, 432f
 metiltransferasa, inhibidores, 103e-20
 mitocondrial. Véase DNA mitocondrial (mtDNA)
- modificaciones epigenéticas, 429-431, 431f
 reparación, 375e-1-375e-2, 2109
 secuencia, prueba genética, 427, 447. Véase
 también Genéticas, pruebas
 secuencias inestables, 434
 virus, 214e-4-214e-5. Véase también virus
 específicos
- DNA mitocondrial (mtDNA), 85e-1. Véase
 también DNA mitocondrial y
 enfermedades
- envejecimiento, 85, 85e-8, 85e-8f, 94e-3, 94e-5
 estructura, 85e-1-85e-3, 439
 funciones, 85e-1-85e-3, 439
 hereditario, 85e-1, 85e-2f, 85e-3f, 462e-15
 heteroplasmia, 85e-2, 85e-3f
 perturbación en la comunicación genómica
 nuclear-mitocondrial, 85e-7, 85e-7f
- poliploidía, 85e-1-85e-3
 replicación, 85e-1
 segregación mitótica, 85e-2
 variantes homoplásmicas, 85e-3-85e-4
- DNA mitocondrial y enfermedades, 85e-1
 asesoramiento genético, 85e-9
 características patológicas, 85e-3-85e-4, 85e-5f
 control genético, 85e-2f
 diagnóstico, 85e-6-85e-7, 85e-7f
 ejemplos, 85e-4f, 85e-5-85e-7, 85e-6c
 esporádica, 85e-9
 hereditario, 85e-1, 85e-2f, 438f, 439
 heterogeneidad fenotípica, 85e-4
 heteroplasmia, 85e-3-85e-4, 85e-3f
 manifestaciones
 clínicas, 85e-4-85e-6, 85e-5c, 220, 2602
 de múltiples órganos, 85e-2f
 miocardiopatía, 1554, 1555c
 mutaciones
 genéticas, 85e-1, 85e-3-85e-4, 85e-4f, 85e-6-
 85e-7
 puntuales, 85e-6c
 prevención, 85e-9, 85e-10f
 relacionadas con la edad, 85e-8, 85e-8f
 renal, 1855
 reordenamientos del DNA a gran escala, 85e-6c
 síndromes por agotamiento, 462e-16
 tratamiento, 85e-9
 variación de la secuencia homoplásmica, 85e-2-
 85e-3, 85e-7-85e-8
- DNAgirasa, 932
- DNMT3A, gen, mutaciones, 680, 680c
- Doblecortina, 2545c
- Dobutamina
 choque, 1751
 cardiogénico, 1761, 1761f
 edema pulmonar, 1761f, 1763
 insuficiencia cardiaca, 1509-1510
 prueba de esfuerzo, 270e-3
 septicemia/choque séptico, 1757
- DOC (desoxicorticosterona), 2313, 2319
- Docetaxel
 acción, 103e-14-103e-15
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 mama, 529
 pulmonar, 520, 520c, 521
 efectos adversos, 103e-12c, 103e-15, 1797,
 2218c, 2686c
 interacciones farmacológicas, 246e-3c
 melanoma, 499
 premedicación, 103e-12c, 103e-15
 sarcomas de tejidos blandos, 119e-2
- DOCK8, deficiencia, 420c, 423
- Docosanol, 215e-3c
- Docusato, 61, 62c
 cálculo, 62c
- Dofetilida
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1480c
 ventriculares, 1498
 dosis, 1480c
 en enfermedad renal, 37
 efectos adversos, 1480c, 1489, 1498
 farmacología, 1480c
 fibrilación auricular, 1489
 flúter auricular, 1485
- interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c
 vigilancia de dosis, 36
- Döhle, cuerpos, 81e-2, 81e-7f, 415, 415f
- Dolasetrón, 62, 103e-25
- Dolor, 414f, 1753
 agudo, tratamiento, 90
 acetaminofeno. Véase Paracetamol
 (Acetaminofeno)
 ácido acetilsalicílico. Véase Ácido
 acetilsalicílico
 antiinflamatorios no esteroideos. Véase
 Antiinflamatorios no esteroideos
 (NSAID)
 opioides. Véase Opioides(s)
 boca, no dental, 237, 239
 cáncer, 473-474
 crónico, 80, 93, 93c. Véase también Opioides(s)
 depresión, 93
 desigualdades raciales/étnicas en tratamiento,
 16e-1
 esclerosis múltiple, 2672
 estudio del paciente, 111-114
 etiología, 60
 fisiopatología, 87
 dolor neuropático, 89-90
 mecanismos centrales, 88-89, 89f
 mecanismos periféricos, 87-88, 87f, 88f
 modulación del dolor, 89, 90f, 91f
 frecuencia, 60
 mantenido por mecanismos simpáticos, 90
 miofascial, síndrome, 93, 237, 2246
 muscular, 462e-2, 462e-4c
 neuropático, 60, 89-90, 94-95. Véase también
 Neuropatía(s)
 nociceptivo, 60
 pacientes terminales, 60-61
 percepción, 107
 pruebas sensitivas, 159, 160c
 referido. Véase Dolor referido
 torácico, unidades dedicadas, 102-103, 1595
 valoración, 60, 2539
 variables psicológicas, 93
 visceral, 60
- Dolor abdominal, 103
 antecedentes, 106
 apendicitis, 1986-1987, 1987c
 diagnóstico diferencial, 106c, 1876, 1877c
 durante el embarazo, 50
 enfermedad
 de Fabry, 432e-1
 inflamatoria pélvica, 877
 por úlcera péptica, 1918
 estudio del paciente, 103c, 105-107
 exploración física, 106
 imágenes, 106-107
 isquemia intestinal, 1979-1980
 mecanismos
 inflamación del peritoneo parietal, 103, 104c
 metabólicos, 104c, 105
 neurógenos, 105
 neurológicos/psiquiátricos, 104c
 obstrucción mecánica, 103-104, 104c
 tóxicos, 104c
 trastornos
 de pared abdominal, 104-105
 vasculares, 104
 obstrucción intestinal, 1983
 pacientes inmunodeprimidos, 105
 pancreatitis, 106, 106c, 2092, 2099, 2101
 peritonitis, 846, 1989
 porfiria intermitente aguda, 2526
 referido, 105
 síndrome de colon irritable, 1965
 síndromes de malabsorción, 1946c
- Dolor óseo
 al final de la vida, 119e-4
 anemia drepanocítica, 635
 enfermedad de Gaucher, 432e-5
 metástasis óseas, 119e-4
 tratamiento, 61, 119e-4
- Dolor referido, 88
 a la espalda, 111, 118
 abdominal, 104c, 105
 hipótesis de convergencia-proyección, 89f

- Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
características clínicas, 2246, 2644
tipo I, 2246, 2643
tipo II, 2643-2644
tratamiento, 2644
- Dolor/molestia torácica, 95
anemia drepanocítica, 634
disfagia, 256
epidemiología, 95, 95f
estudio del paciente, 98, 98c
algoritmos clínicos, 101, 102f
anamnesis, 99-100, 99f
angiografía CT, 102, 270e-14, 270e-14f, 270e-15, 270e-16f
biomarcadores cardíacos, 101
CMR, 102, 270e-15, 270e-15f, 270e-26v
departamento de emergencias, 270e-15
ECG, 100-101
ecocardiografía, 102, 271e-1f, 271e-1v
exploración física, 100
pacientes
con CAD conocida, 270e-14-270e-15
sin CAD conocida, 270e-13-270e-14, 270e-14f
prueba de esfuerzo, 101-102, 270e-13-270e-14, 270e-14f
radiografía torácica, 101
evolución, 95
incidencia, 95
origen cardiopulmonar, 96c
cáncer de pulmón, 510, 510c
embolia pulmonar, 97
enfermedad
aórtica, 97, 99
pericárdica, 97, 99, 1571, 1580, 1600, 1610
pulmonar, 98
respiratoria, 98, 1661
isquemia miocárdica. Véanse Angina; Infarto del miocardio (MI)
mecanismos, 97
neumotórax, 98
origen gastrointestinal, 96c
enfermedad hepatobiliar, 98, 100
GERD, 98, 99, 262, 1907
pancreatitis, 98
trastornos esofágicos, 98, 100, 1901, 1905
origen musculoesquelético, 96c
costocondritis, 98
herpes zóster, 98
origen psicológico/emocional, 96c, 98
pericarditis, 1571
probabilidad de infarto del miocardio, 99f
valoración del paciente ambulatorio, 103
vías críticas, 102-103
- Dolutesgravir, 1275c, 1281
- Dominios de la vida, 86e-1c
- Domperidona
efectos adversos, 261-262
gastroparesia, 260, 260c, 2164, 2641
migraña, 2591
náusea, 109
- Donación de ovocitos, 85e-9, 85e-10f, 337
- Donath-Landsteiner, anticuerpos, 138e-2, 659
- Donepezilo
AD, 217, 2601
demencia en la enfermedad de Parkinson, 2617
problemas cognitivos en MS, 2672
somnolencia inducida por opiáceos, 61
- Donovan, cuerpos, 198e-1, 198e-1f
- Donovanosis, 198e-1
características clínicas, 198e-1, 198e-1f, 880c
consideraciones globales, 198e-1
diagnóstico, 198e-1-198e-2, 198e-1f
diferencial, 198e-2
epidemiología, 198e-1, 879
etiología, 198e-1
prevención y control, 198e-2
tratamiento, 198e-2, 198e-2c
- L-Dopa. Véase Levodopa
- Dopamina
acción, 444e-3c
aspectos clínicos, 444e-3c
choque, 1749, 1751
cardiogeno, 1761, 1761f
edema pulmonar, 1763
estructura, 444e-3c
hipotermia, 478e-3
migraña, 2588
regulación cardiovascular, 1613
valores de referencia, 2759c
- Dopamina, agonistas
acromegalia, 2271
disfunción ovulatoria, 2389
efectos adversos, 192, 2268, 2615
PD, 2615, 2616c
prolactinoma, 2267
síndrome de piernas inquietas, 192
- Dopamina, antagonistas del receptor
efectos adversos, 565
migraña, 2588, 2591-2592, 2592c
náusea y vómito, 260, 260c
parenteral, 2592, 2592c
- Dopaminérgicas nigrales, células fetales, 2617
- Doppler
de flujo a color, 270e-2, 270e-2f. Véase también Ecocardiografía
de onda pulsada, 270e-2, 270e-2f. Véase también Ecocardiografía
- Doripenem
indicaciones, 941
infecciones intraabdominales, 767c
infecciones por bacterias anaerobias, 1101
P. aeruginosa, 1045c
resistencia, 933
- Dornasa, 1696
- Dorsalgia/dolor de espalda, 111
causas, 114, 115c
anomalías congénitas, 118
artritis, 117
degenerativas, 115-116, 116f
enfermedad de discos lumbares, 113f, 114-115, 115f
inflamatoria autoinmunitaria, 118
metastásica, 2653
espondilolistesis, 117
espondilosis, 117
infecciones/inflamación, 117, 784, 839
metabólicas, 117-118, 426e-2
postural, 118
psiquiátricas, 118
traumáticas, 117
- costos, 111
crónicas, 119-120
diagnóstico, 113-114, 440e-10
educación del paciente, 119
espondilitis anquilosante, 2170, 2172
factores de riesgo para una causa grave, 113c
hemólisis, 393
idiopáticas, 118
locales, 111
origen en la columna vertebral, 111
paciente con cáncer, 117, 118, 530, 588, 1790-1792, 1791f
radicular, 112
relacionadas con otras localizaciones, 111, 118
tipos, 111-112
tratamiento, 118
dolor con radiculopatía, 120-121
inyecciones de raíces nerviosas y epidural espinal, 440e-10
lumbalgia aguda sin radiculopatía, 119
lumbalgia crónica sin radiculopatía, 119-120
punto de vista de la atención a la salud, 118-119
valoración física, 112-113, 114c
- Dosis
de impregnación, 35, 35f
eritematogena mínima, 389
mantenimiento, 36
tolerada máxima (MTD), 103e-5
- Dosulepina, 2594c
- DOTS/DOTS-Plus, estrategia, tuberculosis, 12, 1121
- Down, síndrome (trisomía 21)
AD, 2600-2601
AML, 678
anomalías cromosómicas, 83e-1, 83e-4
características clínicas, 83e-4, 1653
deficiencias poliendocrinas autoinmunitarias, 2348
manifestaciones bucales, 236
mielodisplasia, 670
trastorno mieloproliferativo transitorio, 135e-7
- Doxazosina, 1624c, 1649
- Doxepina
angioedema, 2119
efectos adversos, 2710c
insomnio, 191
prurito, 345
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-10c, 2764c
urticaria, 2119
vigilancia terapéutica, 2764c
- Doxiciclina
acción, 930, 931c, 943
acné
rosáceo, 352
vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1161
angiomatosis bacilar/peliosis, 832c, 1081c
artritis reactiva, 2175
carbunco, 261e-3, 261e-5c
cervicitis mucopurulenta, 876
cólera, 1064
derrame
pericárdico, 474
pleural, 474
donovanosis, 198e-2c
efectos adversos, 361, 943, 1380c
ehrlichiosis, 1160
endocarditis infecciosa, 823c
endocarditis por *Bartonella*, 1081c
enfermedad
arañazo de gato, 1081c
de Lyme, 836, 1153, 1153f
de Whipple, 1094
inflamatoria pélvica, 878, 878c, 879
fiebre
exantemática de las Montañas Rocosas, 780c, 782, 1157
Q, 1162
recurrente, 1148, 1148f
filariosis linfática, 1419
indicaciones, 940c, 943
infección gonocócica, 1009c
infecciones
mordeduras, 167e-3, 167e-3c, 832c
piel y tejidos blandos, 962c
infecciones por
Brucella, 194e-4
C. trachomatis, 1171
Legionella, 1020c
M. pneumoniae, 1164
MRSA, 345, 962c
leptospirosis, 1145c
neumonía extrahospitalaria, 808c
oncocercosis, 1421
paludismo, 1378c, 1380c
profiláctica, 945c
profilaxia
enfermedad de Lyme, 2745
infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
paludismo, 796c, 1382, 1383c
peste, 1075c
resistencia, 931c, 940c
rickettsias, 1158
sífilis, 1139, 1139c
sinusitis, 227c
tifus
de los matorrales, 1159
epidémico, 1159
tratamiento de la peste, 261e-5, 261e-5c, 261e-6, 1075
treponematosis endémica, 207e-2
tularemia, 261e-5c, 261e-7
- Doxilamina, 261, 473e-8c
- Doxorrubicina
acción, 103e-13

- cáncer
 mama, 528, 529
 ovárico, 593
 pulmonar, 522
 vesical, 577
- carcinoma hepatocelular, 550
 durante el embarazo, 124e-4
 efectos adversos, 103e-10c, 103e-13
 cardiotoxicidad, 103e-13, 1563, 1567
 eritema acral, 380
 mielosupresión, 103e-13
 neurológicos, 1793
 tardíos, 621
 insulino, 2338
 interacciones farmacológicas, 103e-10c
 linfoma gástrico, 536
 pNET, 574
 sarcoma
 de Ewing, 119e-4
 de tejidos blandos, 119e-2
 sarcomas óseos, 119e-3
 tumores de las glándulas salivales, 506
- DPP-IV (dipeptidil peptidasa-4), inhibidores, 2414-2415, 2414c, 2416
- Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)/
 dracunculosis
 características clínicas, 829, 837, 1422
 ciclo de vida, 245e-3c, 1422
 diagnóstico, 245e-3c, 1422
 epidemiología, 1422
 prevención, 1423
 tratamiento, 246e-13, 1423
- Dravet, síndrome, 2545c
- Drepanocíticas, crisis
 fisiopatología, 634f
 hiperbilirrubinemia, 281
 infarto esplénico, 410
 manifestaciones clínicas, 2242
- Drepanocítico, rasgo, 634c, 635
- Drepanocitosis, **634**
 consideraciones genéticas, 87e-3, 435, 438
 diagnóstico, 441e-41f, 634c, 635, 635f
 fisiopatología, 634, 634f
 frotis de sangre periférica, 81e-4f, 635f
 índice reticulocítico, 399
 manifestaciones clínicas, 634-635, 634c
 absceso esplénico, 851
 apoplejía, 636, 2567
 atrofia testicular, 2366
 autoesplenectomía, 413
 crisis de secuestro esplénico, 634
 crisis dolorosas, 634, 635
 hiperpotasemia, 307
 hipertensión pulmonar, 1659
 ictericia, 281
 musculoesqueléticas, 2242, 2242c
 nefropatía, 1835c, 1848, 1860, 1865-1866
 priapismo, 325
 síndrome de tórax agudo, 634, 635-636
 síndrome mano-pie, 103e-26, 634, 2242
 prueba genética, 443, 445
 sistemas biológicos aplicados a, 87e-5f
 tratamiento, 139e-2, 139e-5, 635-636, 639
 viaje a grandes altitudes, 476e-5
- DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y
 síntomas sistémicos). Véase
 Hipersensibilidad inducida por
 fármacos, síndrome (DIHS)
- Droga de club, 469e-5
- Dronabinol, 81, 469e-3
- Dronedarona
 arritmias, 1480c, 1489, 1499, 1514
 dosis, 1480c
 efectos adversos, 1480c, 1489
 farmacología, 1480c
 interacciones farmacológicas, 205e-3
- Drospirona, 310, 334
- Droxidopa, 2644
- Drp1, 444e-9
- Drug-Induced Liver Injury Network* (DILIN), 2025
- Drusen
 degeneración macular, 205, 205f
 disco óptico, 203-204, 203f
- DSD. Véase Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
- DSG1/2, gen, mutaciones, 2483
- DSHEA (*Dietary Supplements Health and
 Education Act*), 14e-3
- DTaP. Véase Difteria-tétanos-tos ferina, vacuna
 (DTaP)
- DTIC. Véase Dacarbazina (DTIC)
- DTPA, radionúclidos contra contaminación
 interna, 263e-6c, 263e-7
- Dubin-Johnson, síndrome, 282, 2003-2004, 2003c
- Duchenne, distrofia muscular, **462e-5**
 consideraciones genéticas, 436, 462e-5c,
 462e-6
 diagnóstico, 462e-6
 incidencia, 462e-5
 intervenciones tempranas, 450c
 manifestaciones clínicas, 462e-5-462e-6,
 462e-5c
 patogenia, 462e-6, 462e-8, 462e-8f
 pruebas genéticas, 450c
 tratamiento, 462e-8
- Ductopenia del adulto, 284
- Duelas. Véase Trematodos/infecciones por
 trematodos
- Duelo, 64, 70, 275
- Duff, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
- Dugbe, virus, 1308c
- Duke, criterios, endocarditis infecciosa, 819, 819c
- Dulaglutida, 2414c
- Duloxetina
 depresión, 2710c
 dolor, 91c, 94
 neuropático, 94-95, 2427, 2682c
 efectos adversos, 2682c, 2710c
 fibromialgia, 2240, 2240c
 osteoartritis, 2232
- Duodenitis, 277
- DUOX, 2285
- DUOXA, 2285
- Duramadre, malformaciones vasculares, 2657, 2658f
- Dutasterida, 7e-4, 478, 580
- Duvenhage, virus, 1304
- DUX4, gen, 462e-2f
- DVT. Véase Trombosis venosa profunda (DVT)
- DYT, gen, mutaciones, 2620
- E**
- E. coli*
 enteroagregativa (EAEC), 1028c, 1031
 enterohemorrágica (EHEC). Véase también
Escherichia coli, infecciones,
 intestinales
 características, 852, 1028c, 1030
 consideraciones globales, 1030
 epidemiología, 1028c, 1030
 intoxicación alimentaria, 856c, 857
 enteroinvasiva (EIEC), 1028c, 1031. Véase
 también *Escherichia coli*, infecciones,
 intestinales
 enteropatógena (EPEC), 852, 1028c, 1030-1031.
 Véase también *Escherichia coli*,
 infecciones, intestinales
 enterotoxigénica (ETEC). Véase también
Escherichia coli, infecciones,
 intestinales
 adherencia, 852
 características, 1028c, 1030
 epidemiología, 1028c, 1030
 intoxicación alimentaria, 856c
 producción de toxinas, 853
 EAEC (*E. coli* enteroagregativa), 1028c, 1031
 EAP (proteína de adhesión extracelular), 956
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
 escala funcional, 103e-7, 472, 472c
 valoración de la fatiga, 63
- Eaton-Lambert, síndrome. Véase Lambert-Eaton,
 síndrome miasténico (LEMS)
- Ébola
 enfermedad
 complicaciones, 1328
 control y profilaxia, 1328-1329
 diagnóstico, 1328
 epidemiología, 782-783, 1324, 1325f, 1326f
 manifestaciones clínicas, 783, 1327-1328,
 1327c
- patogenia, 1326-1327
 pronóstico, 1328
 tratamiento, 1328
 virus, 261e-8, 1324, 1324f
- Ebstein, anomalía, 1527
- EBV. Véase Epstein-Barr, virus (EBV)
 infecciones. Véase Epstein-Barr, virus (EBV),
 infecciones
- E-cadherina, cáncer gástrico, 534
- Ecalantida, 2120
- Ecamsula, 391, 391c
- Ecce, **344**. Véase también Dermatitis atópica
 asteatótica, 342f, 346
 características clínicas, 344
 dishidrótica, 76e-2f, 341c, 342f, 346, 346f
 herpético, 1178
 manos, 342f, 346, 346f
 numular, 346
 xerótico (eccema asteatótico), 342f, 346
- ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos de la
 anafilaxia), 372e-15c, 422
- ECG. Véase Electrocardiografía (ECG)
- Echinococcus granulosus*, 245e-2c, 1432. Véase
 también Equinocosis (hidatidosis)
- Echinococcus multilocularis*, 245e-2c, 1432. Véase
 también Equinocosis (hidatidosis)
- Eclampsia, 49, 1626c
- ECMO. Véase Oxigenación con membrana
 extracorpórea (ECMO)
- Ecocardiografía, **270e-1**
 amiloidosis cardiaca, 271e-6f, 271e-6v
 bidimensional, 270e-1, 270e-1f
 cardiomiopatía hipertrófica, 271e-6f, 271e-6v
 cardiopatía reumática, 2151f, 2151c, 2154v
 comunicación interauricular, 270e-25, 270e-25f,
 297e-7f, 297e-8f, 1521, 1522f
cor pulmonale, 1506
 derrame pericárdico, 270e-22-270e-23, 271e-8f,
 271e-8v, 1572f
 después del infarto del miocardio, 270e-19-
 270e-20, 270e-20f
 disección aórtica, 1641
 Doppler, 270e-1-270e-2, 270e-2f
 endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-24f, 820,
 820f, 821f
- de esfuerzo
 indicaciones, 270e-2
 riesgo de estratificación, 270e-14, 270e-14f
 valoración
 cardiopatía isquémica, 1585
 de CAD, 270e-10, 270e-26v, 271e-1f,
 271e-1v
 ventajas, 270e-10
- hipertensión pulmonar, 271e-9f, 271e-9v, 1655-
 1656, 1657f
- infarto del miocardio, 271e-1f, 271e-1v, 1601
- medios de contraste, 270e-9
- modo M, 270e-1, 270e-1f
- principios, 270e-1-270e-2, 270e-1f
- pulso paradójico, 271e-8f, 271e-8v
- soplos cardiacos, 51e-8, 1440
- transesofágica. Véase Ecocardiografía
 transesofágica (TEE)
- tridimensional, 270e-1, 270e-2f
- tumores cardiacos, 270e-23-270e-24, 270e-24f,
 289e-1, 289e-1f
- valoración
 dolor torácico, 102, 271e-1f, 271e-1v
 embolia pulmonar, 1634
 función del miocardio, 265e-9
 valvulopatía cardiaca, 270e-15-270e-16
- estenosis
 aórtica, 270e-16-270e-17, 270e-17f, 271e-
 5f, 271e-5v, 297e-6f, 1531
 mitral, 270e-19, 270e-19f, 1540, 2154v
 tricuspídea, 1548
- insuficiencia
 aórtica, 270e-17-270e-18, 270e-17f, 1536
 mitral, 270e-18-270e-19, 270e-18f,
 270e-19f, 1545, 2154v
 tricuspídea, 1548
- múltiple/mixta, 1552
- prolapso de la válvula mitral, 270e-16, 1546-
 1547

- Ecocardiografía transesofágica (TEE)
 cardiopatía valvular, 1540
 comunicación interauricular, 1521, 1522f
 disección aórtica, 1641
 endocarditis infecciosa, 820, 820f, 821f
 estenosis
 aórtica, 270e-17, 1531
 pulmonar, 1526
 fibrilación auricular, 1487
 indicaciones, 270e-2
 insuficiencia mitral, 1545
 principios, 270e-2
 prolapso de válvula mitral, 1547
 valoración de soplo, 51e-8
- ECOG. Véase *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)
- Ecografía
 apendicitis, 1987-1988
 apoplejía, 2581
 arterias renales, 1628, 1628c
 artritis reumatoide, 2144
 con compresión, venas de piernas, 613
 Doppler, 270e-2, 270e-2f. Véase también Ecocardiografía
 endobronquial, 512, 1664, 1668
 endoscópica. Véase Ecografía endoscópica (EUS)
 enfermedad
 arterial periférica, 1643
 hepática, 1993
 venosa crónica, 1651
 vesicular, 2078, 2079f, 2079c
 fiebre de origen desconocido, 138
 intravascular arterial coronaria, 1465, 1465f
 medición de masa ósea, 2493
 nódulo tiroideo, 2289, 2289c, 2289f
 pleural, 1663
 prenatal, 83e-4
 valoración
 colédoco, 2085c
 disfunción tiroidea, 2289, 2289f
 enfermedad
 hepática, 1999
 musculoesquelética, 2223-2224, 2224c
 pancreática, 2087c, 2088
 venas profundas en la pierna, 1633, 1633f
- Ecografía endoscópica (EUS)
 aspiración con aguja fina, 1881, 1886f, 1900
 cáncer pancreático, 554, 555
 conducto biliar, 1892, 1895f
 enfermedad esofágica, 1901
 estadificación del cáncer gastrointestinal, 1878, 1881, 1885f
 indicaciones, 1878, 1879c, 1881
 pancreatitis crónica, 2100
 pNET, 572
 valoración
 enfermedad pancreática, 2087c, 2089, 2089c
 vías biliares, 2085c
- Ecolalia, 177c, 178, 2623
- Economía
 normativa, 15e-3
 positiva, 15e-3
- Ecovirus, 1289
 infecciones
 exantemas, 128c, 135, 362, 362c, 1292
 meningitis crónica, 908c
- Ectasia
 anuloaórtica, 51e-5
 biliar congénita, 2083
- Ectasias vasculares
 antral gástrica, 2161, 2164
 diagnóstico, 1891, 1892f
 hemorragia, 277
 tratamiento, 1897, 1897f
 yeyuno, 1883f, 1897f
- Ectima, 349
 gangrenoso
 características clínicas, 76e-12f, 132c, 1044
 epidemiología, 132c, 135
 etiología, 132c, 183e-2, 782, 830, 1044
 manifestaciones cutáneas, 25e-9f, 132c, 369, 782
 paciente con cáncer, 485
- pacientes quemados, 166e-2
 septicemia/choque séptico, 1754
- Ectopia
 cervical, 876
 del cristalino, 436e-6f
- Ectropión, 199, 1977
- Eculizumab
 glomerulonefritis mesangioproliferativa, 1841
 hemoglobinuria paroxística nocturna, 661-662, 661f
 rechazo del trasplante renal, 1829
 síndrome hemolítico urémico familiar, 657, 1864
- ED. Véase Disfunción eréctil (ED)
- Edad
 discriminación, 16e-4
 materna, trisomía, 83e-4
 ósea, 2257
- EDD (diálisis diaria extendida), 1811
- Edema, 250
 angiogénico, 1777
 blando, 251, 1443
 características clínicas, 251
 cerebral, 1777
 después de hemorragia subaracnoidea, 1785
 grandes altitudes. Véase Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
 hiponatremia, 300
 cirrosis, 252, 252c
 citotóxico, 1777
 dermatitis por estasis, 346
 distribución, 253
 enfermedad
 cardiovascular, 1439
 renal, 252, 252c
 estudio del paciente, 253
 etiología, 251-253, 252c, 253c
 extremidades inferiores, 1443
 farmacoinducido, 252, 253c
 fóvea, 410
 hipoalbuminemia, 294
 hipoxia localizada, 248
 inflamatorio, 250
 insuficiencia cardíaca, 251-252, 252c, 1504
 localizado, 253
 neumonía, 804
 origen nutricional, 252-253
 patogenia, 250-251, 251f, 332e-10f
 pedio, 1662
 presacro, 1504
 pulmonar. Véase Edema pulmonar
 realimentación, 253
 relacionado con calor, 479e-1
 síndrome nefrótico, 252, 252c
- Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
 epidemiología, 476e-1
 factores de riesgo, 476e-1
 fisiopatología, 476e-1-476e-2, 476e-2f
 manifestaciones clínicas, 247, 476e-1
 prevención, 476e-2
 tratamiento, 476e-2-476e-3, 476e-2c
- Edema pulmonar, 47e-4
 cardiogénico, 47e-4, 1763
 cianosis, 249
 diagnóstico, 1763
 diferencial, 47e-5
 disnea, 47e-2c, 47e-4
 etiología, 47e-5c
 exploración física, 47e-5, 1662
 fisiopatología, 47e-4, 306e-3
 grandes altitudes. Véase Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
 no cardiogénico, 47e-4, 47e-5c, 1763
 obstrucción de vías respiratorias altas, 1764
 paludismo, 1374, 1381
 patrones hemodinámicos, 1762c
 radiografía de tórax, 47e-5, 308e-7f
 reexpansión, 1764
 tratamiento, 1761f, 1763
- Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
 factores de riesgo, 476e-3
 fisiopatología, 47e-4, 247, 476e-3-476e-4
 manifestaciones clínicas, 476e-3, 476e-3f
 prevención, 476e-4, 1764
 tratamiento, 476e-2c, 476e-4, 1764
- “Edificación sellada”, síndrome, 1693
- Edinger-Westphal, núcleos, 195
- Edoxabán, 756-757, 756c, 1635, 2570
- Edrofonio
 prueba con anticolinesterasa
 botulismo, 989
 miastenia grave, 208, 2702, 2702c
 mordeduras de serpiente, 2737c
 tratamiento para mordedura de serpiente, 2737, 2737c
- EDSS (Puntuación Expandida del Estado de Discapacidad), 2668c
- EDTA (ácido etilendiaminetetraacético), 2237
- Educación
 médica, 7, 17e-4
 transcultural, 16e-5-16e-6
- Edwardsiella tarda*, infecciones, 1025, 1035-1036
- EEG. Véase Electroencefalografía (EEG)
- Efalizumab, 372e-31
- Efavirenz
 contraindicaciones, 1273
 efectos secundarios, 1274c, 1278
 estructura molecular, 1276f
 infecciones por VIH, 1274c, 1278
 metabolismo, 34c
 resistencia, 1278, 1279f
- Efecto abscopal, 412
- Efectos lusitropos, 265e-7f
- Efedrina, 305, 473e-8c
- Eférides (pecas), 359, 360c
- Eflornitina
 acción, 246e-8
 crema, hirsutismo, 334
 efectos secundarios, 246e-3c
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 enfermedad del sueño, 1398, 1398c
 farmacología, 246e-8-246e-9
- Efluvio anágeno, 354, 379
- Efrinas, 102e-15, 102e-15f
- EGF (factores de crecimiento epidérmicos), 400e-1c, 1912, 1913f, 2286
- EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 39c, 41, 507, 1932
 anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
 inhibidores. Véase Factor de crecimiento epidérmico, receptor (EGFR), inhibidores
- EGFR, mutaciones del gen
 cáncer de cabeza y cuello, 503
 cáncer pulmonar, 507c, 508, 509, 509f, 521
 trastornos del espectro del autismo, 599
- Eggerthella lenta*, 86e-9
- Egofonía, 1662
- EGPA. Véase Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)
- EHEC. Véase *E. coli*, enterohemorrágica (EHEC)
- Ehlers-Danlos, síndrome, 2510
 características clínicas
 alteraciones de los ligamentos y articulaciones, 2511
 cardíacas, 290e-1c, 1638, 1640, 2511
 cutáneas, 367, 2510-2511
 escoliosis, 2511
 hemorragia, 403
 hernias, 2511
 pie plano, 2511
 trastornos vasculares, 732
 clasificación, 2510, 2510c
 consideraciones genéticas, 732, 2510c, 2511
 diagnóstico, 2511
 durante el embarazo, 47
 incidencia, 2510
 tratamiento, 2511
- Ehrlichia*, 150e-8, 1159
- Ehrlichia chaffeensis*, 129c, 888, 1159-1160. Véase también Ehrlichiosis monocitotrópica humana
- Ehrlichia ewingii*, 1155c, 1160
- Ehrlichiosis, 1155c, 1159-1160, 1159f
- Ehrlichiosis monocitotrópica humana, 129c, 1155c, 1159-1160
- Ehrliquisis. Véase Ehrlichiosis

- EIA (enzimoinmunoanálisis), 150e-2, 1245
 EIEC (*E. coli* enteroinvasiva), 1028c, 1031. Véase también *Escherichia coli*, infecciones, intestinales
Eikenella corrodens, 167e-1, 183e-1, 183e-2c. Véase también Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
 Eisenmenger, síndrome
 características clínicas, 399, 1522, 1523
 durante el embarazo, 47, 1522
 hipoxia, 248
 trasplante de pulmón y corazón, 320e-2
 tratamiento, 1523
 Ejercicio
 anafilaxia debida a, 2118
 ancianos, 84, 94e-7
 bloqueo del conducto AV, 1473
 claudicación intermitente, 1644
 deficiencia gonadotrópica, 2364
 diabetes mellitus, 2409
 dismenorrea, 338
 dolor de espalda, 119, 120
 enfermedad cardiovascular, 266e-4
 fatiga, 153
 gradual, tratamiento, 153, 464e-2-464e-3
 insuficiencia cardiaca, 1513
 necesidades
 de energía para actividades comunes, 1587, 1587c
 hísticas de oxígeno, 248
 osteoartritis, 2231
 PD, 2618
 pérdida de peso, 2396
 prevención
 aterosclerosis, 291e-9
 caídas, 165
 cáncer, 476
 prevención/retraso de la diabetes mellitus tipo 2, 2406
 prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2497
 prueba
 enfermedad pulmonar intersticial, 1710
 valoración de dolor torácico, 101-102, 270e-13-270e-14, 270e-14f. Véanse también Ecocardiografía, de esfuerzo; Electrocardiografía (ECG), de esfuerzo
 respuesta cardiaca, 265e-8, 265e-9f
 síndrome metabólico, 2453
 tolerancia
 cardiopatía isquémica, 1587
 preoperatoria, 51, 52c
 trastornos de la glucólisis, 462e-14
 Ekbom, síndrome, 2750
 Ekiri, síndrome, 1056
 El Niño, episodios
 brotes de enfermedades, 151e-8, 151e-8f
 efectos del clima, 151e-4, 151e-4f
 Elápidos, 2734, 2737. Véase también Serpientes, mordeduras
 australianos, picaduras, 2739
 Elastasa, heces, 2087c, 2090
 Elastasa: hipótesis antielastasa, enfisema, 1700-1701
 Elastina, 1700, 2507, 2513
 Elastografía
 por resonancia magnética, 1993, 1999
 transitoria, 1999
 Elastosis solar, 386, 387
 ELC/MIP-3β, 372e-12c
 Electrocardiografía (ECG), 1450. Véase también trastorno específico
 ambulatoria, 273e-5
 arritmia sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
 complejo QRS, 273e-1, 1451, 1452-1453, 1453f
 computarizada, 1459
 de esfuerzo
 contraindicaciones, 1582
 farmacológica, 1582, 1585
 valoración
 arritmias, 273e-5
 cardiopatía isquémica, 1582, 1583f, 1595
 dolor torácico, 101-102, 270e-3
 electrofisiología, 273e-1, 1451, 1451f
 elevaciones del segmento ST, 1457, 1457c, 1457f
 formas de las ondas, 1451, 1451f
 interpretación clínica, 1440, 1458-1459
 intervalos, 1451, 1451f
 normal, 269e-14f, 269e-15f, 273e-1, 278e-1f, 1452-1453, 1453f
 onda P, 1452
 onda T, 273e-1, 1453
 ondas U, 1453
 sensibilidad y especificidad, 1451
 sobredosis/envenenamiento, 473e-3
 valoración del dolor torácico, 100-101
 Electrocolegografía, 223
 Electroencefalografía (EEG), 442e-1, 442e-1f
 coma, 442e-2, 1775
 convulsiones, 2550
 delirio, 167
 demencia, 442e-2
 encefalitis, 442e-2
 enfermedad neurológica grave, 1779
 epilepsia, 442e-1-442e-2, 442e-2f
 muerte cerebral, 1776
 síncope mediado por mecanismos neurológicos, 144f
 vigilancia continua, 442e-2-442e-3
 Electroforesis
 en gel en campo pulsado, 150e-8
 proteínas séricas, 710-712, 712f
 Electrólisis, remoción capilar, 334
 Electrolíticos, trastornos. Véase también condiciones específicas
 complicaciones neurológicas, 463e-3-463e-4
 delirio, 169
 hipotermia, 478e-2
 Electrolito(s)
 apoyo en fórmulas de nutrición adecuada, 98e-4
 diarrea, 267
 heces, medición, 1933
 necesidades en nutrición parenteral, 98e-5c
 secreción
 entérica, 98e-4c
 pancreática, 2090
 toxicidad, transfusiones, 138e-5
 Electromiografía (EMG)
 de fibra única, 442e-6
 dolor de espalda, 114
 incontinencia fecal, 274
 miastenia grave, 2702c
 miopatías inflamatorias, 2199-2200, 2199c
 neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
 principios, 442e-4, 442e-4f
 una sola fibra, 442e-6
 Elefantiasis, 1418, 1419f. Véase también Filariosis linfática
 Elemento genético móvil, 769c
 Eletriptano, 2591, 2592c, 2593c
 Eleuterio, 404c
 Elevación de la pierna en extensión, maniobra, 112-113
 Eliminación
 enfermedad, 785
 fármacos, 35
 primer paso/efecto, 33-34, 33f, 935
 presistémica, 33, 33f
 Eliptocitos, 81e-1, 81e-4f
 Eliptocitosis, 81e-4f, 652f, 653, 653c
 hereditaria, 81e-4f, 652f, 653, 653c
 ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), 214e-8
Elizabethkingia meningoseptica, infecciones, 183e-2c, 183e-3
 ELN, gen, mutaciones, 2513
 Elongina (pVHL), 2343
 Elsberg, síndrome, 2657
 Eltrombopag, 728
 Elvitegravir, 1275c, 1281
 Emaciación, síndrome, 1268
 Embarazo, 45
 ácido retinoico, 96e-7
 alcalosis respiratoria, 324
 análisis AVP, 304
 anemia aplásica, 664
 antiparasitarios, 246e-1c-246e-7c
 apoplejía, 49
 artritis reumatoide, 2148
 asma, 1680
 bacteriuria asintomática, 49-50, 862
 cáncer
 cervicouterino durante, 124e-1c, 124e-2-124e-3
 mamario, 124e-1c, 124e-3-124e-4, 124e-3c
 tiroideo, 124e-4
 cardiopatía congénita, 47, 1519, 1522, 1528
 cefalea, 49
 colestasis, 49, 284, 2029, 2078
 consumo
 alcohol, 2725
 mercurio, 472e-1
 deficiencia
 cobalamina, 642
 folato, 642-643, 646
 depresión, 6e-5
 diabetes
 insípida, 303
 mellitus, 6e-3-6e-4, 47-48, 2400, 2422
 diagnóstico prenatal, 83e-3-83e-4, 83e-4c
 DIC, 737
 distensión abdominal, 285
 DVT, 47
 ectópico, 106c, 338
 edema, 253
 efectos del tabaquismo, 2730, 2730c
 embolia pulmonar, 47
 enfermedad
 biliar vesicular, 49, 2078
 bucal, 237
 cardiaca, 46-47
 de Graves, 2297
 gastrointestinal, 49
 hematológica, 49
 hepática, 49
 neurológica, 49, 463e-5
 renal crónica, 46, 1819
 epilepsia, 49, 2559
 eritema infeccioso, 127
 esclerosis
 múltiple, 49, 2666-2667
 sistémica, 2162
 estenosis
 aórtica, 46-47
 mitral, 46, 1542
 fatiga, 152
 feocromocitoma, 2331
 fiebre Q, 1161
 función
 gustativa, 215
 tiroidea durante, 48, 124e-4, 124e-5c, 2286, 2300
 gripe, 1212
 hemoglobina/hematocrito, 394c
 hemoglobinopatía, 49
 herpes genital, 50
 hígado graso agudo, 49
 hipertensión, 45-46, 1620c, 1621
 pulmonar, 47
 hipertiroidismo, 48
 hipotiroidismo, 48, 49, 2293, 2300
 IBD, 49, 1964
 infección por
 C. trachomatis, 1169, 1171
 CMV, 50, 1191
 GBS, 970
 HBV, 49
 HSV, 1180
 parvovirus B19, 50, 1196
 T. gondii, 1399-1400, 1404
 VIH, 50, 1223
 infecciones
 bacterianas, 49-50
 filovirus, 1328
 gonocócicas, 1006, 1008
 por *L. monocytogenes*, 983
 transmisión sexual, 50
 vías urinarias, 867
 virales, 50
 inmunización durante, 50-51, 788f, 790
 insuficiencia
 aórtica, 46-47
 mitral, 46-47

- Embarazo (*Cont.*)
 integración hormonal, 400e-5
 intoxicación por plomo, 472e-1
 linfoma
 Hodgkin, 124e-4
 no Hodgkin, 124e-4
 marcadores tumorales, 473c
 masa mamaria, 124e-3, 525-526
 melanoma durante, 124e-4
 migraña, 49
 miocardiopatía, 47, 1562
 molar. *Véase* Gestacional trofoblástica, enfermedad
 mortalidad materna, 51
 náusea y vómito, 49, 259, 261
 necesidades
 agua, 95e-1
 folato, 47, 265e-12, 643, 646, 648
 hierro, 626
 obesidad, 48
 oriomeningitis linfocítica, 1318
 paludismo, 1374
 penfigoide gestacional, 370c, 372-373
 portadoras de hemofilia, 735
 prevención de paludismo, 1382
 prolactinoma, 2268-2269
 psoriasis, 347
 quimioterapia para cáncer durante, 103e-26, 124e-1, 124e-2
 radioterapia durante, 124e-1-124e-2, 124e-1c
 riesgo
 cáncer mamario y edad de primer hijo de término, 524
 de VTE, 744
 rubeola, 50, 127, 230e-1. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán), congénita
 sífilis, 1136, 1139, 1139c
 síndrome
 antifosfolípidos, 2135c, 2136
 de Marfan, 47
 HELLP, 46, 49, 1865, 2019
 SLE, 2133
 soplos cardiacos, 51e-6
 trastornos nerviosos periféricos, 49
 tratamiento
 antibacteriano, 936, 937c
 CML durante, 694
 tuberculosis, 1116c, 1120
 trombocitopenia, 49
 varicela, 1184
 viaje a grandes altitudes, 476e-5
 viajes, 797-798
 virus del herpes, 50
 vitamina A, 96e-7
 warfarina, 756
 Emblen-Meyerhof, vía, defectos, 399
 Embolectomía, 1636, 1980, 1980c
 Embolia
 arteria mesentérica, 1980, 1980c
 arteria retiniana, 40e-4
 cutánea, 361c, 362
 endocarditis infecciosa, 818, 818f, 825
 gaseosa en las arterias cerebrales, 477e-7
 grasa, 40e-4, 368, 1632
 infecciosa, 369
 isquemia aguda de las extremidades, 1646
 plaquetaria, 40e-4
 por talco, 40e-4
 pulmonar. *Véase* Embolia pulmonar (PE)
 séptica
 endocarditis infecciosa, 76e-12f, 818, 818f
 retiniana, 40e-4
 Embolia pulmonar (PE), **1631**
 adecuación de la ventilación, 306e-3
 clasificación, 1632
 derrame pleural, 1717
 después de hemorragia subaracnoidea, 1787
 diagnóstico
 algoritmos de imágenes, 1632f, 1634f
 angiografía pulmonar, 1634, 1667-1668
 biomarcadores cardiacos, 1594, 1633
 CT, 308e-17f, 1664
 de tórax, 1633, 1633f
 detección pulmonar, 1633-1634
 ECG, 101, 269e-11f, 1633
 ecocardiografía, 1634
 gammagrafías, 1664
 MRI, 1634
 pistas clínicas útiles, 1632
 pruebas sanguíneas, 1632
 radiografía de tórax, 101, 1633
 regla de predicción clínica de Wells, 24c
 reglas para decisión clínica, 1632c
 valoración clínica, 1632
 disfunción ventricular derecha, 270e-7, 1635
 disnea, 47e-2c, 47e-4, 1632
 dolor torácico, 96c, 97-98
 embarazo, 47
 epidemiología, 743
 estenosis mitral, 1540
 estratificación del riesgo, 1634
 fisiopatología, 1631-1632
 hemoptisis, 100, 246
 heterogeneidad de ventilación-perfusión, 306e-4
 incidencia, 274, 740
 infección por VIH, 1262
 no trombótica, 1632
 paciente quemado, 166e-2
 paraneoplásico, 613
 prevención, 1636-1637, 1637c
 séptico, 958, 958f
 tratamiento
 algoritmo, 1634f
 anticoagulantes, 1634-1635, 1635c
 apoyo emocional, 1636
 duración de anticoagulación, 1635-1636
 embolectomía pulmonar, 1636
 fibrinólisis, 1636
 filtro en vena cava inferior, 1636
 hormonal posmenopáusico, 2384c
 PE masiva, 1636
 tratamiento dirigido con catéter, 1636
 tromboendarterectomía pulmonar, 1636
 tratamientos basados en catéter, 296e-5
 Embolias de colesterol
 manifestaciones cutáneas, 368
 retinal, 40e-4
 riñón, 62e-9f, 1835c, 1848
 Embolización de arteria hepática, 567, 2338
 Embolos
 calcificados, 40e-4
 retinianos de plaquetas, 40e-4
 Emery-Dreifuss, distrofia muscular, **462e-9**
 consideraciones genéticas, 435, 436c, 462e-5c
 diagnóstico, 462e-9
 manifestaciones clínicas, 462e-5c, 462e-9
 patogenia, 462e-9, 462e-9f
 tratamiento, 462e-9
 Emesis, 103e-25, 258. *Véase también* Náusea y vómito
 Emetina, 203, 246e-4c, 246e-8, 2199
 Emotropía, 195
 EMG. *Véase* Electromiografía (EMG)
 Emisiones otoacústicas, 219
 Emmanuel, síndrome, 83e-5
 Emolientes, 346
 Empagliflozina, 2414c
 Empalme alternativo, 444e-1
 Empiema
 actinomicótico, 1089, 1089f
 bacteria anaeróbica, 1098-1099
 colecistitis, 2081
 definición, 1717
 dolor abdominal, 106c
 neumonía
 estreptocócica, 968
 neumocócica, 951
 subdural. *Véase* Empiema subdural
 tuberculoso, 1110
 Empiema subdural, **783, 903**
 definición, 903, 903f
 diagnóstico, 904, 904f
 diferencial, 904
 epidemiología, 903
 estudio del paciente, 883-884, 884-885f
 etiología, 903, 1097
 fisiopatología, 903
 manifestaciones clínicas, 903-904
 pronóstico, 904
 tratamiento, 904
 EMS. *Véase* Eosinofilia-mialgia, síndrome (EMS)
 Emtricitabina (FTC)
 efectos secundarios, 1274c
 estructura molecular, 1276f, 1277
 infección por VIH, 1274c, 1277
 resistencia, 1277, 1279f
 Enalaprilat, 1627c, 1641
 Enalapril, 371, 1507, 1512c
 Encefalitis
 amebiana, 896
 granulomatosa, 1368
 anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas, 614c, 617, 617f
 autoinmunitaria, 895
 consideraciones globales, 896
 cortical, 616
 crónica
 leucoencefalopatía progresiva multifocal. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
 panencefalitis esclerosante subaguda, 900, 1298
 panencefalitis progresiva por rubeola, 900
 delirio, 169
 EEG, 442e-1f
 equina occidental, virus, 1306c, 1317
 equina venezolana, virus, 1306c, 1317
 estudio del paciente, 883-884, 884-885f
 fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, 1156
 focal, 614c, 616-617, 616f
 hiponatremia, 299
 influenza, 1212
 japonesa, virus, 1306c, 1315
 vacuna, 795, 795c
L. monocytogenes, 983
 límbica, 441e-1f, 444e-2c, 616, 616f, 2607
M. pneumoniae, 1164
 paciente con cáncer, 488, 488c
 rabia, 1301
 relacionada con sarampión, 1298
 toxoplasmosis, 1401-1402, 1402f
 tronco del encéfalo, 614c, 616
 viral, **893**
 arbovirus, 1314-1317. *Véase también* Virus del Nilo occidental, infección
 características clínicas, 893
 CMV, 1192
 definición, 893
 diagnóstico, 766c, 894-895, 895f, 895c
 diferencial, 895-896
 enterovirus, 1291, 1291c
 epidemiología, 896
 estudio del paciente, 883-884, 884-885f
 etiología, 891c, 893-894
 HHV-6, 1194
 HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones, encefalitis
 relacionada con parotiditis, 231e-2, 231e-3, 893
 secuelas, 898
 transmitida por garrapatas, 1316-1317
 tratamiento, 896-898
 virus California, 1309c, 1314
 Encefalomiелitis
 aguda diseminada (ADEM), 441e-26f, **2673**
 alérgica experimental, 444e-5, 444e-6f
 paraneoplásica, 372e-25c, 614c, 616-617
 posinfecciosa, 1298, 2673
 rigidez y, 617
 Encefalopatía. *Véase también* Delirio
 enfermedad de Lyme, 1151
 espongiiforme bovina (BSE), 453e-1c, 453e-2
 grandes altitudes. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
 Hashimoto, 441e-29f, 453e-5
 hepática, **2066**
 asterixis, 1782
 exploración física, 1992
 fisiopatología, 1773
 MRI, 441e-42f

- hipertensiva, 1615, 1626-1627, 2584
 hiponatrémica, 300
 hipóxica-isquémica, 1773, 1781-1782, 1782f, 2559
 HIV. Véase VIH, infección, enfermedad neurológica
 inducida por quimioterapia, 607, 607c
 metabólica, 178, 1772-1773, 1782
 necrosante, 622
 paludismo, 783-784, 1373, 1373f, 1374c
 relacionada con septicemia, 1782
 reversible posterior, 2568
 traumática crónica, 173, 457e-4, 471e-2, 2608
 Encefalopatía posterior reversible, síndrome (PRES), 1793, 2568, 2584
 Encefalopatías metabólicas, 178, 1782
Encephalitozoon, 245e-4c, 246e-9, 1408
 Encías en fresa, 237
 Encondromatosis (enfermedad de Ollier), 426e-7, 594
 Enderectomía
 aortoiliaca, 1645
 carotídea, 2571
 Endocarditis
 aguda, 816
 infecciosa. Véase Endocarditis infecciosa
 Libman-Sacks, 2136
 marasmática, 367
 subaguda, 816
 trombótica no bacteriana, 816, 817, 2566c
 Endocarditis infecciosa, **816**
Abiotrophia, 821
 abscesos, 818, 901
 actinomicótico, 1089
 aguda, 816
 aneurisma micótico, 819, 826
 anticuerpos IgM, 372e-22
Aspergillus, 1347
 bacteriana anaerobia, 1100
Bartonella, 816, 817, 823c, 824, 1081c, 1082
 bloqueo de conducción AV, 1471c
Candida, 817c, 824, 1345
 causa de fiebre de origen desconocido, 137-138
 complicaciones, 826
 consumidores de fármacos inyectados, 816, 817, 817c, 958
Corynebacterium, 823-824
Coxiella burnetii, 816, 823c
 cultivo negativo, 817c
 diagnóstico, 817c, 819-820, 819c
 CT-PET, 270e-24, 270e-25f
 ecocardiografía, 270e-24, 270e-24f, 820, 820f, 821f
 dispositivo cardiovascular implantable
 relacionado con
 diagnóstico, 819-820
 etiología, 816
 tratamiento
 antimicrobiano, 824
 quirúrgico, 825
 émbolos sépticos, 25e-6f, 76e-12f, 818, 818f, 2564
Enterobacter, 823
 enterocócica
 incidencia, 817c
 manifestaciones clínicas, 973-974
 tratamiento, 821-823, 822c, 975c
 episodios embólicos, 818, 818f, 825
 esplenomegalia, 411
 estafilocócica
 diagnóstico, 958
 ecocardiografía, 820f
 émbolos, 818, 818f, 958, 958f
 epidemiología, 958
 incidencia, 817c
 manifestaciones clínicas, 130c, 817, 958
 patogenia, 817
 tratamiento, 822c, 823, 824, 963
 estreptocócica
 grupo C o D, 969
 grupo D, 971
 incidencia, 817c
 manifestaciones clínicas, 130c
 tratamiento, 820, 822c, 823
 etiología, 780c, 784, 816, 817c
 fiebre Q, 1162
Gemella morbillorum, 821, 822c
 glomerulonefritis relacionada con, 1835c, 1837-1838
Granulicatella, 821
 grupo HACEK
 epidemiología, 183e-1
 etiología, 183e-1
 incidencia, 817c
 manifestaciones clínicas, 183e-1, 817
 patogenia, 183e-1
 tratamiento, 183e-1, 183e-2c, 822c, 824
 hemorragia retiniana, 200
 infección perivalvular, 825
 insuficiencia cardiaca, 818, 825
 manifestaciones
 clínicas, 784, 817-819, 817c, 818f, 1443
 cutáneas, 130c, 134, 784
 neumocócica, 817c, 823
Nocardia, 1085
 osteoartropatía hipertrófica/dedos en palillo de tambor, 250
 osteomielitis, 839
P. aeruginosa, 823, 1045c, 1046
 paciente
 con cáncer, 489
 quemado, 166e-2
 patogenia, 816-817
 polimicrobiana, 817c
 prevención, 826-827, 826c
 paciente quirúrgico, 55
 profilaxia
 cuidado dental, 242, 826c, 945c
 enfermedad cardiaca congénita, 1522
 relacionada con cuidados de salud, 819, 958-959
 resultado, 826
Salmonella no tifoídica, 1054, 1054c
 soplo, 51e-2
 subaguda, 816
T. whipplei, 1092
 tratamiento
 antimicrobiano, 780c, 820-824, 822c-823c, 826, 975c
 empírico, 767c, 824
 paciente externo, 824
 quirúrgico, 824-826, 824c, 825c
 vigilancia, 824
 válvula protésica. Véase Válvula cardiaca protésica, endocarditis
 Endocrino, 2251
 Endocrinología, **2251**
 Endocrinos, trastornos, **2251**. Véase también *trastorno específico*
 cáncer pulmonar, 511
 detección/pruebas, 2253, 2254c
 embarazo, 47-48
 fatiga, 152
 hipotermia, 478e-1, 478e-2c
 mecanismos patológicos, 2251-2252
 miopatía, 462e-18-462e-19
 paraneoplásicos. Véase Paraneoplásicos, síndromes, endocrinológico
 prevalencia, 2254c
 tipos, 2251, 2252c
 valoración clínica, 2252-2253
 Endoftalmitis
Candida, 1343, 1343f, 1345
 características clínicas, 200, 201f
 etiología, 200
Nocardia, 1086
P. aeruginosa, 1045c, 1046
 Endometriosis
 características clínicas, 118, 338, 2388
 causa de infertilidad, 2388
 definición, 2388
 diagnóstico, 338
 etiología, 338
 pulmonar, 246
 síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 60e-3
 tratamiento, 2389
 Endometritis
 actinomicosis, 1089
 aislada, comparada con salpingitis, 877
 anaerobia, 1099
C. trachomatis, 1169
 características clínicas, 338
 clostridios, 994
 etiología, 338
 Endometrietrítis posparto, 50
 Endoprótesis
 aneurisma aórtico, 1640, 1640f
 arteria coronaria. Véase también Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
 características, 296e-1-296e-2, 296e-1f
 liberadoras de fármaco, 296e-2, 296e-3f, 747, 1591
 reestenosis, 296e-2-296e-3, 297e-5, 297e-5f, 297e-5v, 1591
 enfermedad arterial periférica, 1645
 estenosis de arteria renal, 1618, 1629
 obstrucción relacionada con cáncer pancreático, 1892, 1894f
 Endoprótesis con entramado vascular biodegradable (BVS), 296e-2
 Endorfinas β , 386
 Endoscopia con cápsula
 de video, 279
 ectasia vascular del yeyuno, 1883f
 enfermedad de Crohn, 1954, 1954f
 esprúe celiaco, 1897f
 hemorragia gastrointestinal, 279
 indicaciones, 1878, 1879c
 intestino delgado, 1881, 1883f
 Endoscopia de acceso abierto, 1900
 Endoscópico, tratamiento. Véase también Gastrointestinal, endoscopia
 acalasia, 1905
 cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES), 346e-1v, 1881, 1883, 1886f
 desgarros de Mallory-Weiss, 277
 disección
 mucosa, 346e-1v, 1883-1884
 submucosa, 346e-1v, 1883-1884, 1887f, 1896
 ectasia vascular, 1897, 1897f
 esfinterotomía, 1884f
 estenosis ileal, 1884f
 hemorragia gastrointestinal, 277, 278f, 1890f
 indicaciones, 1880
 malignidad gastrointestinal, 1885f, 1886f, 1887f, 1896
 obstrucción
 intestinal, 1895f
 salida gástrica, 1893f, 1894f
 pancreatitis crónica, 2101
 pseudoobstrucción del colon, 1894f
 sutura, 346e-1v, 1884, 1887f, 1888f
 varices esofágicas, 277, 1890-1891, 1890f, 2063-2064, 2064f
 Endosomas, 373e-5
 Endosporas, 1335, 1335f
 Endostatina, 102e-17f
 Endotelina(s)
 antagonistas de los receptores, 1615, 1659-1660, 1660c
 choque, 1745
 función
 cardiovascular, 265e-1, 265e-4
 sexual masculina, 324, 325f
 tiroidea, 2285
 Endotelio
 angiogénico tumoral, 102e-14-102e-15, 102e-14f, 102e-15f, 102e-16f
 biología, 265e-1-265e-2
 efectos antitrombóticos, 402
 factor hiperpolarizante derivado, 265e-1, 265e-4
 funciones, 265e-1-265e-2, 265e-2c
 interacción con linfocitos, 372e-26-372e-28, 372e-29c
 lesión en septicemia/choque séptico, 1754
 modulación del tono vascular, 1615
 valoración clínica, 265e-2f
 Endotelopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía, y apoplejía (HERN), 2568
 Endotoxina 145e-9, 1752
 prueba con estimulación, 423

- Endovasculares, procedimientos. *Véase*
Percutáneas, intervenciones
- Enema
bario. *Véase* Bario, radiografía
contraste. *Véase* Bario, radiografía
estreñimiento, 61, 62c
- Energía
balance, 95e-1
envejecimiento, 73, 74f, 75
regulación fisiológica, 415e-2, 415e-2f
valoración, 73c
necesidades, 95e-1, 98e-4-98e-5, 461, 462-463
- Enfermedad
clasificación, 87e-3, 87e-4f
correlación genotipo-fenotipo, 87e-3, 87e-4f
de las alturas. *Véase* Grandes altitudes,
enfermedad
de montaña aguda (AMS), 476e-1-476e-3,
476e-2c
definición, 145e-1
IgA lineal, 370c, 373, 379
inflamatoria multiorgánica que comienza en la
fase neonatal (NOMID), 2213c, 2215
linfoproliferativa ligada al cromosoma X, 1188
probabilidad, medición, 21-22
redes, 87e-3-87e-4, 87e-5f, 87e-6f, 87e-7f
teoría de gérmenes, 761
vascular. *Véase también enfermedad específica*
envejecimiento, 94e-4
genoterapia, 91e-4
manifestaciones oftalmológicas, 41e-1v
venoclusiva
con inmunodeficiencia (VODI), síndrome
(deficiencia de Sp110), 375e-2, 2110
hepática. *Véase* Sinusoidal, obstructivo,
síndrome
- Enfermedad arterial de extremidades
acrocianosis, 1442, **1649**, 1754
aneurisma de la arteria poplítea, 1647
ateroembolia, 1646
atrapamiento de la arteria poplítea, 1647
displasia fibromuscular, 1617, 1627, 1645, 2567
enfermedad arterial periférica. *Véase* Arteria
periférica, enfermedad
eritromelalgia (eritermalgia), 674, 1648f, **1650**
fenómeno de Raynaud. *Véase* Raynaud,
fenómeno
fístula arteriovenosa. *Véase* Fistulas
arteriovenosas
isquemia aguda de las extremidades, 1646
lesiones por congelamiento. *Véase*
Congelamiento
livedo reticular, 68, 369, 1648f, **1649**, 2135
sabañón, 478e-4, 1648f, **1649**
síndrome de compresión del estrecho torácico,
1646-1647
tromboangiitis obliterante, 1645-1646, 1649
- Enfermedad febril aguda, **779**
anamnesis, 779
estudio del paciente, 779
exantemas relacionados, **25e-1**
exploración física, 779
presentación clínica, 780c, 781-783
pruebas de diagnóstico, 779
tratamiento, 779-781, 780c
- Enfermedad inducida por fármacos. *Véanse*
también Fármacos, reacciones
adversas; Intoxicación/sobredosis
farmacológica
anafilaxia, 381
condiciones musculoqueléticas, 2218c
cutáneas, 103e-26, 127, **377**
cambios en la pigmentación, 379
consideraciones
genéticas, 378
globales, 378
dependientes de complejos inmunitarios,
377
dermatitis por contacto irritante, 381
desensibilización para prevención, 384
diagnóstico, 383, 383c
erupción
exantematosa, 128c
maculopapulosa, 380-381
pustulosa, 382. *Véase también* Pustulosis
exantematosa generalizada aguda
(AGEP)
erupciones farmacológicas, 381, 382f
exacerbación e inducción de enfermedades
dermatológicas, 378-379
exantemas, 362, 362c
por fotosensibilidad, 379, 379f, 389-390,
389c
hiperpigmentación, 361
hipersensibilidad tardía, 377-378
incidencia, 377
inmediatas, 377
oncopatías, 380
patogenia, 377-378
prurito, 381
reacciones de hipersensibilidad, 384c, 909c
selección de fármacos, 383-384
sensibilidad cruzada, 384-385
severos. *Véanse* Stevens-Johnson, síndrome
(SJS); Necrólisis epidérmica tóxica
(TEN)
síndrome de hipersensibilidad. *Véase*
Hipersensibilidad inducida por
fármacos, síndrome (DIHS)
por superposición, 383
trastornos capilares, 379-380
tratamiento, 383-384
urticaria/angioedema, 381
vasculitis, 382, 2193
vesículas, 361
disfunción del sistema autónomo, 2639, 2640c
fatiga, 152
fiebre de origen desconocido, 138, 139
inmunodeficiencia primaria, 375e-2
lesión hepática. *Véase* Hepática, insuficiencia,
inducida por fármacos
lupus, 2134
trastornos del movimiento, **2624**
vasculitis, 2218c
- Enfermedad metabólica. *Véanse también*
Enfermedades específicas
coma, 1772-1773
clasificación, 436e-1
etiología, 436e-1
miopatía, 462e-19
manifestaciones clínicas, 436e-1, 436e-1-8f
- Enfermedad ocupacional. *Véase también* Salud,
cuidado, trabajadores
asma, 1670, 1671
dermatitis por contacto, 345
eccema de la mano, 346
enfermedad pulmonar, 1662
anamnesis, 1687
asbestos. *Véase* Asbestos, enfermedades
relacionadas
beriliosis crónica, 1691
características de los fármacos, 1688
categorías, 1688c
EPOC, 1703
exposición, 1687
imagen de tórax, 1687-1688
incidencia, 1687
neumoconiosis de los mineros del carbón, 1690
neumonitis por hipersensibilidad. *Véase*
Neumonitis por hipersensibilidad
polvos inorgánicos, 1688c, 1691
polvos orgánicos, 1688c, 1691
pruebas de función pulmonar, 1687
químicos tóxicos, 1691-1692, 1692c
rescatadores, World Trade Center, 1692
silicosis, 1689-1690, 1690f
valoración de la discapacidad, 1693
mordeduras-lesiones por animales, 167e-1-
167e-2
osteoartritis, 2229
pérdida auditiva, 224-225, 225c
trastorno por cambio de turno laboral, 194
- Enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase*
Granulomatosa crónica, enfermedad
(CGD)
- Enfisema. *Véase también* EPOC (Enfermedad
pulmonar obstructiva crónica)
centroacinar, 1701
cianosis, 249
CT, 308e-5f
diagnóstico, 1664f
fisiopatología, 306e-3
panacinar, 1701
radiografía torácica, 308e-5f
valores de la función pulmonar, 306e-5-306e-6,
306e-5f
- Enfriamiento
estrategias, enfermedades causadas por calor,
479e-3
por evaporación, 479e-3
por inmersión en agua fría, 479e-3
- Enfuvirtida
acción, 214e-3, 214e-9, 1281
efectos secundarios, 1275c, 1281
estructura molecular, 1277f
infección por VIH, 214e-9, 1275c, 1281
resistencia, 1280f, 1281
- Engaño, 17e-1
- Enlace genético, 441-442, 442c
- Enoftalmía, 207
- Enolasa, 947f
- Enolasa β , deficiencia, 433e-2c, 462e-14
- Enolasa neuronoespecífica (NSE)
carcinoma de origen primario desconocido,
120e-2c
indica daño cerebral, 1781
marcador tumoral, 473c
pNET no funcionales, 571
- eNOS. *Véase* Óxido nítrico, endotelial sintasa
(eNOS)
- Enoxaparina
descontinuación de la punción lumbar, 443e-1
infarto del miocardio, 1597, 1598c
PCI, 296e-1
profilaxia para VTE, 1637c
tratamiento de VTE, 1635c
- Enseñanza médica, 7
- Entacapon, 2615, 2616c
- Entamoeba dispar, 1363
- Entamoeba histolytica. *Véase también* Amebosis
adherencias, 145e-2c, 145e-3
ciclo de vida, 1363, 1364f
entrada al hospedador, 145e-8
epidemiología, 245e-4c
factores de virulencia, 1364
hospedadores durante el ciclo de vida,
245e-4c
identificación en laboratorio, 245e-1, 245e-3,
245e-4c, 245e-5c, 245e-6,
1365-1366
interacción con fagocitos, 145e-7
invasión de tejidos, 145e-8, 1364, 1364f
respuesta inmunitaria, 1365
- Entamoeba moshkovskii, 1363
- Entecavir
acción, 215e-9
farmacología, 215e-9
infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-10,
2036, 2037c, 2038f
profilaxia para HBV en receptores de
trasplantes, 927
resistencia, 215e-10, 2040c
- Enteritis
adquirida sexualmente, 881
inducida por fármacos, 1940c
necrosante, 991
radiación, 103e-4, 1940c
- Enterobacter, 1034
infecciones, **1034**
características clínicas, 1034
diagnóstico, 1034
endocarditis, 823
epidemiología, 1025
factores de riesgo, 805
neumonía
asociada a cuidados de la salud, 803c
relacionada con ventilación, 915
osteomielitis, 840c, 841c
paciente con cáncer, 486c
resistencia a antibióticos, 807, 933, 1027,
1034
septicemia y choque séptico, 1752

- sinusitis, 226
tratamiento, 1034
- Enterobius vermicularis*/enterobiosis (oxiuros), 245e-3c, 245e-5c, 1414c, 1416
- Enterocele, 274
- Enterocinas, 2090
deficiencia, 1937
- Enterococcus faecalis*, 941c, 972, 976. Véase también Enterocólicas, infecciones
- Enterococcus faecium*, 941c, 971, 976. Véase también Enterocólicas, infecciones
- Enterocólicas, infecciones, 971
bacteriemia, 973, 975c
consideraciones globales, 973
endocarditis, 817c, 821-823, 822c, 973-974, 975c
epidemiología, 973
etiología, 971-972, 972f
huesos y articulaciones, 974
intraabdominal, 974
meningitis. Véase Meningitis, bacteriana
osteomielitis, 841c
paciente con cáncer, 486c
patogenia, 972-973
receptores de trasplantes, 923, 927
recién nacidos, 974
relacionadas con el cuidado de la salud, 973
resistente a vancomicina. Véase Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
tejidos blandos, 974
tratamiento, 974-976, 975c
vías urinarias, 973, 975c
- Enterococos. Véase también Enterocólicas, infecciones
características, 971-972
factores de virulencia, 972
genoma, 776, 972-973
identificación en laboratorio, 971-972, 972f
resistencia a antimicrobianos, 150e-9, 941c, 976
- Enterocolitis
necrosante, 991
neutropénica, 488, 1099, 1797-1798, 1798f
radiación, 270
transmisión sexual, 881
- Enterocytozoon bienewisi*, 1257
- Enteroglucagon, secreción de pNET, 559c, 571
- Enteropatía
inducida por gluten. Véase Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
perdedora de proteínas, 1945
VIH, 1257
- Enteroscopia, 346e-1v, 1881, 1883f
de globo único, 1881
espiral, 1881, 1883f
por pulsión, 279, 1881
- Enteroscopia/endoscopia con doble globo
indicaciones, 1878, 1879c
intestino delgado, 346e-1v, 1881, 1883f, 1897f
- Enterotipos, análisis, 86e-5-86e-6
- Enterotoxina
termoestable, *E. coli*, 853
termolábil, *E. coli*, 853
- Enterovirus, 1289-1290
infecciones, 1290. Véase también
Coxsackievirus, infecciones
complicaciones neurológicas, 1293
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1293, 1293f
consideraciones globales, 1290, 1292
diagnóstico, 1293
encefalitis, 1291
enfermedad de mano-pie-boca. Véase Mano-pie-boca, enfermedad
enfermedad sistémica del recién nacido, 1291
epidemiología, 1290, 1293
erupción, 127, 133c, 1292
exantema, 1292, 1292f
herpangina, 1293
inmunidad, 1290
meningitis, 892, 1291
mielitis, 2656
patogenia, 1290
pleurodinia, 1291
- poliovirus. Véase Poliovirus, infección
proceso febril inespecífico (gripe de verano), 1291
síndromes clínicos relacionados, 1291c, 1293
tratamiento, 1293-1294
vías respiratorias superiores, 226, 1202c, 1293
- Entesitis, 2219c
- Entonación melódica, terapia, 178
- Entrenamiento
cognitivo con videojuegos, 444e-11f, 444e-12
de fuerza mediante resistencia, 165
- Entropión, 199, 1172
- Entumecimiento, 158
- Enuresis durante el sueño, 192
- env, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1219, 1219f
- Envejecimiento, 70, 94e-1. Véase también Ancianos
cambios en tejidos, 94e-4
definiciones, 94e-1
demografía mundial, 93e-1
antecedentes, 93e-1-93e-2
cantidades y porcentajes
población >60 años de edad, 93e-1c, 93e-2, 93e-2f
población >80 años, 70f, 71, 71f, 93e-2-93e-3, 93e-3f
esperanza de vida, 93e-3-93e-4, 93e-3f
a los 60 años, 93e-1c
implicaciones económicas, 93e-4
índices de dependencia y provisión de la atención, 93e-1c, 93e-4-93e-5, 93e-4f
proyecciones del tamaño de la población, 93e-2-93e-3
tendencias
de logros educativos, 93e-3
demográficas, 70-71, 70f, 71f
dividendo de la longevidad, 94e-1
efectos cutáneos, 387
efectos sistémicos. Véase también Fragilidad
composición corporal, 71, 73c
energéticos, 73c, 74f
interacción, 73f, 76-77
neurodegeneración, 73c, 75-76
niveles hormonales, 75c
regulación homeostática, 73c, 74f, 75
- estrategias de retraso
ayuno periódico, 94e-6
ejercicio y actividad física, 94e-7
hormesis, 94e-7
intervenciones farmacológicas, 94e-6-94e-7, 94e-6f
restricción calórica, 85, 94e-5-94e-6
función olfatoria, 214, 214f, 217
impacto en la medicina, 94e-1
influencias genéticas, 94e-4-94e-5
mutaciones mitocondriales del DNA, 85, 85e-8-85e-9, 85e-8f, 94e-3, 94e-5
patrones del sueño, 185, 185f
proceso celular, 94e-3
regulación de peso, 275
riesgo de osteoartritis, 2228
salud de la boca, 242
síndrome metabólico, 2449
susceptibilidad a la enfermedad, 94e-1, 94e-1f
tasas de mortalidad, 94e-1f
teoría de los radicales libres, 94e-3
teorías
biológicas, 77
evolutivas, 94e-1-94e-3, 94e-2f
muerte programada, 94e-2
vías sensibles a nutrientes, 94e-4-94e-5
- Envenenamiento
criaturas marinas, 2742
ciguatera, 267, 2742, 2742c
intoxicación por ácido domoico, 2547-2548, 2743
mariscos, 2743
peces escómbridos, 267, 2743-2744
en el mar, 2738
estudio del paciente, 2741-2742
invertebrados, 2738-2740, 2738f, 2739f, 2741f
tratamiento, 2739, 2741-2742
vertebrados, 2740-2741
por pez escorpión, 2740, 2742
- Enzalutamida, 103e-15, 586
- Enzima(s) pancreática(s)
activación, en pancreatitis, 2090
diagnóstico de enfermedad pancreática, 2087-2088, 2087c, 2089c
síndrome de intestino irritable, 1969
- Enzimas
amiolíticas, 2090
desramificantes, deficiencia (tipo IIIa/GSD), 433e-2c, 433e-4, 436e-6f, 462e-14
lipolíticas, 2090
proteolíticas, 2090
ramificantes (glucogenosis tipo IV), deficiencia, 462e-14
- Enzimoanálisis (EIA), 150e-2, 1245
de adsorción (ELISA), 214e-8
- Eosinofilia. Véase también Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
causas infecciosas, 764, 765c
clonal, 135e-7
enfermedades relacionadas, 422
farmacoinducidas, 422
mutación de *FGFR1*, 135e-8
mutación de *PDGFR*, 135e-8
paraneoplásica, 612c, 613
primaria, 135e-7, 135e-7c
pulmonar tropical, 422, 1420
relacionada con parásitos, 245e-4, 245e-6c, 255e-1
- Eosinofilia-mialgia, síndrome (EMS)
características clínicas, 376, 423, 2155, 2195
consumo de L-triptófano, 14e-3, 376, 423, 462e-20, 2155
fisiopatología, 423
- Eosinófilo(s), 422
asma, 1673
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
frotis de sangre periférica, 81e-6f
funciones, 422
infecciones parasitarias, 245e-4, 245e-6c, 422
inflamación, 372e-8-372e-9
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c, 372e-8, 372e-14f
morfología, 416f
trastornos, 422-423
- Eosinopenia, 423
- Eotaxina (CCL11), 372e-12c, 1674, 1674f
- EPB41*, gen, mutaciones, 653c
- EPB42*, gen, mutaciones, 653c
- EPEC (*E. coli* enteropatógena), 852, 1028c, 1030-1031. Véase también *Escherichia coli*, infecciones, intestinales
- Ependimomas, 441e-39f, 601
- Ephedra sinica* (ma huang), 14e-3
- Epicondilitis, 2219c, 2249
externa, 2249
interna, 2249
- Epidermolisis ampollosa, 257, 434, 2513
adquirida, 361c, 362, 370c, 373
- Epididimitis, 870c, 871-872, 1168, 1170c
- Epididimoorquitis, 194e-3, 231e-2
- Epiescleritis, 200, 1958
- Epigenéticos, 102e-7, 444e-1-444e-2
eventos
células cancerosas, 102e-7-102e-8, 102e-8f
expresión genética, 101e-4, 429-430, 431f
- Epigenoma, 429
- Epigenómica, 6
- Epiglottitis, 234, 235f, 1011, 1207
- Epilepsia, 2542. Véase también Convulsiones
aspectos psicosociales, 2558
autonómica, 147
catamenial, 2559
causas, 2544-2545
conductopatías, 444e-2, 444e-2c
factores genéticos, 444e-2c, 2545c, 2548
relacionadas con fármacos, 2547c
relacionadas con la edad, 2545-2547, 2546c
coma, 1772
comportamiento interictal, 2557-2558
convulsiones continuas. Véase Estado epiléptico
definición, 2542
EEG, 442e-1-442e-2, 442e-2f
embarazo, 49, 2559

- Epilepsia (*Cont.*)
 esquistosomiasis, 1427
 focal familiar con focos variables, 2545c
 generalizada con convulsiones febriles, 2545c
 incidencia, 2542
 jacksoniana, 1427
 lóbulo temporal, 2546
 mesial, 2544, 2546c, 2546f
 magnetoencefalografía, 442e-3
 mioclónica
 juvenil, 2544
 progresiva, 2545c
 y fibras musculares estriadas rasgadas. *Véase* MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome
 mortalidad, 2558
 mujeres, 2559
 nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE), 2545c
 parcial continua, 616, 2542
 pérdida de licencia para conducir, 2559
 resistente, 2556-2557
 síndromes, 2544
 epilepsia
 del lóbulo temporal mesial, 2544, 2546c, 2546f
 mioclónica juvenil, 2544
 genética, 2545c
 relacionados con la edad, 2545-2547
 síndrome de Lennox-Gastaut, 2544
 trastornos psiquiátricos relacionados, 2558
 tratamiento, 2551
 antiépilépticos. *Véanse* Antiepilépticos (AED); *fármacos específicos*
 enfermedades resistentes, 2556-2557
 evitación de factores desencadenantes, 2551-2552
 otros aspectos del tratamiento, 2551
 quirúrgico, 2556-2557
- Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF), 2545c
- Epileptogénesis, 2548
- Epinefrina
 anafilaxia, 2117, 2749
 angioedema/urticaria inducida por fármacos, 381
 asma lábil, 1680
 células vasculares del músculo liso, 265e-4
 envenenamiento por escombroide, 2744
 estado de choque, 1745
 hipoglucemia, 2431c
 interacción farmacológica, 381
 paro cardíaco, 1769, 1769f
 premedicación para antiveneno, 2737
 regulación cardiovascular, 1613
- Epirrubicina, 103e-10c, 124e-3, 535
- Epistaxis, 440
- Epistaxis
 cáncer nasofaríngeo, 503
 comparada con hemoptisis, 245
 enfermedad
 de Osler-Weber-Rendu, 732
 de Von Willebrand, 730
 estudio del paciente, 403
- Epitelial-mesenquimatosa, transición, 102e-10, 102e-11f
- Epitelio pigmento de la retina, 40e-1
- Epitelios ocluyentes, 332e-3
- Epitopo compartido, 2139
- Epitopos, 377e-2
 crípticos, 377e-2
- Eplerenona
 efectos secundarios, 64e-2
 exceso de mineralocorticoides, 2319
 hipertensión, 1623, 1624c, 1625
 insuficiencia cardíaca, 1511, 1512c
 interacción farmacológica, 205e-3
- Epley, maniobra, 150, 150f
- EPM2A, gen, mutaciones, 2545c
- EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
 anamnesis, 1704
 comparada con asma, 1676
 consideraciones genéticas, 1703
 corazón pulmonar, 1506, 1704
 CT, 1705, 1705f
 datos de laboratorio, 1704-1705, 1704c
 definición, 1700
 disnea, 47e-1c, 47e-2c, 47e-3, 1704
 ECG, 269e-12f, 278e-5f
 evolución natural, 1703-1704, 1704f
 exacerbaciones, 1706-1707
 infecciones por
H. influenzae, 1011
M. catarrhalis, 1013, 1014f
 ventilación
 mecánica, 1707
 sin penetración corporal, 1707, 1740
 factores de riesgo, 1702-1703, 1702f
 fisiopatología, 41-42
 gravedad, criterios de la GOLD, 1704c
 incidencia, 1700
 morbilidad, 1700
 patogenia, 1700-1701, 1700f
 patología, 1701
 signos físicos, 1704
 tratamiento
 cirugía para reducir el volumen pulmonar, 1706
 farmacoterapia, 1705-1706
 interrupción del tabaquismo, 1704
 rehabilitación pulmonar, 1706
 trasplante de pulmón, 320e-1c, 1706
 viajeros, 799
- EPOCH, régimen, 135e-2
- Epoprostenol, 1659, 1660c, 2164
- Epotilonas, 103e-15, 531
- Epóxido reductasa de vitamina K (VKOR), 736, 754
- EPP. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
- Eprodiso, 723
- Epstein, síndrome, 729
- Epstein-Barr, virus (EBV), 145e-2c, 214e-3, 1186-1187
 infecciones, 1187
 aplicación de la biología de sistemas, 87e-3c
 artritis reumatoide, 2140
 cáncer, 477c
 nasofaríngeo, 214e-7, 502, 503, 1188-1189
 características clínicas, 1186-1187
 complicaciones, 1188
 diagnóstico, 150e-2, 150e-7, 233, 1188, 1189, 1189f, 1190c
 encefalitis, 895c
 enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B, 214e-6, 623-624, 922, 1188
 epidemiología, 1187
 faringitis, 231
 leucoplasia vellosa bucal, 1188, 1188f
 linfadenopatía, 408
 linfoide maligno, 135e-3, 135e-4, 214e-7, 488, 601, 697, 697c, 1188-1189
 linfoma
 con derrame primario, 135e-2
 de Burkitt, 101e-7, 477c, 695, 1188, 1375
 de Hodgkin, 214e-6, 697, 1189
 manifestaciones cutáneas, 362, 362c
 meningitis, 892
 mielitis, 2656
 mononucleosis infecciosa. *Véase* Mononucleosis infecciosa
 neuropatía, 2685
 patogenia, 1187
 reactivación en el síndrome de hipersensibilidad, 382
 receptores de trasplante
 después de HSCT, 920c, 921c, 922-923
 después de trasplante sólido de órganos, 924c, 925, 926
 tratamiento, 926
 síndrome de fatiga crónica, 1188
 SLE, 2126
- timoma, 123e-2
 tratamiento, 1189-1190
 vasculitis, 2193
- Eptifibatida
 acción, 746f, 748-749
 discontinuación antes de la punción lumbar, 443e-1
 dosis, 749
 efectos secundarios, 727c, 749
 farmacología, 749c
 indicaciones, 749
 infarto del miocardio, 1598c
 PCI, 296e-1
- Épulis (hipertrofia gingival), 46e-2f
 fisurado, 46e-2f
- Epworth, calificación de somnolencia, 1721
- Equilibrio
 anatomía y fisiología, 162
 de pie, 163
 hídrico
 nefropatía crónica, 1814
 regulación, 295-296, 332e-9-332e-10, 332e-10f
 osmótico, 296
 peritoneal, prueba, 1825
 sensitivo, entrenamiento, 163
 trastornos, 162, 164. *Véase también* Caída(s)
- Equimosis, 127, 403, 721, 721f, 1442
- Equinocandinas, 1331, 1344c, 1352c, 1353, 1910
- Equinocitos, 81e-1
- Equinococosis (hidatidosis)
 características clínicas, 152e-4c, 1432-1433, 1561
 diagnóstico, 245e-2c, 245e-6c, 1433
 eosinofilia, 245e-6c
 epidemiología, 152e-4c, 1432
 estadificación, 1433, 1433f
 etiología, 245e-2c, 1432
 participación de articulaciones, 837
 periodo de incubación, 152e-4c
 prevención, 152e-4c, 1434
 tratamiento, 152e-4c, 1433-1434
 veteranos de guerras, 152e-4c
- Equipo médico, viajero, 797
- Erb, parálisis, 48
- erbB2*, mutaciones del gen
 cáncer de mama, 101e-3, 528, 531
 tumores relacionados, 101e-2c
- ERBB4*, gen, mutaciones, 465e-4
- ERCC-6*, gen, 94e-4
- ERCC-8*, gen, 94e-4
- ERCP. *Véase* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)
- Erección, 324, 325f
- ERG*, expresión excesiva, 680c
- Ergotamina
 cefalea por esfuerzo, 2597
 efectos secundarios, 2591
 migraña, 2591, 2592c, 2593c
 prevención de la cefalea relacionada con la actividad sexual, 2597
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c
- Erisipela
 etiología, 828c, 967
 fisiopatología, 827f, 830
 manifestaciones cutáneas, 25e-4f, 76e-8f, 364c, 830, 967, 967f
 tratamiento, 830, 965c, 967
- Eritema, 386
 anular centrífugo, 355, 356c
 elevado diutino, 364c, 367
 gingival lineal, 237
gyratum repens, 355, 356c
 indurado, 366
 infeccioso (quinta enfermedad)
 características clínicas, 128c, 1196
 diagnóstico, 1196c
 epidemiología, 128c
 etiología, 128c
 manifestaciones cutáneas faciales, 25e-1f, 1196f
 progresión, 127, 128c, 362, 362c
 marginado, 129c, 134, 356, 2152. *Véase también* Fiebre reumática

- migratorio, 355. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
 características clínicas, 25e-2f, 76e-9f, 134, 355-356, 1150f
 evolución, 1150
 multiforme
 características clínicas, 340, 343f, 361, 361c
 clasificación, 361
 diagnóstico diferencial, 130c
 epidemiología, 130c
 etiología, 361
 infección con HSV, 1177, 1182c
 manifestaciones
 cutáneas, 25e-6f, 76e-14f, 130c, 134
 orales, 239c
 paciente con cáncer, 487
 nodular leproso, 1124, 1124f, 1128
 nudoso
 epidemiología, 132c
 etiología, 132c
 IBD, 1957
 manifestaciones
 clínicas, 132c, 366
 cutáneas, 25e-10f, 76e-15f, 132c, 135
 palmar, 1992, 2058, 2059f
 pañal, 1343
 pernio (sabañón), 478e-4, 1648f, **1649**
 tóxico de quimioterapia, 380
 Eritrasma, 343, 981
 Eritroblastosis fetal, 236
 Eritrocíticos, concentrados, 138e-2, 138e-2c
 Eritrocitos
 activación del complemento, 661f
 aglutinación, 81e-1, 81e-3f
 anemia, 392-393. *Véase también* Anemia
 antígenos y anticuerpos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
 ciclo de vida, 626, 650
 cilindros urinarios, 62e-11f
 complejo membrano-citoesqueleto, 651, 651f
 concentraciones de protoporfirina, 627f, 628
 contenido de hierro, 626
 destrucción
 inmunitaria, 658, 659f
 mecánica, 657, 657c
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 exceso. *Véase* Policitemia
 folato, 648
 fragilidad osmótica, 651
 fragmentados, 81e-4f
 frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-2-7f
 gammagrafía, 279
 glucólisis, 650, 650f
 índices, 393, 394c
 metabolismo redox, 654f
 nucleados, 81e-5f
 producción, 392, 392f
 supervivencia, estudio, 650
 transfusiones. *Véase* Transfusiones
 volumen, amplitud de la distribución (RDW), 81e-1, 393
 Eritrocitosis, 399. *Véase también* Policitemia
 CHD cianótica, 1523
 estrés (espuria), 673
 etiología, 673, 673c, 1872
 hemoglobinopatía, 637
 paraneoplásica, 612, 612c
 tratamiento con testosterona, 2372-2373
 Eritrodermia, **353**
 etiología, 353-354, 353c, 354c
 exfoliativa, síndrome, 25e-7f, 130c, 134
 inducida por fármacos, 353-354
 síndrome de choque tóxico, 780c, 782. *Véase también* Choque tóxico, síndrome (TSS)
 Eritrofagocitosis, linfoma agresivo, 81e-11f
 Eritroleucemia, 81e-9f, 639
 Eritromelalgia (eritromelalgia), 674, 677, 1648f, **1650**
 Eritromicina
 acción, 931, 931c
 acné vulgar, 352
 actinomicosis, 1091c
 angiomatosis bacilar, 832c, 1081c
 celulitis, 832c
 chancroide, 1013
 cólera, 1064
 difteria, 979
 donovanosis, 198e-2c
 efectos secundarios, 261, 284, 2023, 2029
 embarazo y lactancia, 937c
 enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
 fiebre recurrente, 1148, 1148f
 gastroparesia, 260, 260v
 indicaciones, 940c
 infección de mordeduras, 167e-3c
 infecciones por
C. pneumoniae, 1174
C. trachomatis, 1171
Campylobacter, 1061
 interacciones farmacológicas, 34c, 943
 azoles, 246e-3c
 ciclosporina, 42c
 cisaprida, 42c
 digoxina, 42c
 estatinas, 34c
 inhibidores de PDE-5, 328
 profilaxia, 945c
 para bronquiectasia, 1696
 psittacosis, 1173
 resistencia, 931c, 940c, 966
 tos ferina, 1024c
 Eritrón, 392
 Eritroplasia, 237, 240c, 503
 Eritropoyesis
 deficiente de hierro, 627, 627f
 fisiología, 392-393, 392f
 ineficaz, 281, 398, 2000
 megaloblástica, 81e-8f
 Eritropoyética, protoporfiria. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
 Eritropoyetina
 acción, 392
 anemia, 392-393, 392f, 629-630
 deficiencia, 398
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 elevada, 400
 plasmática, 392
 pNET que secreta, 559c, 571
 producción ectópica, 400, 612
 regulación de producción, 392-393, 392f
 tratamiento
 anemia, 399
 en nefropatía crónica, 1818
 inducida por quimioterapia, 103e-24-103e-25
 anemias hipoproliferativas, 631
 demanda de hierro, 631
 efectos secundarios, 103e-24, 668c
 hipotensión ortostática, 146, 2644
 Eritrosedimentación, velocidad (ESR)
 arteritis de células gigantes, 108
 enfermedades infecciosas, 764, 766c
 valoración de la fiebre, 125
 valores de referencia, 2755c
 Erizo
 de la India, 2455
 de mar negro, 2739-2740, 2741f
 envenenamiento, 2740
 proteína, 387, 500, 500f
 Erlotinib
 acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 pancreático, 102e-5c, 557, 557c
 pulmonar, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-19, 520c, 521, 521c
 carcinoma hepatocelular, 550
 colangiocarcinoma, 553
 efectos secundarios, 103e-17c, 103e-26, 380, 380f, 1797
 resistencia, 103e-23
 ermB, gen, 807
 Erosión interdental blastomicrobiana, 1343
 Erradicación, enfermedades, 785
 Errores médicos, 4, 17e-4
 Ertapenem
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 940c, 941
 infecciones por anaerobios, 1101
 neumonía
 extrahospitalaria, 808c
 vinculada con la atención de la salud, 812c
 resistencia, 933, 940c
 Erucismo, 2750
 Erupción liquenoide, 340c
 Erupciones
 escarlatiniformes, 362-363, 362c. *Véase también* Exantema
 maculopapulosas, 127, 339c, 340f. *Véase también* Papulonodulares, lesiones cutáneas
 morbiliformes
 definición, 340c
 etiología, 362, 362c
 fármacos, 377-378, 380-381, 381f
Erysipelothrix rhusiopathiae, celulitis, 830
 ESBL (lactamasas β de amplio espectro), 933, 1026
 Escabidas, 2743-2744
 Escalador mucociliar, 949
 Escaleno, maniobra, 1647
 Escalofríos, 124, 478e-1
 Escápula alada, 462e-2f, 462e-11
 Escara
 características, 127, 827f
 carbunco, 134c, 261e-2, 261e-3f
 ectima gangrenoso, 132c
 quemaduras, 166e-1, 166e-2f
 rickettsiosis, 132c, 135
 tifus de la maleza, 128c, 135
 Escarabajo, formación de vesículas/dermatitis, 2750
 Escaritoxina, 2742
 Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
 diagnóstico diferencial, 134, 966
 epidemiología, 130c
 etiología, 130c, 232, 966
 exantema
 diagnóstico diferencial, 127
 eritematoso, 25e-6f, 134
 escarlatiniforme, 362-363, 362c, 966f
 evolución, 130c
 manifestaciones clínicas, 130c, 232, 362-363, 966
Escherichia coli
 adherencias, 145e-2, 145e-2c, 852, 863
 cepas
 comensales, 1027
 patógenas extraintestinales, 1027-1028
 cepas patógenas intestinales, 1028c, 1029-1030
 enteroagregante, 1031
 enterohemorrágica. *Véase E. coli*, enterohemorrágica (EHEC)
 enteroinvasiva, 1031
 enteropatógena, 852, 1030-1031
 enterotoxigénica. *Véase E. coli*, enterotoxigénica (ETEC)
 productora de toxina Shiga. *Véase* Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)
 epidemiología, 1025
 estructura y función, 1025
 factores de virulencia, 863, 1025
 genomas, 776
 identificación de laboratorio, 150e-2c
 interacciones con el hospedador, 1025-1026, 1025c
 pili, 145e-2, 863
 producción de toxinas, 853
 resistencia a antibióticos, 807, 862, 934, 941c, 1026-1027
Escherichia coli, infecciones, **1027**
 epidemiología, 1025
 extraintestinales
 abdominales/pélvicas, 846, 1028
 absceso perinéfrico, 851
 bacteriemia, 1029
 celulitis, 1028-1029
 ectima gangrenoso, 369
 endovasculares, 1029
 intrauterinas, 50
 meningitis, 1028
 neumonía, 1028

- Escherichia coli*, infecciones (Cont.)
osteomielitis, 839
peritonitis, 288
tratamiento, 1029
vías urinarias, 862, 863, 866, 1028
intestinales. *Véanse también* Diarrea,
infecciosa; Diarrea del viajero
características clínicas, 266, 1028c
comparada con IBD, 1956
diagnóstico, 267, 1031
enterohemorrágica: cepa O157:H7, 267,
856, 1030, 1031, 1863. *Véase también*
Hemolítico-urémico, síndrome
(HUS)
epidemiología, 855
etiología, 1030-1031
productora de toxina Shiga, 1864
transmisión, 1030
tratamiento, 1031
intraabdominal, 1099
paciente con cáncer, 486, 486c, 486f
quemaduras, 166e-1
receptor de trasplante, 919, 924
septicemia y choque séptico, 1752
tratamiento, 940c
- Escitalopram
depresión, 64, 2602, 2710c, 2716
efectos secundarios, 2710c
trastorno de ansiedad generalizada, 2711
- Escleredema diabético, 2430
- Escleritis, 200
- Esclerodactilia, 375, 1649, 2159, 2159f
- Esclerodermia. *Véase* Esclerosis sistémica
(esclerodermia)
lineal, 376
- Esclerodérmica, crisis renal, 62e-9f, 1864-1865,
2158, 2162, 2164. *Véase también*
Esclerosis sistémica (esclerodermia)
- Escleromixedema (mucinosi papular), 364c, 365
- Esclerosis
concéntrica de Baló, 441e-27-28f. *Véase también*
Esclerosis múltiple (MS)
sistémica sin esclerodermia, 2155. *Véase*
también Esclerosis sistémica
(esclerodermia)
- Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), **2631**
consideraciones genéticas, 444e-1, 444e-9,
2634c
demencia frontotemporal, 2633, 2635c
diagnóstico, 2632-2633
diferencial, 2633
disfagia, 256, 257
epidemiología, 2633
familiar, 437, 444e-9, 2633, 2634c
imágenes, 2632f
inicio en la infancia, 2636
lateral, 2632, 2659
primaria, 2636, 2659
manifestaciones clínicas, 2632-2633
parkinsonismo, 2633, 2635c
patogenia, 2633, 2635
patología, 2631-2632, 2632f
tratamiento, 90e-3, 2633
- Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)/parkinsonismo/
demencia de Guam, 2608
- Esclerosis múltiple (MS), **2661**
asociación de gene con HLA, 373e-5, 373e-8c
comparada con sarcoidosis, 2208
consideraciones genéticas, 373e-8c, 444e-1,
444e-2, 2662
diagnóstico, 2664-2665, 2665c
diferencial, 2665, 2667c
embarazo, 49, 2666-2667
epidemiología, 2661-2662
evolución, 2664, 2664f
factores desencadenantes, 2662
imagen, 441e-27f-441e-28f, 441e-35f, 2664-
2665, 2666f
inmunopatología
actividad del inflammasoma, 372e-8c
autoinmunitaria, 372e-24c, 2662
linfocitos T autorreactivos, 2662
mediadores inflamatorios, 372e-29c
microbiota intestinal, 86e-8
manifestaciones clínicas, 41e-1v, 2663-2664,
2663c
debilidad, 156, 2663
disfunción eréctil, 326
disfunción olfatoria, 214
estreñimiento, 274
fatiga, 152
hipoacusia, 219
mielitis, 2656
mielopatía, 2659
ocular, 200, 202, 210, 2663
paroxísticas, 2664, 2672
síndrome del lóbulo frontal, 184
trastornos de la marcha, 163
neurodegeneración, 2662-2663
patogenia, 444e-4f, 2661-2663, 2661f
progresiva
primaria, 2664, 2664f
secundaria, 2664, 2664f
progresiva/recidivante, 2664, 2664f
pronóstico, 2665-2666
recidivante/remite, 2664, 2664f
sistemas de cuantificación, 2667, 2668c
tratamiento, **2667**
acetato de glatirámico, 2668-2669
alemtuzumab, 2670
ataques agudos, 2667
clorhidrato de mitoxantrona, 2670
complementos con vitamina D, 2671
dietético, 96e-7, 2672
dimetilfumarato, 2670
episodios desmielinizantes iniciales, 2667
fingolimod, 2669-2670
forma progresiva, 2671-2672, 2671f
glucocorticoides, 2667
INF- β , 2667-2668
inicio y cambio, 2670-2671, 2671f
natalizumab, 2669
resultados, 2669c
sintomático, 2672
teriflunomida, 2670
tratamientos experimentales, 444e-5, 2672-
2673
variante de Marburg, 2673
variantes clínicas, 2673
- Esclerosis sistémica (esclerodermia), **2154**
cáncer relacionado, 2162-2163
consideraciones genéticas, 2155
cutánea
difusa, 2155c
limitada, 2155c
definición, 2154
diagnóstico, 2163
embarazo, 2162
epidemiología, 2155
evolución natural, 2165
factores
ambientales, 2155
de riesgo, 2155-2156
lineal, 376
localizada, 2165
manifestaciones clínicas, 2158, 2158c
acroosteólisis, 2160, 2160f
afectación/disfagia esofágicas, 256, 257, 1911
cardíacas, 1471, 1471c, 1567, 2158, 2160
cutáneas, 375, 2159-2160
calcificación distrófica, 363
calcinosis, 376, 2160, 2160f
contra dermatomiositis, 375
esclerodactilia, 2159f
facial, 76e-14f, 376f
hiperpigmentación, 360, 360c
hipopigmentación, 357c, 359
limitadas contra difusas, 2155c
necrosis digital, 376f, 2159f
patología, 2157, 2157f
telangiectasias, 356c, 357, 376, 2160f
vascular, 2160, 2160f
fenómeno de Raynaud, 1649, 2156, 2159,
2159f, 2160f
gastrointestinal, 259, 2158, 2161-2162, 2164
hemiatrofia facial, 2649
musculoquelética, 2162, 2218c
neuropatía, 2683
ocular, 2162
presentación inicial, 2159
pulmonar
enfermedad pulmonar intersticial, 1713,
2160-2161, 2161f
hipertensión arterial pulmonar, 1658,
2161, 2164
patología, 2157-2158, 2158f
renal, 62e-9f, 1864-1865, 2158, 2162, 2164
vasculopatía, 2156, 2162
patogenia, 372e-15c, 372e-24-372e-25c, 2156-
2157, 2157c
patología, 2157-2158, 2158f
pronóstico, 2165
tratamiento, **2163**
antifibrótico, 21
complicaciones
gastrointestinales, 2164
musculoqueléticas, 2165
pulmonares, 1713, 2164
renales, 1865, 2164
cuidado de la piel, 2164-2165
inmunodepresores, 2163-2164
principios, 2163, 2163c
vascular, 2164
- Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
carcinoma de células renales, 578, 1854
consideraciones genéticas, 101e-6c, 562, 562c,
599c, 604, 1850c, 1854
imágenes, 441e-36f
manifestaciones
clínicas, 599c, 604, 1850c, 1854
cutáneas, 344, 359, 364
patogenia, 604, 1854
pNET, 562, 562c
tratamiento, 604
tumores cerebrales, 600
- Esclerosteosis, 426e-5
- Esclerostina, anticuerpos, 2503
- Escleroterapia para enfermedad venosa crónica,
1652
- Esclerótica azul, 1443
- Escólex, 255e-1
- Escoliosis, 118, 462e-6
- Escopolamina
desconexión terminal, 67
exceso de secreciones, 62, 68, 69c
náusea y vómito, 62, 260, 260c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
vértigo, 151c
- Escorbuto
etiología, 96e-5
manifestaciones
bucales, 237
clínicas, 96e-1c, 96e-5, 461, 732
cutáneas, 367, 463c, 436e-1f
tratamiento, 96e-5
- Escorpión, picadura, 2748
- Escorpiones de las cortezas, 2748
- Escotoma, 197, 198f, 204
- Escritura, valoración, 177
- Esfereocitosis, 81e-3f, 281
- hereditaria, **651**
anemia, 399
consideraciones genéticas, 651, 652f, 653c
diagnóstico, 652
esplenomegalia, 411
frotis de sangre periférica, 652f
manifestaciones clínicas, 651-652
tratamiento, 652
- Esférulas, 1335, 1335f
- Esfínter
anal, 265f
esofágico inferior (LES), 255, 1904, 1905f,
1906
esofágico superior, 255
- Esfinteroplastia, 1976
por superposición, 1976
- Esfinterotomía endoscópica, 1881, 1884f
- Esfuerzo
incontinencia, 80-81
prueba
ECG. *Véase* Electrocardiografía (ECG), de
esfuerzo

- ecocardiografía. *Véase* Ecocardiografía, de esfuerzo
- enfermedad arterial periférica, 1643
- estratificación del riesgo mediante, 270e-14, 270e-14f
- imágenes de perfusión miocárdica. *Véase* Perfusión miocárdica, imágenes
- Esmalte, jaspeado, 236
- Esmolol
- arritmias, 1479c
 - cardiopatía isquémica, 1589c
 - disección aórtica, 1641
 - dosis, 1479c
 - hipertensión en hemorragia subaracnoidea, 1787
 - sobredosis/intoxicación, 473e-9c
 - urgencias hipertensivas, 1627c
- Esofagectomía, cáncer esofágico, 533
- Esofágica, enfermedad, **1900**
- anillo de Schatzki, 1895, 1896f, 1902
 - anillos, 1902, 1902f
 - anomalías congénitas, 1904
 - características clínicas
 - acidez, 262, 1876, 1900, 1901
 - disfagia, 256-257, 1901, 1904
 - dolor torácico, 96c, 98, 1901, 1905
 - indigestión, 262. *Véase también* Indigestión
 - odinofagia, 1901
 - pirosis, 1901
 - regurgitación, 1901
 - sensación del globo, 1901
 - diagnóstico, 1901-1902, 1902f
 - divertículos, 1903, 1903f
 - enfermedades dermatológicas, 1911
 - esclerosis sistémica, 2161
 - esofagitis. *Véase* Esofagitis
 - GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
 - hernia hiatal, 1902, 1902f
 - lesión yatrógena, 1910
 - membranas, 1902-1903
 - obstrucción, 1891-1892, 1893f
 - trastornos de la motilidad, 1904
 - acalasia. *Véase* Acalasia
 - espasmo esofágico difuso, 1905-1906, 1906f
 - trastornos estructurales, 1902-1904, 1902f, 1903f
 - traumatismo mecánico, 1910-1911
 - tumores, 1904. *Véase también* Cáncer esofágico
 - varices. *Véase* Varices, esofágicas
- Esofagitis
- características clínicas, 106c, 256-257, 1909
 - corrosiva, 1910
 - diagnóstico, 1894
 - eosinofílica. *Véase* Esofagitis eosinofílica
 - GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
 - hallazgos endoscópicos, 1896f
 - infección por VIH, 1256, 1256f, 1909-1910, 1909f
 - infecciosa, 1909
 - Candida*. *Véase* *Candida*, infecciones, esofágicas
 - CMV, 1896f, 1910
 - HSV, 1179, 1182c
 - paciente con cáncer, 488
 - péptica, 1907f
 - por píldoras, 257, 1910
 - radiación, 1910
 - tratamiento, 263
- Esofagitis eosinofílica, **1908**
- características clínicas, 1909
 - diagnóstico, 1895, 1897f, 1909, 1909f
 - disfagia, 257, 1895
 - epidemiología, 1908
 - etiología, 1908
 - GERD, 1908
 - histopatología, 1909, 1909f
 - tratamiento, 257, 1909
- Esófago
- anatomía, 255, 1900
 - Barrett. *Véase* Barrett, esófago/metaplasia
 - cuerpos extraños, 1891-1892, 1893f, 1911
 - efectos
 - de enfermedad sistémica, 1911
 - del jugo gástrico, 1906-1907
 - esclerodérmico, 1911
 - felino, 1895
 - funciones, 1900
 - "sacacorchos", 1905, 1906, 1906f, 1907f
- Esofagoduodenoscopia, 1881, 1901
- Esofagoscopia, 533
- Esomeprazol
- enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
 - GERD, 263
 - ZES, 1929
- Espacio
- entre discos, infecciones. *Véase* Osteomielitis, vertebral
 - extravasacular, 295
 - periplásmico, 930
- Espalda plana, síndrome, 1443
- Esparganosis, 1435
- Espasmo esofágico
- difuso, 256, 1905-1906, 1906f
 - dolor torácico, 96c, 98
- Espasmos
- esclerosis múltiple, 2663, 2672
 - hemifacial, 2648, 2664
 - musculares, 462e-2-462e-3
 - tétanos, 985, 986
- Espasticidad, 154, 163, 2660
- Especificidad
- analítica, 480e-2
 - pruebas, 21, 22, 479, 479c
 - respuesta inmunitaria, 372e-2
- Espectador, destrucción, 1244
- Espectinomicina
- acción, 930
 - infecciones gonocócicas, 1008, 1009c
 - resistencia, 1004-1005
- Espectrina beta IV, 372e-25c
- Espectro
- de absorción, 385
 - de acción, 385
- Espectro autista, trastornos, 444e-5, 465e-1, 465e-2c
- Esperanza de vida
- carga global de la enfermedad, 9
 - consideraciones genéticas, 85e-8
 - detección e incremento, 28c
 - diferencias, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 13e-3f, 93e-1c, 93e-2
 - edad 60, 93e-1c
 - mujeres, 6e-1
 - nacimiento, 93e-1c, 93e-2
 - tendencias, 93e-3-93e-4, 93e-3f
- Espmatogénesis
- alteraciones, en consideraciones genéticas, 433, 437
 - efectos inducidos por radiación, 623
 - proceso, 2358f, 2359-2360
- Espmatogonias
- células madre, 453c, 454
 - mutaciones, 433
- Espermidina, 94e-6f, 94e-7
- Espículas óseas, 206, 206f
- Espina bífida oculta, 118
- Espiramicina, 246e-5c, 246e-13, 1404
- Espirometría
- asma, 1675, 1675f
 - enfermedades pulmonares intersticiales, 1710
 - EPOC, 1701, 1704, 1704c
 - preoperatoria, 55, 55c
 - valoración de enfermedad respiratoria, 306e-2f, 306e-6, 1662
- Espironolactona
- acción, 332e-9
 - ascitis, 288, 2065
 - efectos secundarios, 1623
 - disfunción eréctil, 327
 - ginecomastia, 288
 - hiperpotasemia, 43, 64e-2, 288, 335
 - hiponatremia, 288
 - hipotensión, 335
 - exceso de mineralocorticoides, 2319
 - hipertensión, 1617, 1623, 1624c
- hirsutismo, 335
- insuficiencia cardiaca, 1511, 1512c
- interacciones farmacológicas, 43
- parálisis hipopotasémica periódica, 462e-17
- pubertad masculina precoz, 2362
- síndrome
 - de exceso aparente de mineralocorticoides, 307
 - de ovarios poliquísticos, 337
- Esplenectomía, **411**
- absceso esplénico, 851
 - anemia
 - drepanocítica, 635
 - hemolítica autoinmunitaria, 658
- CML, 694
- efectos de largo plazo, 413
 - esferocitosis hereditaria, 652
 - estadificación de linfoma de Hodgkin, 412
 - hemoglobinopatías, 637
 - infecciones después de, 484, 652, 780c, 781
 - inmunizaciones después de, 635, 652, 788f, 929
 - leucemia, 412
 - linfoma, 412
 - mielofibrosis, 676
 - policitemia vera, 674
 - porfiria eritropoyética congénita, 2532
 - púrpura trombocitopénica
 - inmunitaria, 728
 - trombótica, 730
 - talasemia, 638
- Esplenomegalia, **409**
- anemia hemolítica, 399
 - carcinoma hepatocelular, 545
 - CML, 689
 - congestiva, 411
 - diagnóstico diferencial, 411
 - distensión abdominal, 286
 - enfermedad
 - de Gaucher, 432e-5
 - hepática, 1992
 - enfermedades relacionadas, 412c
 - esquistosomiasis, 1426f, 1427
 - estudio del paciente, 410-411
 - hipertensión portal, 2064
 - leishmaniosis visceral, 1389, 1390f
 - linfadenopatía con, 408
 - manifestaciones clínicas, 410-411
 - masiva, 411, 412c
 - mielodisplasia, 670
 - mielofibrosis, 676
 - palúdica hiperreactiva, 1374-1375
 - policitemia vera, 399, 673-674
 - sarcoidosis, 2208, 2208f
 - tropical, 1374-1375
- Esplenosis, 413
- Espolones óseos, 2493
- Espondilitis
- anquilosante. *Véase* Espondilitis anquilosante psoriásica, 373e-8c
 - tuberculosa. *Véase* Pott, enfermedad
- Espondilitis anquilosante, **2169**
- adolescencia, 2170
 - asociación con el gen HLA, 373e-7, 373e-8c
 - características clínicas, **2170**
 - aortitis, 290e-3, 1642
 - dolor de cuello, 122
 - esquelética, 1443
 - inflamación de la columna, 2170-2171, 2172f
 - ocular, 2171
 - pseudoartrosis, 2171
 - sacroilitis, 2171, 2172f
 - soplo, 51e-5, 1443
 - clasificación, 2169, 2169c
 - comparada con osteomielitis vertebral, 840
 - complicaciones, 2171
 - diagnóstico, 2169c, 2172, 2172f
 - epidemiología, 2169
 - IBD, 1958-1959, 2178-2179
 - KIR, 372e-15c
 - patogenia, 2170
 - patología, 2169-2170
 - pronóstico, 2171
 - tratamiento, 2172-2173

- Espondiloartritis, 372e-15c, 2169. *Véanse también trastornos específicos*
 axal, 2169, 2169c. *Véase también* Espondilitis anquilosante
 criterios para, 2178, 2178c
 indiferenciada, 2178
 inicio juvenil, 2178
 Espondilodiscitis. *Véase* Osteomielitis, vertebral
 Espondilolisis, 118
 Espondilolistesis, 117
 Espondilosis, 117, 122, 163
 Esponjas
 marinas, "enfermedad del buzo", 2739
 tóxicas, 2741
 Esporogonia, 1371
 Esporozoítos, *Plasmodium*, 1369, 1369f
 Esprúe
 celiaco. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
 colagenoso, 1942
 no tropical. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
 tropical, **1942**
 biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1942
 deficiencia de cobalamina, 645
 diagnóstico, 1943
 etiología, 1943
 manifestaciones clínicas, 269, 1942
 patrón clínico, 1943
 tratamiento, 1943
 Espumoso, virus humano, 91e-1c
 Espujo, análisis
 cáncer pulmonar, 512
 neumonía, 806
 obtención y transporte de la muestra, 150e-4c, 1667
 tinción de Gram, 806, 1085f
 tos, 244
 tuberculosis, 1114
 valoración de enfermedad respiratoria, 1663, 1667
 Esquistocitos, 81e-1, 726f, 729, 737
 Esquistosomiasis, **1423**
 cáncer vesical y, 477c, 575, 1427
 diagnóstico, 152e-4c, 245e-2c, 245e-3, 245e-6c, 765c, 1427
 epidemiología, 245e-2c, 765c, 1425, 1425f
 etiología. *Véase* *Schistosoma*
 inmunidad a, 1426
 manifestaciones clínicas, 152e-4c, 1426-1427
 cutáneas, 829, 1426
 eosinofilia, 245e-6c
 hepatoesplénicas, 1426f, 1427
 intestinales, 1426-1427
 mielitis, 2657
 prurito de los nadadores, 1426
 pulmonares, 1427, 1659
 renales, 1836c, 1849
 SNC, 1427
 patogenia, 1425-1426
 periodo de incubación, 152e-4c
 prevención y control, 1428
 tratamiento, 152e-4c, 1428, 1428c
 metrifonato, 246e-10
 oxamniquina, 246e-11
 prazicuantel, 246e-12, 1428c
 veteranos de guerra, 152e-4c, 152e-8
 viajeros, 245e-3, 797
 Esquizoafectivo, trastorno, 2721
 Esquizofrenia, **2720**
 alteraciones quimiosensitivas, 215
 comparada con demencia, 2608
 consideraciones genéticas, 444e-1, 465e-2, 465e-4, 2721
 diabetes mellitus tipo 2, 2722
 diagnóstico diferencial, 2721
 epidemiología, 2721
 estudio CATIE, 2722
 fisiopatología, 2721
 insomnio, 190
 manifestaciones clínicas, 2720-2721
 neuropatología, 465e-3-465e-4
 tratamiento, 2721-2722, 2722c
 Esquizofreniforme, trastorno, 2721
 Esquizogonia, 1369
 Esquizoide, personalidad, trastornos, 2721
 Esquizote, *Plasmodium*, 1369
 Esquizotípica, trastornos de la personalidad, 2721
 ESR. *Véase* Eritrosedimentación, velocidad (ESR)
 ESRD (nefropatía en etapa terminal). *Véase* Nefropatía crónica (CKD), etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
 Estabilizadores del estado de ánimo, 2718c. *Véanse también fármacos específicos*
 Estado
 amnésico, 182
 confusional agudo. *Véase* Delirio de equilibrio, 34, 35f, 36
 funcional, 52c
 latencia, 214e-6, 214e-7
 mental, evaluación, 2537. *Véase también* Minixamen Cognitivo (MMSE)
 vegetativo, 1771
 Estado de ánimo, trastornos, **2714**
 alcohol, 2725
 depresión. *Véase* Depresión/trastornos depresivos
 fibromialgia, 2239
 neuropatología, 465e-3-465e-4, 465e-4f
 sin hogar, 2723
 trastorno bipolar. *Véase* Bipolar, trastorno
 Estado de choque
 acidosis láctica, 318
 cardiogénico. *Véase* Choque cardiogénico
 cianosis, 249
 clasificación, 1744, 1745c
 definición, 1744
 efecto en concentración y respuesta farmacológicas, 37
 estudio del paciente, 1729-1731, 1731f, 1744
 hiposuprarrenal, 1748c, 1750-1751
 hipotensión, 1729-1730, 1744-1745
 hipovolémico. *Véase* Choque hipovolémico
 hipoxia, 248
 insuficiencia respiratoria, 1732
 neurógeno, 1748c, **1750**
 patogenia y respuesta orgánica, **1744**, 1745f
 alteraciones metabólicas, 1746
 cardiovascular, 1746
 celular, 1745
 inflamatoria, 1746-1747, 1747f
 microcirculación, 1744-1745
 neuroendocrina, 1745-1746
 pulmonar, 1746
 renal, 1746
 séptica. *Véase* Septicemia/choque séptico
 tratamiento
 algoritmo, 1749f
 complementario, 1751
 recalentamiento, 1751
 ventilación mecánica, 1731
 vigilancia, 1747-1748, 1748c
 traumática, 1748c, **1750**
 Estado epiléptico, **2557**
 complejo parcial, 2607
 definición, 2557
 delirio, 169
 EEG, 442e-2f
 exposición a agente nervioso, 262e-5, 262e-6-262e-7
 no convulsivo, 2557
 paciente críticamente enfermo, 1735, 1782
 tónico/clónico generalizado, 2557, 2558f
 tratamiento, 2558f
 Estado funcional (FS), calificación, 2668c
 Estafilocócica, toxina α , 956
 Estafilocócicas, infecciones, **954**
 aortitis, 1642
 celulitis, 830
 diagnóstico, 956, 960
 dispositivos prostéticos, 960
 endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estafilocócica
 meningitis. *Véase* Meningitis
 mordedura de perro, 167e-1
 osteomielitis, 839, 840c, 841c, 844
 paciente con cáncer, 484c, 486, 486c, 487c
 patogenia, 960
 receptor de trasplante, 919, 926
S. aureus. *Véase* *Staphylococcus aureus*, infecciones
 sanguíneas relacionadas con catéter, 915
 síndrome por choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estafilocócico
 síndromes clínicos, 960
 sitio quirúrgico, 915
 transmitidas por alimentos, 856, 856c, 956, 959
 tratamiento, 940c, 960-963, 962c
 Estafilococos de coagulasa negativos (CoNS), 954, 960. *Véase también* Estafilocócicas, infecciones
 Estaño, exposición, 472e-3
 Estapedectomía, 217, 223
 Estatinas
 claudicación intermitente, 1644
 efecto de reducción de LDL, 291e-6, 291e-7f, 291e-9, 291e-9
 efectos antiinflamatorios, 291e-9, 291e-9f
 efectos secundarios, 2448c
 hepatotoxicidad, 2023, 2030, 2448, 2453
 miopatía, 462e-19, 462e-20c, 2199, 2218c, 2243, 2447-2448
 tendinitis, 2218c
 interacciones farmacológicas, 42, 96e-4, 246e-3c, 2199, 2447-2448
 metabolismo, 34c
 NSTEMI-ACS, 1596, 1598
 prevención
 apoplejía, 2569
 cáncer colorrectal, 478
 cáncer de próstata, 580
 demencia, 2602
 profilácticas perioperatorias, 54
 trastornos lipoproteínicos
 cardiopatía isquémica, 1588
 dosis, 2448c
 efectos secundarios, 2448c
 estudio del paciente, 2447-2448
 guías de ACC/AHA, 291e-5-291e-6, 291e-6c, 291e-7f, 291e-8f
 síndrome metabólico, 2453
 variaciones genéticas en respuesta a, 42
 Estavudina (d4c), 1276f, 1279f, 2030
 Estazolam, 473e-10c
 Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
 carcinoma hepatocelular, 545c
 cirrosis, 2060
 consideraciones genéticas, 2518
 diagnóstico, 366e-5f, 1993c
 etiología, 2055c, 2056c
 evolución natural, 2054
 patogenia, 2055
 Esteatorrea
 alteraciones en digestión y absorción de lípidos, 1935, 1935c
 detección, 1938
 enfermedad de Whipple, 269, 1945
 enteropatía perdedora de proteína, 1945
 etiología, 269, 1932-1933, 1935-1936, 1941c
 pancreatitis crónica, 2100-2101
 síndrome
 de intestino corto, 1943
 de sobrecrecimiento bacteriano, 1945
 valoración de función pancreática exocrina, 1940
 Esteatosis hepática. *Véase* Hígado graso
 Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), **2054**
 cirrosis, 2060
 consideraciones globales, 2057
 diagnóstico, 2055-2056, 2056c
 epidemiología, 2054
 etiología, 2054, 2055c, 2056c
 manifestaciones clínicas, 2056
 obesidad, 415e-6
 patogenia, 2055
 síndrome metabólico, 2452
 tratamiento, 2056-2057

- Estenosis**
 cuello uterino, 338
 de columna lumbar, 115-116, 116f
 ileal, 1884f
 laringotraqueal, 2203-2203c
 papilar, 2082
 subaórtica, 1525
- Estenosis aórtica, 1529**
 características clínicas, 1530-1531
 congénita, 1524, 1529
 diagnóstico
 área valvular, 1463
 cateterismo cardiaco, 1531-1532
 ECG, 1531
 ecocardiografía, 270e-16-270e-17, 270e-17f, 271e-5f, 271e-5v, 297e-6f, 1531
 medición hemodinámica, 1462, 1462f
 radiografía de tórax, 1531
 durante el embarazo, 46-47
 etiología, 1529, 1529c
 evolución natural, 1532
 fisiopatología, 1530
 insuficiencia
 aórtica, 1551
 mitral, 1551
 isquemia miocárdica, 1579
 palpitaciones, 254
 patogenia, 1529, 1530f
 pulso carotídeo, 1445, 1445f
 reumática, 1529
 ruidos cardiacos/soplo, 1449
 características, 1447-1448, 1447f, 1531
 duración, 51e-1
 intensidad e irradiación, 51e-2f, 51e-3
 resistencia vascular sistémica, 51e-7
 subaórtica, 1525
 supravalvular, 1525
 tratamiento
 estrategia, 1533f
 médico, 1524-1525, 1532
 remplazo de válvula. *Véase* Válvula aórtica, reemplazo
 valvulopatía con globo, 296e-5, 1525, 1533
 válvula aórtica bicúspide, 1529
- Estenosis carotídea. Véase también** Aterosclerosis
 asintomática, tratamiento quirúrgico, 2571
 causada por apoplejía, 2565, 2567c
 factores de riesgo, 2569
 tratamiento, 296e-5, 296e-5f, 2571
- Estenosis mitral, 1539**
 cardiopatía reumática, 51e-6, 1539, 2151, 2154v
 diagnóstico
 área de válvula, 1463
 cateterismo cardiaco, 1541
 ECG, 269e-8f, 269e-9f, 1540
 ecocardiografía, 270e-19, 270e-19f, 1540, 2154v
 mediciones hemodinámicas, 1462, 1462f, 1539
 radiografías de tórax, 1540
 diagnóstico diferencial, 1540-1541
 embarazo, 46, 1442
 etiología, 1539, 1539c
 fisiopatología, 1539
 insuficiencia mitral, 1552
 lesiones acompañantes, 1540, 1551
 manifestaciones clínicas, 1539-1540
 patología, 1539
 ruidos cardiacos/soplos, 51e-1, 51e-1f, 51e-6, 51e-6f, 1448f, 1449, 1540
 tratamiento
 catéter, 296e-4
 estrategia, 1541f
 remplazo de válvula, 1542-1543, 1543c
 tratamiento médico, 1541-1542
 valvuloplastia, 296e-4, 1542, 1542f
 valvulotomía, 1542-1543, 1542f
- Estenosis pulmonar, 1549**
 congénita, 1525
 diagnóstico, 1524-1525, 1525f, 1549-1550
 etiología, 1547c, 1549
 fisiopatología, 1549
 manifestaciones clínicas, 1549
- ruidos/soplos cardiacos
 auscultación, 1447, 1448, 1525, 1549-1550
 duración, 51e-3, 51e-4f
 intensidad y radiación, 51e-2f
 ritmo, 51e-1f
 síndrome carcinoide, 564
 tratamiento, 296e-5, 1525f, 1550
- Estenosis tricuspídea, 1547**
 contra pericarditis constrictiva, 1576
 diagnóstico, 1547-1548
 etiología, 1547, 1547c
 fisiopatología, 1547
 manifestaciones clínicas, 1443, 1547
 ruidos cardiacos/soplo, 51e-1f, 51e-6, 1449, 1547
 síndrome carcinoide, 564
 tratamiento, 1548
- Esterasa leucocítica, prueba, 864-865**
- Esterognosis, 160, 2539**
- Estereopsia, 197**
- Estereotipia, 2615**
- Estereotipos, 16e-4, 16e-6**
- Ésteres de colesterol, enfermedad por almacenamiento (CESD), 432e-4c, 432e-5, 2443**
- Esterilidad, 2387**
 aspectos psicológicos, 2388
 definición, 2387
 después de
 cáncer testicular, 592
 linfoma de Hodgkin, 709
 parotiditis, 231e-2
 detección/pruebas, 2254c
 disfunción/trastornos de la ovulación, 336-337, 437, 2388, 2389
 enfermedad tubaria, 2388, 2389
 estudio del paciente, 2388
 etiología, 2387-2388, 2388f
 fibrosis quística, 1697
 hiperplasia suprarrenal congénita, 2356
 prevalencia, 2254c, 2387
 relacionada con quimioterapia, 103e-25-26, 623
 síndrome
 de Klinefelter, 2350-2351
 de Turner, 2352
 STI que causan, 870c
 trastornos menstruales, 2388. *Véase también* Menstruales, trastornos
 tratamiento, 2388-2389
 varones, 2360, 2388, 2388f, 2389, 2725
- Esterilización, 2390c**
- Esternoclavicular, articulación, artritis infecciosa, 834, 834f**
- Esteroido(s). Véanse hormonas específicas**
- Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso diagnóstico, 7e-3-7e-4, 7e-3c, 2374**
 efectos secundarios, 7e-2-7e-4, 7e-3c, 2374
 cardiovascular, 2374
 hepatotoxicidad, 2029
 hirsutismo, 380
 largo plazo, 2374
 epidemiología, 7e-2, 2374
 síntomas de abstinencia, 2374
 tratamiento, 7e-4
- Esteroidogénesis. Véanse hormonas y glándulas específicas**
- Esteroidogénica, enzima, vías, trastornos, 2353, 2354c, 2355f**
- Esteroidogénico, factor 1 (SF1), 2310, 2349**
- Estertor de la agonía, 68, 69c**
- Estertores, 1504, 1662**
 similares al ruido del velcro, 2161
- Estesioneuroblastoma, 119e-4**
- Estilostoma, 2745**
- Estimulación cerebral profunda (DBS)**
 depresión, 2717
 distonía, 2621
 PD, 2616-2617
 trastorno obsesivo-compulsivo, 2714
 magnética transcranial, 2717
 simultánea bilateral, prueba, 160
- Estiramiento muscular (tendón), 71, 74f, 2220, 2538**
 reflejos, 154, 154c, 155f, 2538
- Estómago**
 anatomía epitelial, 1911-1912, 1911f, 1912f
 biopsia en deficiencia de cobalamina, 645
 defensa y reparación de mucosa, 1912, 1913f
 en sandía, 277, 2161
 funciones, 1875
 secreción de ácido y hormonas, 1912-1914, 1914f
 tumores
 adenocarcinoma. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
 linfoma, 535-536
 sarcoma, 536. *Véase también* Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
 volumen de líquidos y contenido de electrolitos, 98e-4c
- Estomatitis, 342f, 1946c**
 papulosa de bovinos, 220e-1c
- Estomatocitos, 81e-1**
- Estomatocitosis, 81e-4f, 653c, 653f**
 hereditaria, 81e-4f, 653c, 653f
- Estramonio, 473e-9c**
- Estramustina, 103e-12c, 103e-15**
- Estrecho torácico**
 con manifestaciones verdaderamente neurogénicas, síndrome (TOS), 122
 síndrome, 122
- Estrella de mar, envenenamiento, 2740, 2740f**
- Estreñimiento, 272**
 definición, 272
 diagnóstico diferencial, 1877
 distensión abdominal, 285
 epidemiología, 264
 estudio del paciente, 273, 273f
 etiología, 61, 272, 272c
 grave, 273-274
 idiopático, 272
 inducido por opioides, 61, 92
 paciente con enfermedad terminal, 61
 prolapso rectal, 1974
 síndrome de colon irritable, 1965
 tratamiento, 61, 62c, 85, 92, 274
 valoración, 61
- Streptococcosis/Mansonella streptocerca, 245e-6c, 1418c, 1422**
- Streptocinasa, 758, 758f, 1605**
- Streptocóccicas, infecciones. Véanse también**
 Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones; Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
 absceso cerebral. *Véase* Abscesos cerebrales aortitis, 1642
 consideraciones globales, 1529
 endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estreptocócica
 glomerulonefritis después de. *Véase* Glomerulonefritis, postestreptocócica
 herida por mordedura de perro, 167e-1
 herida por mordedura humana, 167e-2
 heridas por quemadura, 166e-1
 infecciones cutáneas, 829
 meningitis. *Véase* Meningitis osteomielitis, 839, 840c, 841c
 paciente con cáncer, 484, 484c, 486c
 profundas de cuello, 235
 receptor de trasplante, 919, 920c
 síndrome de choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estreptocócico
- Streptococos**
 anaeróbicos, 971. *Véase también* Bacterias, anaerobias
 características, 963, 964c
 clasificación, 963, 964c
 grupo C, infecciones, 969
 grupo D, infecciones, 486c, 490, 539, 971
 grupo G, infecciones, 231, 969
 hemolíticos α , 963, 964c, 971. *Véase también* Streptococcus pneumoniae
 hemolíticos β , infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones; Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones

- Estreptococos (*Cont.*)
 identificación de laboratorio, 150e-2c
 variante nutricional, 971
viridans, 940c, 963, 964c, 971
- Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones, **963**. Véase también *Streptococcus pyogenes*
 articulaciones, 834. Véase también Artritis infecciosa (séptica)
 celulitis, 830, 967-968
 choque tóxico, síndrome. Véase Choque tóxico, síndrome (TSS), estreptocócico
 complicaciones. Véanse Glomerulonefritis, posestreptocócica; Fiebre reumática
 consideraciones globales, 964, 964f, 966
 cuidado relacionado con la salud, 913
 diagnóstico, 150e-2, 150e-6, 232-233
 ectima, 349
 endocarditis. Véase Endocarditis infecciosa
 epidemiología, 963-964
 epiglotitis, 234
 erisipela. Véase Erisipela
 faringitis. Véase Faringitis estreptocócica
 fascitis necrosante. Véase Fascitis, necrosante
 fiebre
 escarlatina. Véase Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
 reumática y, 963-964, 2152. Véase también Fiebre reumática
 impétigo. Véase Impétigo
 infección, medidas de control, 917
 laringitis, 234
 miositis, 831, 968
 neumonía, 968
 paciente con cáncer, 486
 patogenia, 964-965
 piomiositis, 831
 portador asintomático, 966
 prevención, 969
 puerperal, 968
 sitio quirúrgico, 915, 968
 tratamiento, 965-966, 965c
- Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
 celulitis, 830, 970
 diagnóstico, 150e-8, 969
 embarazo, 50, 970
 endocarditis. Véase Endocarditis infecciosa
 epidemiología, 969
 faringitis, 231
 miocarditis, 992
 neonatal, 970
 prevención, 970
 síndromes clínicos, 970
 tratamiento, 50, 970
- Estreptograminas. Véase Quinupristina-dalfopristina
- Estreptolisina O, 145e-7
- Estreptomina
 acción, 205e-5, 930
 dosis, 205e-5
 efectos secundarios, 203, 205e-5, 821, 942
 embarazo y lactancia, 937c
 endocarditis infecciosa, 821
 farmacología, 205e-5
 indicaciones, 942
 infecciones por *Brucella*, 194e-4
 países desarrollados, 205e-5
 peste, 261e-5c, 1074, 1074c
 resistencia, 205e-5, 934, 976
 TB, 205e-2c, 205e-5, 1115
 tularemia, 261e-5c, 261e-7, 1070
 verruga peruana, 1081c
- Estreptoizocina, 103e-25, 474, 574, 2337
- Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
 definición, 471e-2
 diagnóstico, 471e-2-471e-3, 2713c
 fisiopatología, 471e-2, 2712
 manifestaciones clínicas, 2712
 tratamiento, 471e-4-471e-5, 2712-2713
 veteranos de guerra, 471e-2-471e-3
- Estrés, trastornos, **2712**. Véase también Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
- Estría grasa, 291e-1, 291e-1f
- Estríbo, 217, 218f
- Estridor, 1662
- Estrógeno(s)
 acciones, 2377f
 cardioprotectiva, 6e-2-6e-3
 neuroprotectiva, 6e-2
 cáncer de mama, 524
 carcinogenicidad, 477c
 deficiencia, 6e-4
 exceso, 2366
 perimenopausia, 2381, 2381f
 producción, 2359f, 2377, 2377f
 remodelación ósea, 2491-2492, 2492f, 2498
 valores de referencia, 2759
- Estrógenos, tratamiento
 amenorrea, 337
 anticoncepción. Véase Anticoncepción
 cáncer
 colorrectal, 478, 539
 endometrial, 596
 cardiopatía coronaria, 291e-7-291e-8
 disfunción sexual femenina, 331
 efectos secundarios, 2498, 2498f
 colestasis, 2023, 2025c
 cutáneos, 353
 disfunción eréctil, 327
 hipertensión, 1617c
 trastornos de lipoproteínas, 2443-2444
 hipogonadismo, 2261
 hipopituitarismo de adulto, 2259c
 hirsutismo, 334
 osteoporosis, 2497-2498
 prevención de migraña, 2593c
 síndrome de Turner, 2352
 vaginales, 2383, 2386
- Estroma
 células, factor derivado de (SDF), 372e-12c, 1235
 ovárico. Véase Teratoma, ovárico
- Estromales, tumores ováricos, 594
- Estroncio, ranelato, 2503
- ⁸⁹Estroncio, tratamiento
 cáncer mamario metastásico, 530
 dolor óseo, 61, 474
 enfermedad ósea metastásica, 119e-4
- ⁹⁰Estroncio, exposición, 263e-3c, 263e-6c
- Estros, 2746-2747
- Estructura (teoría de la calidad), 12e-2
- Estructura familiar, 93e-4-93e-5
- Estruvita, cálculos, 1871. Véase también Nefrolitiasis
- Estudio clínico, 25-26, 43, 2025
- Estudio genealógico
 antecedentes familiares, 443
 asesoría genética, 446, 447f
 enfermedades mitocondriales relacionadas con DNA, 85e-1, 85e-2f
 símbolos estándar, 438f
 trastornos mendelianos, 437-438, 438f
- Estudios
 de asociación, 442, 442c
 de ligamiento, 441-442, 442c
- Estudios electrodiagnósticos, **442e-1**
 conducción nerviosa. Véase Conducción nerviosa, estudios
 electroencefalografía. Véase Electroencefalografía (EEG)
 estudios electrofisiológicos. Véase Estudios electrofisiológicos
 magnetoencefalografía, 442e-3, 2550
 miastenia grave, 2702
 miopatías, 462e-4, 462e-4c
 neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
 potenciales evocados. Véase Potenciales evocados
- Estudios electrofisiológicos, **442e-4**
 cardiacos. Véase Electrocardiografía (ECG)
 conducción nerviosa. Véase Conducción nerviosa, estudios
 convulsiones, 2550
 electromiografía. Véase Electromiografía (EMG)
 estudios
 de onda F, 442e-5
 reflejo H, 442e-5
- reflejos de parpadeo, 442e-6
 respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-5-442e-6
- Estupor, 1771
- Eszopiclona, 191, 215
- ET. Véase Trombocitosis, esencial (ET)
- Etambutol
 acción, 205e-4
 dosis, 205e-4
 efectos secundarios, 205e-4
 deficiencia de cinc, 96e-9
 gota, 2218c
 neuritis óptica, 205e-4
 neuropatía, 2687c
 neuropatía óptica, 203
 farmacología, 205e-4
 infecciones por micobacterias no tuberculosas, 205e-4, 205e-8, 1131-1132, 1696
 meningitis tuberculosa, 898
 profilaxia para infección por MAC, 1251c
 resistencia, 205e-4, 1118
 TB, 205e-2c, 205e-4, 1115-1117, 1115c, 1116c
- Etanercept
 acción, 372e-30
 artritis reumatoide, 2145, 2146c
 efectos secundarios, 348c, 422, 834, 2146c, 2173
 espondilitis anquilosante, 2172-2173
 psoriasis/artritis psoriásica, 348c, 2177
 sarcoidosis, 2211-2212
 vigilancia durante el tratamiento, 2146c
- Etanol
 bebida. Véase Alcohol
 intoxicación con etilenglicol, 64e-9, 319
 inyección, carcinoma hepatocelular, 549
- ETEC. Véase *E. coli*, enterotoxigénica (ETEC)
- Ética de la virtud, 17e-2
- Etidronato
 hipercalcemia, 610, 2481
 osteopatía de Paget, 426e-3, 426e-3c
 prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2499
- Etilenglicol, envenenamiento
 acidosis, 64e-9, 319
 características clínicas, 473e-11c
 diagnóstico, 64e-9, 1805
 lesión renal aguda, 1804
 mecanismos, 473e-11c
 neuropatía óptica, 203
 tratamiento, 64e-9, 319, 473e-11c
 valoración de laboratorio, 2765c
- Etinilestradiol, 334, 2382, 2391. Véase también Estrógenos, tratamiento
- Etionamida, 205e-6, 1116c
- Etoclorvinol, 203, 473e-11c
- Etomidato
 síndrome de Cushing, 2273, 2318
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
 ventilación mecánica, 1741
- Etopósido
 acción, 103e-13
 cáncer
 mama, 531
 pulmonar, 522
 testicular, 590, 591
 efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13, 590
 disfunción gonadal, 103e-25
 leucemia aguda, 103e-13
 náusea y vómito, 103e-25
 neurológicos, 1793, 2686c
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
 interacciones farmacológicas, 1793
 sarcoma de Ewing, 119e-4
 sarcomas de tejidos blandos, 119e-2
 tumores de células germinales del ovario, 594
- Etosuximida, 473e-10c, 2553c, 2556, 2765c
- Etravirina
 efectos secundarios, 1274c, 1278
 estructura molecular, 1276f
 infección por VIH, 1274c
 resistencia, 1279f
 VIH, 1278
- Etretinato, 2199
- Eucariotas, microbioma humano, 86e-4
- Eumicetoma, 1355, 1356

- EUS. Véase Ecografía endoscópica (EUS)
- Eutanasia, 67-68, 67c
activa involuntaria, 67c
activa voluntaria, 67c
- Eutiroido enfermo, síndrome, 478e-3, 2286, **2299**
- Evacuación, trastornos, 272
- Everolimus
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-18c, 103e-19, 1829c
cáncer de mama, 102e-5c, 103e-19, 530
carcinoma de células renales, 102e-5c, 579
efectos secundarios, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 574, 1829c, 2071
endoprótesis farmacológicas, 296e-2
inmunodepresión, 1829, 1829c, 2071
insulinoma, 569
NET, 562, 574-575
reducción del riesgo de cáncer de piel en receptores de trasplantes, 388
vigilancia terapéutica, 2765c
- Evidencia clínica (directorío), 25c
- Evolución humana, 85e-3
- Ewing, sarcoma, **119e-4**
consideraciones genéticas, 101e-3c, 119e-4
diagnóstico, 119e-4
incidencia, 119e-4
manifestaciones orales, 236
marcadores tumorales, 473c
tratamiento, 119e-4
- Examen rectal digital, 481, 482c
- Exantema. Véanse también Piel, trastornos/lesiones; enfermedades específicas de Boston, 1292
eritemas exfoliativos confluyentes, 130-131c, 134
erupciones
maculopapulares de distribución central, 127, 128c-130c, 134
nodulares, 132-133c, 135
periféricas, 130c, 134
purpúricas, 133c, 135, 999c
pustulares, 131-132c, 134-135
similares a urticaria, 132c, 135
vesiculoampollares, 131-132c, 134-135
escarlatiniforme, 362-363, 362c
fiebre y, **25e-1**, 127, 128c-134c, 369-370, 998
fototóxico, 361
glucagonoma, 569
inducido por fármacos, 25e-2f, 103e-26, 127, 380-381, 381f. Véase también Enfermedad inducida por fármacos, cutánea
morbiliforme, 340c, 362, 362c
petequeal, 999c, 1155, 1156f
polimorfo solar, 364c, 366, 388-389
súbito (roséola), 25e-2f, 127, 128c, 1194
úlceras y escaras, 133-134c, 135
- Exantemas acneiformes, 356, 356c
- Exantemática, enfermedad, vinculada con garrapatas del sur (enfermedad de Master), 129c, 134, 1152
- Exantematosa, enfermedad vinculada con garrapatas del sur, 1152
- Excitación-contracción, acoplamiento, defectos genéticos, 1555c
- Excitación sexual, trastorno, femenino, 330
- Excitotoxicidad, 444e-8-9
- Exclusión alélica, 372e-20, 710
- Exemestano, 103e-15, 478
- Exenatida, 2414, 2414c
- Exfoliatina, 829
- Exocrino, 2251
- Exoftalmía, 207
- Exoma completo, secuenciación, 448-449
- Exones, 427
- Exostosis múltiples, 101e-6c, 426e-7
- Exotoxina A, 1043, 1043c
- Expedientes, revisión, 25
- Exploración
clínica mamaria, 480, 481c, 524
física
habilidades clínicas, 1-2
pruebas de detección, 26-27, 29c
sensitiva, **2539**
- Exposición a ruidos, 224-225, 225c
- Exposómica, 6
- Expresividad variable, 436-437
- Expulsión del globo, prueba, 274
- Exsanguinotransfusión, 636, 1386c, 1387
- Exserohilum rostratum*, infección, 836
- Éxtasis (MDMA), 168, 300, 469e-3
- Extinción (fenómeno sensitivo), 160, 180
- Extramedular, síndrome, 2652
- Extremidad, conservación, cirugía, 119e-2, 119e-3
- Extremidades
arteriopatía. Véase Enfermedad arterial de extremidades
inferiores, elevación, dermatitis y úlceras por estasis, 346, 354c
trastornos linfáticos. Véase Linfedema
trastornos venosos
consideraciones anatómicas, 1650
enfermedad venosa crónica. Véase Venosa, enfermedad crónica
valoración cardiovascular, 1443, 1446, 1446f
- Exudado faríngeo, 150e-4c, 232
- Eyacuación, 325, 327
precoz, 325
retrograda, 325, 2427
- Ezetimibe, 462e-19, 2448-2449, 2448c, 2453
- Ezogabina, 2553c
- F**
- F, células, 632
- Fab, intercambio, en enfermedad relacionada con IgG4, 391e-3
- Fabry, enfermedad, **432e-1**
biopsia renal, 62e-7f, 1846
consideraciones genéticas, 432e-1, 1554, 1846, 2680
deficiencia enzimática, 432e-3c
enfermedad cerebrovascular (apoplejía), 432e-1, 2568
manifestaciones
clínicas, 432e-1, 432e-3c, 1835, 1846, 2680
cutáneas, 364c, 365, 432e-1, 436e-7f
miocardiopatía, 1565, 1566f
neuropatía, 2680
patogenia, 1846
portadores, 437, 1846
prevalencia, 432e-1
tratamiento, 432e-1, 1565, 1846, 2680
- Facial
debilidad/parálisis
consideraciones anatómicas, 2647, 2647f
esclerosis múltiple, 2663
espasmo hemifacial, 2648
hemiatrofia facial, 2649
mioquimia facial, 2649
parálisis de Bell. Véase Bell, parálisis
dolor/entumecimiento, 2645-2646
nervio
afectación en otitis externa, 229
anatomía, 213f, 2647, 2647f
exploración, 2538
imágenes, 441e-24f
lesiones, 220, 457e-2
reconocimiento, 182
- Facticia, enfermedad
características, 2719
fiebre, 138
hipoglucemia, 2434
pérdida visual, 204
- Factor
CAMP, 969
estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), 372e-11c
H del complemento, 205, 1832
inhibidor de la leucemia, 372e-11c, 455
neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), 444e-7c
neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF), 444e-7
quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A), 372e-15c, 422
quimiotáctico de neutrófilos (NCF), 372e-15c
- Factor de crecimiento nervioso (NGF), 444e-7c
queratinocitos, tratamiento, mucositis, 103e-25
similar a insulina (IGF), en envejecimiento, 85, 94e-5
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
angiogénesis tumoral, 102e-14-102e-15, 102e-14f, 102e-15f, 102e-16f
anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
desarrollo renal, 332e-1
enfermedad de las altitudes, 476e-1
esclerosis sistémica, 2156
genoterapia, 91e-4
inhibidores, 91e-4
preeclampsia, 45
retinopatía diabética, 2424
tratamiento con células madre, 90e-3
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF), 400e-1c, 1912, 1913f, 2285
receptor (EGFR), 39c, 41, 103e-16, 507, 1932. Véase también EGFR, mutaciones del gen
anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
inhibidores
acción, 103e-16, 103e-17c
cáncer de cabeza y cuello, 505
cáncer pulmonar, 103e-16, 103e-17c, 507, 521, 521c
efectos secundarios, 103e-26, 356, 356c, 378-379
resistencia, 103e-23
- Factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I)
acción, 401e-3, 401e-4
defensa y reparación de mucosa gastroduodenal, 1913f
efectos secundarios, 401e-4
estructura, 400e-1
factores que afectan las concentraciones, 401e-3
inyectada, 401e-4
pNET secretadores, 559c, 571
síntesis de hormona tiroidea, 2285
vía de transducción de señal, 400e-1c
- Factor de crecimiento similar a insulina II (IGF-II)
acción, 401e-3
gen, 439, 611
producción ectópica, 609c, 611-612
sarcoma, 119e-1
- Factor de necrosis tumoral (TNF)
anemia por inflamación, 630, 630f
generación de fiebre, 124, 125f
sarcoidosis, 2205, 2205f
receptor-1, síndrome relacionado, 372e-8c, 1845
receptores, 102e-8
- Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
angiogénesis tumoral, 102e-15
artritis reumatoide, 2141, 2142f, 2143
choque, 1746-1747
depresión, 465e-4
espondilitis anquilosante, 2170
fiebre reumática, 2150
fuente, sitio de acción y actividad biológica, 372e-11c
funciones, 422
infección por VIH, 1235
infecciones
micobacterianas no tuberculosas, 1129
por *Brucella*, 194e-2
septicemia/choque séptico, 1753
síndrome periódico asociado al receptor del (TRAPS), 141, 422, 2213c, 2214-2215
- Factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inhibidores. Véanse también fármacos específicos
artritis
psoriásica, 2177
reumatoide, 2145, 2146c, 2147, 2148
contraindicaciones, 348, 2173
efectos secundarios, 1962, 2146c, 2173
cutáneos, 378-379, 1962
desarrollo de anticuerpos, 1961
graves, 348, 348c, 2146c
infecciones, 1962, 2145, 2147, 2173

- Factor de necrosis tumoral α (TNF- α),
inhibidores (*Cont.*)
linfoma hepatoesplénico de linfocitos T,
1962
linfoma no Hodgkin, 1961-1962
reactivación de tuberculosis latente, 2147
síndrome periódico (TRAPS), 141, 422,
2213c, 2214-2215
- enfermedad
hepática alcohólica, 2053, 2054f, 2059
intestinal inflamatoria, 1961, 2179
- enfermedades autoinmunitarias e
inflamatorias, 372e-30
- espondilitis anquilosante, 2172-2173
psoriasis, 348, 348c
vigilancia durante tratamiento con, 2146c
- Factor de necrosis tumoral β (TNF- β), 372e-11c
- Factor de necrosis tumoral (tipo III), familia de
receptores, 372e-16
- Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1)
cáncer pulmonar, 120e-2, 508
carcinoma con tumor primario desconocido,
120e-2
hipotiroidismo congénito, 2283, 2284c
- Factor nuclear kappa B (NF- κ B)
activador del receptor. *Véase* RANK (receptor
activador de NF κ B)
altos niveles, 102e-10
asma, 1674
biología de sistemas, 87e-2
defectos de activación, 420c
inhibición, 102e-6, 102e-9f
modulador esencial. *Véase* NEMO (NF- κ B
modulador esencial)
traslocación nuclear, 145e-5, 145e-6f
- Factor transformador del crecimiento α (TGF- α)
angiogénesis tumoral, 102e-15
defensa y reparación de la mucosa
gastroduodenal, 1912, 1913f
enfermedad de Ménétrier, 1932
- Factor transformador del crecimiento β (TGF- β),
87e-3
desarrollo cardiaco, 265e-11
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1700
espondilitis anquilosante, 2170
familia de citocinas, 372e-14c
fibrosis inducida por radiación, 622
fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
hipercalcemia de neoplasia maligna, 609
hipertensión arterial pulmonar familiar, 87e-3
mutaciones, 87e-3
nefropatía diabética, 2424
preeclampsia, 45
síntesis de hormona tiroidea, 2285
vía de señalización oncogénica, 102e-11f
- Factor V
deficiencia, 404, 733c, 736
inhibidores, 732, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
- Factor VII
cascada de la coagulación, 743
deficiencia, 404, 736
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
- Factor VIII
deficiencia, 403, 404, 736. *Véase también*
Hemofilia
- Hemofilia
embarazo, 735
enfermedad de Von Willebrand, 730
inhibidores, 734-735, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
reemplazo, para hemofilia, 734
- Factor IX
deficiencia, 403, 404. *Véase también* Hemofilia
embarazo, 735
inhibidores, 734-735, 740
pruebas de detección, 2755c
reemplazo, para hemofilia, 734
- Factor X
deficiencia, 403, 404, 733c, 736
inhibidores, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
- Factor Xa, 401, 743, 752
- Factor XI
deficiencia, 733c, 736
- formación de coágulo de fibrina, 401, 401f
inhibidores, 736, 740
- Factor XII, deficiencia, 733c
- Factor XIII, deficiencia, 733c, 736
- Factor(es) de la coagulación
deficiencias múltiples, 736
dependiente de vitamina K, 736, 736f
enfermedades hepatobiliares, 1998, 1998c
inhibidores, 732, 734-735, 740
septicemia/choque séptico, 1753
- Factores neurotróficos, 444e-7, 444e-7c
- Factors Study* 2010 (GBD 2010), 9, 761
- FADD (dominio de muerte relacionado con Fas),
102e-8, 102e-9f, 372e-26f
- Faget, signo (bradicardia relativa), 763, 763c
- Fagocito(s). *Véase también* Neutrófilo(s)
defectos de activación, 419c, 421-422
encuentros con patógenos con, 145e-5,
145e-6f
enfermedades por deficiencia inmunitaria
primaria, 2104, 2105f
mononuclear. *Véase* Monocito(s)
pruebas *in vitro*, 423
supervivencia intracelular microbiana, 145e-7
- Fagocitosis, 145e-5, 1105-1106
- Fagofobia, 254
- Fagos, 86e-4
- Fagosoma, 145e-7
- Falopio, trompas, cáncer, 595
- Famciclovir
efectos secundarios, 215e-8
farmacología, 215e-8
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-8, 832c,
1186
- HSV
infecciones, 215e-3c, 215e-8, 832c, 1182c,
1910
profilaxia, en infección por VIH, 1253c
meningitis viral, 893
resistencia, 215e-8
varicela, 1185-1186
- Familia de receptores nucleares, 400e-1
- Famotidina, 263, 727c, 1920, 1920c
- FAN1, gen, mutaciones, 1855, 1861
- Fanconi
anemia, 434, 664
síndrome, 320, 714, 2519
- Fanconi-Bickel, síndrome (GSD tipo IX;
transportador de la glucosa 2,
deficiencia), 332e-7c, 433e-2c,
435e-1c, 2434-2435
- Fantasma, dolor bucal, 237
- Farber, enfermedad, 432e-4c
- Faringitis, 231
arcanobacteriana, 129c, 981
C. immitans, 981
C. ulcerans, 980
diagnóstico, 232-233, 232f
diferencial, 978
difteria, 978, 978f
estreptocócica
complicaciones, 233, 966
diagnóstico, 232-233, 232f, 965, 1190c
epidemiología, 965
etiología, 231
manifestaciones clínicas, 231-232, 965
tratamiento, 233, 965-966, 965c
etiología, 231, 965c, 1097
Fusobacterium, 231
GERD, 262
gonocócica, 1006, 1008, 1009c
infección por VIH, 231
mononucleosis infecciosa, 1187, 1187c
necrosante, 1097
peste, 1072-1073
viral, 965c
etiología, 231, 1202c
manifestaciones clínicas, 231
tratamiento, 233
virus coxsackie, 1292
- Faringoconjuntival, fiebre, 231, 1208
- Fármaco-blanco
análisis de red, 87e-3
interacción, 40-41
- Fármaco(s)
administración intravenosa, 35
beneficios, 32
biodesponibilidad, 33
concentraciones plasmáticas, 33-34, 33f, 36-37,
37f
depuración/eliminación, 35
desarrollo
agentes dirigidos, 103e-6
blancos moleculares, 32
cáncer, 103e-5-103e-6, 103e-6f
sistemas biológicos, 87e-2-87e-3
determinantes genéticos de la respuesta, 38
disposición. *Véase* Fármaco(s), metabolismo
distribución, 34-35
efectos adversos. *Véanse* Fármacos, reacciones
adversas; Enfermedad inducida por
fármacos
eliminación, 35
errores de medicación, 3
falta de eficacia, 36
fijos, exantemas, 381, 382f
hora del día, 194
indicaciones, 32
interacciones. *Véase* Fármacos, interacciones
metabolismo
efecto de primer paso, 33-34, 33f, 934
enzimas, 935
metabolitos activos, 35
microbiota intestinal, 86e-7
variaciones genéticas, 38-41, 38f, 39c
múltiples, abuso, 469e-5. *Véase también*
Sustancias, consumo, trastornos
nuevos, sesgos en la ciencia, 13e-4
prescripción, uso en Estados Unidos, 377
productos de liberación
lenta, 33
sostenida, 33
relaciones de dosis/respuesta, 32, 32f
riesgos, 32
selección de dosis, 36
semivida, 34, 35f
sobredosis. *Véase* Intoxicación/sobredosis
farmacológica
vigilancia terapéutica, 2764c-2766c
- Farmacocinética, 31, 33
absorción de fármacos, 33-34
antibacterianos, 934-935, 935f
conceptos, 34
distribución farmacológica, 34-35
eliminación farmacológica, 35
interacciones, 41-43, 42c
metabolitos farmacológicos, 35
riesgo alto, 35-36
- Farmacodinámica
antibacterianos, 935, 935f
definición, 31
principios, 36
- Farmacogenéticos, 31, 425
estudios con gen candidato, 38, 38f
inhibidores plaquetarios, 277, 277c, 742-743,
743c
práctica clínica, 41
- Farmacogenómica
definición, 32, 427
estudios de relación con genoma completo,
38-39, 39c
práctica clínica, 445, 451
vascular, 265e-4-5
- Farmacología, 31
clínica, 31
consideraciones globales, 32
determinantes genéticos de respuesta a
fármacos, 38
enfermedades que afectan la concentración y
respuesta farmacológicas, 37
- Fármaco-receptor, interacción, 36
- Fármacos, dosis
ancianos, 38
concentración plaquetaria como guía del
tratamiento, 35
dosis
de acumulación, 35, 35f
de mantenimiento, 36

- hepatopatías, 37
 insuficiencia cardíaca y estado de choque, 37
 intervalos de dosis, 34
 nefropatías, 37
 selección, 36-37
- Fármacos, interacciones, 36, 41
 ancianos, 77-78
 farmacocinéticas, 41-43, 42c
 hierbas/suplementos dietéticos, 14e-4, 14e-4c
 infección por VIH, 798
 no mediadas por cambios en la eliminación de medicamentos, 43
- Fármacos, reacciones adversas, 43. *Véanse también* Enfermedad inducida por fármacos; *fármacos específicos*
 clasificación, 43
 diagnóstico, 44
 envejecimiento, 77-78
 hepatotoxicidad idiosincrásica, 2023
 identificación, 32
 incidencia, 43
 mecanismos inmunitarios, 44
 tratamiento, 44
- Fármacos inyectados, consumidores
 botulismo por herida, 988
 endocarditis, 816, 817c, 819, 958
 infección por VIH, 1220c, 1222, 1285
 infecciones por *Candida*, 836
 septicemia/choque séptico, 1757c
 tétanos, 984
- Farnesil transferasa, inhibidores, 102e-4f
 Farnesoide X, receptor, 2076
 Fas, dominio de muerte relacionado (FADD), 102e-8, 102e-9f, 372e-26f
 FAS, gen, mutaciones, 101e-6c
 Fas, ligando, 102e-8
 Fasciculación, potenciales, EMG, 442e-4
 Fasciculaciones, 154, 154c, 262e-5
Fasciculus Medicinæ, 2f
 Fasciola, 2747
Fasciola/fascioliasis. *Véase también* Trematodos biliares (hepáticos)
 diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 765c
 epidemiología, 245e-2c, 765c, 1428-1429
 hospedador, ciclo de vida, 245e-2c
 manifestaciones clínicas, 1429
 tratamiento, 246e-13, 1428c
- Fasciolopsis buski*, 245e-2c, 1428c, 1429. *Véase también* Trematodos, intestinales
- Fascitis
 difusa con eosinofilia, 376
 eosinofílica, 376, 664, 2165
 necrosante
 etiología, 780c, 783, 828c, 830, 968, 1099, 2199
 fisiopatología, 830-831, 968
 imagen, 831f
 manifestaciones clínicas, 783, 831, 968, 2199
 tratamiento, 780c, 832-833, 832c, 965c, 968
 palmar, 2247
 plantar, 2249-2250
- Fase blástica, CML, 693-694
 Fase de sueño y vigilia, trastorno por retraso, 193
 FASL, gen, mutaciones, 101e-6c
fat, gen, 415e-4, 415e-4c
- Fatiga, 151. *Véase también* Fatiga crónica, síndrome
 cirrosis biliar, 2061
 consideraciones globales, 152
 contra somnolencia, 188
 cuidado de salud, errores, y, 12e-1
 definición, 151-152, 462e-1
 diagnóstico diferencial, 152-153
 enfermedad hepática, 1991
 epidemiología, 152
 esclerosis múltiple, 2663, 2672
 estudio del paciente, 153
 etiología, 63, 152
 fibromialgia, 2238
 hepatitis crónica, 2033, 2041
 inducido por radiación, 103e-4
 insuficiencia cardíaca, 1503
 miastenia grave, 2701
 miopatías, 462e-1-462e-2
 paciente terminal, 63-64, 69c
 pronóstico, 153
 sarcoidosis, 2209
 tratamiento, 64, 153
 valoración, 62, 464e-2f
- Fatiga crónica, síndrome, 464e-1
 características clínicas, 464e-1, 2199
 comparado con enfermedad de Lyme, 1152
 definición, 464e-1
 diagnóstico, 464e-1c, 464e-2, 464e-2f
 epidemiología, 464e-1
 etiología, 464e-1, 464e-1c
 fisiopatología, 464e-1-464e-2
 infección por EBV, 1188
 pronóstico, 464e-3
 tratamiento, 464e-2-464e-3
- Fatigabilidad, 152, 154
 Favismo, 655, 656f, 657c
 Fazio-Londe, síndrome, 2636
 FBHH (hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna). *Véase* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
- FBNI*, gen, mutaciones, 2513
 Fc, receptores. *Véase* Ig, receptores Fc
 FCAS (síndrome autoinflamatorio familiar por frío), 372e-8c, 2213c, 2215
FCGRIIA, gen, mutaciones, 2125
 FDH (hipertiroxinemia disalbuminémica familiar), 2286, 2286c
- Febri, síndrome, 372e-8c
 Febuxostat, 431e-5, 1871, 2235
 Fecal, prueba inmunoquímica, 481c, 482
 Fecalitos apendiculares, 1987, 1988f
FECH, gen, 2523c
 mutaciones, 2521
- Fechter, síndrome, 729
 Fecundidad, tasas, 93e-1-93e-2
 Felbamato, 473e-10c, 2553c, 2765c
 Felodipina
 cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
 efectos secundarios, 1589c
 fenómeno de Raynaud, 1649
 insuficiencia cardíaca, 1513
- Felty, síndrome, 411, 418, 2138
- Feminización
 testicular, síndrome. *Véase* Andrógenos, síndrome por insensibilidad (AIS)
 varón, paraneoplásico, 609c
- Femoral, arteria
 intervención percutánea para oclusión, 296e-5, 296e-6f
 PCI, acceso, 296e-1
 pulso, en insuficiencia aórtica, 1536-1537
- Femoral-femoral, derivación, 1645
 Femoral-poplitea, enfermedad arterial, 1643. *Véase también* Arteria periférica, enfermedad
- Fémur
 fractura atípica, 2501, 2501f
 pigmentación ocrónica, 436e-7f
- FeNa (excreción fraccional de sodio), 1807
 Fenacetina, 477c, 575, 577, 1856c, 1861
 Fenazopiridina, 473e-11c, 867
 Fenciclidina (PCP)
 acciones, 465e-5c, 469e-4
 efectos secundarios, 469e-4, 2199
 sobredosis/intoxicación con, 469e-4, 473e-3, 473e-6
- Fendimetrazina, 2396
 Fenzina
 cefalea persistente diaria nueva, 111
 depresión, 2710c
 efectos secundarios, 2593, 2710c
 prevención de migraña, 2593
 sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
- Fenfluramina, 2199, 2711c
 Fenformina, 34c, 644c
 Fenilacetato, 434e-5
 Fenilalanina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
 Fenilbutazona, 42c, 678
 Fenilcetonuria
 detección, 434e-1
 factores ambientales, 437
- manifestaciones clínicas, 357c, 434e-1, 434e-2c
 materna, 434e-1
 prevalencia, 434e-1
 tratamiento, 434e-1
- Fenilefrina
 choque neurológico, 1750
 rinitis alérgica, 2122
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c
- Fenilpropranolamina, 3, 473e-8c
- Fenobarbital
 efectos secundarios, 352, 2554c
 epilepsia, 2554c
 interacciones farmacológicas, 43, 246e-3c, 246e-5c, 246e-6c, 2554c
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
 vigilancia terapéutica, 2765c
- Fenocopia, 40, 436
 Fenofibrato, 431e-5, 2448c, 2453
 Fenogreco, 404c
 Fenol, exposición, 279
 Fenopropeno, 91c
 Fenotiazinas
 disnea, 62
 efectos secundarios
 cardíacos, 273e-4, 1467c
 cutáneos, 349, 353, 379, 389c
 enfermedad relacionada con calor, 479e-1
 hipotensión ortostática, 146
 hipotermia, 478e-1
 oculares, 206
- Fenotipo, 435, 437
 mutador, 101e-2
- Fenotoxicidad, 91e-2c
- Fenoxibenzamina
 congelación, 478e-4c
 disfunción vesical, 2672
 hipertensión, 1624c, 2330-2331
- Fentanilo
 dolor, 91c, 92
 efectos secundarios, 2640c
 transdérmico, 92
 ventilación mecánica, 1741
- Fentermina, 2396, 2453
 Fentermina/topiramato (PHEN/TPM), 2396, 2397c, 2453
- Fentolamina
 crisis adrenérgica, 1627
 edema pulmonar por grandes altitudes, 476e-3
 emergencias hipertensivas, 1627c
 exposición a un agente nervioso, 262e-5c
 síndrome de Irukujii, 2739
 sobredosis/intoxicación simpatomimética, 473e-8c
- Feocromocitoma, 2329
 carcinoma de células renales y, 578
 consideraciones genéticas, 2329
 distribución de mutación, 2334-2335, 2334f
RET, gen, mutaciones, 1619, 1620c
 definición, 2329
 diagnóstico, 2329-2330, 2330c, 2341f, 2342
 diferencial, 2330
 durante embarazo, 2331
 epidemiología, 2329
 etiología, 2329
 familiar, 1619, 2334
 maligno, 2331
 manifestaciones clínicas, 2329
 cardíacas, 254, 290e-1c, 290e-3, 1563
 frecuencia de aparición, 2330c
 hipertensión, 1613, 1620c
 síndromes paraneoplásicos, 610
 sobreactividad simpática, 2342, 2643
 marcadores tumorales, 473c
 neurofibromatosis, 1619, 1620c, 2331-2332, 2331f, 2343
 patogenia, 2329, 2330f
 síndrome
 de paraganglioma, 2332, 2333f
 de Von Hippel-Lindau, 2332, 2333f
 síndromes MEN, 1619, 1620c, 2332, 2332f, 2342
 tratamiento, 1619, 2330-2331
- Feohifomicosis, 1355
 Feomelanina, 388
FERMT3, gen, mutaciones, 419

- Ferriman y Gallwey, escala de hirsutismo, 332, 333f
- Ferritina
formación, 625
sérica, 393
anemia hipoproliferativa, 398, 630c
anemia microcítica, 628c
depósitos de hierro, 628c
estados ferropénicos, 627f, 630c
factores que afectan, 397
hemocromatosis, 2516f, 2517, 2517c
hepatopatía alcohólica, 2517c
normal, 397, 627f, 628, 628c, 2760c
- Ferroportina, 626
- Fertilización *in vitro* (IVF), 444, 2360, 2389
- Fesoterodina, incontinencia urinaria, 81
- Fetal, espectro del trastorno alcohólico, 2725
- Fetoproteína α (AFP)
cáncer testicular, 588
carcinoma
hepatocelular, 546
primario de origen desconocido, 120e-1, 120e-2c
marcador tumoral, 473c
producción ectópica, 608
- FEV₁ (volumen espiratorio forzado en 1 s), 306e-5f, 306e-6
- FFA (ácidos grasos libres), 265e-10
- FFI (insomnio familiar letal), 191, 453e-1c, 453e-4
- FGF23 (factor 23 de crecimiento de fibroblastos), 333e-3, 612, 1815
- FGF8, gen, mutaciones, 2364c
- FGFR1
eosinofilia, 135e-8
mutaciones del gen
cáncer pulmonar, 507c, 509
eosinofilia, 135e-7, 135e-7c
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2363, 2364c
- FGFR2, gen, mutaciones, 435
- FGFR3, gen, mutaciones, 426e-7, 2512
- FGFR23, gen, mutaciones, 2458
- FHH. Véase Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
- Fialuridina, 2025
- Fibra alimenticia
cáncer, 476
colorrectal, 538
síndrome de colon irritable, 1969
- Fibras rojas rasgadas, 462e-15
- Fibrítico, ácido, derivados (fibratos)
efectos secundarios, 462e-19, 462e-20c, 2447, 2448c
hipertrigliceridemia, 2447, 2448c
síndrome metabólico, 2453
- Fibrilación, potenciales, EMG, 155, 442e-4, 442e-4f
- Fibrilación auricular (AF), **1485**
apoplejía, 1485c, 1488, 2564, 2567c, 2570
características clínicas, 1485-1486
cartografía de válvula pulmonar por CT, 271e-10f
disfunción del nódulo SA, 1468
ECG, 278e-9f, 278e-10f, 278e-11f, 1487f
edema pulmonar, 1763
epidemiología, 1486
estenosis mitral, 1539
factores de riesgo, 1486
inicio temprano, 436c
insuficiencia cardíaca, 1514
mecanismo, 273e-2, 273e-3c
miocardiopatía hipertrofica, 1570
palpitaciones, 254
paroxística, 1486, 1486f
persistente, 1486, 1486f
preexcitadas, 1482, 1483f
síncope, 1487, 1487f
tirototoxicosis, 2294
tratamiento, **1487**
ablación con catéter y quirúrgica, 1489
cardioversión y anticoagulantes, 1487
control de la frecuencia, 1488
control del ritmo, 1488-1489
prevención de apoplejía, 1485c, 1488, 2566c
- Fibrilarina, 372e-24c, 2157c
- Fibrilina, agregados, 2507
- Fibrina, 402, 725, 745, 746f
coágulo, 401, 401f
productos de degradación, 737
- Fibrinógeno
deficiencia, 404, 733c
funciones, 402, 746f
productos de degradación, 402, 402f, 407
- Fibrinólisis
aterosclerosis y, 8-9
DIC, 737, 737f
regulación, 402-403, 402f
trombosis y, 744
- Fibrinolíticos, 757
acción, 757f, 758
alteplasa. Véase Alteplasa (rtPA)
anistreplasa, 758
contraindicaciones, 1605, 1636
desarrollo, 759-760
efectos secundarios, 1605
embolia pulmonar, 1636
estreptocinasa. Véase Estreptocinasa
indicaciones, 757
infarto miocárdico, 1604f, 1605
isquemia aguda de extremidades, 1646
reteplasa. Véase Reteplasa
tenecteplasa. Véase Tenecteplasa
urocinasa, 758-759
- Fibroblastos, 102e-3
factor básico de crecimiento (bFGF), 102e-14, 102e-15f, 1912, 2265
factor 19 de crecimiento (FGF-19), 268
factor 23 de crecimiento (FGF-23), 333e-3, 1815, 2455, 2458
- Fibrocistina/polioductina, 1851f, 1853
- Fibrodisplasia osificante progresiva, 426e-7c, 426e-8
- Fibroelastoma papilar, 289e-2
- Fibrogénesis imperfecta ósea, 426e-6
- Fibroides uterinos (leiomioma), 596
- Fibromas
cardíacos, 270e-24, 270e-24f, 289e-2
ováricos, 594
síndromes paraneoplásicos, 609c
- Fibromatosis gingival idiopática familiar, 237
- Fibromialgia, **2238**
consideraciones genéticas, 2239-2240
definición, 2238
diagnóstico, 2239, 2239c
diferencial, 462e-2, 1152, 2239, 2239c
epidemiología, 2238
estudio del paciente, 2240
fisiología, 2240
infección por VIH, 1261
manifestaciones clínicas, 2199, 2221, 2238-2239, 2238f
punto sensible, valoración, 2238, 2238f
síndromes superpuestos, 2239
tratamiento, 2240, 2240c
- Fibronectina, 145e-3, 372e-24c
proteína de unión a, 817
- Fibroquística, enfermedad mamaria, 526
- Fibrosis
endomiocárdica, 1567-1568
esclerosis sistémica, 2157
masiva progresiva, 1690
miocardio, radiación, 621
pulmonar. Véase Fibrosis pulmonar
retroperitoneal, 391e-1c, 391e-2
sistémica nefrótica, 270e-9, 440e-5
vías respiratorias, en asma, 1674
- Fibrosis pulmonar
bronquiectasia, 1694
como consecuencia tardía de cáncer/
tratamiento de cáncer, 621
disnea, 47e-1c, 47e-4
esclerosis sistémica, 2157-2158, 2158f
fisiopatología, 306e-3, 1709f
idiopática. Véase también Neumopatías
intersticiales (ILD)
hallazgos histológicos, 1711
imágenes, 308e-7f
manifestaciones clínicas, 1711
patogenia, 1709f
trasplante pulmonar, 320e-1c
tratamiento, 1712
inducida por radiación, 103e-4
relacionada con
bleomicina, 621
quimioterapia, 103e-8, 103e-13
valores de función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
- Fibrosis quística (CF), **1697**
bronquiectasia, 1695
características clínicas
gastrointestinal, 269, 1697
hemoptisis, 245
hepática, 367e-2, 1697, 2062
otros órganos o sistemas, 1697
pancreáticos, 1697
respiratorias, 1697
sinusitis, 226
consideraciones genéticas
mutación del gen *CFTR*, 145e-5, 429f, 435, 480e-5, 1697-1698, 1698f
ventaja heterocigota, 442
deficiencia de vitamina E, 96e-8
diagnóstico, 1699
fiebre tifoidea resistente, 145e-3
incidencia, 1699
infecciones
Aspergillus, 1686
micobacterias no tuberculosas, 776-777, 1128
P. aeruginosa, 145e-4f, 145e-5, 1044
transmisión, 776-777
patogenia
autoantígenos, 372e-24c
deficiencia de *CFTR*, 1697, 1698f, 1700v
inflamación y remodelación pulmonares, 1697
inmunodeficiencias, 375e-2
resistencia al flujo del aire, 306e-3
pruebas genéticas, 443, 450c
radiografía torácica, 308e-11f
tratamiento
corrección del defecto *CFTR*, 1699
efectividad, 1700
intervenciones tempranas, 450c
ivacaftor, 1699
terapéutica orientada a escuelas, 1699
trasplante pulmonar, 320e-1c, 320e-2
tratamientos moleculares personalizados, 1699
- Fick, método, determinación de gasto cardíaco, 1462-1463
- Fidaxomicina, 860, 860c
- Fiebre, **123**. Véase también Enfermedad febril aguda; Fiebre de origen desconocido (FUO)
central, 1773
cinco días. Véase Trinchera, fiebre
coma, 1773
contra hipertermia, 124
cuadrupléjica, 2660
de patos, 1681c
del valle. Véase *Coccidioides*, infecciones
deshidratación, 95e-1
emanaciones de metales, 1692
embarazo, 50
enfermedad autoinmunitaria/autoinflamatoria, 126, 126c
estudio del paciente, 125
exantema y, **25e-1**, **127**, 128c-134c, 369-370, 998. Véase también Exantema
exantemática
astrakán, 1157
israelí, 1157
japonesa, 1157
mediterránea, 128c, 782, 1155c, 1157
facticia, 138
fiebre reumática, 2152
fraudulenta, 138
garrapatas del Colorado, virus, 1306c, 1319
hiberniana familiar. Véase TRAPS (síndrome
periódico asociado al receptor del
factor de necrosis tumoral α)
hipotalámica, 124
hipoxia y, 248
manchada de la isla Flinders, 1157

- manchada transmitida por pulgas, 1155c
 mialgia y, 1312c, 1317-1319
 ondulante. Véase *Brucella*, infecciones
 patogenia, 124-125, 125f
 Pel-Ebstein, 126
 quebrantahuesos. Véase Fiebre del dengue
 recaída. Véase Fiebre recurrente
 recurrente, 126, 139-140, 140c. Véase también
 Fiebre recurrente hereditaria,
 síndromes
 relacionada con transfusión, 138e-4-138-5
 reumática aguda. Véase Fiebre reumática
 tratamiento, 126
 con anticitocinas, 125
 viajeros que regresan, 801-802, 802c
- Fiebre amarilla, 8, 1307c, 1322-1323
 vacuna
 contraindicaciones, 798
 efectos adversos, 795
 receptor de trasplante, 929
 viajeros, 794-795, 795c
- Fiebre de origen desconocido (FUO). Véase
 también Enfermedad febril aguda
 consideraciones globales, 136, 136c
 definición, 135
 diagnóstico diferencial, 136-138
 estudio del paciente, 139f
 fiebre recurrente, 139-140
 gammagrafía, 140
 PET, 140-141
 pruebas diagnósticas de etapa avanzada, 141
 pruebas diagnósticas de primera etapa,
 138-139
 etiología, 135-136, 136c
 pronóstico, 142
 recurrente, 140c
 tratamiento, 141
- Fiebre del dengue
 cambio climático, 151e-4, 151e-5f, 151e-6f,
 151e-8, 151e-8f
 características clínicas, 129c, 362, 783, 1319
 diagnóstico, 1319
 epidemiología, 151e-4, 151e-5f, 151e-8, 151e-8f,
 783, 1318-1319
 prevención, 796
 severa, 783, 1322
 viajeros que regresan, 802, 802c
- Fiebre entérica (tifoidea)
 características clínicas, 129c, 1050-1051, 1051f
 comparada con infección por *Brucella*, 194e-2
 consideraciones globales, 1050, 1050f, 1052
 diagnóstico, 1051
 epidemiología, 1050, 1050f
 etiología, 1050
 manifestaciones cutáneas, 25e-3f, 362, 362c,
 1051f
 patogenia, 1049
 prevención y control, 1052-1053
 resistencia, 145e-3
 resistente a múltiples fármacos, 1050, 1052,
 1052c
 tratamiento, 1052, 1052c
- Fiebre hemorrágica
 con síndrome renal, 1321
 Crimea-Congo, virus, 1308c, 1321
 viral. Véase Fiebres hemorrágicas virales
 virus argentino, 1320
 virus boliviano (Machupo), 1320
- Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
 diagnóstico, 1156-1157
 diferencial, 888, 1156
 epidemiología, 1154, 1155c
 etiología, 780c, 782
 fulminante, 1156
 manifestaciones clínicas, 1155, 1155c
 cambios ECG, 1561
 cutáneas
 características, 130c
 cutáneas, 888
 evolución, 134, 782, 888, 1155
 exantema petequeal, 25e-4f, 76e-9f, 782,
 1155, 1156f
 púrpura, 369
 septicemia, 1754
 patogenia, 1154-1155
 prevención, 1157
 tratamiento, 780c, 782, 1157
- Fiebre mediterránea familiar, 2112
 actividad de inflamasa, 372e-8c
 ascitis, 287
 consideraciones genéticas, 2212-2213, 2213c
 diagnóstico, 2214
 diferencial, 2214
 interleucina 1, 422
 intervenciones tempranas, 450c
 manifestaciones clínicas, 2213-2214, 2213c
 amiloidosis, 723, 1845, 2214
 artritis, 2213
 crisis agudas, 2213-2214
 cutánea, 2214
 dolor abdominal, 105, 106c, 2213
 patrón/duración, 126, 2213-2214
 prueba genética, 450c, 2214
 tratamiento, 141, 723, 2213c, 2214
- Fiebre Q
 aguda, 1155c, 1161
 consideraciones globales, 1161
 crónica, 1162
 diagnóstico, 2658, 1162
 epidemiología, 1155c, 1161
 etiología, 1155c, 1161
 manifestaciones clínicas, 137, 152e-3c, 1561
 periodo de incubación, 152e-3c
 prevención, 152e-3c, 1162
 síndrome de fatiga, 1161
 tratamiento, 152e-3c, 1162
 vacuna, 1162
 veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
- Fiebre recurrente
 consideraciones globales, 1146
 diagnóstico, 152e-5c, 1147-1148, 1148f
 epidemiología, 1146
 etiología, 1146, 1146c
 manifestaciones clínicas, 126, 152e-5c, 167e-1-
 167e-2, 1147
 patogenia, 1146-1147
 periodo de incubación, 152e-5c
 prevención, 1149
 pronóstico, 1148-1149
 transmitida por piojo, 1146
 tratamiento, 152e-5c, 1148, 1148f
 veteranos de guerra, 152e-5c
- Fiebre recurrente hereditaria, síndromes
 consideraciones genéticas, 2213c
 enfermedad inflamatoria multisistémica,
 inicio neonatal, 2215
 fiebre mediterránea familiar. Véase Fiebre
 mediterránea familiar
 hiperinmunoglobulinemia D con síndrome
 febril periódica, 2215
 manifestaciones clínicas, 2213c
 Muckle-Wells, síndrome. Véase Muckle-
 Wells, síndrome (MWS)
 síndrome inducido por frío autoinflamatorio
 familiar, 372e-8c, 2215
 síndrome periódico relacionado con receptor
 de factor de necrosis tumoral α , 141,
 422, 2214-2215
 tratamiento, 2213c
- Fiebre reumática, 2149
 complicaciones cardiovasculares
 consideraciones globales, 16, 964, 964f, 1501,
 2149
 diagnóstico, 2151, 2151c, 2151f
 disfunción de nódulo SA, 1467, 1467c
 ecocardiografía, 2151, 2151c, 2151f, 2154v
 enfermedad de válvula aórtica, 1529
 estenosis mitral, 51e-6, 1539, 2151, 2154v.
 Véase también Estenosis mitral
 insuficiencia cardíaca, 2153
 patogenia, 2149-2150, 2150f
 pericarditis, 1575
 profilaxia antitrombótica, 2566c
 consideraciones
 genéticas, 2150
 globales, 1528-1529, 2149
 diagnóstico, 2151c, 2152, 2152c, 2153c
 epidemiología, 2149, 2150f
 etiología, 129c
 infección por estreptococo del grupo A, 233,
 2152
 inmunopatología, 372e-24c, 377e-1, 2150
 manifestaciones clínicas, 129c, 2150
 afectación articular, 837, 2151
 corea, 2151-2152, 2153
 eritema marginado, 129c, 134, 356, 2152
 fiebre, 2152
 nódulos, 364, 2152
 patogenia, 2149-2150, 2150f
 prevención, 2153-2154, 2154c
 pronóstico, 2153
 tratamiento, 2152-2153
- Fiebres hemorrágicas virales, 1320. Véanse también
 enfermedades específicas
 bioterrorismo, 261e-8
 diagnóstico, 261e-5c, 1320
 epidemiología, 133c, 783
 erupción, 135
 etiología, 782-783, 1320-1323
 manifestaciones clínicas, 133c, 261e-5c, 261e-8,
 782, 1320
 patogenia, 1320
 prevención, 261e-5c, 261e-8
 tratamiento, 215e-6, 261e-5c, 261e-8
- FIHP (hiperparatiroidismo aislado familiar),
 2340
- Filadelfia, cromosoma
 AML, 83e-1
 CML, 101e-3, 101e-4f, 687-688, 688f, 689
 respuesta farmacológica y, 39c, 41
- Filagrina, 344
- Filárica, signo de la danza, 1419
- Filariosis linfática, 1417
 diagnóstico, 152e-6c, 245e-3c, 245e-6, 245e-6c,
 1418-1419
 diferencial, 1419
 epidemiología, 1417, 1418c
 manifestaciones clínicas, 152e-6c, 837, 1417-
 1418, 1418f, 1419f, 1654
 patología, 1417
 periodo de incubación, 152e-6c
 prevención y control, 1420
 tratamiento, 152e-6c, 246e-8, 837, 1419-1420
 veteranos de guerras, 152e-6c
- Filogenética
 diversidad, 86e-4-86e-5
 molecular, 86e-2
- Filogenético
 análisis, 86e-1c
 árbol, 86e-1c
- Filoquinona, 96e-8. Véase también Vitamina K
- Filotipo, 86e-1c, 86e-2
- Filovirus
 consideraciones globales, 782
 estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1323
 expresión y replicación genéticas, 214e-4
 filogenia/evolución, 1324f
 genoma, 1323
 taxonomía, 1323f
- Filovirus, infecciones. Véanse también Ébola, virus;
 Ébola, enfermedad; Marburg virus,
 enfermedad
 complicaciones, 1328
 control y prevención, 1328-1356
 diagnóstico, 1328
 manifestaciones clínicas, 1327-1328, 1327c
 patogenia, 1326-1327
 pronóstico, 1328
 tratamiento, 1328
- Filtración glomerular, tasa (GFR)
 creatinina sérica y, 290-291
 declinación relacionada con la edad, 1812
 embarazo, 46
 enfermedad renal, 290-291
 reducida, 290-291
 regulación, 332e-2-332e-3, 1800, 1801f
 valoración, 290-291, 1812, 1813c
- Filtro en vena cava inferior, 613, 1636
- Filtros solares
 exantema polimorfo solar, 389
 ingredientes, 391c
 medusas, 2739

- Filtros solares (*Cont.*)
 prevención
 cáncer cutáneo, 476
 melanoma, 494
 resistencia al agua, 391
 SLE, 2130c
 SPF, 391
- FIM (medición de la independencia funcional), 78c
- Fimbrias. *Véase* Pili (fimbrias), bacterianos
- Finasterida
 alopecia androgénica, 355c
 cáncer prostático, prevención, 478, 580
 hirsutismo, 335
 vías urinarias bajas, síntomas, 7e-4
- Fingolimod, 2669-2670, 2669c
- Finkelstein, signo/prueba, 2220-2221, 2248
- FISH. *Véase* Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)
- Fisher, síndrome, 41e-1v, 209
- Física, actividad
 energía necesaria, 95e-1. *Véase también*
 Ejercicio
 prolongar la vida independiente, 94e-7
- Fisiología, 87e-1
- Fisioterapia
 lumbalgia, 120
 torácica, 1696, 1699
 vértigo, 151c
- Fisostigmina
 envenenamiento por hongos/plantas, 473e-9c
 sobredosis
 anticolinérgicos, 473e-5, 473e-8c, 1776
 belladona alcaloide, 473e-8c
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
- Fistula(s). *Véase también* Fistulas arteriovenosas
 anal, 1111, **1978**
 aortocólica, 277
 aortointestinal, 277
 arteria coronaria, 1523
 arteriovenosa coronaria, 1523
 cavernosa carotídea, 207
 enterocólicas, 268
 hepatobronquial, 1365
 pancreatopleural, 2095f
 perilinfática, 220
 traqueoesofágica, 401e-1, 401e-1c, 533
 vesícula biliar, 2081
- Fístulas arteriovenosas
 acceso de la diálisis, 1823
 adquiridas, 1647
 características clínicas, 367, 1647
 congénitas, 1647
 coronaria, 1523
 diagnóstico, 1647
 durales, 2586
 pulmonares, cianosis, 249
 tratamiento, 1647
- Fisura(s), anal, **1978**
- Fitohemaglutinina (PHA), 83e-1
- Fitz-Hugh-Curtis, síndrome (perihepatitis), 877, 1169
- Fitzpatrick, piel, tipos, 386, 386c
- Flacidez, 154
- Flagelos
 de bacterias, 145e-2f, 145e-3, 145e-5
P. aeruginosa, 1043, 1043c
- FLAIR. *Véase* MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
- Flatos/flatulencia, 285, 1945, 1965-1966
- Flavivirus
 consideraciones globales, 782
 estructura, 214e-2c, 214e-3f
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 reservorios y vectores, 1305, 1306-1307c
- Flavivirus, infecciones
 distribución geográfica, 1311-1312c
 encefalitis de San Luis, 1315
 encefalitis japonesa, 1315
 encefalitis viral transmitida por garrapatas, 1315-1316
 fiebre amarilla, 8, 1322-1323
 fiebre de dengue. *Véase* Fiebre del dengue
 fiebres hemorrágicas virales, 1322-1323
- síndromes clínicos, 1306-1307c
 virus del Nilo occidental. *Véase* Virus del Nilo occidental, infección
- Flavoenzimas, 96e-3
- Flavonoides, **96e-6**
- Flavopiridol, 102e-4f
- Flebectasia, corona, 1651
- Flebectomía por punción, 1653
- Flebotomía
 CHD cianótico, 1523
 eritrocitosis, 612
 hemocromatosis, 367e-2, 2518
 hemoglobinopatías, 637
 policitemia, 400, 674
 porfiria cutánea *tarda*, 367e-3, 390, 2530
- Flebovirus, 1305, 1309-1310c
- infecciones
 fiebre por flebotomo, 1310c, 1318
 fiebre del valle de Rift. *Véase* Valle Rift, fiebre
 síndrome de trombocitopenia con fiebre grave, 1322
 virus Punta Toro, 1318
 virus Toscana, 894
- Flecainida
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1480c
 ventriculares, 1498
 dosis, 1480c
 efectos secundarios, 1480c, 1489
 farmacología, 1480c
 fibrilación auricular, 1489
 metabolismo, 34c
 taquicardia
 auricular focal, 1479
 de reentrada del nódulo AV, 1480
 vigilancia terapéutica, 2765c
- Flemón, 236
- Flexible, sigmoidoscopia. *Véase* Sigmoidoscopia
- FLII, gen, mutaciones, 101e-3c, 119e-4
- FLNC, gen, mutaciones, 135e-1
- Flotadores, 204
- Floxuridina, 2023
- FLT3-ITD, gen, mutaciones, 679, 680, 680c, 685
- FLT3-KTD, mutación, 680c
- Flucitósina
 acción, 1331
 efectos secundarios, 417, 1331
 endocarditis por *Candida*, 824
 endoftalmitis por *Candida*, 1345
 indicaciones, 1331
 infecciones por *Cryptococcus*, 899
 meningitis criptocócica, 1264, 1331, 1341
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
- Flucloxacilina, 822c, 937, 2023
- Fluconazol
 efectos secundarios, 246e-3c, 727c, 1330
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 indicaciones, 1330
 infecciones por
Blastomyces, 1338, 1339c
Candida, 233
 abscesos hepáticos, 851
 candidosis bucofaringea, 233, 487
 diseminadas, 1344c
 endocarditis, 1345
 esofagitis, 1344c, 1910
 vías urinarias, 868
 vulvovaginales, 873c, 875, 1332, 1344c
- Coccidioides*, 899, 1336
Cryptococcus, 899, 1264, 1341
Malassezia, 1357
 interacciones farmacológicas, 34c, 246e-3c
 leishmaniosis cutánea, 1393
 neutropenia febril, 491
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 tiña versicolor, 350
 uso profiláctico
 infección por VIH, 1252-1253c
 infecciones micóticas, 1330
 infecciones por *Candida*, 1345
 infecciones por *Cryptococcus*, 1341
 receptores de trasplante, 139e-4, 139e-4c
 ventajas, 1330
- Fludarabina
 acción, 103e-14
 CLL, 703
 efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 103e-25, 488, 607, 607c
 macroglobulinemia de Waldenström, 718
 preparación de HSCT, 139e-2
- Fludrocortisona
 hipotensión ortostática, 146, 2617, 2644
 insuficiencia suprarrenal, 2326
 prueba de supresión, 2319
 SIADH, 2282
 síncope, 145
 taquicardia ortostática postural, síndrome, 1477
- Flufenazina, 2722c
- Fluidoterapia
 cetoacidosis alcohólica, 319
 cetoacidosis diabética, 318
 choque hipovolémico, 1749
 diarrea, 267
 DKA, 2419
 estreñimiento, 61
 HHS, 2420
 hipercalcemia, 314, 2480c
 hipovolemia, 298
 prevención de nefropatía inducida por contraste, 1461
 septicemia/choque séptico, 1757
- Flujo
 laminar, habitaciones, pacientes neutropénicos, 492
 pulmonar, límite, 306e-2
 sanguíneo
 cerebral, 1615, 1627, 1778, 1778f
 coronario, 1579
- Flujo-volumen, curva, 306e-3f, 306e-6, 1675, 1675f
- Flumazenilo, tratamiento de sobredosis de opiáceos, 468e-3
- Flunarizina
 cefalea hipócnica, 2598
 efectos secundarios, 2594c, 2611
 prevención de migraña, 2593, 2594c
- Flunitrazepam, 469e-5, 473e-10c
- Fluoración, 236
- Fluorocitosina, 431e-6
- Fluorocromo, tinciones, 150e-2
- Fluorodesoxiuridina, 431e-6
- Fluoroquinolonas
 absorción, 205e-6
 acción, 931c, 932-933, 943
 cistitis, 867, 867c
 efectos secundarios, 205e-6, 867, 867c, 938c, 943
 fotosensibilidad, 379, 389c
 onicolisis, 380
 vesículas/ampollas, 361
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 943
 infecciones por
 bacterias anaerobias, 1101
 bacterias gramnegativas, 183e-2c
C. trachomatis, 1171
Enterobacter, 1034
M. pneumoniae, 1164
 mordeduras, 167e-2
 interacciones farmacológicas, 939c
 pielonefritis, 867
 profiláctica, 945c
 resistencia
 bacterias anaerobias, 1101
 bacterias gramnegativas, 1027
Campylobacter, 1061
 detección, 773, 807
E. coli, 1029
Klebsiella, 1033
 mecanismos, 931c, 943
 micobacterias, 205e-6, 1118
Proteus, 1033
Shigella, 1057
V. cholerae, 1064
 TB, 205e-6
 uso empírico, 767c
- Fluoroscopia en disfagia, 256
- Fluorosis, 96e-10

- 5-Fluorouracilo (5-FU)
acción, 103e-14
cáncer
 cabeza y cuello, 505
 colorrectal, 543
 gástrico, 535
 mamario, 530
 pancreático, 556c, 557
carcinoma basocelular, 502
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 389c
 cardiotoxicidad, 1563
 cutáneo, 361, 380
 diarrea, 103e-25
 gastrointestinal, 1798
 náusea y vómito, 103e-25
 neurológicos, 607c, 1793
 trastornos ungueales, 380
embarazo, 124e-4
gastrinoma, 2337
insulinoma, 2338
interacciones farmacológicas, 103e-11c
pirimidina, metabolismo y, 431e-6
variaciones genéticas en respuesta a, 39c
- Fluoruro
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c
funciones, 96e-10
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10, 310
tratamiento/prevencción de osteoporosis, 2503
- Fluoxetina
cataplexia, 190
depresión, 64, 473, 2672, 2710c, 2716
dolor, 94
efectos secundarios, 2710c, 2716
farmacología, 2716, 2717
fenómeno de Raynaud, 2164
interacciones farmacológicas, 34c, 40, 42, 42c
metabolismo, 34c, 40
trastorno
 angustia (pánico), 2709
 obsesivo-compulsivo, 2714
- Fluoximesterona, 103e-15, 2371
- Flurazepam, 473e-10c, 2711c
- Flutamida, 103e-15, 335, 585
- Flúter-aleteo auricular
comparado con artefactos de temblor, 278e-5f
derecho común, 1484, 1484f
ECG, 278e-8f, 278e-9f, 1484f
tratamiento, 1484
- Fluvastatina, 2448c
- Fluvoxamina, 2710c, 2714
- FMRI, gen, mutaciones, 336, 465e-1, 465e-2c
- Fobia social, 2712
- Fóbicos, trastornos, 2712
- Foca, mordedura, 167e-1, 167e-3
- Focales, convulsiones. *Véase* Convulsiones, focales
- Focas, virus, 220e-1c
- FODMAP, 1968-1969, 1968c
dietas con bajo, 263
- Fogo salvagem, 371
- Folato, 640
absorción, 640-641
acidosis inducida por alcohol, 64e-9
análisis de sistemas de efectos, 87e-3
cobalamina y, 641
complementos. *Véase* Folato, complementos
consumo necesario/recomendado, 95e-2c, 641
deficiencia. *Véase* Folato, deficiencia
eritrocitos, 648
estructura, 96e-2f
fuentes dietarias, 640
funciones, 96e-2f, 641, 641c, 642f
necesidades parenterales, 98e-5c
sérico, 647-648
síntesis, antagonistas, 931c, 932, 932f
transporte sanguíneo, 641
valores de referencia, 2766c
- Folato, complementos
deficiencia de piruvato cinasa, 654
embarazo, 29c, 47, 642, 648-649
esprúe tropical, 1943
hemoglobinuria nocturna paroxística, 661
lactantes y niños, 649
- prevención de cáncer colorrectal, 539
profiláctica, 648
profilaxia contra toxicidad por metotrexato, 2182
talasemia, 638
- Folato, deficiencia. *Véase también* Anemia megaloblástica
anemia, 398
biopsias de mucosa de intestino delgado, 1940c
causas, 646-647, 646c
diagnóstico, 647-648
embarazo, 265e-12, 642-643, 646
frotis de sangre periférica, 81e-3f
hallazgos hematológicos, 643-644
lactantes prematuros, 647
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 461, 642-643
manifestaciones cutáneas, 360
neuropatía óptica, 203
profilaxia, 647-648
segmentación neutrófila, 415
trastornos psiquiátricos, 643
tratamiento, 461, 647
tubo neural, defectos y, 642-643
- FOLFIRI, régimen, 543
- FOLFIRINOX, régimen, 557, 557c
- FOLFOX, régimen, 543
- Fólico, ácido, 640. *Véase también* Folato
- Foliculitis, 356
agua caliente en tinas, 131c, 134, 356, 829, 1047
Candida, 1343
decalvante, 355, 355c
eosinófila, 356
etiología, 828c, 829
infección por VIH, 1262-1263
Malassezia, 1357
manifestaciones clínicas, 341c, 342f
pustulosa eosinofílica, 1263
- Folículo(s)
de De Graaf, 2376f
ovárico, 2375f, 2376, 2376f
- Foliculoestimulante, hormona (FSH)
acción, 401e-4
deficiencia, 2259c
desarrollo de folículos ováricos, 2375f, 2376
desarrollo de pubertad masculina, 2358
espermatogénesis, 2359-2360
expresión y regulación, 401e-1c
mujeres, cambios de concentración relacionados con la edad, 2376-2377, 2377f
perimenopausa, 2381, 2381f
receptor, 437
regulación del ciclo menstrual, 2378-2379, 2378f, 2379f
secreción, 401e-4
síntesis, 401e-4
tratamiento, 337, 2369
valoración de laboratorio, 2258c, 2760c
- Folínico, ácido
cáncer pancreático, 556c, 557
deficiencia de folato, 648
profilaxia contra toxicidad por metotrexato, 2182
profilaxia de anemia megaloblástica, 903
- Fomepizol, 64e-9, 319, 1777
- Fomivirsén, 215e-2c, 215e-7-215e-8, 215e-8
- Fondaparinux, 752
acción, 750f, 753
contra heparina de bajo peso molecular, 753c
efectos secundarios, 753
farmacología, 753
infarto miocárdico, 1597, 1598c
profilaxia VTE, 55, 1637c
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2136
tratamiento DVT/PE, 1635, 1635c
trombocitopenia inducida por heparina, 728
- Fondo, 40e-1
enfermedad cardiovascular, 1443
lesiones pigmentadas planas, 40e-6, 40e-6c, 40e-6f
- Fondo Monetario Internacional, 8
- Fonsecaea*, 1355
- Forbes, síndrome (tipo IIIa GSD), 433e-2c, 433e-3
- Forchheimer, manchas, 127
- Fordyce, manchas, 127, 240c
- Formación continua, 6
- Formaldehído, exposición, 345, 1692c
- Formalina-éter, sedimentación, 152e-1
- 10-Formil (CHO)tetrahidrofolato, 641c
- Formoterol, 1705
- Fortificación, espectro, 204, 2535
- FOS, gen, mutaciones, 101e-2c
- Fosa posterior, tumor cerebral, 108
- Fosamprenavir, 1278, 1280f
- Foscarnet
acción, 215e-8, 897
CMV
 infección, 215e-2c, 215e-8, 922, 1193-1194, 2657
 profilaxia en infección por VIH, 1252c
efectos secundarios
 alteraciones electrolíticas, 215e-8-215e-9, 1193-1194
 hipopotasemia, 306
 nefrototoxicidad, 215e-8, 897, 1193-1194, 1804
encefalitis viral, 897
HHV-6, infecciones, 215e-8, 922
HSV, infecciones, 215e-8, 1182, 1182c
- Fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), 426e-4
- Fosfatasa alcalina (ALP)
absceso hepático, 850
hipofosfatasa, 426e-5
osteopatía de Paget, 426e-1, 426e-3
paciente con ictericia, 283
tejido no específico, 426e-5
valoración de la función hepática, 1996f, 1997, 1998c
- Fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), oxidasa, 416
- Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), 102e-6, 2403
- Fosfato
calcio, cálculos, 1866, 1870. *Véase también* Nefrolitiasis
creatina, 265e-11
cristales, en orina, 62e-12f
- Fosfato/fósforo
cetoacidosis diabética, 64e-2
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia. *Véase* Hipofosfatemia
enfermedad renal crónica, 333e-3, 333e-3f
exceso. *Véase* Hiperfosfatemia
exposición al fósforo 32, 263e-3c
hipercalcemia, 610, 2480c, 2481
metabolismo, 2458
necesidades parenterales, 98e-5c
nivel superior de consumo (alimenticio) tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c
transporte tubular renal, 332e-3f, 332e-7
valores de referencia, 2762c
- Fosfatona, producción ectópica, 609c, 612
- Fosfenitoína, 1735
- Fosfodiesterasa tipo 5, inhibidores
acción, 324, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 329c
disfunción
 eréctil, 324, 329c
 sexual femenina, 331
edema pulmonar por grandes altitudes, 476e-3, 476e-4
efectos secundarios, 329c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión arterial pulmonar, 1659, 1660, 1660c, 2164
interacción con nitratos, 43, 328, 1596, 1603
síntomas de vías urinarias bajas, 7e-4, 587
- Fosfofructocinasa, deficiencia (glucogenosis tipo VII; enfermedad de Tarui), 433e-2c, 462e-14, 654c
- Fosfoglicerato
cinasa, deficiencia, 433e-2c, 462e-14, 654c
deshidrogenasa, deficiencia, 434e-2c
mutasa, deficiencia (GSD tipo X), 433e-2c, 462e-14

- Fosfolambán, 265e-4, 265e-7, 265e-7f
 Fosfolipasa A2, 126, 386
 Fosfolípidos de fase hexagonal, prueba, 740
 Fosfomicina
 acción, 930, 931c, 944
Citrobacter, infecciones, 1035
 efectos secundarios, 938c, 944
 indicaciones, 941c, 944
 infecciones
 por *Proteus*, 1034
 vías urinarias, 866, 867c, 975c, 1029
 resistencia, 931c, 944
 Fosforilación oxidativa, 462e-15
 Fosforilasa
 cinasa hepática, deficiencia (GSD tipo IX), 433e-2c, 433e-4
 de hígado, deficiencia (enfermedad de Hers de tipo VI), 433e-2c, 433e-4
 muscular, deficiencia de cinasa, 433e-2c
 Fosforilato cinasa, deficiencia (glucogenosis tipo IX), 332e-7c, 433e-2c, 433e-4, 462e-14
 Fosforribosilpírofosfato (PRPP), 431e-2
 sobreactividad de sintetasa, 431e-3c, 431e-5
 Fosgeno, 262e-1c
 exposición, 1692c
 oxima, 262e-1, 262e-1c
 Foster Kennedy, síndrome, 216
 Fotoalergia, 389-390, 389c
 Fotocoagulación con láser, 2424
 Fotodinámico, tratamiento
 acción, 386
 carcinoma de células basales, 501
 colangiocarcinoma, 553
 Fotoenvejecimiento, 387
 Fotón, 103e-4
 Fotoparache, pruebas, 389
 Fotoproductos, 386
 Fotoprotección, 391, 391c. *Véase también* Filtros solares
 Fotoquimioterapia, 391
 con PUVA
 acción, 391
 dermatitis atópica, 354c
 efectos secundarios, 348
 linfoma cutáneo de linfocitos T, 391
 morfea, 376
 psoriasis, 348, 354c, 391
 vitiligo, 358c, 391
 Fotorreceptores, 195
 Fotosensibilidad, enfermedades, **388**
 clasificación, 389c
 diagnóstico, 390f
 exantema polimorfo solar, 364c, 366, 388-389
 inducida por fármacos, 379, 379f, 389-390, 389c
 porfirias. *Véase* Porfiria(s)
 SLE, 2129c
 tratamiento, 390
 Fotosensibilizadores, 389
 Fototerapia. *Véase también* Fotoquimioterapia, con PUVA
 acción, 391
 artritis psoriásica, 2177
 dermatitis atópica, 354c
 efectos secundarios, 391
 morfea, 376
 pitiriasis rosada, 349
 psoriasis, 348, 354c
 trastorno por cambio de turno laboral, 194
 tratamiento de cáncer, 103e-5
 vitiligo, 358c
 Fototoxicidad, 389-390, 389c. *Véase también* Fotosensibilidad, enfermedades
 Fournier, gangrena, 831, 1099, 2199
 Fóvea, 40e-1, 195
 edema, 251. *Véase también* Edema
 Foveación, 195
 Foville, síndrome, 209
 FOXL2, gen, mutaciones, 594
 FOXO3A, gen, 94e-4
 FOXP3, 377e-2, 2113, 2141, 2348
 FOXP3, gen, mutaciones, 2348
 Fracción
 de expulsión, 265e-9
 delta, 280
 indirecta, 1995
 Fractalquina, 372e-13c
 Fractura(s)
 arrancamiento, 441e-34f
 cadera. *Véase* Cadera, fractura
 Colles, 2488f
 craneal, 457e-2
 en lágrima, 441e-34f
 femoral atípica, 2501, 2501f
 hiponatremia y, 301
 hueso
 frontal, 457e-2
 temporal, 220
 Lisfranc, 2244
 muñeca, 2489
 odontoidea, 441e-33f
 osteogénesis imperfecta, 2508
 osteoporótica. *Véase* Osteoporosis, fracturas
 Paget, enfermedad ósea y, 426e-2
 pélvica, 2489
 relacionada con IBD, 1958
 valoración del riesgo, 2495-2496, 2496f
 vertebral. *Véase* Fracturas vertebrales
 Fracturas vertebrales
 deficiencia de estrógenos, 2492
 dolor, 117, 2495
 epidemiología, 2488-2489, 2488f, 2489f
 imágenes, 441e-31f-431e-34f
 osteoporosis, 117
 prevención
 bisfosfonatos, 2499-2500, 2500f
 denosumab, 2501, 2502f
 teriparatida, 2502, 2502f
 tratamiento, 2495
 Fragilidad
 caídas y, 163
 definición, 77
 efectos, 77-79
 gravedad, 77
 modelo, 73f
 osmótica, 651
 valoración, 78-79, 78c
 Frambesia, 207e-2, 207e-2c, 207e-2f, 207e-3
 de cangrejo, 207e-2
Framework Convention on Tobacco Control (WHO), 17
Francisella, 1066-1067
Francisella tularensis, 261e-7, 1066-1067. *Véase también* Tularemia
 Franklin, enfermedad (enfermedad de cadena pesada gamma), 718
 Frasier, síndrome, 2353
Frataxin, gen, 2630
 Fraudulenta, fiebre, 138
 FRAX, herramienta, valoración de riesgo de fractura, 2495-2496, 2495f
 FRC (capacidad residual funcional), 306e-2, 306e-5f, 306e-6, 1733
 Frecuencia cardíaca
 durante el sueño, 187
 embarazo, 45
 estado de choque, 1730c
 intrínseca, 1468
 maniobra de Valsalva, 2640, 2640c
 reposo, 1468
 respiración profunda, 2640, 2641c
 Frémito, 1662
 Frenzel, anteojos, 149
 Friedrich, ataxia
 consideraciones genéticas, 440c, 444e-9, 451e-2c, 1555c, 2630
 disfunción del nódulo SA, 1467c
 imágenes, 2629, 2629f
 manifestaciones clínicas, 451e-2c, 2629-2630
 tratamiento, 2630
 Frote pericárdico
 infarto miocárdico, 1600, 1610
 pericarditis, 1450, 1571
 Frovatriptán, 2591, 2592c, 2593c
 Fructosa, 433e-1
 intolerancia, hereditaria, 433e-3c
 metabolismo, trastornos, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
 Fructosa 1,6-bifosfato aldolasa A, deficiencia, 433e-2c
 Fructosa 1,6-bifosfato aldolasa B, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
 Fructosa 1,6-difosfatasa, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
 Fructosuria, 433e-3c
 esencial, 433e-3c
 FS (Estado funcional), calificación, 2668c
 FSH. *Véase* Foliculoestimulante, hormona (FSH)
 FSHD (distrofia muscular facioescapulo humeral), 462e-1, 462e-2f, 462e-5c, 462e-11
FSHβ, gen, mutaciones, 2364, 2364c
 FSP. *Véase* Paraplejía espástica familiar (FSP)
 FTA-ABS (prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos), 1137, 1137f
 Ftalocianinas, 103e-5
 FTC. *Véase* Emtricitabina (FTC)
 FTD. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
 FTLD (degeneración lobar frontotemporal), 2603-2604, 2604f
 Fucosidosis, 432e-3c
 Fuente microbiana, seguimiento, 86e-1c
 Fuerte Sherman, virus, 1308c
 Fuerza, prueba, 2538
 Fuga, estados, 2608
 Fukutina, proteína relacionada con, deficiencia, 462e-9, 462e-10c
 Fukuyama, distrofia muscular congénita, 462e-9, 462e-10c
 Fulvestrant, 530
 Fumagilina, 246e-4c, 246e-9
 Fumarato, reductasa, 246e-13
 Fumigación en interiores, 14
 Función
 cognitiva
 tratamiento hormonal posmenopáusico, 6e-2, 2384c, 2385-2386
 valoración, 167
 discriminante (DF), valor, 2059
 ejecutiva, 183
 Función hepática, pruebas, **1995**
 amoniaco sanguíneo, 1996
 anormal, valoración, 1993, 1994f, 1995, 1996f
 bilirrubina sérica. *Véase* Bilirrubina sérica
 bilirrubinuria. *Véase* Bilirrubina, orina
 enzimas séricas, 1997. *Véase también*
 Alanina aminotransferasa (ALT);
 Fosfatasa alcalina (ALP); Aspartato aminotransferasa (AST);
 γ-glutamiltanspeptidasa (GGT)
 factores de la coagulación, 1998
 globulinas séricas, 1998
 séricas de albúmina. *Véase* Albúmina, sérica
 uso, 1998c, 1999
 Función renal, tratamiento de sustitución
 continua, lesión renal aguda, 1811
 Función respiratoria
 alteraciones. *Véase* Respiratorios, trastornos
 durante el sueño, 187
 heterogeneidad ventilación-perfusión, 306e-4, 306e-4f
 intercambio gaseoso, 306e-3-306e-4
 propiedades relacionadas con
 el flujo, 306e-2, 306e-2f, 306e-3f, 1733, 1734f
 volumen, 306e-1-306e-2, 306e-1f, 1733
 trabajo respiratorio, 306e-2-306e-3
 ventilatoria adecuada, 306e-3
 Función visual, valoración
 agudeza visual, 195, 196f
 campos visuales, 197-199, 198f, 2537
 estado de refracción, 195
 estereopsia, 197
 movimientos y alineación oculares, 197
 pupilas, 195-197, 196f
 visión cromática, 197
 Fundador, efecto, 435
 Funduplicación, 263, 1908

- FUO. Véase Fiebre de origen desconocido (FUO)
- Furazolidona, 246e-4c, 246e-9
- Furoato de diloxanida, 246e-8
- Furosemda
ascitis, 288, 2065
disnea, 47e-4
edema pulmonar, 62, 1761f, 1763
efectos secundarios, 138, 322, 362, 379, 389c, 727c
hipercalcemia tumoral, 610
hipertensión, 1624c
insuficiencia cardiaca, 1510c, 1608
lesión renal aguda, 1810
nefropatía por ácido úrico, 431e-5
septicemia/choque séptico, 1757
SIADH, 64e-5, 302, 610
- Furrier, pulmón, 1681c
- Furunculosis, 228, 349
- FUS, mutaciones del gen
ALS, 444e-1, 444e-9
demencia frontotemporal, 2603, 2604f
temblor esencial, 2619
- FUS, proteína, 172c
- FUS/TLS, gen, 2633, 2634c
- Fusarium, 1355
infecciones
diagnóstico, 1356
epidemiología, 1355-1356
manifestaciones clínicas, 1356, 1356f
paciente con cáncer, 491
receptor de trasplante, 920
tratamiento, 1356
- Fusídico, ácido, 840c, 841c
- Fusión lumbar, 120
- Fusobacterium, 1094
infecciones. Véase también Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
abscesos periamigdalinos, 233
abscesos pulmonares, 814
artritis infecciosa, 1100
enfermedad/síndrome de Lemierre. Véase Lemierre, enfermedad/síndrome
faringitis, 231
mordeduras caninas, 167e-1
mordeduras humanas, 167e-2
paciente con cáncer, 487
tratamiento, 233
- FVC (capacidad vital forzada), 306e-5f, 306e-6
- FXR, deficiencia, 86e-9
- G**
- G, bandas, 83e-1, 83e-1f, 83e-3c
- G, proteína(s), 400e-3, 400e-3f, 468e-1, 1613
receptores acoplados a (GPCR), 212, 400e-1, 400e-1c, 2252
- G20210A, mutación, 745
- G₅₀, 2305c
- G6PC3 (glucosa-6-fosfatasa), deficiencia, 375e-1
- G6PD, deficiencia. Véase Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
- GABA. Véase γ -aminobutírico, ácido (GABA)
- Gabapentina
cefalea persistente diaria nueva, 111
dolor, 91c, 94, 2672
efectos secundarios, 61, 2392, 2553c, 2682c
epilepsia, 2553c
farmacología, 2553c
fibromialgia, 2240, 2240c
neuropatía, 61, 2682c
piernas inquietas, síndrome, 192
prevención
cefalea en racimos, 2595c
migraña, 2593
SUNCT/SUNA, 2596
- síntomas
menopáusicos, 2383
paroxísticos en esclerosis múltiple, 2672
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
tos, 245
trastornos de ansiedad, 2711
vigilancia terapéutica, 2765c
- GAD1, gen, mutaciones, 465e-4
- GAD65 (glutamato decarboxilasa), 372e-24c
- Gadolinio
contraste, 270e-9, 379, 440e-5, 1819. Véase también Medios de contraste
exposición, 263e-3c
- Gag, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1218, 1219, 1219f
- Gag, proteína, 214e-5
- Gaisböck, síndrome, 400, 673
- Galactocinasa, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
- Galactomanano, prueba, 1330, 1348
- Galactorrea, 2267
- Galactosa, 433e-1
trastornos del metabolismo, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
- Galactosemia, 336, 433e-3c, 433e-5
- α -Galactosidasa A, gen, mutaciones. Véase Fabry, enfermedad
- Galantamina, 176, 2601
- Galio, nitrato, 314, 607c
- Gallavardin, efecto, 51e-1, 51e-3, 1450, 1531
- GALNT3, gen, mutaciones, 2460
- GALT (tejido linfoide relacionado con el intestino), 1228, 1232
- γ -aminobutírico, ácido (GABA)
acción, 444e-3c
agonistas, 263
alcohol y, 2723-2724
aspectos clínicos, 444e-3c
estructura, 444e-3c
promoción del sueño, 185, 186f
trastornos del metabolismo, 434e-2c
- γ -carboxilasa, 736
- γ -glutamilcarboxilasa, 736, 736f
- γ -glutamyltranspeptidasa (GGTP), 1997, 2053, 2053c
- γ -hidroxibutírico, ácido (GHB)
abuso, 168, 469e-5
acción, 469e-5
narcolepsia, 190
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
- γ , neuronas motoras, 155f
- γ , radiación, 103e-4, 263e-1
- Gammagrafía
con [^{99m}Tc]difosfato, 2224. Véase también Gammagrafía/radionúclidos, detección
enfermedad respiratoria, 1664
fiebre de origen desconocido, 140
suprarrenal, 1619
tiroidea, 2288
- Gammagrafía/radionúclidos, detección
determinación de tránsito colónico, 273
enfermedad vesicular, 2078-2079, 2079c
hemorragia gastrointestinal, 279
NET, 572, 572f
valoración de enfermedad musculoesquelética, 2224, 2224c
- Gammapatía monoclonal, maligna, 618-619, 712. Véase también Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño; Mieloma múltiple; Waldenström, macroglobulinemia
- Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
amiloidosis, 721
características, 103e-2
diagnóstico, 714-715, 715c
enfermedad de Von Willebrand, 731
infección por VIH, 1262
marcadores tumorales, 473c
mononeuropatía, 2696c, 2699, 2700
- Gan Gan, virus, 1306c, 1313
- Ganciclovir
acción, 214e-4, 215e-8, 897
efectos secundarios, 215e-8, 897, 2547c
encefalitis viral, 897
farmacología, 215e-8
infección por CMV, 1193
profilaxia, 215e-8
receptor de trasplante, 139e-4c, 922, 926, 927
tratamiento, 215e-2c, 215e-8, 2657
resistencia, 215e-8
- Ganglio linfático
biopsia, 409
centinela, biopsia, 103e-3, 496-497, 528
- Gangliocitomas, 2264
- Ganglionopatía
autónoma autoinmunitaria (AAG), 2642
raíz dorsal, 618, 2685
- Ganglios basales, 2613, 2613f
- Gangosa, 207e-2
- Gangrena
bacterias anaerobias, 1099
de Fournier, 831
estreptocócica hemolítica. Véase Fascitis, necrosante
gaseosa. Véase Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
vesícula biliar, 2081
- Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), 99
diagnóstico, 993, 2429
etiología y patogenia, 780c, 783, 831, 992-993, 993f
hallazgos histológicos, 993, 994f
intestinal, 991
manifestaciones clínicas, 783, 992, 993f
no traumática (espontánea), 992, 993f
prevención, 994
pronóstico, 994
tratamiento, 780c, 832c, 833, 991c, 993-994
traumática, 992
- GAPD (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), deficiencia, 654c
- Gardner, síndrome
adenomas de intestino delgado, 536
consideraciones genéticas, 599c
distribución de pólipos y características, 538c
manifestaciones clínicas, 538c, 539, 599c
manifestaciones cutáneas, 364, 364c
- Gardner-Diamond, síndrome, 368
- Gardnerella vaginalis, 150e-6. Véase también Vaginosis bacteriana
- Garrapata. Véase también Garrapata, enfermedades transmitidas
africana, fiebre por picaduras, 1155c, 1157
Amblyomma, 1152, 1154
argasidae (blandas), 2745
características de la mordedura, 2745
del venado. Véase Ixodes, garrapatas dura (ixodidae), 2745
fiebre de las Montañas Rocosas, 1154
Ixodes. Véase Ixodes, garrapatas
Ornithodoros, 1146, 1147f
profilaxia de enfermedad de Lyme después de mordedura, 1153, 2745
retiro, 2745
- Garrapata, enfermedades transmitidas
anaplasmosis granulocítica humana, 1152, 1155c, 1159f, 1160-1161
borreliosis de Lyme. Véase Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
ehrlichiosis, 1155c, 1159-1160, 1159f
encefalitis, 1307c, 1315-1316
enfermedad exantemática relacionada con garrapata del sur, 129c, 134, 1152
fiebre
garrapata de Colorado, 1306c, 1319
hemorrágica de Crimea-Congo, 1308c, 1321
manchada de las Montañas Rocosas. Véase Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
recidivante. Véase Fiebre recurrente granuloma por garrapata, 2745
infecciones por Babesia. Véase Babesia, infecciones
linfadenopatía transmitida por garrapata, 1155c
parálisis por garrapata, 989, 2745
por rickettsias. Véase Rickettsias, enfermedades
- Garrapatas blandas (argasidos), 2745. Véase también Garrapata
- Gas
alveolar, ecuación, 306e-3
inerte, dilución, 306e-6
intestinal. Véase Flatos/flatulencia

GAS, infecciones. *Véase* *Streptococos del grupo A (GAS)*, infecciones

Gases
con efecto invernadero, 151e-1, 151e-2c, 151e-2f
sanguíneos. *Véase* *Sangre arterial*, gases

Gasto cardíaco
cálculo y valores normales, 1748c
choque, 1729, 1745, 1747, 1748c
control, **265e-7**
durante el embarazo, 45
medición, 1462-1463
septicemia/choque séptico, 1755

Gasto energético, 95e-1, 415e-2, 415e-5
en reposo (REE), 95e-1, 98e-4

Gasto urinario, 95e-1

Gastos energéticos basales, 462

Gastrectomía
adenocarcinoma gástrico, 535
cobalamina, deficiencia por, 645
complicaciones, 1926-1927
enfermedad por úlcera péptica, 1925-1926
en manguito, laparoscópica, 2398, 2398f
linfoma gástrico, 536

Gástrica, salida, obstrucción, 1892, 1893f, 1894f, 1918

Gástrico, ácido, 853, 1912-1913, 1914f, 2090

Gastrina, 1928, 1928c

Gastrinoma. *Véase también* *Zollinger-Ellison*, síndrome (ZES)
manifestaciones clínicas, 269, 568
MEN 1, 1927-1928, 2336-2337, 2336c
pruebas de detección, 1928, 1928c, 2337c
tratamiento, 272, 1929, 2337

Gastritis, **1930**
aguda, 1930, 1930c
atrófica multifocal, 1931
autoinmunitaria, 372e-24c
clasificación, 1930, 1930c
crónica, 1930-1931, 1930c
después de colecistectomía, 2083
dolor abdominal, 106c
eosinofílica, 1931-1932
granulomatosa, 1932
halitosis, 242
linfocítica, 1931
relacionada con estrés, 277, 1929-1930
sangrado, 277
tipo A, 1931
tipo B, 1931, 1931f
tratamiento, 1931
varioliiforme, 1931

Gastroenteritis. *Véase también* *Diarrea*, infecciosa
apendicitis o, 1987
eosinofílica, 270, 1939, 1940c
relacionada con alimentos. *Véase* *Alimentos*, enfermedades relacionadas
Salmonella. *Véase* *Salmonella*, infecciones, gastroenteritis
viral, **1285**
adenovirus, 1286c, 1286f, 1289
astrovirus, 1286c, 1286f, 1289
bacteriana o, 1287c
calicivirus, 1286f, 1286c. *Véase también* *Norovirus (virus de Norwalk)*, infecciones
diagnóstico, 1286c
manifestaciones clínicas, 1287c
picobirnavirus, 1286f, 1289
rotavirus. *Véase* *Rotavirus*, infecciones
sapovirus, 1285, 1286c
torovirus, 1286f, 1289
tratamiento, 1287c

Gastroesofágica, unión, 1902, 1902f

Gastrointestinal, cáncer
anal, 351, 543-544, 1198, 1199
colorrectal. *Véase* *Cáncer colorrectal esofágico*. *Véase* *Cáncer esofágico gástrico*. *Véase* *Adenocarcinoma gástrico*
intestino delgado, 536-537
linfoma gástrico, 535-536. *Véase también* *Tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT)*, linfoma
sarcoma gástrico, 536

Gastrointestinal, endoscopia, **1880**. *Véanse también tipos específicos, p. ej.*, Endoscopia con cápsula
acceso abierto, 1900
anemia, 1896
detección de cáncer colorrectal. *Véase* *Colonoscopia*
diarrea, 267, 1899
disfagia, 257, 1895-1896, 1896f
dispepsia, 1894
no ulcerosa, 1895
enfermedad celiaca. *Véase* *Celiaca*, enfermedad (enteropatía por gluten)
enfermedad esofágica, 1901
enfermedad por úlcera péptica
anestesia, 1881
enfermedad benigna, 1919f
hemorrágica, 1886, 1889f, 1890, 1890f
procedimiento, 1881
úlcera duodenal, 1881f
úlceras gástricas, 1881f
ventajas, 1919
esófago de Barrett, 1881, 1882f, 1894-1895
estadificación del cáncer, 1885f, 1900
GERD, 1894, 1896f
hematoquecia, 1899, 1899f
indicaciones, 1878, 1879c
náusea y vómito, 260
obstrucción
biliar, 1885f, 1892
gastrointestinal, 1891-1892, 1893f-1894f
salida gástrica, 1892, 1893f
pancreatitis, 1899-1900
preparación de paciente, 1900
profilaxia antibiótica, 1884, 1888c
pseudoostrucción colónica, 1892, 1894f
riesgos, 1884
sangrado gastrointestinal. *Véase* *Hemorragia gastrointestinal*
tracto superior, 262, 1881, 1881f, 1882f
tratamiento. *Véase* *Endoscópico*, tratamiento
antitrombótico previo, 1884, 1889c
urgente, **1885**

Gastrointestinal, enfermedad, **1875**. *Véanse también enfermedades específicas*
a grandes altitudes, 476e-4
clasificación, 1875-1876
consideraciones genéticas, 1876
diabetes mellitus, 2427
embarazo, 49
estudio del paciente, 1878-1879, 1879c. *Véase también* *Gastrointestinal*, endoscopia
exposición a mostaza de azufre, 262e-4
exposición a un agente nervioso, 262e-5
infecciones en paciente con cáncer, 487-488
manifestaciones clínicas, 1876-1877, 1877c
ascitis, 286
dolor abdominal, 1877. *Véase también* *Dolor abdominal*
hábitos intestinales alterados, 1877. *Véanse también* *Estreñimiento*; *Diarrea*
ictericia, 1877. *Véase también* *Ictericia*
náusea y vómito, 258, 1876-1877. *Véase también* *Náusea y vómito*
pérdida de peso involuntaria, 275. *Véase también* *Pérdida de peso involuntaria*
pirosis, 1876
sangrado gastrointestinal, 1877. *Véase también* *Hemorragia gastrointestinal*
septicemia/choque séptico, 1755
SLE, 2129c, 2131
tratamiento, 98e-3, 1878-1879. *Véase también* *Endoscópico*, tratamiento
viajeros. *Véase* *Diarrea del viajero*

Gastrointestinal, pseudoobstrucción. *Véase* *pseudoobstrucción intestinal* (enfermedad de Ogilvie)

Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
consideraciones genéticas, 102e-3, 119e-1
metastático, 119e-2
patología, 119e-1

tratamiento
imatinib, 102e-3, 536
inhibidores angiogénicos, 102e-17
quimioterapia dirigida, 102e-5c, 103e-19
resección endoscópica, 346e-1v, 1886f

Gastroparesia
diabetes mellitus, 2427
diagnóstico, 263
dolor abdominal, 262
esclerosis sistémica, 2161
etiología, 258
indigestión, 261, 262
náusea y vómito, 258
paciente con ventilación mecánica, 1743
pancreatitis crónica, 2101
tratamiento, 261, 1743

Gastropatía
prolapso, 277
por reflujo biliar, relacionada con cirugía, 1926-1927

Gastrostomía, sonda, alimentación, 98e-8c, 258

Gastroeyunostomía, 98e-8c

GATA1, gen, mutaciones, 135e-7, 729

GATA2, deficiencia, 420c, 2105-2106, 2105f

GATA3, gen, mutaciones, 670

GATA4, gen, mutaciones, 2354c

GATA6, gen, mutaciones, 2406

Gates Foundation, 8

Gatifloxacina, 1115

Gato(s)
ciclo vital de *T. gondii*, 1399, 1399f
enfermedad por rasguño de gato. *Véase* *Arañazo* de gato, enfermedad
mordeduras, **167e-1**
celulitis, 830
estudio del paciente, 167e-2
infecciones, 167e-1, 183e-3
microbiología, 167e-1
tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
profiláctico, 167e-3
pulgas, 1078, 2750
tenia, 1435

Gaucher
células, 432e-5
enfermedad, **432e-5**
consideraciones genéticas, 432e-5
deficiencia enzimática, 432e-3c
diagnóstico, 432e-5
esplenomegalia, 411
manifestaciones clínicas, 432e-3c, 432e-5
mielofibrosis, 672
miocardiopatía, 1565
tipo 2, 432e-5
tipo 3, 432e-5
tratamiento, 432e-5

GB, virus C (virus de hepatitis G), infección, 1258

GBA, gen, mutaciones, 2612

GBA1, gen, 432e-5

GBD 2010 (*Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010*), 9

GBS, infecciones. *Véase* *Streptococos del grupo B (GBS)*, infecciones

GBS. *Véase* *Guillain-Barré*, síndrome (GBS)

GC, régimen, para cáncer vesical, 577

G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), 372e-11c, 414f, 804
tratamiento. *Véase* *Granulocitos*, factor estimulante de colonias (G-CSF), tratamiento

GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía), 444e-7

Gefirina, 372e-25c

Gefitinib
acción y objetivo molecular, 103e-16, 103e-17c
cáncer
cabeza y cuello, 505
pulmonar, 102e-3, 102e-16, 520c, 521
efectos secundarios, 103e-16, 103e-17c, 380, 1797
interacciones farmacológicas, 1793
resistencia, 103e-23

Gegenhalten (paratonía), 154

- Gemcitabina
acción, 103e-14
cáncer
mamario, 531
ovárico, 594
pancreático, 555, 556c, 557, 557c
pulmonar, 519-520, 520c
vesical, 576, 577
- carcinoma
hepatocelular fibrolamelar, 552
primario de origen desconocido, 120e-4
colangiocarcinoma, 553
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 577, 621, 1796, 1797, 1864
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
- Gemella morbillorum*, 821, 822c, 971
- Gemfibrozilo
efectos secundarios, 2448c
hipertrigliceridemia, 2448c
interacciones farmacológicas, 42c, 2199, 2449
síndrome metabólico, 2453
- Gemifloxacina
acción, 931c, 932-933
indicaciones, 943
infecciones gonocócicas, 1008
neumonía adquirida en la comunidad, 767c, 808c
resistencia, 931c
- Gemigliptina, 2414c
- Gemtuzumab, 683, 1795, 1796, 1798
- Gen
ABL, mutaciones, 101e-3, 689
agr, 955
AIP, mutaciones, 2340
alsina, 2633, 2634c
APAF-1, 102e-10
Apo E, 2601
BCL1, mutaciones, 101e-3c
BCL2, mutaciones, 101e-3c
BCL6, mutaciones, 703
BIB1, 462e-14
calcitonina, péptido relacionado (CGRP), 444e-3, 2469
CBFA2, mutaciones, 431c
CBL, mutaciones, 135e-6
CBX2, mutaciones, 2354c
conversión, 434
cpe, 991
CPOX, 2523c
DAX1, mutaciones, 435, 2349, 2354c, 2364
DAZ, mutaciones, 437
DCC, 538
DDR2, mutaciones, 507c, 508
DEPDC5, mutaciones, 2545c
DHCR7, mutaciones, 2354c
DHH, mutaciones, 2354c
DICER, mutaciones, 594
DISC1, mutaciones. Véase DiGeorge
(velocardiofacial), síndrome
ELANE, 2104
Expresión *Omnibus*, 101e-7
EXT1/2, mutaciones, 101e-6c, 426e-7
globina β, mutaciones, 433f, 435
mielina, factor regulador (MRF), 444e-5
proteína C que se une a miosina, 437
vanA, 961
WASP, 2104, 2110
WIPI, mutaciones, 562
WNT1, mutaciones, 101e-2c
WNT4, mutaciones, 2354c, 2356c, 2357
WRN, 94e-4
Xist, 430
Yin Yang 1, 444e-5
ZNRD1, infección por VIH, 1240c
- Gen, expresión
alteraciones, 91e-2c, 94e-3, 102e-7-102e-8, 102e-8f
células cancerosas, 101e-7
regulación epigenética, 429-431, 431f
regulación por factores de transcripción, 428-429, 428f, 431c
- Gen 1, inducible por ácido retinoico, receptores similares a (RLR), 372e-2, 372e-4, 372e-4c
- Gen *BRAF*, mutaciones
asociado con tumores, 101e-2c
blanco del fármaco, 32, 101e-8, 102e-6, 103e-19
cáncer
colorrectal, 101e-1f
pulmonar, 507c, 509, 509f, 521
tiroideo, 2304, 2305c
leucemia de células pilosas, 135e-1, 706
melanoma, 496, 499
- Gen *BRCA*, mutaciones
asociado con cáncer, 101e-6c
cáncer
mama, 523-524
ovárico, 592
pancreático, 554
intervenciones tempranas en pacientes, 450c
letalidad sintética, 102e-7
prueba genética, 101e-6, 450c, 480, 523
silenciamiento epigenético, 102e-7
- Generalizadas, convulsiones. Véase Convulsiones, generalizadas
- Genes. Véanse también genes específicos
ALAS, 2523c, 2524, 2526
contiguos, síndrome, 432, 437
cuidadores, 101e-2, 101e-5
definición, 427
DQB, 373e-7-373e-8
DRB, 373e-2, 373e-7
estructura, 427
mutaciones. Véase Mutación(es)
red, 87e-3, 87e-6f, 87e-7f
regiones reguladoras, 427, 428f
selección y segregación durante la meiosis, 427-428, 430f
- Genes supresores de tumores, 387
cáncer
pulmonar, 508
tiroideo, 2304-2305, 2305c
definición, 101e-2, 101e-4
genes cuidadores, 101e-2, 101e-5
inactivación, 101e-2, 101e-4
silenciamiento/inactivación epigenético, en
cáncer, 102e-7-102e-8, 102e-8f
- Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA), 101e-6, 445, 449, 480e-6
- Genética, 425
aplicaciones en medicina clínica, 446
bases de datos/sitios web, 426c
educación, 449-450
efecto en la práctica médica, 425
población, 442
- Genéticas, pruebas
aspectos éticos, 445
consentimiento informado, 443, 449, 480e-5
generalidades, 448-449, 448f
limitaciones, 480e-5-480e-6
métodos, 444-445, 447-449
presintomáticas, 448
programas de detección, 443-444
prueba de predisposición, 448
relaciones familiares y, 448-449
seguimiento, 449
síndromes cancerosos familiares, 101e-6-101e-7, 101e-8f
- Genéticos, trastornos. Véanse también trastornos específicos
análisis mutacional, 444-445
antecedentes familiares, 442-443
bases de datos/sitios web, 426c
complejos, 440-441
diagnóstico, 425
prenatal, 444
estudio del paciente, 442, 444f
expresión variable, 446
identificación del gen causante de la enfermedad, 442c, 443
inicio en el adulto
antecedente familiar, 446-447, 447f
intervenciones terapéuticas, 450-451, 450c
patrones hereditarios, 446
prueba genética, 447-449, 448f. Véase también Genéticas, pruebas
- mendeliano. Véase Mendelianos, trastornos mitocondrial, DNA. Véase DNA mitocondrial y enfermedades de los animales, 431-432
multifactorial, 425, 440-441, 441c, 446
penetrancia, 446
poligénico, 426, 441c
transmisión. Véase Mutación(es)
trastornos cromosómicos. Véase Cromosomas, anomalías/trastornos
X ligado. Véase Cromosoma X, trastornos ligados
Y ligado, 439
- Génica, inactivación, 101e-4
- Génico, tratamiento, 91e-1
amaurosis congénita de Leber, 91e-3
antecedentes de sujetos incluidos en estudios, 91e-5, 91e-5c
cáncer, 91e-2f, 91e-3c, 91e-4
complicaciones, 91e-2, 91e-2c
deficiencia
adenosina desaminasa, 91e-2
LPL, 2440
degeneración macular, 91e-3
drepanocitosis, 635, 639
enfermedad
cardiovascular, 91e-2f, 91e-4
vascular, 91e-4
hemofilia, 91e-3
insuficiencia cardiaca, 1515
leucemia, 91e-4
PD, 2617
suprarrenoleucodistrofia, 91e-2-91e-3
talasemia, 639
trastornos
genéticos, 91e-1-91e-3
por inmunodeficiencia, 91e-1-91e-2, 423, 2108
tratamiento angiogénico, 91e-4
vectores virales, 91e-1c, 214e-9, 225e-2
vehículos para inserción, 91e-1c
- Genisteína, 580
- Genital, aparato
flora anaerobia, 1094, 1095c
infecciones
abscesos, 849
bacterianas anaerobias, 1099
HSV. Véase Herpes simple, virus (HSV), infecciones, genitales
tuberculosis, 1110
verrugas, 351, 829, 1198, 1199f, 1200-1201. Véase también Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
- Genoma, 425, 769c. Véase también Genoma humano
accesorio, 972
cáncer, atlas, 101e-8
completo, secuenciación, 449, 769c
- Genoma completo, estudios de relación (GWAS)
enfermedades neurológicas, 444e-1
farmacogenómica, 38-39
rasgos complejos, 425, 442, 442f
ventajas y limitaciones, 442c
- Genoma humano, 425. Véase también Cromosoma(s); Genes
bases de datos/sitios web, 426c
estructura, 425-427, 427f
replicación, 427, 428f
- Genoma Humano, Proyecto, 425-426, 445
- Genomas de cadena
negativa, 214e-1
positiva, 214e-1
- Genómica, 5-6, 425. Véase también Farmacogenómica
bases de datos/sitios web, 426c
células madre, 455
comparativa, 2, 426
efecto en la práctica médica, 425
enfermedad infecciosa. Véase Infecciosas, enfermedades, genómica
funcional, 426, 428
medicina, 443
salud global y, 445
terminología, 769c

- Genotipificación, 40, 41
 Genotipo, 435
 Genotipo-fenotipo, correlación
 definición, 435
 drepanocitosis, 87e-3, 87e-5f
 enfermedad de Von Hippel-Lindau, 435
 tipos patológicos comunes, 87e-4f
 Genotoxicidad, 91e-2c
 Gentamicina
 acción, 930, 931c
 choque séptico, 780c
 donovanosis, 198e-2
 efectos secundarios, 821, 942
 embarazo y lactancia, 937c
 endocarditis
 infecciosa, 821, 822c, 823, 823c, 824, 963
 por *Bartonella*, 1081c
 enfermedad inflamatoria pélvica, 878c, 879
 fascitis necrosante, 780c
 fiebre de las trincheras, 1081c
 indicaciones, 940c
 infección de heridas, 166e-3
 infecciones cutáneas y de tejidos blandos, 832
 infecciones por
Brucella, 194e-4
Campylobacter, 1061
L. monocytogenes, 983
 intratimpánica, para enfermedad de Ménière, 219
 meningitis, 887c, 889, 889c
 neumonía relacionada con cuidados de salud, 767c, 812c
 peste, 261e-5, 261e-5c, 1074-1075, 1074c
 profiláctica, 945c
 resistencia, 821, 931c, 934, 940c, 976
 tularemia, 261e-5c, 261e-7, 1069-1070
 vigilancia terapéutica, 2765c
Genu valgum, 2221, 2228, 2228f
Genu varum, 2221, 2228, 2228f
 GERD. Véase Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
 Geriátricos, síndromes, 73f, 76, 79. Véanse también Envejecimiento; Ancianos
 Germinal, teoría de enfermedad, 761
 Germinales, células
 ováricas, 2349, 2375-2376, 2376f
 primordiales, 2349, 2375, 2375f
 tumor
 carcinoma primario de origen desconocido y, 120e-2c, 120e-4
 extragonadal, 120e-4, 591
 marcadores tumorales, 473c
 ovárico, 594-595
 testicular. Véase Testicular, cáncer
 Germinoma, 609c, 2264-2265
 Germiston, virus, 1308c
 Gerstmann, síndrome, 179, 2573f
 Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), enfermedad, 444e-10, 453e-1c, 453e-4
 Gestacional trofoblástica, enfermedad, 597
 consideraciones globales, 597
 diagnóstico, 124e-5
 factores de riesgo, 597
 incidencia, 124e-5
 inflamasoma, actividad, 372e-8c
 manifestaciones clínicas, 124e-5, 597
 marcadores tumorales, 473c
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 tratamiento, 124e-5, 597
 Gfi-1, 89e-4
 GFR. Véase Filtración, glomerular, tasa (GFR)
 GGTP (γ -glutamiltanspeptidasa), 1997, 2053, 2053c
 GH. Véase Crecimiento, hormona (GH)
 GH, gen, mutaciones, 434
 GHB. Véase γ -hidroxibutírico, ácido (GHB)
 GH-N, gen, 2258
 Ghrelina, 415e-2
 funciones, 1912-1913, 2357-2358
 liberación de GH y, 401e-3
 pNET secretor, 559c
 GHRH (hormona liberadora de hormona del crecimiento), 401e-3, 609c, 2258, 2265
Giardia, 245e-4c, 1405-1406, 1405f
 infecciones, 1405
 diagnóstico, 152e-4c
 análisis de contenido duodenal, 245e-1
 análisis de heces, 1406, 1406c
 biopsias de mucosa de intestino delgado, 1939, 1941f
 procedimientos alternativos, 245e-5c
 pruebas de laboratorio, 245e-4c
 pruebas serológicas y moleculares, 245e-6c, 267
 sangre y tejidos, 245e-4c
 diagnóstico diferencial, 266c
 epidemiología, 266, 855, 1405-1406
 manifestaciones clínicas, 152e-4c, 266c, 1406
 enfermedad aguda, 266
 enfermedad crónica, 269, 797
 patogenia, 1406
 periodo de incubación, 152e-4c
 prevención, 1407
 tratamiento, 152e-4c, 1406
 albendazol, 1406
 furazolidona, 246e-9
 metronidazol, 268, 1406
 nitazoxanida, 246e-11, 1406
 quinacrina, 246e-12
 tinidazol, 246e-13
 veteranos que regresan de la guerra, 152e-8
 viajeros, 855c
 Giba, 1110
 Giemsa, tinción, 83e-1, 245e-2, 342
 Gigantismo. Véase Acromegalia
 Gilbert, síndrome, 2002
 bilirrubina no conjugada, 280
 consideraciones genéticas, 40, 282, 2002-2003
 diagnóstico, 1995, 1996f, 1998c, 2003c
 manifestaciones clínicas, 282, 2002-2003, 2003c
 sensibilidad farmacológica, 103e-13
 GINA (*Genetic Information Nondiscrimination Act*), 101e-6, 445, 449, 480e-6
 Ginecomastia, 2366
 cáncer testicular, 588
 consumo de cocaína, 469e-1
 definición, 2366
 diagnóstico, 2254c, 2366, 2367f
 enfermedad hepática, 286
 etiología, 2366
 obesidad, 415e-6
 prevalencia, 2254c, 2366
 prevención, en privación de andrógenos, tratamiento, 7e-6
 riesgo de cáncer mamario, 532
 síndrome de Klinefelter, 2350
 tratamiento, 2366-2367
 GI-NET. Véase Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 Gingivitis
 etiología, 1097
 factor de riesgo de neumonía, 805
 manifestaciones clínicas, 46e-3f, 46e-4f, 236
 prevención, 423
 ulcerativa necrosante aguda (angina de Vincent), 231, 233, 236, 238c, 1097
 Gingivostomatitis herpética. Véase Herpes simple, virus (HSV), infecciones, bucal-facial
Ginkgo biloba, 404c, 2547c, 2602
 Ginseng, 63, 404c
 GIRK4, conductos, 306
 Giro arterial etiquetado, MRI, 440e-8
 GIST. Véase Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
 Gitelman, síndrome
 consideraciones genéticas, 306, 332e-7c, 332e-8, 2461
 diagnóstico, 306, 307
 diferencial, 321
 manifestaciones clínicas, 306, 332e-8
 GJB2, gen, mutaciones, 220
 "Glándula maestra". Véase Hipófisis, glándula
 Glándula oxítica, 1911, 1911f
 Glándula suprarrenal
 anatomía y desarrollo, 2309-2310
 esteroidogénesis, 2309, 2309f
 activación/inactivación, 2311-2313, 2312f, 2313f
 regulación, 2310-2311, 2310f, 2311f, 2314f
 trastornos
 exceso de mineralocorticoides. Véase Mineralocorticoides, exceso
 hiperplasia suprarrenal congénita. Véase Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
 insuficiencia suprarrenal. Véase Insuficiencia suprarrenal
 síndrome de Cushing. Véase Cushing, síndrome
 tumores
 carcinoma suprarrenal. Véase Carcinoma corticosuprarrenal
 clasificación, 2321c
 feocromocitoma. Véase Feocromocitoma identificada en forma incidental, 2321, 2321c, 2322f
 MEN 1, 2339
 Glándulas
 endocrinas, 2251. Véanse también glándulas específicas
 gástricas, 1911, 1911f
 lagrimales, 199, 391e-2, 391e-2f
 Glándulas salivales
 crecimiento, 2167, 2167c
 enfermedades, 239, 241
 lesiones relacionadas con IgG-4, 391e-1c, 391e-2, 391e-2f
 tumores
 benignos, 503, 506
 malignos, 241, 503, 506
 Glanzmann, trombostenia, 730
 Glasgow, Escala del Coma, 457e-5, 457e-5c, 1730c, 1777
 Glatiramer, acetato, 2668-2669, 2669c
 Glaucoma
 ángulo cerrado agudo, 200, 205
 cefalea, 108
 fisiopatología, 204-205, 205f
 manifestaciones clínicas, 205
 pérdida visual, 204-205
 presión baja, 205
 tratamiento, 205
 valoración de campo visual, 197-199
 Gleason, sistema de gradación, para cáncer prostático, 582
 Gliadina, 373e-7
 Glibornurida, 2414c
 Gliburida, 48, 727c, 2414c
 Glicerilaldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD), deficiencia, 654c
 Glicina, 444e-3c
 anticuerpos receptores, 614c, 617
 encefalopatía, 434e-2c
 N-metiltransferasa, deficiencia, 434e-2c
 trastornos del metabolismo, 434e-2c
 Glicinuria de 3-metilcrotonilo, 434e-3c
 Glicirrizínico, ácido, 64e-8, 306, 307
 Gliclazida, 2414c
 Glimepirida, 2413, 2414c
 Glioblastoma(s), 440e-9f, 599, 600, 600f, 601f
 multiforme, 91e-4
 Gliomas
 cerebral, 440e-9f
 consideraciones genéticas, 101e-2c
 EEG, 442e-1f
 hipotalámicos, 2264
 imágenes, 2262
 ópticos, 2264
 signos oculares, 198
 tronco encefálico, 441e-39f, 601
 Gliomatosis cerebral, 600
 Gliosarcomas, 601
 Glipizida, 34c, 40, 2413, 2414c
 Gliquidona, 2414c
 Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), 9, 761

- Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria*, 8
- Global Health Initiative*, 13e-8
- Global Paludism Action Plan* (GMAP), 14
- Globina, genes, 631, 631f, 632-633
- Globo
- faríngeo, 254
 - sensación, 1901
- Globos, 1124
- Globulina
- antilinfocítica (ALG), 1828
 - antitimocítica (ATG)
 - anemia aplásica, 666-667
 - efectos secundarios, 2071
 - hemoglobinuria paroxística nocturna, 662
 - inmunodepresión después de trasplante hepático, 2071
 - mielodisplasia, 671
 - preparación para el HSCT, 139e-2
 - transportadora
 - de corticosteroides (CBG), 2378
 - de cortisol (CBG), 2312
 - hormona sexual, 332, 2378, 2763c
- Glomerulares, enfermedades, **1831**. *Véanse también enfermedades específicas*
- biopsia renal, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
 - consideraciones genéticas, 1832
 - estudio del paciente, 1834-1836, 1834c
 - glomerulonefritis. *Véase* Glomerulonefritis
 - hematuria, 294, 1834, 1835c
 - membrana basal, síndromes. *Véase* Membrana basal, síndromes
 - microalbuminuria, 1834c
 - nefróticos, síndromes agudos. *Véase* Nefróticos, síndromes
 - patogenia, 1832-1834, 1833f
 - progresión, 1834
 - proteinuria, 1834, 1834c, 1835c
 - síndromes
 - clínicos, 1835-1836, 1835-1836c
 - glomerulares-vasculares, 1835c, 1836, 1847-1848
 - nefróticos. *Véase* Nefróticos, síndromes
 - pulmonares-renales, 1835c, 1836, 1846
 - relacionados con enfermedad infecciosa, 1836, 1836c, 1848-1850
- Glomerulosclerosis
- relacionada con la edad, 1837
 - segmentaria focal
 - biopsia renal, 62e-1f, 62e-2f, 1842
 - consideraciones genéticas, 1832
 - manifestaciones clínicas, 1835c, 1842
 - patogenia, 1842, 1842c, 1842f
 - relacionada con VIH, 1849
 - tratamiento, 1842-1843
- Glomerulonefritis
- aguda, 1806c, 1836
 - alteraciones tubulointersticiales con, 1860-1861
 - biopsia renal, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
 - C3, 62e-4f
 - clasificación, 1836-1837
 - crónica, 1836
 - hematuria, 294, 1834
 - membranoproliferativa
 - autoanticuerpos, 372e-25c
 - biopsia renal, 62e-3f, 62e-4f, 1841
 - clasificación, 1841c
 - manifestaciones clínicas, 1835c, 1841
 - patogenia, 1832, 1840-1841, 1841f
 - tratamiento, 1841
 - membranosa
 - biopsia renal, 62e-3f, 1843
 - etiología, 1843, 1843c
 - manifestaciones clínicas, 1835c, 1844
 - patogenia, 1843-1844, 1844f
 - tratamiento, 1844
 - mesangioproliferativa, 1835c, 1841
 - patogenia, 1832-1833
 - paucimunitaria, 1840
 - policondritis recurrente, 2204
 - posestreptocócica
 - biopsia renal, 62e-2f, 1837
 - epidemiología, 1837
 - etiología, 1837
 - fiopatología, 1837, 1837f
 - manifestaciones clínicas, 233, 1835c, 1836c, 1837
 - tratamiento, 1837
 - progresión, 62e-9f-62e-10f, 1834
 - progresiva rápida (creciente), 1836, 1846f
 - relacionada con endocarditis, 1835c, 1837-1838
 - síndrome de Sjögren, 2167
 - SLE. *Véase* Nefritis, lúpica
- Glomerulopatía
- C3, 62e-4f
 - inmunotactoide-fibrilar, 1835c, 1845
 - por lipoproteínas, 1847
- Glomérulos
- anatomía, 1812f, 1831-1832, 1832f
 - desarrollo embriológico, 332e-1
 - filtración por, 333e-1
 - histología, 1813f
- Glositis, 241c, 463c, 1946c
- Glosodinia (síndrome de boca ardiente; glosalgia), 215, 239
- Glosofaríngeo, nervio, 213, 213f, 2538
- GLP-1. *Véase* Péptido(s), similar a glucagon 1 (GLP-1)
- Glucagon
- bradicardia por intoxicación/sobredosis, 473e-9c
 - choque, 1745
 - desalojo de alimentos impactados, 1911
 - hipoglucemia, 2431c
- Glucagonoma, **569**
- diagnóstico, 570
 - incidencia, 561
 - manifestaciones
 - clínicas, 559c, 569, 2338
 - cutáneas, 356c
 - MEN 1, 2338
 - tratamiento, 570, 2338
- Glucano, escudo, 1244
- Glucano β , prueba, 1330
- Glucémico, control
- diabetes mellitus, 2409-2410
 - embarazo, 48
 - nefropatía diabética, 2425-2426
 - paciente críticamente enfermo, 1734
 - perioperatorio, 55
 - retinopatía diabética y, 2423f
 - septicemia/choque séptico, 1758
 - síndrome metabólico, 291e-7, 2454
 - valoración de largo plazo, 2410
- Glucilicinas. *Véase* Tigeciclina
- Glucocorticoides
- abstinencia, 103e-15, 378
 - acciones, 1829c
 - anafílaxia, 2117
 - anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
 - angioedema, 2119-2120
 - arteritis
 - de células gigantes, 2189
 - de Takayasu, 2190
 - artritis reumatoide, 2145
 - bronquiectasia, 1696
 - CAH, 2328-2329
 - cáncer, 103e-15
 - conjuntivitis alérgica, 199
 - deficiencia, 2324c
 - de ACTH, 2260
 - degeneración cerebelosa, 618
 - dermatitis de contacto, 354c
 - diabetes mellitus y, 2421-2422
 - disnea, 62
 - dolor, 61
 - de cuello, 123
 - efectos secundarios, 598, 1677, 1831, 2130c, 2667
 - carcinogenicidad, 477c
 - cataratas, 204
 - cutáneos, 352, 356, 379, 381, 732
 - depresión, 63
 - edema, 253c
 - embarazo, 373
 - eosinopenia, 423
 - hipertriosis, 380
 - infarto miocárdico, 1604
 - miopatía, 462e-19-462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
 - osteoporosis, 2492, 2503-2504
 - principales, 2182c
 - protección, 622, 2667
 - psicosis, 2129
 - tardíos, 620c
- eosinofilia, 613
- epidural, para dolor lumbar, 120
- epiescleritis y escleritis, 200
- equipotentes, 2326
- esclerosis sistémica, 2164-2165
- fatiga, 63
- fiebre, 126
 - de origen desconocido, 141
 - reumática, 2153
- genómica de la respuesta a, 775
- gota, 2234
- granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, 1685, 1686, 2187
- hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052
- hepatopatía alcohólica, 2053, 2054f, 2059
- hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
- IBD, 1960
- infección por virus de parainfluenza, 1208
- inhalados
 - acciones, 1677, 1678f
 - asma, 1677, 1678f
 - efectos secundarios, 1677, 1705
 - EPOC, 1705
 - tos, 245
- inmunodepresión, 1828, 1829c
- insuficiencia suprarrenal, 2325-2326
- interacciones farmacológicas, 2130c
- intraarticulares, para osteoartritis, 2232, 2232c
- intralesional
 - alopecia areata, 355c
 - pénfigo foliáceo, 372
 - penfigoide de membrana mucosa, 374
- intranasales
 - efectos secundarios, 2122
 - rinitis alérgica, 2122, 2123f
 - sinusitis, 216, 227, 228
- meningitis tuberculosa, 775
- miopatías inflamatorias, 2200-2201
- náusea y vómito, 62, 260c
- neuritis óptica, 202
- neuropatía, 2699
 - óptica isquémica anterior, 202
- oftalmopatía de Graves, 2297
- otitis externa, 228
- pancreatitis autoinmunitaria, 2099
- prevención de cefalea en racimos, 2595, 2595c
- pseudotumor orbital, 207
- púrpura trombocitopénica
 - inmunitaria, 728
 - trombótica, 730
- receptores, gen, mutaciones, 2356c
- resistencia, 1680, 2318c
- semivida, 400e-2
- síndrome
 - ACTH ectópica, 611
 - de Behçet, 2194
 - de Sweet, 487
- síndromes hipereosinofílicos, 423, 1686
- síntesis, 2309, 2309f, 2355f
- sistémicos
 - asma, 1677-1678
 - dermatitis atópica, 345
 - distrofia muscular de Duchenne, 462e-8
 - edema cerebral, 598
 - efectos secundarios, 1677-1678, 1706, 2130c, 2132, 2182c
 - enfermedad
 - de cambios mínimos, 1842
 - de Ménière, 219
 - del suero, 2737
 - relacionada con IgG4, 391e-3
 - enfermedades pulmonares intersticiales, 1711
 - epidermolísis ampollosa adquirida, 374
 - eritema nudoso leproso, 1128
 - esclerosis múltiple, 2667
 - exacerbación de EPOC, 1707

- Glucocorticoides (*Cont.*)
 fototoxicidad, 390
 hipercalcemia, 314
 inducido por fármacos, 382
 interacciones farmacológicas, 2130c
 líquen simple crónico, 345
 lupus eritematoso cutáneo subagudo, 375
 mastocitosis sistémica, 2121
 miastenia grave, 2705
 nefritis lúpica, 1838
 neuromielitis óptica, 2673
 pénfigo
 foliáceo, 372
 vulgar, 371
 penfigoide
 ampolloso, 372
 gestacional, 373
 sarcoidosis, 2210-2211, 2212c
 síndrome de hipersensibilidad
 sinusitis, 214
 SJS o TEN, 383
 SLE, 2130c, 2132
 urticaria/angioedema inducidos por
 fármacos, 381
- tópicos
 candidosis, 351
 dermatitis, 354c
 atópica, 345
 de contacto, 345
 por estasis, 346
 seborreica, 347
 dermatomiositis, 375
 eccema de mano, 346
 efectos secundarios, 381, 2130c
 erupción morbiliforme farmacológica, 381
 exposición a mostaza de azufre, 262e-4
 fototoxicidad, 390
 líquen
 plano, 349
 simple crónico, 345
 pénfigo foliáceo, 372
 penfigoide
 ampolloso, 372
 gestacional, 373
 membrana mucosa, 374
 pitiriasis rosada, 349
 psoriasis, 348, 354c
 queratitis por herpes simple, 200
 SLE, 2130c
 uveítis, 200
 vitiligo, 358c
 urticaria, 2119-2120
 vasculitis, 2181-2182
 cutánea idiopática, 2192
 por IgA, 2190
- Glucosfingolipidosis neutral, 432e-3c
 Glucogénesis Ib, enfermedad, 375e-1
 Glucógeno, 433e-1
 enfermedades por almacenamiento (GSD),
 433e-1
 alteración de la energía muscular
 β-enolasa, deficiencia, 432e-2c, 462e-14
 lactato deshidrogenasa, deficiencia, 432e-
 2c, 462e-14
 piruvato cinasa, deficiencia, 281, 433e-2c,
 650f, 653-654, 654c
 tipo V (enfermedad de McCordle), 433e-
 2c, 433e-4, 462e-14
 tipo VII (enfermedad de Tarui), 433e-2c,
 462e-14, 654c
 tipo X, 433e-2c, 462e-14
 cirrosis hepática (tipo IV), 433e-2c, 462e-14
 consideraciones globales, 433e-5
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1949c
 hepatomegalia e hipoglucemia
 tipo 0, 433e-2c
 tipo Ia (enfermedad de Von Gierke),
 432e-2c, 433e-1, 433e-3, 436e-5f
 tipo Ib, 432e-2c, 433e-3
 tipo III, 432e-2c, 433e-3, 436e-6f, 462e-14,
 1565
 tipo VI (enfermedad de Hers), 433e-2c,
 433e-4
 tipo IX, 332e-7c, 432e-2c, 433e-4, 462e-14
- tipo X, 462e-14
 tipo XI (síndrome de Fanconi-Bickel),
 332e-7c, 433e-2c, 433e-4, 462e-14
 hiperuricemia, 431e-2
 inicio tardío, 432e-4c
 manifestaciones clínicas, 433e-2c-433e-3c,
 2198, 2434-2435
 miopatía esquelética progresiva o
 miocardiopatía
 enfermedad de Danon, 432e-2c, 432e-4c,
 433e-5, 1566
 PRKAG2, deficiencia, 433e-2c, 433e-5
 tipo II. Véase Pompe, enfermedad
 (deficiencia de ácido α-1,4
 glucosidasa)
 patogenia, 433e-1, 433e-1f
 Glucogenólisis miocárdica, 265e-10
 Glucolípido fenólico (PGL-1), 1122, 1126
 Glucolípidos, anticuerpos contra, 2695, 2696f
 Glucólisis
 aerobia, 102e-12, 102e-13f
 alteraciones, 462e-14, 650f, 653-654
 bacterias anaerobias, 461
 miocardio, 265e-10
 Gluconato
 de calcio, 312, 315, 2739
 de cinc, trocisco, 96e-9
 Gluconeogénesis, 95e-1, 461, 2430
 Glucopéptidos, 930, 931c, 942
 Glucopirrolato, 2643
 Glucoproteína
 Ib/IX, 372e-25c
 Ib-IX-V, complejo, 275-276, 741-742
 IIb/IIIg, 372e-25c
 β₂, 372e-24c. Véase también Antiglucoproteína
 β₂, anticuerpos
 gp120, 214e-3
 hormonas, 400e-1
 mielina de oligodendrocitos (MOG), 372e-24c,
 444e-4f
 relacionada con la mielina (MAG), 372e-24c,
 444e-8, 718
 Glucoproteína IIb/IIIa, 401, 745, 746f, 748
 antagonistas. Véanse también fármacos
 específicos
 dosis, 749
 efectos secundarios, 749
 farmacología, 749c
 indicaciones, 749
 infarto miocárdico, 1596, 1606
 interrupción antes de punción lumbar, 443e-1
 PCI, 296e-1
 receptores, 276, 725, 742
 Glucoproteinosis, 432e-3c
 Glucosa
 concentraciones plasmáticas, 2401, 2401c,
 2401f, 2760c
 defecto de transporte, 435e-1c
 equilibrio y contrarregulación, 2430, 2431f
 fórmulas nutricionales de apoyo especiales,
 98e-4-98e-5, 98e-7
 hiperpotasemia, 312
 líquido ascítico, 287-288
 malabsorción, 269
 metabolismo en células cancerosas, 102e-12
 regulación, 2399f, 2401, 2402-2403, 2402f
 sangre, vigilancia, 2409-2410. Véase también
 Glucémico, control
 tolerancia, 2401, 2401c, 2451, 2454
 transportadores 1 (GLUT-1), 225e-3, 247
 transportadores 2 (GLUT-2), 247
 deficiencia (síndrome de Fanconi-Bickel;
 GSDI tipo X), 332e-7c, 433e-2c,
 435e-1c, 2434-2435
 transportadores 9 (GLUT-9), 431e-1, 431e-2f,
 431e-3
 transporte renal, 332e-3f, 332e-8
 Glucosa-6-fosfatasa, deficiencia (tipo Ia GSD;
 enfermedad de Von Gierke), 375e-1,
 433e-1, 433e-2c, 433e-3
 Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),
 deficiencia, 654
 alteraciones enzimáticas eritrocíticas, 654c
 consideraciones genéticas, 654c, 655
- consideraciones globales, 655, 655f
 contraindicaciones farmacológicas, 656,
 656c
 dapsona, 1126, 1262
 furazolidona, 246e-9
 primaquina, 246e-12, 1378c, 1380c, 1381,
 1384
 rasburicasa, 1795
 diagnóstico, 656, 656f, 2755c
 epidemiología, 393, 655, 655f
 fiebre manchada de las Montañas Rocosas,
 1156
 fisiopatología, 650f, 654-655, 654f
 ictericia, 281
 intervenciones tempranas, 450c
 manifestaciones clínicas, 393, 655-656
 prueba genética, 450c
 reacciones farmacológicas, 39c, 40
 resistencia a paludismo y, 656, 1371
 tratamiento, 656-657
 Glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI), 372e-24c
 deficiencia, 650f, 654c
 Glucosa-galactosa, malabsorción, 435e-1c
 Glucosamina, 2232
 α-Glucosidasa, inhibidores, 2414c, 2415, 2416
 Glucósidos cardíacos, 473e-9c
 Glucosilación avanzada, productos finales, 2424
 Glucosuria, 299, 332e-7c
 GLUR (receptor de glutamato), 372e-24c
 GLUT-9 (glucosa, transportadores 9), 431e-1,
 431e-2f, 431e-3
 Glutamato, 88, 444e-3c
 descarboxilasa (GAD65), 372e-24c
 monosódico, 216
 receptor (GLUR), 372e-24c
 Glutamina
 metabolismo, trastornos, 434e-3c
 sintasa, deficiencia, 434e-3c
 Glutación
 peroxidasa, deficiencia, 657
 sintasa, deficiencia, 654c
 Glutación-S-transferasa, proteínas, 280
 Gluten
 dieta sin
 dermatitis herpetiforme, 373
 enfermedad celiaca, 1942
 trastornos atácticos, 2630
 intolerancia, no celiaca, 269
 Glutetimida, 41, 42c, 473e-11c
 GM, gangliósidos, 372e-24c
 GMAP (*Global Paludism Action Plan*), 14
 GM-CSF (factor estimulante de colonias de
 granulocitos-macrófagos), 372e-11c,
 414f, 416-417
 tratamiento. Véase Granulocitos-macrófagos,
 factor estimulante de colonias (GM-
 CSF), tratamiento
 GMP cíclico, función sexual masculina, 324, 325f
 GNA11, gen, mutaciones, 2475
 GNAS, gen, mutaciones, 2315, 2486
 GNAS1, gen, mutaciones, 426e-6, 430, 437, 2344
Gnathostoma spinigerum
 diagnóstico, 245e-6c, 765c, 1413
 epidemiología, 765c, 1412
 manifestaciones clínicas, 908c, 1412-1413
 tratamiento, 1411c, 1413
 Gnotobióticos, 86e-1c, 86e-7
 GnRH. Véase Gonadotropina, hormona liberadora
 (GnRH)
 GnRH1, gen, mutaciones, 2363
 GnRHR, gen, mutaciones, 2363, 2364c
 GOBI, 8
 GOBI-FFE, 8
 Golgina, 372e-24c
 Golimumab
 artritis reumatoide, 2145, 2146c
 efectos secundarios, 348c, 2146c, 2173
 enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias,
 372e-30
 espondilitis anquilosante, 2172-2173
 IBD, 1961
 psoriasis/artritis psoriásica, 348c, 2177
 Golpe de calor, 124, 479e-2-479e-3, 479e-3c
 por esfuerzo, 479e-3

- Golpeteo, prueba, 2748
 Gomas, 1134, 1136
 Gompertz, curva de crecimiento/cinética, 102e-2, 103e-3f
 Gonadal, desarrollo, 2349f, 2351f
 Gonadectomía, 336
 Gonadotropina, hormona liberadora (GnRH)
 acción, 401e-2f, 401e-4
 análogos, 2362
 deficiencia. *Véase* Hipogonadismo
 hipogonadotrópico
 desarrollo puberal masculino, 2357
 frecuencia del pulso, 400e-6, 401e-4
 hipogonadismo hipogonadotrópico, 337
 hipotalámico, 401e-1, 401e-2f
 prueba de estimulación, 2360
 regulación de función ovárica, 2376-2377, 2377f
 regulación del ciclo menstrual, 2378
 Gonadotropina coriónica humana (hCG)
 cáncer testicular, 588
 carcinoma de primario desconocido, 120e-1, 120e-2c
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
 marcador tumoral, 473c
 pNET no funcional, 571
 producción ectópica, 608, 609c, 612
 prueba de estimulación, 2361
 tratamiento, 7e-4, 2369
 tumores de células germinales, 594
 valores de referencia, 2760c
 Gonadotropina menopáusica humana (hMG), 337
 Gonadotropinas, **401e-4**. *Véanse también*
 Foliculoestimulante, hormona (FSH); Luteinizante, hormona (LH)
 acción, 401e-4
 deficiencia. *Véase* Hipogonadismo
 función reproductiva masculina, 2360
 inducción ovulatoria, 2389
 producción hipofisaria tumoral, 2273-2274
 secreción, 401e-4
 síntesis, 401e-4
 Gonioscopia, 200
 Gonocócicas, infecciones, **1003**
 anorrectales, 1005-1006
 consideraciones globales, 1003, 1004
 detección, 29c, 882
 diagnóstico, 150e-6, 150e-8, 1007-1008
 diseminadas
 complicaciones, 1006
 compromiso articular, 1006, 1007c
 epidemiología, 133c, 1006
 factores de riesgo, 1006
 manifestaciones bucales, 238c
 manifestaciones clínicas, 133c, 835, 1006, 1007f
 manifestaciones cutáneas, 25e-11f, 76e-13f, 133c, 135, 369, 1007f
 tratamiento, 1008, 1009c
 embarazo, 50, 1006, 1008
 enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase*
 Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
 epidemiología, 869, 1003
 epididimitis, 872
 faríngea, 231, 1006, 1008, 1009c
 infección por VIH, 1006-1007
 manifestaciones bucales, 238c
 mujeres, 872, 1005
 niños, 1006, 1008
 oculares, 1006, 1009c
 patogenia, 1003-1004. *Véase también*
Neisseria gonorrhoeae
 prevención y control, 1009
 recién nacidos, 1006, 1009c
 resistente a quinolonas, 1004
 resistentes a cefalosporina, 1005
 resistentes a espectinomicina, 1004-1005
 tratamiento, 871, 872c, 1008, 1009c
 varones, 870-871, 881, 1005, 1005f
 Gonorrea. *Véase* Gonocócicas, infecciones
 Good, síndrome, 123e-1
 Goodpasture, síndrome
 diagnóstico, 1839
 fisiopatología, 372e-24c, 377e-4, 1715, 1833
 gen relacionado con HLA, 373e-8c
 hemoptisis, 245
 manifestaciones clínicas, 377e-4, 1715, 1835c, 1836, 1839
 pronóstico, 1839
 tratamiento, 1715, 1839
 Gordon, síndrome. *Véase*
 Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)
 Gorlin
 fórmula, medición de área valvular, 1463
 síndrome (síndrome de carcinoma basocelular nevoide)
 cáncer cutáneo distinto al melanoma, 500
 consideraciones genéticas, 101e-6c, 599c, 602
 fibroma ovárico, 594
 manifestaciones clínicas, 364c, 365, 599c
 Gorro frigio, 2076
 Goserelina, 103e-15, 585
 Gota, **2233**
 actividad de inflamasa, 372e-8c
 consideraciones genéticas, 431e-3, 431e-3c
 diagnóstico, 2233-2234, 2234f
 hiperuricemia, 431e-4
 inducida por fármacos, 2218c
 manifestaciones clínicas, 2233
 nefropatía, 431e-4, 1862
 obesidad y, 415e-6
 prevalencia, 431e-1, 431e-4
 tofácea, 365, 436e-2f
 tratamiento, 2234-2235
 Goteo posnasal, 244
 Gottron, signo, 374, 374f, 2195
 Gou, virus, 1307c
 Gowers, signo, 462e-1, 462e-3f
 gp41, 1230, 1244
 gp120, 1216, 1230, 1237
 gp160, 1237
 GPC, régimen, para cáncer vesical, 577
 GPCR (receptores acoplados a la proteína G), 212, 400e-1, 400e-1c, 2252
 GPCR, familia, con siete receptores transmembrana, 372e-16, 400e-3, 400e-3f
 GPI (glucosa-6-fosfato isomerasa), deficiencia, 650f, 654c
 GPIHPI, deficiencia, 2440, 2440c
 GRA. *Véase* Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
 Graaf, folículo, 2376f
 Gradenigo, síndrome, 209, 906
 Gradientes de concentración, 332e-6
 Grafestesia, 160, 2539
 Graham Steell, soplo, 51e-6, 1540, 1550
 Gram, tinción, **150e-1**, 150e-2c, 806, 1085f
 Gramicidina, 945c
 Gramnegativas, bacterias. *Véase también bacteria específica*
 causadas por infecciones, 1026, 1752c
 consideraciones globales, 1026-1027
 diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1026
 epidemiología, 1025
 estructura y función, 1025
 hospedador, interacciones, 1025, 1025c
 objetivos de antibióticos, 932f
 resistencia a antibióticos, 807, 933, 1026-1027
 septicemia/choque séptico, 1752c
 Grampositivas, bacterias. *Véase también bacteria específica*
 diagnóstico, 150e-1, 150e-2c
 objetivos de antibióticos, 932f
 resistencia a antibióticos, 933
 septicemia/choque séptico, 1752c
 Grandes altitudes, enfermedad, **476e-1**
 afecciones médicas preexistentes, 476e-5
 alteración del sueño, 476e-4
 consideraciones genéticas, 476e-1
 edema
 cerebral. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
 pulmonar. *Véase* Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
 enfermedad crónica de la montaña, 248, 476e-5
 epidemiología, 476e-1
 episodios neurológicos, 476e-4-476e-5
 fisiología, 476e-1
 gastrointestinal, 476e-4
 hipertensión pulmonar, 476e-6
 hipoxia, 248
 mal agudo de montaña. *Véase* Enfermedad de montaña aguda (AMS)
 policitemia, 399
 problemas psicológicos/psiquiátricos, 476e-5
 tos, 476e-4
 Granisetron, 62, 103e-25, 109, 260, 260c
 Granos, polvo, exposición, 1688c, 1691
 Granulaciones tóxicas, neutrófilos, 415
Granulicatella, 821, 971
 Granulocitopenia, paciente con cáncer, 486, 486c, 488
 Granulocitos, 81e-6f, 89e-3f, 419c. *Véanse también*
 Eosinófilo(s); Neutrófilo(s)
 Granulocitos, factor estimulante de colonias (G-CSF), 372e-11c, 414f, 804
 tratamiento
 AML, 686
 anemia aplásica, 667
 efectos secundarios, 366, 379
 exposición a mostaza de azufre, 262e-4
 HSCT, 89e-1, 139e-1-139e-2
 indicaciones, 103e-23-103e-24, 103e-24c
 mielodisplasia, 671
 neutropenia, 423
 Granulocitosis, 612, 612c, 634
 Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias (GM-CSF), 372e-11c, 414f, 416-417
 tratamiento
 AML, 686
 HSCT, 139e-1-139e-2
 indicaciones, 103e-23-103e-24, 103e-24c
 Granuloma(s)
 anular, 355, 356c, 2430
Candida, 1343
 diagnóstico, 342
 esquistosomiasis, 1426
 formación, 145e-10
 hepático, 367e-3, 2026c
 inguinal. *Véase* Donovanosis
 letal de la línea media. *Véase* Linfoma, extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
 palizada, 364
 periapical, 236
 picadura de garrapata, 2745
 piógeno, 237, 380, 380f
 sarcoidosis, 2205. *Véase también* Sarcoidosis vasculitis, 2180-2181
 Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
 características clínicas, 419c, 420, 2106
 complicaciones, 420
 defecto celular/molecular, 419, 419c, 420, 2106
 diagnósticos, 419c
 ligada a X, 375e-1, 2106
 tratamiento, 372e-30, 423, 2106
 Granulomatosis
 alérgica, 366
 angitis alérgica y. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)
 broncoentríca, 1716
 eosinófilo, con angitis alérgica. *Véase*
 Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)
 infantiséptica, 983
 linfomatoide, 135e-3, 1716, 2184

- Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener), **2182**
 definición, 2182
 diagnóstico, 2184
 ANCA, 2184
 biopsia pulmonar, 386e-1, 386e-5f
 biopsia renal, 62e-5f, 386e-1, 386e-6f, 1840
 CT, 386e-1f, 386e-2f, 386e-3f, 2183f
 histología pulmonar, 2182, 2183f
 imágenes torácicas, 386e-1, 386e-2f
 diagnóstico diferencial, 2184, 2204
 incidencia y prevalencia, 2182
 manifestaciones clínicas, 1840, 2183-2184, 2183c
 bucales, 237
 cutáneas, 366, 2184
 deformidad nasal en silla de montar, 1443, 2183
 hemoptisis, 245
 infartos intracraneales, 2568-2569
 infiltrados nodulares bilaterales, 386e-1f
 meningitis crónica, 909c
 neumonía bacteriana, 386e-2f
 oculares, 200, 386e-2f, 2184
 renales, 1835c, 1840, 2184
 sinusitis, 226, 386e-3f
 patogenia, 377e-4, 2180, 2182-2183
 patología, 2182-2183, 2183f
 tratamiento
 específico de órgano, 2185-2186
 inducción por
 ciclofosfamida, 2185
 metotrexato, 2185
 rituximab, 2185
 mantenimiento de remisión, 2185
 principios, 2181-2182, 2184-2185
 toxicidades, 2182c
 trimetoprim-sulfametoxazol, 2185
- Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss), **2186**
 ANCA, 1685, 2180
 derrame pericárdico, 386e-3f
 diagnóstico, 386e-1, 386e-3f, 1685, 1840, 2186-2187
 incidencia y prevalencia, 2186
 manifestaciones clínicas, 1685, 1840, 2186
 participación renal, 1840
 patología y patogenia, 2180, 2186
 pronóstico, 1686
 tratamiento, 1685-1686, 2187
- Gránulos
 alfa, 741
 azurófilos, 415
 densos, 741
 eosinófilos, 422
 específicos, deficiencia, 419, 419c
- Granulosas, células, 2375
 tumor, 594
- Grasa corporal, 6e-4, **462**. Véase también Obesidad
- Grasa(s)
 dietética, cáncer y, 476, 538, 580
 fórmulas nutricionales especializadas, 98e-4-98e-5
 malabsorción, 269. Véase también Esteatorrea
 metabolismo, en diabetes mellitus tipo 2, 2404-2405
 necesidades, 95e-1
- Gravedad de la enfermedad (SOI), sistemas de calificación, 1729, 1730c
- Graves, enfermedad, **2293**. Véase también Tirotoxicosis
 anti-*Yersinia*, anticuerpos, 1077
 APS-2 y, 2346, 2347c
 consideraciones genéticas, 2294
 curso clínico, 2296
 diagnóstico, 2254c, 2288, 2295, 2295f
 diferencial, 2295-2296
 edema, 253
 embarazo, 2297
 epidemiología, 2293
 manifestaciones clínicas, **2294**
 acropaquia tiroidea, 2245, 2295f
 bocio, 2301
 dermatopatía tiroidea, 2295f
 mixedema pretibial, 76e-16f
 oftalmopatía. Véase Graves, oftalmopatía
 signos y síntomas, 2294c
 niños, 2297
 patogenia, 372e-24c, 2251, 2294
 prevalencia, 2254c
 síndrome insulínico autoinmunitario, 2348
 tasas de remisión, 2296
 tratamiento, 2296-2297
 relacionado con radiación, 623
 tumores tímicos, 2348
- Graves, oftalmopatía
 curso clínico, 2296
 diagnóstico, 207
 tratamiento, 207, 2297
 manifestaciones clínicas, 41e-1v, 207, 2294-2295, 2295f
 patogenia, 462e-18, 2294
- Gray, hepatización, 804
- Gray (Gy), 103e-4, 263e-1
- GRFoma (factor tumoral liberador de hormona del crecimiento), 559c, 571
- Griffiths, punto, 1979, 1979f
- Gripe
 A, virus, 1209-1211, 1209f, 1209c
 aviar, virus A, 145e-3, 784, 917, 1209
 B, virus, 1209, 1211
 C, virus, 1209, 1211
 de verano, 1291
 porcina A, virus, 778, 784, 917. Véase también Gripe (influenza)
- Gripe (influenza), **1209**
 astenia posterior, 1212
 complicaciones, 1211, 1211c, 1212-1213
 extrapulmonares, 1212-1213
 control, 916-917
 definición, 1209
 diagnóstico, 775, 1213
 disfunción de monocito, 422
 embarazo, 50, 1212
 epidemiología, 778, 1209-1211
 evolución de patógeno, 778, 1209-1210, 1209c
 faringitis, 231
 infecciones respiratorias altas, 225
 laringitis, 234
 manifestaciones clínicas, 784, 1202c, 1211-1212
 miocarditis, 1560
 morbilidad y mortalidad causadas por, 1211
 muertes, 6e-1c, 56c
 neumonía, 1212
 otitis media, 229
 paciente con cáncer, 489
 patogenia, 1211
 patrones patológicos y características
 pandémicas e interpandémicas, 1209c, 1210
 prevención, 215e-2c, 215e-5, 1213c, 1214. Véase también Gripe, vacuna
 receptor de trasplante, 923
 síndrome Reye, 1212-1213
 sinusitis, 226
 tratamiento, 214e-5-214e-6, 215e-1, 215e-2c, 215e-5-6, 1213-1214, 1213c
- Gripe, vacuna
 administración recomendada
 adultos, 29c, 84, 787f, 788f, 809, 1214
 embarazo, 50
 enfermedad hepática, 1995
 infección por VIH, 798, 1252c
 pacientes con cáncer, 485c, 492
 receptor de trasplantes, 929c
 viajeros, 794
 atenuada viva, 789c, 1214
 cobertura en Estados Unidos, 792
 contraindicaciones, 789c, 1213
 inactivada, 789c, 1214
 precauciones, 789c
 síndrome de Guillain-Barré, 1214, 2695
- Gripe, virus
 adherencia, 145e-2c
 agente de bioterrorismo, 261e-9
- ensamble y liberación virales, 214e-5
 interacciones con membrana celular, 214e-3
 mutaciones, 214e-5
 subtipos, 1209c
 variedad de hospedadores, 214e-6
 virología, 1209
- Griscelli, síndrome, 375e-2
- Griseofulvina, 350, 350c, 355c, 1331
- GRN, gen, mutaciones, 172c, 2603
- GRO- α /MGSA, 372e-12c
- GRO- β /MIP-2 α , 372e-12c
- Grupo respiratorio dorsal, 1720
- Grupo sanguíneo, antígeno y anticuerpo, 138e-1, 138e-1c
- Grupos étnicos. Véase también Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas
 respuesta a fármacos, base genética, 40
 valores de circunferencia abdominal, 2394c
- Grupos sanguíneos ABO, sistema, 138e-1
- GSD. Véase Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (GSD)
- GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker), enfermedad, 453e-1c, 453e-4
- GSTP1, gen, promotor, 580
- GTP ciclohidrolasa I, deficiencia, 434e-2c
- Guama, virus, 1309c
- Guanabenz, 473e-9c
- Guanarito, virus, 1306c
- Guanetidina, 253c
- Guanfacina, 468e-3, 1624c, 2623
- Guanina, 426
- Guardabarreras, genes, 101e-5
- Guarderías, 266
- Guerra del Golfo, síndrome, 152e-8-152e-9
- Guías de práctica clínica, 3, 17e-3, 26
- Guillain-Barré, síndrome (GBS), **2694**
 contra botulismo, 989
 contra polineuropatía desmielinizante
 inflamatoria crónica, 2699
 después de diarrea infecciosa, 855c
 diagnóstico, 2695c, 2697
 episodios previos, 2695
 fisiopatología, 2697
 gripe, 1212-1213
 imágenes, 441e-42f
 inmunopatogenia, 372e-24c, 2695, 2696c, 2696f, 2697
 manifestaciones clínicas, 2694-2695, 2698c
 debilidad, 156, 157, 2694
 disfunción autonómica, 2642, 2643, 2695-2696
 disnea, 47e-2
 parálisis de nervios craneales, 2650
 trastornos de nervio facial, 2648
 mononucleosis por CMV, 1192
 paraneoplásicos, 614c, 618
 prevalencia, 2694
 pronóstico, 2698
 subtipos, 2695, 2695c
 tratamiento, 2697-2698
 vacuna contra gripe y, 1214, 2695
 variante de Miller Fisher, 989
- Guinea, gusano, infección. Véase *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)/dracunculiasis
- Gusano(s)
 ancho de los peces (*Diphyllobothrium latum*), 245e-2c, 645, 1434
 anélidos, picaduras, 2739, 2739f
 ojo africano (*Loa loa*)/loasis. Véase *Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
 planos, infecciones. Véanse Cestodos/
 infecciones por cestodos;
 Trematodos/infecciones por
 trematodos
 redondos, 255e-1. Véase también Nematodos/
 infecciones por nematodos
- Gusto
 sentido, 212-214, 213f
 trastornos
 deficiencia de cinc, 96e-9
 disfunción olfatoria, 215
 enfermedades y trastornos relacionados, 215

- etiología, 215
 lesión cefálica, 457e-2
 relacionados con fármacos, 215
 tratamiento, 216-217
 valoración, 215-216
- GVHD. *Véase* Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)
- GWAS. *Véase* Genoma completo, estudio de relación (GWAS)
- Gy (Gray), 103e-4, 263e-1
- H**
- H, reflejo, estudios, 442e-5
- H⁺, K⁺-ATPasa, 372e-24c, 1913-1914
- H1, receptores antagonistas. *Véase* Antihistamínicos
- H₂, receptores antagonistas. *Véase* Histamina H₂, receptores antagonistas
- H6PDH (hexosa-6-fosfato deshidrogenasa), 2312
- HAART (tratamiento antirretroviral de alta actividad). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Habilidades clínicas, 1-3
- Habla
 audiometría, 222
 espontánea, 177
 umbral de recepción, 222
 valoración, 37e-1v, 2537
- HACE. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
- HACEK, grupo, 183e-1
 infecciones, 183e-1, 183e-2c. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
- Hachís, 469e-2. *Véase también* Marihuana
- HAD (demencia relacionada con VIH), 1263, 1264c, 1265f
- Haemophilus*, vaginitis. *Véase* Vaginitis bacteriana
- Haemophilus ducreyi*, 1012. *Véase también* Chancroide
- Haemophilus influenzae*
 cepas no tipificables, 1010, 1010c
 identificación de laboratorio, 150e-2c, 1011
 microbiología, 1010
 resistencia a antibióticos, 1012
 respuesta del hospedador, 1010
 tipo b, 1010, 1010c
- Haemophilus influenzae*, infecciones, 1010
 consideraciones globales, 1010, 1012
 diagnóstico, 1011
 epidemiología, 1010, 1010f
 fibrosis quística, 1697
 incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
 manifestaciones clínicas, 1010c, 1011
 celulitis, 830, 1011
 epiglotitis, 234-235, 1011
 hemoptisis, 245
 mastoiditis, 231
 meningitis, 1011. *Véase también* Meningitis
 neumonía, 915, 1011
 otitis media, 229-230, 1011
 sinusitis, 226
- mordeduras humanas, 167e-2
- neumonía, 1212
- paciente con cáncer, 484, 484c, 486c, 488
- patogenia, 1010
- prevención. *Véase Haemophilus influenzae*, vacuna
 quimioprofilaxia, 1012
 receptor de trasplante, 920c
 septicemia posesplenectomía, 413, 781
 tratamiento, 230, 940c, 1011-1012
- Haemophilus influenzae*, vacuna
 administración recomendada
 niños, 1012
 paciente con cáncer, 485c, 492
 paciente posesplenectomía, 413, 635
 receptor de trasplante, 929, 929c
 consideraciones globales, 1012
- Haemophilus parainfluenzae*, 183e-1, 183e-2c, 234. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
- Hakki, fórmula, medición de área valvular aórtica, 1463
- Halitofobia, 226
- Halitosis, 226, 233, 242
- Hallervorden-Spatz, enfermedad. *Véase* PKAN (neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa)
- Halo azul, efecto, 328
- Halo, signo, 1348
- Halocarbinos, 151e-2c
- Halofantrina
 acción, 246e-9
 efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
 embarazo y lactancia, 246e-2c
 farmacología, 246e-9, 1380c
 interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-5c, 246e-10, 798
 paludismo, 1380c
- Halogenuro, exposición, 1692c
- Haloperidol
 delirio, 64, 64c, 79, 1782
 efectos secundarios, 2721, 2722c
 esquizofrenia, 2722c
 interacciones farmacológicas, 42
 intoxicación alcohólica aguda, 2727
 náusea y vómito, 61, 103e-25
 psicosis inducida por PCP, 469e-4
 sobredosis/intoxicación, 473e-9c
- HAM (mielopatía relacionada con HTLV-1), 163, 225e-5, 697, 707, 2657
- Hamartina, 562, 604, 1854
- Hamartoma
 colónico, 538c
 hipotalámico, 2264
 intestino delgado, 536
 iris, 2343
 pulmonar, 515
- Hamartomas múltiples, síndrome. *Véase* Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
- Hambre, 415e-2
- Hamman, signo, 1720
- Hamman-Rich, síndrome (neumonía intersticial aguda), 1712
- Hampton, joroba, 101, 1633
- HAND (trastornos neurocognitivos relacionados con VIH), 1241, 1263, 1264c, 1265f
- Hand-Schüller-Christian, enfermedad, 2264
- Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra
- Hantaan, virus, 1307c
- Hantavirus, 1307-1308c
 infecciones
 epidemiología, 151e-8f, 784, 1319
 fiebre hemorrágica con síndrome renal, 784, 1321
 síndrome pulmonar, 784, 1319-1320
- HAPE. *Véase* Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
- Haploide, 426
- Haploinsuficiencia, 434
- Haplotipo, 373e-2, 427, 429f, 435
 bloque, 429f
- HapMap, proyecto, 425, 426c, 427, 435, 442
- Haptocorrinas, 640
- Harris-Benedict, ecuaciones, 462
- Hartmann, procedimiento, 1973, 1973f
- Hartnup, enfermedad/síndrome, 96e-4, 435e-1c, 435e-2, 1937
- Hastisetiae*, 2750
- HAV (virus de hepatitis A), 2004-2005, 2005f, 2006c. *Véase también* Hepatitis, virus (HAV), infección
 infecciones. *Véase* Hepatitis A, virus (HAV), infección
- Haverhill, fiebre (fiebre por mordedura de rata), 130c, 167e-1-167e-2
- Haversianos, sistemas, 2455, 2456
- Hawkinsinuria, 434e-2c
- Haw River, síndrome, 2629
- HAX-1, gen, 375e-1
- Hayflick, límite, 94e-3
- Haz
 auriculoventricular (AV), 1470-1471
 espinotalámico, 88, 89f, 158, 159f
- Haz de His, rama derecha, 1471
 bloqueo
 alteraciones relacionadas con, 1453-1454
 ECG, 269e-4f, 269e-5f, 269e-7f, 278e-3f, 1454, 1455f
 enfermedad de Chagas, 1395
 ruidos cardíacos, 1447f
- HAZMAT, 262e-1
- HbA_{1c}. *Véase* Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c})
- HBAT (antitoxina botulínica heptavalente), 261e-9
- HBcAg (antígeno central del virus de la hepatitis B), 2006, 2006c
- HBsAg (hepatitis B y antígeno), 2006, 2006c
- HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B), 2005-2006, 2006c
- HBV. *Véase* Hepatitis B, virus (HBV)
 gen C, 2005f, 2006
 infección. *Véase* Hepatitis B, virus (HBV), infección
- HBxAG (antígeno x de la hepatitis B), 2005f, 2007
- HCC. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
- hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- HCOM. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica
- HCP. *Véase* Coproporfiria hereditaria (HCP)
- HCP5, gen, infección por VIH, 1240c, 1241
- HCV (virus de la hepatitis C), 2005f, 2006c, 2009-2010, 2009f, 2010f. *Véase también* Hepatitis C, virus (HCV), infección
- HDAC. *Véase* Histona desacetilasa (HDAC)
- HDL. *Véase* Lipoproteína de alta densidad (HDL)
- HDR (hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal), síndrome, 2483
- HDV (virus de la hepatitis D), 2005f, 2006c, 2008-2009. *Véase también* Hepatitis D, virus (HDV), infección
- HEART, calificación, 102f
- Heartland, virus, 1309c
- HeartMate II LVAD, 1518, 1519f
- HeartWare Ventricular Assist Sistem*, 1519
- Heberden, nódulos, 2226f
- Heces
 ablandadores, 61, 62c
 “agua de arroz”, 1063, 1063f
 análisis
 detección intestinal de parásitos, 245e-1
 diarrea crónica, 272
 prueba de antígeno para *H. pylori*, 1040, 1040c
 recolección y transporte de espécimen, 150e-4c
 sangre oculta. *Véase* Sangre, oculta en heces
 valoración de enfermedad pancreática, 2087c, 2090
- augmentadores de volumen, 1969
- concentraciones de aniones, 19
- cultivo, 267
- efectos del ayuno, 1933
- electrolitos, 1933
- microbioma, 86e-6, 86e-6f, 86e-9
- osmolalidad, 1933
- reptenidas, distensión abdominal, 285
- vómito, 259
- Hechos adversos, 12e-1, 792
- Hedor
 hepático, 1992
 urémico, 1819
- Hefafestina, 626
- Heimlich, maniobra, 1768
- Heinz, cuerpos
 deficiencia de G6PD, 655
 después de esplenectomía, 413
- esplenomegalia, 410
- identificación de laboratorio, 81e-1, 81e-5f
- síndromes drepanocíticos, 636
- variantes de hemoglobina inestable, 637
- Helicobacter cinaedi*, infección, 1059, 1059c
- Helicobacter fennelliae*, infección, 1059, 1059c
- Helicobacter pylori*, 1038-1039, 1915
 infecciones
 aliento, 242
 cáncer gástrico, 534, 1039-1040, 1931

- Helicobacter pylori* (Cont.)
 diagnóstico, 262, 1040, 1040c, 1919, 1920c
 enfermedad por úlcera péptica, **1915**
 diagnóstico, 1919, 1920c
 epidemiología, 1039, 1039f, 1915
 evolución natural, 1916, 1917f
 factores bacterianos, 1916f
 factores del hospedador, 1916f
 fisiopatología, 1915-1916
 hemorragia recurrente, 277
 mecanismos, 1916, 1916f
 epidemiología, 1038, 1915
 evolución natural, 1916, 1917f
 factores del hospedador, 1916, 1916f
 fisiopatología, 1038-1039, 1039f, 1915-1916, 1916f
 indigestión, 261
 linfoma MALT, 536, 697, 703, 1038
 manifestaciones clínicas, 1039-1040
 policitemia *vera*, 673
 prevención, 1042
 púrpura trombocitopénica, 728
 resistencia a antibióticos, 934
 tratamiento
 efectos secundarios, 1042, 1923
 "ensayo y error", método, 262, 1922
 fracaso, 1042, 1924
 indicaciones, 1922
 investigaciones, 1923
 linfoma gástrico, 536
 principios, 1041, 1041f, 1924
 regímenes, 263, 1042c, 1922, 1922c
 reinfección posterior, 1923
 resistencia a antibióticos, 1042, 1922
 tratamiento cuádruple, 1922, 1922c
 tratamiento triple, 1922, 1922c
- Heller, miotomía, para acalasia, 1905
 HELLP, síndrome, 46, 49, 1865, 2019
 Helmínticas, infecciones, 255e-1-255e-2. *Véanse también infecciones específicas*
 Helmintos, 255e-1-255e-2. *Véase también organismo específico*
 Hemaglutinina filamentosas, 1021, 1022
 Hemangioblastoma, 578, 612c
 Hemangioendoteloma, 119e-3, 552
 epiloide, 552
 Hemangioma
 cardíaco, 289e-2
 cavernoso azul, síndrome, 364c
 cereza, 76e-4f, 364c, 365
 en fresa, 76e-4f, 364c
 hepático, 553
 intestino delgado, 536
 retiniano, carcinoma de células renales, 578
 Hemangiopericitoma, 609c
 Hemartrosis, 403, 2241-2242
 Hematemesis, 245, 259, 276. *Véase también Hemorragia gastrointestinal*
 Hematina, 2529
 Hematocrito
 cambios relacionados con la edad, 394c
 concentraciones normales, 392, 394c, 2755c
 elevado, 393, 399, 405
 embarazo, 394c
 Hematológica, enfermedad
 artritis reumatoide, 2138
 cirrosis, 2067
 embarazo, 49
 fatiga, 152
 neoplásicas. *Véase Paraneoplásicos, síndromes, hematológico*
 SLE, 2129c, 2131
 valores de referencia, 2754-2756c
 Hematoma
 epidural, 441e-32f, 457e-3, 457e-3f, 2655
 espinal, 2655
 hemofilia, 733, 734
 muscular espontáneo, 404
 subdural
 agudo, 457e-3, 457e-3f
 coma, 1772
 crónico, 457e-3-457e-4, 457e-3f
 debilidad, 156
 demencia, 2608
 imágenes, 441e-34f, 1772f
 Hematomielia, 2655
 Hematoporfirinas, 103e-5
 Hematopoyesis, 81e-5f, 392, 392f, 410
 Hematopoyética, diferenciación, 89e-3f
 Hematopoyético, factor de crecimiento (tipo 1), receptor, 372e-15-372e-16
 Hematopoyetinas, 372e-14, 372e-14c
 Hematoquecia, 276, 1899, 1899f. *Véase también Hemorragia gastrointestinal*
 Hematuria, **294**
 aislada, 294
 cáncer vesical, 576
 carcinoma de células renales, 578
 enfermedad
 glomerular, 62e-11f, 294, 1834, 1835c-1836c
 renal poliquistica, 1851-1852
 estudio del paciente, 292f
 familiar benigna, 1847
 hemofilia, 733
 macroscópica, 294
 microscópica, 294
 nefrolitiasis, 1868
 síndrome de Alport, 2514
 trastornos hemorrágicos, 404
 Hemianopsia, 198, 198f, 199
 Hemiatrofia facial, 2649
 Hemibalismo, 2623
 Hemicigótico, 435
 Hemicránea
 continua, 109c, 2596
 paroxística, 107, 109c, 2595c, 2596
 Hemiesferectomía, 2557
 Hemilaminectomía, 121
 Hemina, 2529
 Hemiparesia, 156, 156f
 Hemípteros, picadura, 2750
 Hemisferios cerebrales. *Véase Cerebro*
 Hemitransportadores ABCG5/G8, 2075
 Hemo
 biosíntesis
 enzimas y genes, 625, 2523c, 2524f
 regulación, 2523c, 2525
 vías, 2521-2522, 2522f, 2523-2524, 2524f
 características, 390, 631
 oxigenasa, 280
 Hemobilia, 277, 2084
 Hemocromatosis, **2514**
 carcinoma hepatocelular, 366e-4f, 545
 clasificación, 2514, 2514c
 detección, 2517-2518
 diagnóstico, 2517
 biopsia endomiocárdica, 1564, 1564f
 biopsia hepática, 366e-4f, 366e-5f, 2517
 CMR, 270e-21, 270e-27v
 pruebas de laboratorio, 1993c, 2517, 2517c
 factores ambientales, 437
 fisiopatología, 2515-2516, 2516f
 hereditaria, **367e-1**
 diagnóstico, 367e-1, 2062
 manifestaciones clínicas, 367e-1, 367e-1c, 367e-2c, 2062
 mutaciones génicas, 367e-1c, 2514c, 2515
 prueba genética, 367e-1, 450, 450c, 1992
 tratamiento, 367e-2
 infección por *V. vulnificus*, 1066
 intervenciones tempranas, 450c
 manifestaciones clínicas, 450, 2516-2517
 artropatía, 2220, 2241, 2517-2518
 cardiacas, 270e-21, 290e-1c, 1471, 1564, 2518
 cutáneas, 360, 360c
 diabetes mellitus, 2517
 hepáticas, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 367e-2c, 1992, 2062, 2517
 hipogonadismo, 2365, 2518
 mujeres contra varones, 437
 precirrótica (temprana), 2514
 prevalencia, 2514
 pronóstico, 2518
 secundaria. *Véase Hierro, sobrecarga*
 tratamiento, 1564, 2220, 2518
 Hemocultivo, prueba. *Véase Sangre, oculta en heces*
 Hemocultivos, 806, 819-820, 824
 Hemoderivados, contaminación
 bacterias, 138e-6
 detección, 1222
 infecciones, 138e-3c, 138e-6
 paludismo, 1374
T. cruzi, 1394
 VIH, 138e-3c, 138e-6, 735, 1220c, 1222
 virus de hepatitis, 138e-3c, 138e-6, 735
Yersinia, 1077
 Hemodiálisis
 acidosis inducida por fármacos y toxinas, 64e-9, 319
 deficiencia de folato, 647
 dermatosis ampollosa, 361c, 362
 diabetes mellitus, 2426
 enfermedad renal crónica, **1822**
 acceso, 1823
 complicaciones, 1824
 componentes, 1822-1823, 1823f
 dosis, 1824
 educación del paciente, 1821
 objetivos, 1823-1824
 preparación, 1821
 programación, 1821
 hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
 hipermagnesemia, 2463
 hiperpotasemia, 312
 intoxicación/sobredosis farmacológica, 473e-7, 473e-8c, 473e-9c
 lesión renal aguda, 1810-1811
 oxalosis, 2237
 pericarditis, 1575
 recalentamiento, 478e-3, 478e-3c
 Hemodinámica, valoración
 cálculo y valores normales, 1461c, 1748c, 1762c
 cardiopatía valvular, 1462, 1462f
 cateterización cardíaca, 1461-1463
 choque, 1762c
 formas de onda normales, 1461c
 infarto miocárdico, 1607, 1762c
 miocardiopatía restrictiva, 1463c
 pericarditis, 1463c
 taponamiento cardíaco, 1463c
 Hemofagocítico, síndrome, 135e-4, 135e-9
 Hemofilia, **732**
 artropatía, 2241-2242
 autosómica, 731. *Véase también Von Willebrand, enfermedad*
 complicaciones, 734-735
 consideraciones genéticas, 732-733, 733c
 diagnóstico, 733c
 hemorragia, 403
 manifestaciones clínicas, 732-733
 patogenia, 732-733
 portadores, 735
 tratamiento, 91e-3, 733c, 734
 Hemofilia A, 403, 437, 450c, 733. *Véase también Hemofilia*
 Hemofilia B, 450c, 733. *Véase también Hemofilia*
 Hemoglobina, **631**
 afinidad
 alta, 636
 baja, 636
 anemia microcítica, 628c
 aumentada, en hipoxia, 248
 biología del desarrollo, 632
 biosíntesis, 632-633
 cambios relacionados con la edad, 394c
 capacidad de transporte de oxígeno, 1748c
 contenido de hierro, 625c
 corpuscular media (MCH), 393, 394c, 2755c
 electroforesis, 633, 634c
 elevada, 399
 embarazo, 394c
 estructura, 631, 631f
 fetal
 biología del desarrollo, 632, 633
 manipulación, para hemoglobinopatía, 639
 persistencia hereditaria, 633, 633c, 639
 funciones, 632
 genética, 632-633

- interacción hemo-hemo, 632
 Kansas, 636, 636c
 Köln, 636c
 Lepore, 638
 metabolismo férrico, 625
 normal, 393, 394c, 2755c
 reducida, en cianosis, 248-249
 transportadores de oxígeno basados en (HBOC), 662
 trastornos. *Véase* Hemoglobinopatías
 tratamiento con testosterona, 2372-2373
 Yakima, 636, 636c
- Hemoglobina A, 631, 633
 Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c})
 objetivos en ancianos, 82
 objetivos en diabetes, 2408c, 2410
 valores de referencia, 2760c
- Hemoglobina A₂, 631
 Hemoglobina C, 634, 636c
 enfermedad, 81e-4f
- Hemoglobina E, 636c, 638-639
 Hemoglobina H, enfermedad, 638, 638c
 Hemoglobina M. Iwata, 636c
 Hemoglobina S, 636c. *Véase también*
 Drepanocitosis
- Hemoglobina SC, enfermedad, 634c, 635
 Hemoglobinemia, 81e-12f
- Hemoglobinopatías, **633**
 adquiridas, 633, 633c, 639
 artropatías relacionadas, 2242, 2242c
 clasificación, 633, 633c
 consideraciones
 genéticas, 633
 globales, 633
 crisis aplásica, 639
 detección y caracterización, 633-634, 636-637
 embarazo, 49
 epidemiología, 633
 estructural, 633c, 634, 634c. *Véase también*
 Drepanocitosis
- globina α , 633
 globina β , 633
 hemoglobinas
 con afinidad por oxígeno alterada, 636, 636c
 inestables, 636-637, 636c
 HSCt, 139e-5
 índices eritrocíticos, 399
 talasemias, 633, 633c. *Véase también* Talasemia, síndromes
- Hemoglobinuria
 de la marcha, 657, 657c
 nocturna paroxística, **660**
 diagnóstico, 660, 660f
 evolución natural, 660
 fisiopatología, 660, 661f
 manifestaciones clínicas, 282, 399, 660, 660f, 664
 tratamiento, 661-662, 661f
- Hemojuvelina, 2515, 2515f
 Hemolisinas, 145e-7
- Hemólisis
 compensada, 651
 extravascular, 658, 659f
 hiperbilirrubinemia, 2000
 inmunomediada
 aguda, 138e-3-138e-4
 tardía, 138e-4
 intravascular, 657c, 658
- Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
 atípico, 657, 730, 1832
 biopsia renal, 62e-9f, 1848
 cáncer, 1796
 consideraciones genéticas, 1848
 contra púrpura trombocitopénica
 trombótica, 729, 1863
 después de diarrea infecciosa, 855c, 1864
 diagnóstico, 1807
E. coli, infecciones, 267, 856, 1030, 1031, 1863
 etiología, 133c, 267
 familiares (atípicos), 657, 1863
 lesión renal aguda, 292, 1806c
- manifestaciones clínicas, 133c, 1863
 exantema, 135
 ictericia, 282
 relacionadas con quimioterapia, 1796
 relacionadas con toxina Shiga, 1057
 síndrome de nefritis aguda, 292
 patogenia, 265e-2, 730, 1030, 1796, 1848, 1863
 relacionado con toxina Shiga, 1057
Shigella, infecciones, 1056-1057, 1864
 sin relación con diarrea, 730
 SLE, 2133-2134
 tratamiento, 730, 1796-1797, 1848, 1864
- Hemolítico urémico familiar, síndrome (aHUS), 657, 730, 1832
- Hemoptisis, **245**
 cáncer, 1793-1794
 pulmonar, 510, 510c
 embolia pulmonar, 100
 enfermedad respiratoria, 1661
 estenosis mitral, 1540
 etiología, 245-246
 masiva, 246
 tratamiento, 247
 tuberculosis, 1108
 valoración, 246-247, 246f
- Hemorragia, **400**
 alveolar difusa, 245
 anemia, 662
 antecedentes, 403-404
 astilla, 1443
 de mucosas, 404
 DIC, 737
 enfermedades sistémicas que la originan/
 exacerban, 404
 espinal epidural, 2584
 estudio del paciente, **403**
 farmacoinducida, 404, 404c
 fondaparinux, 753
 heparina, 751
 de bajo peso molecular, 752
 warfarina, 756
 gastrointestinal. *Véase* Hemorragia
 gastrointestinal
- hemofilia, 734
 hepatopatías, 739c
 hipovolemia, 298
 intracraneal. *Véase* Hemorragia intracraneal
 intraventricular primaria, 2582-2584
 nefropatía crónica, 1818
 retiniana, 40e-2-40e-3, 40e-2f, 40e-3f
 subconjuntival, 199
 tiempo, 405
 uterina disfuncional, 335
 valoración de laboratorio, 405-407
 varicosa
 esofágica. *Véase* Varices, esofágicas
 gástrica, 346e-1v, 1891, 1891f, 2097
- Hemorragia gastrointestinal, **276**
 desgarró de Mallory-Weiss, 346e-1v, 1891, 1892f
 diagnóstico, 278-279
 diferencial, 1877c
 diverticular, 1971
 divertículos colónicos y, 1891, 1893f
 ectasias vasculares y, 1891, 1892f
 enfermedad
 de Crohn, 1953
 por úlcera péptica. *Véase* Úlcera péptica,
 enfermedad, complicaciones
 estudio del paciente, 278-279, 278f, 279f, 1885-1886
 inducida por ácido acetilsalicílico, 746
 lesión de Dieulafoy, 1891, 1891f
 menor, hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
 origen
 colónico, 277, 1877. *Véase también*
 Hemorroidal, enfermedad
 intestino delgado, 277, 1877
 ocultos, 276, 279, 1896-1897, 1897f
 oscuros, 279
 tubo digestivo alto, 276-277, 276c, 1877
 síndromes de malabsorción, 1946c
 trastornos hemorrágicos, 404
- valoración endoscópica, 1885-1886
 varices esofágicas. *Véase* Varices,
 esofágicas
- Hemorragia intracraneal, **2581**
 afasia, 178
 atención de emergencia, 2582
 cefalea, 108
 coma, 1775-1776
 diagnóstico, 2582, 2584
 etiología, 2559, 2582-2584, 2583c
 hipertensión, 1615, 1627, 2582-2583, 2583f
 lesión cefálica, 457e-2, 2584
 lobular, 2583
 malformaciones vasculares, 2585-2586
 manifestaciones clínicas, 2582-2583
 prevención, 2585
 pronóstico, 2585c
 resultados clínicos, 2585c
 tratamiento, 2584-2585
- Hemorragia subaracnoidea, **1784**
 a grandes altitudes, 476e-4
 cefalea, 107c, 108, 1785
 centinela, 1785
 comparada con meningitis bacteriana, 888
 déficits neurológicos después de, 1785-1786
 diagnóstico, 1786, 1786f
 ECG, 1457, 1458f
 enfermedad renal poliúística, 1852
 epidemiología, 1784
 etiología, 1784-1785
 fisiopatología, 1785
 gradación, 1785c
 hiponatremia, 299, 1785-1786
 hipotermia, 478e-1
 manifestaciones clínicas, 1785
 paciente críticamente enfermo, 1735, 1787
 profilaxia para DVT después de, 1787
 tratamiento, 1786-1787
- Hemorragias en astilla, 1443
- Hemorroidal, enfermedad, **1976**
 a grandes altitudes, 476e-4
 clasificación, 1976, 1976c
 diagnóstico, 1977
 epidemiología, 1976
 etiología, 273
 fisiopatología, 1976
 interna, hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
 manifestaciones clínicas, 1976-1977
 tratamiento, 1976c, 1977
- Hemorroidectomía, 1976c, 1977
- Hemosiderina, 346, 397, 2514
- Hemosiderosis, 639, 2514
- Hemostasia, **400**
 endotelio, 265e-2
 formación de coágulo de fibrina, 401, 401f
 formación de tapón de plaquetas, 400-401
 mecanismos antitrombóticos, 402, 402f
 pruebas, 732, 733f
 sistema fibrinolítico, 401f, 403
 trastornos, 403-404, 403c, 406c. *Véanse también*
 trastornos específicos
- Hemosuccus pancreaticus*, 277
- Hemotórax, 1718
- Henderson-Hasselbalch, ecuación, 315
- Hennekam, síndrome, 1654
- Henoch-Schönlein, púrpura. *Véase* Vasculitis por
 IgA (Henoch-Schönlein)
- Hensina, 332e-9
- Hepadnavirus, 214e-2c, 214e-3f. *Véase también*
 Hepatitis B, virus (HBV)
- Heparán, proteoglicanos, 402
- Heparán sulfato, glucosaminoglicanos, 265e-2
- Heparina, **749**
 acción, 749-750, 750f
 alteraciones en pruebas de coagulación, 407
 cateterización cardíaca, 1461
 comparada con heparina de peso molecular
 bajo, 752c. *Véase también* Heparina
 de bajo peso molecular
 (LMWH)
 congelación, 478e-4
 DIC, 738
 dosis, 751

- Heparina (*Cont.*)
 DVT/PE, 47, 1635, 1635c
 efectos secundarios
 alopecia, 354
 elevación de transaminasas, 752
 hemorragia, 751
 necrosis cutánea, 379
 osteoporosis/osteopenia, 752, 2218c
 trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
 farmacología, 750, 751c
 fórmula parenteral, 98e-6
 infarto miocárdico, 1597, 1598c, 1606
 interacciones farmacológicas, 44, 103e-10c
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 limitaciones, 751, 751c
 necrosis por warfarina, 379
 no fraccionada. *Véase* Heparina
 PCI, 296e-1
 profilaxia de VTE, 1637c
 proteínas de unión, 750
 tratamiento
 antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
 antes de punción lumbar, 443e-1
 vigilancia de tratamiento, 750-751
 tromboflebitis, 613
 vigilancia de tratamiento, 2754c
- Heparina de bajo peso molecular (LMWH), 752
 acción, 750f, 752
 comparada con
 fondaparinux, 753c
 heparina, 752c
 dosis, 752-753
 efectos secundarios, 753
 farmacología, 752
 infarto del miocardio, 1597, 1598c, 1606
 profilaxia para VTE, 55, 1637c
 punción lumbar, 443e-1
 tratamiento para DVT/PE, 47, 1635, 1635c
 trombocitopenia inducida. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
 tromboflebitis, 613
 valoración, 407
 vigilancia del tratamiento, 752
- Hepática, encefalopatía. *Véase* Encefalopatía, hepática
- Hepática, insuficiencia, **1989**. *Véase también* Cirrosis
 abuso de alcohol. *Véase* Hepatopatía alcohólica
 amiloidosis, 367e-3
 antecedentes
 clínicos, 1991-1992, 1992c
 familiares, 1992
 apoyo nutricional para enfermedades específicas, 98e-4
 clasificación, 1994-1995
 colestático, 283-284, 1990, 1990c, 2060. *Véase también* Cirrosis biliar
 consideraciones genéticas, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 1992, 2515, 2518
 deficiencia de antitripsina α_1 , 367e-2, 1992
 deficiencia de folato, 647
 diabetes mellitus tipo 2, 2405
 diagnóstico
 algoritmo, 1994f
 biopsia, 1994. *Véase también* Biopsia hepática
 contra DIC, 738
 imágenes, 1993-1994, 1999
 paciente con ictericia, 282-283
 pruebas de función hepática. *Véase* Función hepática, pruebas
 pruebas de laboratorio, 1993, 1993c, 1999
 efecto en la concentración y la respuesta farmacológicas, 37
 embarazo, 49
 enfermedad de Wilson, 1992, 2519
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
 enfermedades por almacenamiento de los lípidos, 367e-2-367e-3
 esquistosomosis, 1426
 estadificación, 1994-1995
 etiología, 1990, 1990c
 exploración física, 282-283, 1992-1993
 factores de riesgo, 1991-1992
 fibrosis quística, 367e-2, 1697
 frotis de sangre periférica, 81e-5f
 granuloma, 367e-3, 2026c
 hemocromatosis, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 367e-2c, 2516, 2516f
 hepatitis. *Véase* Hepatitis hepatocelular, 1990, 1990c
 hormona tiroidea, concentraciones, 2300
 inducida por fármacos, **2023**, 2056c
 amiodarona, 2029
 amoxicilina-clavulanato, 2029
 anticonceptivos orales, 2025c, 2029
 antirretrovirales, 2030
 detectar la presencia de hepatopatía, 1995
 eritromicina, 2029
 estatinas, 2030
 esteroides anabólicos, 2029
 fenitoína/difenilhidantoinato, 2029
 isoniazida, 2025c, 2029
 manifestaciones clínicas, 2025c
 mecanismos, 2023-2025, 2024f
 medicamentos herbolarios, 2030
 nitrofurantoina, 2029
 nutrición parenteral, 2030
 paracetamol, 43-44, 283, 366e-4f, 2025c, 2027, 2028
 tratamiento, 2025
 trimetoprim con sulfametoxazol, 2029-2030
 tuberculosis, 1117
 valproato, 2028
- infiltrante, 367e-1c, 367e-3
 leptospirosis, 1144
 linfoma, 367e-3
 manifestaciones clínicas, 286, 1990-1991
 acidosis láctica, 318
 anemia, 631
 ascitis, 286, 286f, 1992
 bucal, 236
 cutánea, 1992-1993
 dolor, 1991
 esplenomegalia, 1992
 fatiga, 1991
 halitosis, 242
 hemorragia, 404
 hepatomegalia, 1992
 ictericia, 283, 1991, 1992
 náusea y vómito, 259, 1991
 neuropatía, 2684
 respiratoria, 324
 trastornos de la coagulación, 739, 739c, 739f,
 trastornos de lipoproteínas, 2443
 tromboembolia, 739-740, 739f
 metabólico, 367e-1c, 367e-2-367e-3
 muertes, 6e-1c
 mujeres, 6e-1c
 NAFLD. *Véase* Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)
 obesidad, 415e-6
 paciente con cáncer, 488, 622
 patrones, 1990, 1990c
 porfirias, 367e-3
 receptor de HSCT, 139e-3
 recomendaciones de inmunización, 788f
 sarcoidosis, 2207-2208
 tóxico, 2023, 2025c, 2026c
 tratamiento
 células madre, 90e-3
 trasplante hepático. *Véase* Trasplante hepático
 tumores. *Véase* Tumores hepáticos
- Hepatitis
 alcohólica, 283, 2053, 2053c. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
 anemia aplásica, 664
 autoinmunitaria, **2049**
 cirrosis por, 2060
 definición, 2049
 diagnóstico, 366e-2-366e-3f, 1993c, 2031c, 2050-2051
 diferencial, 2051
 inmunopatogenia, 372e-24c, 2049-2050
 manifestaciones clínicas, 283, 2050-2051
 pronóstico, 2049
 tipo I, 2050
 tipo II, 2050
 tipo III, 2050
 tratamiento, 2051-2052
- crónica, **2031**. *Véase también* Hepatitis B, virus (HBV), infección, crónica; Hepatitis C, virus (HCV), infección, crónica
 clasificación, 2031, 2031c, 2032c
 estadificación, 2031, 2031c
 gradación, 2031, 2032c
 valoración de laboratorio, 2019, 2031c
- exploración física, 282-283
 fibrosante colestática, 284, 2011, 2074
 fulminante, 2018, 2020
 HSV, 1180
 ictericia, 283
 inducida por fármacos. *Véase* Hepática, insuficiencia, inducida por fármacos
 marcadores tumorales, 473c
 mediadores inflamatorios, 372e-29c
 neuropatía, 2685
 radiación, 551
 receptor de trasplante, 927
 tóxica, 2023, 2025c, 2026c. *Véase también* Hepática, insuficiencia, inducida por fármacos
 trastornos de la coagulación, 739
- viral aguda, **2004**
 comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
 complicaciones y secuelas, 2012, 2018-2019
 diagnóstico
 algoritmo, 2017-2018, 2018c
 biopsia hepática, 366e-1f, 366e-6f
 pruebas de función hepática, 283, 1998c, 2016
 pruebas serológicas, 2016-2017
 diagnóstico diferencial, 2019
 etiología. *Véase virus de hepatitis específicos*
 factores de riesgo, 1991
 fuerzas militares, 152e-7
 fulminante, 2018
 infección por VIH, 1258
 manifestaciones clínicas, 283, 2013c, 2015-2016
 manifestaciones extrahepáticas, 2011-2012
 patogenia, 2010-2011
 patología, 2012
 profilaxia, 2020
 pronóstico, 2018
 relacionada con niacina, 96e-4
 tratamiento, 2020
- Hepatitis A, virus (HAV), 2004-2005, 2005f, 2006c
 infección
 complicaciones y secuelas, 2018
 consideraciones globales, 2012
 diagnóstico, 152e-2c, 1993c, 2005, 2005f, 2016, 2018c
 epidemiología, 2012, 2013c
 etiología. *Véase* Hepatitis A (HAV), virus
 factores de riesgo, 1991
 fuerzas militares, 152e-2c, 152e-7
 incidencia antes y después de vacunación, 785c
 manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2005f, 2013c, 2015-2016
 periodo de incubación, 152e-2c
 prevención. *Véase* Hepatitis A, virus (HAV), vacuna
 recurrencia, después de trasplante de hígado, 2074
 serología, 2016
 transmisión, 2012
 tratamiento, 2020
- vacuna
 administración recomendada
 adultos, 787f-788f, 2021, 2021c
 enfermedad hepática, 1995, 2021

- infección por VIH, 1252c
niños, 2021, 2021c
paciente con cáncer, 485c
receptor de trasplante, 929, 929c
viajeros, 795, 795c
precauciones, 790c
profilaxia posexposición, 2020-2021
- Hepatitis B
antígeno central (HBcAg), 2006, 2006c
antígeno e (HBeAg), 2006, 2006c
antígeno de superficie (HBsAg), 2005-2006, 2006c
antígeno x (HBxAg), 2005f, 2007
- Hepatitis B, virus (HBV)
estructura, 214e-2c
genómica, 2005, 2005f
expresión y replicación génicas, 214e-5
marcadores serológicos y virales, 2007-2008, 2007f, 2008f
proteínas y partículas, 2005-2007, 2005f, 2006c
sitios extrahepáticos, 2008
variantes moleculares, 2008
- Hepatitis B, virus (HBV), infección
carcinoma hepatocelular, 214e-7, 544, 545c
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones globales, 2013-2014
crónica, **2031**
cirrosis por, 2060
compromiso renal, 1849
consideraciones globales, 2060
después de trasplante renal, 927, 1831
diagnóstico, 366e-2f, 2031c, 2033
fase no replicativa, 2032
fase replicativa, 2032
HBeAg negativo, 2032-2033, 2035, 2038, 2039c
HBeAg reactivo, 2032, 2038, 2039c
HDV, infección, 2014, 2040
histología, 2031-2032
manifestaciones clínicas, 2033
pronóstico, 2032
tratamiento, **2033**
adefovir, 215e-4c, 215e-9, 2035, 2037c, 2038f
antivirales y conductas nuevos, 2038
combinado, 215e-4c, 215e-9, 2037-2038
entecavir, 215e-4c, 215e-9-215e-10, 2036, 2037c, 2038f
IFN- α , 2033
IFN- α 2a, 2036
IFN- α 2b, 215e-4c, 215e-10, 2035
lamivudina, 215e-4c, 215e-9, 2034-2035, 2037c, 2038f
PEG IFN, 215e-4c, 215e-10, 2035-2036, 2037c, 2038f, 2039, 2040c
recomendaciones, 2038-2040, 2039c, 2040c
telbivudina, 215e-4c, 215e-10, 2036, 2037c, 2038f
tenofovir, 215e-4c, 215e-9, 2037, 2037c, 2038f
trasplante hepático, 2068
detección, 882-883, 2013-2014, 2014c
diagnóstico, **2016**
algoritmo, 2017-2018, 2018c
prueba de ácido nucleico cuantitativa, 150e-7-150e-8
pruebas de laboratorio, 1993c
serología, 152e-2c, 2007-2008, 2008f, 2016-2017, 2017c, 2018c
embarazo, 49
epidemiología, 2012-2014, 2013c
etiología. Véase Hepatitis B, virus (HBV)
factores de riesgo, 1991, 2014c
fuerzas militares, 152e-2c, 152e-7
genotipos, 2005-2006
HDV, infección, 2009, 2011, 2039
incidencia, 785c, 869
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2013c, 2015-2016
colestasis, 284
exantema, 132c, 135
poliarteritis nudosa, 2187
séricas, similares de enfermedad, 837
tiempo de evolución, 2007f
manifestaciones extrahepáticas, 2011-2012
mutantes precentral, 2008
patogenia, 2010-2011
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 152e-2c, 1284. Véase también Hepatitis B, virus (HBV), vacuna
pronóstico, 2018
recurrencia, después de trasplante hepático, 2068, 2074
trabajadores de cuidado de salud, 1284
transmisión, 2012-2013, 2013c
transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 2020
vasculitis urticarial, 363, 363c
VIH, infección, 1258, 1273, 2030
- Hepatitis B, virus (HBV), vacuna
administración recomendada
adultos, 787-788f, 883, 2021, 2022c
enfermedad hepática, 1995
infección por VIH, 788f, 1252c
lactantes y niños, 2021, 2022c
paciente con cáncer, 485c
paciente con hemodiálisis, 2022c
receptor de trasplante, 929, 929c
viajeros, 795, 795c
contraindicaciones, 790c
efectos secundarios, 2218c
profilaxia posexposición, 2021-2022
riesgo de cáncer hepático, 478
- Hepatitis C, virus (HCV), 2006c, 2009-2010, 2009f, 2010f
infección
características globales, 2014-2015
carcinoma hepatocelular, 214e-7, 544-545, 545c, 550
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones genéticas, 2011
crónica, **2040**
actividad de aminotransferasa, 2041
cirrosis por, 2040-2041, 2059-2060
compromiso renal, 1849
consideraciones globales, 2059-2060
diagnóstico, 366e-1f-366e-3f, 2031c, 2041
enfermedad hepática alcohólica
relacionada, 2052, 2052c, 2725
manifestaciones clínicas, 2041
artritis, 837
colestasis, 284
depresión, 2714
liquen plano, 349, 353
miocardiopatía, 1560
osteoesclerosis, 426e-5
porfiria cutánea tardía, 390
vasculitis crioglobulinémica, 2041, 2048, 2180, 2191
vasculitis urticarial, 363, 363c
progresión de enfermedad hepática, 2040-2041
pronóstico, 2041
sobrecarga de hierro, 2518
tratamiento, **2041**
boceprevir, 2044, 2046-2047
compuestos en desarrollo, 215e-11, 2047
después de recurrencia o falta de respuesta, 2048
después de trasplante hepático, 2048
genotipos, 2042, 2047-2048
IFN- α , 2041-2042
IFN- α con, 215e-4c, 215e-10
infección por VIH, 2048-2049
insuficiencia renal, 2049
PEG IFN y ribavirina, 2041-2042, 2042f
PEG IFN- α 2a, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044, 2043c
PEG IFN- α 2b, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044, 2043c
recomendaciones, 2045-2046c, 2047
ribavirina, 215e-4c, 215e-6, 2041-2042
simeprevir, 215e-5c, 215e-11, 2047
sofosbuvir, 215e-5c, 215e-10-215e-11, 2047
telaprevir, 2044, 2046-2047
trasplante hepático, 2068
tratamiento antiviral, 2044, 2045-2046c, 2047-2049
tratamiento combinado, 215e-4c, 215e-6, 215e-10-215e-11, 2041-2043, 2042f
detección, 29c, 49, 2015, 2015c
diagnóstico, 150e-7-150e-8, 152e-6c, 480e-1, 1993c, **2017**, 2018c
epidemiología, 2013c, 2014-2015
etiología. Véase Hepatitis C, virus (HCV)
factores de riesgo, 1991, 2015c
hemofílicos, 734, 735
infección por VIH, 1258, 2030
KIR, 372e-15c
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 2013c, 2015-2016
patogenia, 2011
periodo de incubación, 152e-6c
prevención, 2022
pronóstico, 2018
receptor de trasplante, 927
recurrente, después de trasplante hepático, 2068, 2074-2075
transmisión, 2013c, 2014-2015
transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 152e-6c, 2020
tumores linfoides, 697
- Hepatitis D, virus (HDV), 2005f, 2006c, 2008-2009
infección
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones globales, 2014
crónica, 2031c, **2040**
diagnóstico, 1993c, 2017
epidemiología, 2013c, 2014
etiología. Véase Hepatitis D, virus (HDV)
HBV, infección, 2011, 2014
manifestaciones clínicas, 2013c, 2015-2016
patología, 2012
prevención, 2022
pronóstico, 2018
transmisión, 2013c, 2014
tratamiento, 215e-5c, 2020
- Hepatitis E, virus (HEV), 2005f, 2006c, 2010
infección
consideraciones globales, 1991, 2015
diagnóstico, 152e-2c, 1993c
epidemiología, 152e-2c, 1991, 2013c, 2015
etiología. Véase Hepatitis E, virus (HEV)
factores de riesgo, 1991
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2013c, 2015-2016
patología, 2012
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 2022
pronóstico, 2018
transmisión, 2013c, 2015
tratamiento, 2020
veteranos que regresan de la guerra, 152e-2c
- Hepatitis G, virus (virus GB C), infección, 1258
Hepatización roja, 804
Hepatocelular fibrolamelar, carcinoma, 552
Hepatocelulares, enfermedades, 1990, 1990c. Véase también Hepática, insuficiencia
Hepatocitos, 1990
factor de crecimiento/c-Met, vías, 102e-11f
Hepatomegalia
carcinoma hepatocelular, 545
distensión abdominal, 286

- Hepatomegalia (*Cont.*)
 enfermedad
 de Gaucher, 432e-5
 hepática, 1992
 enfermedades por almacenamiento lisosómico, 432e-5
 esquistosomiasis, 1426f, 1427
 infecciones por *Brucella*, 194e-3
 insuficiencia cardíaca, 1504
- Hepatopatía alcohólica, **2052**
 características clínicas, 2053, 2058-2059
 cirrosis, 2058-2059, 2058f, 2075
 consideraciones mundiales, 2052
 diagnóstico, 1998c, 2053, 2053c, 2059, 2517c
 etiología, 2052
 factores de riesgo, 1991-1992, 1992c, 2052, 2052c
 hepatotoxicidad por paracetamol, 366e-4f
 patología, 2052, 2058, 2725
 patología, 2053
 pronóstico, 2053
 tratamiento, **2053, 2059**
 abstinencia del consumo de alcohol, 1995
 algoritmo, 2054f
 glucocorticoides, 2053, 2054f
 trasplante de hígado, 2068, 2075
- Hepatopulmonar, síndrome, 47e-3, 1992
- Hepatorrenal, síndrome, 1800, 1809-1810, 2066
- Hepcidina, 398, 630
- HER2*, mutaciones del gen
 adenocarcinoma gástrico, 534
 cáncer mamario, 101e-3, 526, 528
 cáncer pulmonar, 507c, 509, 509f
- HER2/neu
 cáncer mamario, 102e-10, 103e-19, 103e-21, 528
 GI-NET, 562
 respuesta farmacológica, 39c
- Herbales, medicinas/complementos
 causantes de hemorragia, 404, 404c
 hepatotoxicidad, 2030
 interacciones farmacológicas, 14e-4, 14e-4c, 43, 44
 nefrotoxicidad, 577, 1804, 1861
 regulación, 14e-3
 toxicidad, 14e-3-14e-4
- Herencia
 materna, 85e-1, 85e-2f. *Véanse también* DNA mitocondrial y enfermedades; Cromosoma X, trastornos ligados multifactorial, 446
- Herida(s)
 crónicas. *Véase* Úlceras cutáneas, crónicas
 infecciones. *Véase también* Sitio quirúrgico, infecciones
 anaerobios, 1099
 botulismo, 987, 988, 1784
 clostridios, 990
 obtención y transporte de muestras, 150e-5c
 veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-9
- Hermafroditismo verdadero. *Véase* Ovotesticular, trastornos del desarrollo sexual
- Hermanos, par, análisis, 442c
- Hermansky-Pudlak, síndrome, 375e-2, 730, 1715, 1949c
- Hernia(s)
 esofágica, 1902
 hiatal, 1902, 1902f
 paraesofágica, 1902
 transtentorial central, 1772, 1772f
- Herniación
 cerebral, 1772, 1772f
 foraminal, 1772, 1772f
- HERNS (endotelopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y apoplejía), 2568
- Heroína
 acción, 468e-1
 concentraciones tóxicas, 2765c
 efectos
 secundarios, 462e-20, 462e-20c, 2199
 sistémicos, 468e-2
- Herpangina, 231, 238c, 1293
- Herpes
 del gladiador, 829, 1178
 gestacional (penfigoide gestacional), 370c, 372-373
 labial, 215e-7, 215e-8, 238c, 342f, 829
- Herpes simple, virus (HSV)
 adhesión, 145e-1-145e-2, 145e-2c
 estructura, 214e-1f, 1175
 gen, expresión y regulación, 214e-4
 genoma, 1175
 identificación de laboratorio, 214e-8, 1180-1181
 ligando-receptor, interacciones, 1175
 mecanismos de reactivación, 1175
 respuesta del hospedador, 1176
 tratamiento génico de inserción, 91e-1c
- Herpes simple, virus (HSV), infecciones, **1175**
 actinomicosis, 1088
 anorrectal, 881, 1178, 1956
 “asintomático”, 1177
 bucal-facial
 curso, 238c
 manifestaciones clínicas, 238c, 1177-1178
 patología, 233, 827, 829, 1177-1178
 tratamiento, 215e-3c, 215e-7, 233, 1182c
 diagnóstico, 342, 1180-1181
 diseminado
 exantema, 132c
 manifestaciones clínicas, 132c, 134, 258, 266
 pacientes inmunodeprimidos, 1176, 1179-1180
 tratamiento, 1181, 1182c
 embarazo, 50, 1180
 encefalitis
 complicaciones, 1179
 consideraciones genéticas, 1179
 contra meningitis, 888
 diagnóstico diferencial, 894-896, 895c
 manifestaciones clínicas, 1179, 1179f
 MRI, 440e-6f
 patología, 1178-1179
 tratamiento, 215e-2c, 1179, 1181, 1182c
 epidemiología, 1176-1177
 genitales, 341c
 diagnóstico, 881
 embarazo, 50
 epidemiología, 869, 879, 1177
 linfadenopatía, 408
 manifestaciones clínicas, 880c, 880f, 1178, 1178f
 profilaxia, 215e-7, 215e-8, 1181
 tasas de recurrencia, 1178
 tratamiento, 215e-3c, 215e-7, 215e-8-215e-9, 832c, 1181, 1182c
 herpes del gladiador, 829, 1178
 infección por VIH
 perirrectal, 1257-1258, 1258f, 1263
 profilaxia, 1253c
 tratamiento, 1181, 1182c, 1263
 latente, 1176
 manifestaciones cutáneas
 distribución, 341c, 342f
 morfología, 341c
 vesículas/ampollas, 132c, 238c, 361, 361c, 827, 829
 meningitis, 892, 908c, 1179
 neonatal, 50, 215e-2c, 1180, 1182c
 paciente con cáncer, 487, 488
 pacientes inmunodeprimidos, 1176
 panadizo herpético, 1178, 1182c, 1263
 patología, 1175-1176
 prevención, 1183
 quemaduras, 166e-1
 queratitis, 200, 215e-3c, 215e-9, 1178, 1182c
 reactivación, 1176
 receptor de trasplante
 manifestaciones clínicas, 921c
 profilaxia, 139e-4c, 215e-6, 921
 programación, 920c
- tratamiento, 1181-1183, 1182c
 viscerales, 1179-1180
 esofagitis, 1179, 1182c, 1896f, 1910
 faringitis, 231, 1177
 hepático, 1180
 neumonitis, 1179-1180
 vías respiratorias altas, 1202c
- Herpes virus. *Véanse también virus específicos*
 ensamble y liberación virales, 214e-5
 estructura, 214e-1, 214e-1f, 214e-2c, 214e-3f
 funciones proteínicas, 214e-6
 gen, expresión y regulación, 214e-4
 inhibición de la defensa del hospedador por, 214e-8
 microRNA, 214e-6
 transmisión, 214e-6
- Herpes zóster, **1184**
 diagnóstico, 1185
 diferencial, 1185
 epidemiología, 1184
 infección por VIH, 1185, 1185f, 1252c, 1263
 manifestaciones clínicas, 341c, 1184-1185
 cuello, dolor, 122
 dolor abdominal, 105
 manifestaciones
 bucales, 237, 238c
 cutáneas, 25e-8f, 76e-8f, 827, 1184-1185, 1184f
 molestias torácicas, 96c, 98
 neuralgia posherpética, 237, 1185, 1186, 2685
 neuropatía, 2685
 glossofaríngea, 2649
 trigeminal, 2646
 ocular, 200
 oftálmico, 200, 215e-4c, 1184
 patología, 89, 1183
 prevención, 485c, 929, 1186, 1186c, 1252c
 receptor de trasplante, 921, 921c, 925, 1185
 tratamiento, 215e-3c-215e-4c, 215e-6-215e-7, 215e-8, 832c, 1186
- vacuna
 administración recomendada, 29c, 84, 787-788f, 893
 almacenamiento y manipulación, 791
 contraindicaciones, 790c
- Herpesvirus-6 humano (HHV-6), 145e-2c, 1194
 infección, **1194**
 diagnóstico, 1190c
 epidemiología, 1194
 manifestaciones clínicas, 1194
 paciente con cáncer, 492
 reactivación en síndrome de hipersensibilidad, 382
 receptor de trasplante, 920c, 921c, 922, 1194
 roséola, 25e-2f, 127, 128c, 1194
 tratamiento, 1194
- Herpesvirus-7 humano (HHV-7), infección, **1194**
 epidemiología, 1194
 manifestaciones clínicas, 1194
 paciente con cáncer, 492
 receptor de trasplante, 920c, 921c, 922, 928
 tratamiento, 1194
- Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección, **1194**
 epidemiología, 1194, 1242
 linfoma con derrame primario, 135e-2, 214e-7, 1194
 manifestaciones clínicas, 1194
 paciente con cáncer, 492
 receptor de trasplante, 921c, 923, 928
 sarcoma de Kaposi, 119e-1, 214e-7, 1194, 1242
 tratamiento, 1194
 tumores linfoides, 214e-7, 697, 697c, 1194
- Herpetiformes, lesiones, 340c
- Hers, enfermedad (tipo VI GSD), 433e-2c, 433e-4
- Hertel, exoftalmómetro, 207
- HES. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
- HESX1*, gen, 2256
 mutaciones, 2325c, 2364, 2364c
- Heterocigosidad, pérdida (LOH), 101e-4, 101e-5f, 2305c
- Heterocigoto, 433f, 435

- Heterogeneidad
fenotípica, 435, 436c
no alélica (*locus*), 435-436, 436c
- Heterophyes heterophyes*, 245e-2c, 765c, 1428c, 1429. Véase también Trematodos, intestinales
- Heteroplasmia, 85e-3-85e-4, 85e-5f, 439
- Heterotopia, 197
- HEV (vénulas endoteliales altas), 372e-26
- HEV (virus de hepatitis E), 2005f, 2006c, 2010.
Véase también Hepatitis E, virus (HEV), infección
- Hexacarbonos, 2688c, 2689
- Hexocinasa (HK), deficiencia, 654c
- Hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH), 2312
- Hexosaminidasa, deficiencia. Véase Tay-Sachs, enfermedad
- Hexosas, trastornos genéticos, 435e-1c
- Heyde, síndrome, 731
- HF. Véase Insuficiencia cardiaca (HF)
- HFE, mutaciones del gen
consideraciones globales, 2519
enfermedad hepática, 1992, 2515, 2518
hemocromatosis, 367e-1, 367e-1c, 367e-3
porfiria cutánea tardía, 390, 2515, 2530
- 2-HG (2-hidroxi-glutarato), 102e-13
- hGH-N*, gen, 401e-3
- hGH-V*, gen, 401e-3
- HHIP, gen, mutaciones, 1703
- HHS (estado hiperosmolar hiperglucémico), 2417c, 2420
- HHV-6, infección. Véase Herpesvirus-6 humano (HHV-6), infección
- HHV-7, infección. Véase Herpesvirus-7 humano (HHV-7), infección
- HHV-8, infección. Véase Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
- Hialuronano, 2140
- Hialuronato liasa, 947f
- Hialurónico, ácido, 2226, 2232, 2232c
- Hibridación
genómica comparativa (CGH), 83e-3, 83e-3c
identificación de patógenos, 772
- Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)
análisis mutacional, 444
interfase, 83e-2, 83e-2f, 83e-3c
metafase, 83e-2, 83e-2f, 83e-3c
sondas, 83e-2
- Hic (inhibidor H neumocócico), 947
- Hidatídica, enfermedad. Véase Equinococosis (hidatidosis)
- Hidradenitis
neutrofílica ecrina, 366, 380
supurativa, 1099
- Hidralazina
efectos secundarios, 40, 44, 253c, 363, 1625, 2218c
emergencias hipertensivas, 1627c
hipertensión, 1624c, 1625, 2644
insuficiencia cardiaca, 1512c
metabolismo, 34c
preeclampsia, 46
variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40
- Hidrato de cloral, 473e-11c
- Hidrocarburos policíclicos, 119e-1, 477c
- Hidrocefalia
coma, 1776
comunicante, 174, 175f
después de hemorragia subaracnoidea, 1785
diabetes insípida adipsica, 304
diagnóstico, 163
meningitis intracraneal, 906
obstruktiva, neurocisticercosis, 1430-1431, 1431f, 1432
presión normal, 175f, 2606-2607
trastornos de la marcha, 162c, 163
- Hidrocele, 1418, 1418f
- Hidroclórico, ácido, tratamiento, alcalosis metabólica, 322
- Hidroclorotiazida, 727c, 1623, 1624c, 2640c
- Hidrocodona, disnea, 62c
- Hidrocortisona
ACTH, deficiencia, 2260
CAH, 2328-2329, 2356
- candidosis, 233
- choque
hiposuprarrenal, 1751
séptico, 1755
- coma mixedematoso, 2293
- hipercalcemia, 314
- hipopituitarismo del adulto, 2259c
- IBD, 1960
- insuficiencia suprarrenal, 2325-2326
- tormenta tiroidea, 2297
- Hidrofobia, 896, 1301, 1302f
- Hidrógeno
cianuro. Véase Cianuro, intoxicación
cloruro, fármaco en bioterrorismo, 262e-1c
peróxido (H₂O₂), en endotelio, 265e-1
sulfuro, exposición/envenenamiento, 473e-11c, 1692c
- Hydrogenotróficas, especies, en microbioma humano, 86e-4
- Hidroides, 2738
fragmentados, envenenamiento, 2741
- Hidromorfona, 62c, 91c, 92
- Hidronefrosis, 1871
- Hidropesía, 2081
fetal
concentraciones de hemoglobina, 638, 638c
diagnóstico, 1196f
IgG, anticuerpos, 138e-1
manifestaciones clínicas, 638, 1196
- Hidropes endolinfáticas. Véase Ménière, enfermedad
- Hidrotórax, 251, 288, 1717
hepático, 288, 1717
- Hidroureter, 1871
- 3-Hidroxi-3-metilglutárica, aciduria, 434e-3c
- β-Hidroxibutirato, 318, 2434
- 4-Hidroxibutírica, aciduria, 434e-2c
- Hidroxicloquinina
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 2130c
comunes, 2146c
cutáneos, 353, 380
graves, 2146c
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2218c
neuropatía, 2686, 2687c
oculares, 206
- endocarditis infecciosa, 823c
- enfermedad
de Whipple, 1094
por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
- fiebre Q, 1162
- hipercalcemia, 314
- porfiria cutánea tardía, 390, 2530
- profilaxia para paludismo, 1383c
- sarcoidosis, 2211, 2212c
- SLE, 2130c, 2132
- sobredosis/intoxicación, 473e-13c
- vigilancia durante tratamiento, 2146c
- Hidroxibalamina (vitamina B_{12A})
antídoto para cianuro, 262e-7-262e-8, 262e-8c, 473e-11c
deficiencia de cobalamina, 648
- Hidróxido
de aluminio, 1920
de magnesio, 62c, 1920, 1970c
- 3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 2328c, 2357
- 11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, 64e-8, 64e-8f, 611, 2312
deficiencia. Véase Mineralocorticoides, síndrome de exceso aparente (SAME; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
- 17β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 2353
- 2-Hidroxi-glutarato (2-HG), 102e-13
- 7α-Hidroxilasa, 1934
- 11β-Hidroxilasa, 434
deficiencia
consideraciones genéticas, 1620c
fisiopatología, 1621f
manifestaciones clínicas, 306, 1620, 1620c, 2313, 2357
marcadores diagnósticos, 2328c
- 17α-Hidroxilasa (CYP17), 372e-24c
- 17α-Hidroxilasa, deficiencia
consideraciones genéticas, 2353, 2354c
fisiopatología, 1621f
genética, 1620c
hipertensión, 1621
hipogonadismo hipergonadotrópico, 337
manifestaciones clínicas, 306, 1620c, 1621, 2353, 2354c
marcadores diagnósticos, 2328c
- 21-Hidroxilasa (CYP21), 372e-24c
- 21-Hidroxilasa
anticuerpos, 2346
deficiencia, 2355-2356
diagnóstico, 333
no típica, 2355
perdedora de sal, 2355-2356
típica. Véase Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
virilizante simple típica, 2355
gen, mutaciones. Véase CYP21A2 (gen de 21-hidroxilasa), mutaciones
- Hidroxilo, radicales, 103e-4
- 17-Hidroxi-progesterona, 2329, 2760c
- Hidroxiquinureninuria, 434e-2c
- 5-Hidroxitriptófán, 2623
- Hidroxireia
acción, 103e-4, 103e-10c, 103e-14, 632
CML, 694
drepanocitosis, 636
efectos secundarios, 103e-10c, 379, 649
leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
síndromes hipereosinofílicos, 423
- Hidroxizina
angioedema, 2119
intoxicación por ciguatera, 2742
prurito, 345
urticaria, 2119
- HIDS (hiperinmunoglobulinemia D con síndrome febril periódico), 2213c, 2215
- Hiedra venenosa, 345
- Hierro
absorción, 625-626, 625f
aporte, estudios, 397
acumulación en cerebro, 2625-2626
balance nutricional, 626
ciclo, 625-626, 625f
complementos. Véase Hierro, complementos
consumo
promedio, 626
recomendado, 95e-3c, 626
deficiencia, 96e-9c, 98e-5, 192, 461, 463c.
Véase también Anemia por deficiencia de hierro; Eritropoyesis, deficiente en hierro
depósitos, 625c, 625f, 626, 627c, 628c, 2517c
dextrans, 629
distribución en el cuerpo, 625, 625c
exceso. Véase Hierro, sobrecarga
gluconato, 629
hígado parenquimatoso, 2516
intoxicación, 473e-11c
médula ósea, 81e-8f
metabolismo, 625-626, 625f
prueba de tolerancia, 629
sales, 628-629, 629c
sérico, 393, 397. Véase también Ferritina, sérica
anemia hipoproliferativa, 398, 629-630, 630c
estados de ferropenia, 627f
valores por edad y género, 627-628, 627f
toxicidad. Véase Hierro, sobrecarga
vías de homeostasis, 2515f
- Hierro, capacidad total de unión
anemia
ferropénica, 627f
hipoproliferativa, 398, 630c
microcítica, 628c
causas de valores anormales, 464c
normal, 397, 627
valoración
de anemia, 393
nutricional, 462, 464c

- Hierro, complementos
 anemia por deficiencia de hierro, 628-629, 629c
 efectos secundarios, 629
 orales, 628-629, 629c
 parenterales, 629
- Hierro-hematoxilina, tinción, 245e-1
- Hierro, sobrecarga
 aguda, 626
 CMR, 270e-21, 270e-27v
 crónica, 650
 enfermedad de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
 etiología, 367e-1c, 2514c, 2516
 hemocromatosis. *Véase* Hemocromatosis
 manifestaciones clínicas, 96e-9c
 relacionada con transfusión, 138e-5, 631, 639, 667
 tratamiento, 639
- HIF (factor inducible por hipoxia) 1 α , 333e-4, 392
- HIF-1 (factor 1 inducible por hipoxia), 247
- Hifas, 1329
- Hígado
 anatomía, 366e-1, 366e-1f, 1989-1990
 cambios por envejecimiento, 94e-4
 descelerización, 92e-2, 92e-3v
 dolor, 1991
 efectos del alcohol. *Véase* Hepatopatía alcohólica
 funciones, 1989-1990
 metabolismo de fármaco, 33-34, 33f
 palpación, 286
 receptor X, 2076
 tumores metastásicos, 553
 ascitis, 287
 cáncer de colon, 542
 NET, 560, 572-573, 572f
 tratamiento, 574
- Hígado graso
 alcohólico, 2053, 2053c. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
 embarazo, 49
 IBD, 1958
 inducido por fármacos, 2026c
- Higiene
 bronquial, 1696
 hipótesis, 1670
 "Higiene respiratoria universal y etiqueta de la tos", 917
- Himen imperforado, 335
- Himenópteros, veneno/picadura, 2116, 2748-2749
- Hinchey, clasificación, de diverticulitis, 1972, 1972f
- Hiosciamina, 473e-8c, 2672
- Hiperabducción, maniobra, 1647
- Hiperaldosteronismo
 acidosis metabólica, 320-321
 consideraciones genéticas, 306, 307
 debilidad, 462e-119
 diagnóstico, 307, 1618-1619
 familiar, 306
 tipo I. *Véase* Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
 tipos II y III, 306
 hiperreninémico secundario, 321-322
 hipertensión, 1614, 1618
 hipopotasemia, 306
 idiopático, 306
 mineralocorticoides excesivos. *Véase* Mineralocorticoides, exceso
 primario, 306, 307, 1614, 1618-1619
 secundario, 306, 1614
 tratamiento, 1619
- Hiperalgnesia, 87, 158
- Hiperamilasemia, 2089c
- Hiperamilasuria, 2089c
- Hiperamonemia, 434e-3c, 434e-5, 435e-1c, 435e-2, 1996
- Hiperazoemia, 290. *Véase también* Renal, lesión aguda (AKI)
 estudio del paciente, 290f, 291
 nutrición parenteral, 98e-7c
- obstrucción de vías urinarias, 1872
 tasa de filtración glomerular, 290-291
- Hiperbárica, medicina, 477e-1, 477e-1f
- Hiperbárico, oxígeno, tratamiento, 477e-1
 contraindicaciones, 477e-2
 efectos secundarios, 477e-2
 enfermedad por descompresión, 477e-4c, 477e-8
 enfermedad por grandes altitudes, 476e-2c, 476e-3, 476e-4
 gangrena gaseosa, 833, 994
 heridas crónicas, 477e-3, 477e-4c, 477e-5, 477e-5f
 hipoacusia súbita neurosensible
 idiopática, 477e-4c
 indicaciones, 477e-3, 477e-3c
 infecciones de tejidos blandos, 1102
 intoxicación con monóxido de carbono, 477e-5-477e-6
 lesión cerebral traumática, 477e-4c
 lesión por radiación hística tardía, 477e-3, 477e-4c
 mecanismos, 477e-1, 477e-2f
 reforzamiento de radioterapia, 477e-4c
 síndrome coronario agudo, 477e-4c
- Hiperbilirrubinemia, 2000
 aislada, 281-282, 282c
 conjugada
 colestasis intrahepática familiar progresiva, 284, 2003c, 2004
 colestasis intrahepática recurrente benigna, 284, 2003c, 2004
 con otras alteraciones hepáticas
 enfermedad hepatocelular, 283, 283c
 estudio del paciente, 281f, 282-283
 trastornos colestásicos, 283-285, 284c
 diagnóstico diferencial, 282
 Dubin-Johnson, síndrome, 282, 2003-2004, 2003c
 Rotor, síndrome, 282, 2003c, 2004
 septicemia/choque séptico, 1756
 enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2053c
 estudio del paciente, 281-282, 281f
 fisiopatología, 280
 no conjugada
 defectos hereditarios. *Véanse* Crigler-Najjar, síndrome; Gilbert, síndrome
 depuración disminuida de bilirrubina hepática, 2001
 diagnóstico diferencial, 281-282, 282c
 producción aumentada de bilirrubina, 2000
 pancreatitis, 2093
- Hipercalcemia, 313, 2469
 asintomática, 2479
 consideraciones genéticas, 2475, 2476f
 consulta neurológica para paciente hospitalizado, 463e-4
 crónica, 1862, 2479, 2479f
 después de trasplante renal, 1831
 diabetes insípida nefrógena, 303
 diagnóstico, 314, 2469-2470, 2479f
 diferencial, 2469-2470, 2479-2480, 2479f
 ECG, 269e-13f, 269e-14f, 1457, 1458f
 efectos renales, 1862
 enfermedad renal crónica, 1815, 2478
 etiología, 313, 313c, 2469, 2470c, 2480
 hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo, primario
 hipertensión, 1620
 hipertiroidismo, 2478
 hipocalcémica familiar. *Véase* Hipercalcemia hipocalcémica familiar (FHH)
 humoral por tumor, 2476. *Véase también* Hipercalcemia, relacionada con tumor
 idiopática, de la infancia, 83e-6, 2477-2478
 infancia idiopática (síndrome de Williams), 83e-6, 2477-2478
 inmovilización, 2478
 intoxicación con aluminio, 2479
 leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-4
 manifestaciones clínicas, 96e-9c, 152, 313, 463e-4, 2469-2470
- metástasis óseas, 119e-4
 mieloma múltiple, 714, 717
 nutrición parenteral, 98e-7c
 Paget, enfermedad ósea, 426e-3
 pNET, 559c, 571
 relacionada con recambio óseo, 2478
 relacionada con tumor, 609
 diagnóstico, 610, 2476-2477
 etiología, 609-610, 609c
 manifestaciones clínicas, 610, 2479-2480
 mecanismos, 2476
 patogenia, 609c
 síndromes clínicos relacionados, 2475-2477
 tratamiento, 610, 2477
 relacionada con vitamina D, 2477-2478
 sarcoidosis, 2208, 2477
 síndrome de leche y alcalinos, 313, 2458, 2479
 tiazidas, 2478
 tratamiento, 314, 610, 2480-2482, 2480c
 con litio, 2475
 vitamina A, intoxicación, 2478
- Hipercalcemia hipocalcémica familiar (FHH)
 consideraciones genéticas, 2340, 2467, 2475
 etiología, 313
 pruebas genéticas, 450c
- Hipercalciuria
 Bartter, síndrome, 306, 2483
 diuréticos de asa, 306
 hematuria, 294
 hipocalcémica, 2483
 dominante autosómica (ADHH), 2483
 Paget, enfermedad ósea, 426e-3
 riesgo de nefrolitiasis, 1867
- Hipercapnia, 315
 acidosis respiratoria, 323
 alcalosis metabólica posterior, 322
 permisiva, 322, 1741
- Hipercolesterolemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
 autosómica dominante, 2440c, 2442
 tipo 2, 2442
 tipo 3, 2442
 autosómica recesiva, 2442, 2440c
 familiar, 436e-4f, 2440c, 2441-2442, 2449
 grave, 2446
- Hipercortisolismo, 2271. *Véase también* Cushing, síndrome
- HiperC-VAD, régimen, 704
- Hiperemesis
 gravídica, 49, 259, 2300
 por canabinoides, síndrome, 259
- Hiperemia reactiva, 1648
- Hipereosinofilia variante linfocítica, 135e-7, 135e-7c
- Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
 diagnóstico, 135e-8, 135e-c
 enfermedades relacionadas, 422
 fisiopatología, 372e-8, 1567
 idiopáticos, 422-423
 manifestaciones clínicas, 135e-8, 1567, 1686, 2683
 subtipos, 135e-7, 135e-7c, 1686
 tratamiento, 135e-8, 1686
- Hiperesplenismo, 411, 2064
- Hiperestesia, 158
- Hiperfagia, 2264
- Hiperfenilalaninemias, 434e-1, 434e-2c
- Hiperfiltración
 glomerular, 333e-1
 hipótesis, 333e-1
- Hiperfosfatemia, 2460
 aguda grave, 2487
 calcinosis tumoral, 426e-8
 enfermedad renal crónica, 1815, 2485
 etiología, 2460-2461, 2461c
 hipocalcemia, 2487
 lesión renal aguda, 1808, 1810
 manifestaciones clínicas, 2461
 nutrición parenteral, 98e-7c
 síndrome de lisis tumoral, 1795
 tratamiento, 2461
- Hipergammaglobulinemia, 2050
- Hipergastrinemia, 568, 1927

- Hiperglobulinemia, 64e-6
- Hiperglucemia
apoyo nutricional especializado, 98e-4
β-agonistas, 312
cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
choque cardiogénico, 1760
hipernatremia, 303
hiponatremia, 301
manifestaciones clínicas, 2406
nutrición parenteral, 98e-7
pancreatitis, 2092-2093
perioperatoria, 55
septicemia/choque séptico, 1756
síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 98e-4
sobredosis/intoxicación, 473e-3
- Hiperhidrosis primaria, 2643
- Hiperhidroxiprolinemia, 434e-2c
- Hiperhomocistinemia
deficiencia de piridoxina, 96e-4
factores de riesgo, 434e-4
manifestaciones
cardíacas, 290e-1c, 290e-2
clínicas, 434e-4
riesgo de trombosis venosa, 744
tratamiento, 434e-4
- Hiperhomocistinuria, 434e-1, 434e-4
- Hiper-IgD, síndrome, 126
- Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job), **423**
autosómico
dominante, 375e-2, 2109
recesivo, 2109
defectos celulares/moleculares, 420c, 423
diagnóstico, 420c, 2109
manifestaciones clínicas, 375e-2, 420c, 423, 830, 2109
monocitosis, 421
- Hiper-IgM, síndrome, 2110, 2110f, 2111
- Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódico (HIDS), 2213c, 2215
- Hiperinsuflación, 47e-1, 1702
- Hiperinsulinemia, 98e-7, 332, 2405
- Hiperinsulinismo endógeno, 2434
- Hiperleucina-isoleucinemia, 434e-3c
- Hiperlipidemia. *Véase* Lipoproteínas, trastornos combinada familiar (FCHL), 2439
- Hiperlipoproteinemia, tipo III (disbetalipoproteinemia familiar), 2440c, 2443
- Hiperlisinemia, 434e-3c
- Hipermagnesemia, **2462**
bloqueo de conducción AV, 1471c
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
etiología, 2462-2463, 2463c
manifestaciones clínicas, 463e-4, 2463
tratamiento, 2463
- Hipermetabólico, estado, **460**, 460c
- Hipermetioninemia, 434e-2c
- Hipermotropía, 195
- Hipermutación somática, 372e-20, 372e-21
- Hipernatremia, **303**
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-3
deficiencia de agua libre, 64e-4
diagnóstico, 303-304, 303f
etiología, 64e-3-64e-4, 303, 463e-3
hipodíptica, **2279**, 2279f
manifestaciones clínicas, 303
nutrición parenteral, 98e-7c
tratamiento, 302c, 304
- Hiperornitinemia, 434e-3c, 435e-1c
- Hiperosmolalidad, 463e-3
- Hiperosmolar hiperglucémico, estado (HHS), 2417c, 2420
- Hiperostosis
cortical generalizada (enfermedad de Van Buchem), 426e-5
esquelética idiopática difusa (DISH), 2172
- Hiperoxaluria, 434e-2c, 1868, 1943
entérica, 1943
- Hiperóxico, preacondicionamiento, 477e-1
- Hiperparatiroides, síndromes similares, 2475, 2476f
- Hiperparatiroidismo
aislado familiar, 2340
anemia, 630
consideraciones globales, 315
debilidad muscular, 462e-19
detección/prueba, 2254c
prevalencia, 2254c
primario, **2470**
asintomático, 2470, 2472, 2473c
consideraciones genéticas, 2471-2472, 2471f
diagnóstico, 2472, 2473, 2473f, 2479
etiología, 2470
evolución natural, 2470
incidencia, 2470
manifestaciones clínicas, 2472-2473
patología, 2470-2471
síndromes MEN. *Véanse entradas en* Neoplasia endocrina múltiple
tratamiento, 2473-2475, 2473c
secundario, 314c, 1815, 2478-2479
terciario, 2479
- Hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT), síndrome
consideraciones genéticas, 2337c, 2342, 2470, 2472
manifestaciones clínicas, 2342
pruebas de detección, 2343c
tratamiento, 2342
- Hiperpatía, 89-90, 158, 2643
- Hiperperfusión, estados, 463e-1-463e-2, 463e-1c, 463e-2f
- Hiperpigmentación, **359**
difusa, 360-361, 360c
enfermedad de Whipple, 1093
inducida por fármacos, 361, 379
insuficiencia suprarrenal, 2324, 2326f
localizada, 359-360, 360c
- Hiperpirexia, 124, 126
- Hiperplasia
adenomatosa atípica, 515
eritroide, 397, 397f, 626, 637
gingival, 237
linfoide
atípica, 710
cutánea (pseudolinfoma), 353-354, 364c, 365, 366
nodular focal hepática, 553-554
sebácea, 365
suprarrenal
congénita. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
hipopotasemia, 306
macronodular, 609c
primaria, 306, 1619
- Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), **2327**
asociaciones del gen HLA, 373e-8c
características clínicas
cutáneas, 2355
diferencias sexuales, 2328
genitales ambiguos, 437, 2355
hipopotasemia, 306
hirsutismo, 2355
pubertad precoz, 2362
consideraciones genéticas
conversión génica, 434
mutaciones del gen CYP, 2318c, 2327-2328, 2328c, 2355, 2356c
diagnóstico, 332-333, 2328, 2328f
etiología, 2355
lipoidea (CLAH), 2324c
tratamiento, 334, 2328-2329, 2356-2357
variantes, 2327-2328, 2328c
- Hiperpotasemia, **308**
acidosis metabólica, 64e-2-64e-3
bloqueo de conducción AV, 1471c
consulta neurológica para paciente hospitalizado, 463e-4
definición, 308
después de suprarrenalectomía, 1619
diagnóstico, 311, 311f
ECG, 310, 1457, 1458f
efectos renales, 1862
- enfermedad renal crónica, 333e-2, 1814, 1815
etiología, 304, 308-310, 309c
inducida por fármacos, 43, 64e-2, 310
infección por VIH, 310
lesión renal aguda, 1808
manifestaciones clínicas, 310-311
nutrición parenteral, 98e-7c
obstrucción de vías urinarias, 1872
rebote, 307
relacionada con transfusión, 138e-5
síndrome por lisis tumoral, 1795
sobredosis/intoxicación, 473e-3
taquicardia ventricular, 1489
tratamiento, 64e-3, 312, 463e-4
- Hiperprolactinemia, **2266**
consumo de cocaína, 469e-1
detección/prueba, 2254c
diagnóstico, 328, 2267
disfunción eréctil, 326
etiología, 2266, 2266c, 2339
galactorrea, 2267
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2365
hirsutismo, 332
investigación de laboratorio, 2267
manifestaciones clínicas, 2266-2267
prevalencia, 2254c
tratamiento, 2267
- Hiperprolinemia, 434e-2c
- Hipersensibilidad, reacciones. *Véase también* Reacciones, anafilácticas
anticuerpos humanos, 1796
fisiopatología, 2115-2116
inmediata, 372e-29, 2115
intermedia, 2115
medios de contraste. *Véase* Medios de contraste
picadura de insecto, 2749
relacionada con fármacos. *Véanse* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS); Enfermedad inducida por fármacos tardía, 372e-29-372e-30, 377-378, 1107
transfusiones, 138e-5
- Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
características clínicas, 131c, 134, 138, 382
consideraciones genéticas, 378
diagnóstico, 382
etiología, 131c, 353, 382
manifestaciones cutáneas, 25e-12f, 131c
relacionado con fármacos, 382
tiempo de inicio, 382
vías inmunitarias, 378, 378c
- Hipersensibilidad visceral aferente, 261
- Hipertensión, **1611**
antecedentes, 1622, 1622c
anticonceptivos orales, 2391c
apoplejía, 2567c
arterial pulmonar. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
de bata blanca, 1445, 1616
capa leucocítica, 1445, 1616
captación de sodio, 1612
consecuencias patológicas, **1615**
apoplejía, 1615, 1627, 2582-2583, 2583c.
Véase también Hemorragia intracraneal
cardiovasculares, 266e-4, 291e-6, 1587
disfunción cognitiva, 1615
disfunción eréctil, 326
enfermedad arterial periférica, 1616
insuficiencia cardíaca, 1501, 1615. *Véase también* Insuficiencia cardíaca (HF)
renal, 62e-9f, 289c, 1615-1616, 1835c, 1847-1848
consideraciones
genéticas, 1612, 1620c
globales, 266e-4
definición, 1616, 1616c
después
de apoplejía, 1627
de trasplante renal, 1831
detección, 29c
diabetes mellitus, 2426, 2428

- Hipertensión (*Cont.*)
 diagnóstico, 1621-1622, 1621c
 dieta, 95e-5
 diferencias raciales en complicaciones, 1612
 ECG, 269e-15f
 embarazo, 45-46, 1620c, 1621
 epidemiología, 1611-1612
 estudio del paciente, 1621-1622
 exploración física, 201, 201f, 1444-1445, 1616, 1621-1622
 factores de riesgo, 1612
 ganglioma, 1620
 gestacional, 46
 hipopotasémica, 64e-8, 307, 1618, 2319
 inducida por progesterona, 2318c
 maligna. *Véase* Hipertensión maligna
 mecanismos
 presión arterial, 1612, 1612f
 sistema nervioso autónomo, 1613
 sistema renina-angiotensina-aldosterona, 1613-1614, 1614f
 vascular, 1614-1615
 volumen intravascular, 1612-1613
 mediada por mineralocorticoides, 64e-8, 1614
 monógena, 1620-1621, 1620c, 1621f
 mortalidad, 6e-1c
 mujeres, 6e-1c, 6e-4
 neoplásica, 609c
 obesidad, 1617
 obstrucción de vías urinarias, 1873
 portal. *Véase* Hipertensión portal
 primaria (esencial), 46, 1616-1617
 resistente, 1626
 secundaria
 acromegalia, 1620
 aldosteronismo, 1614, 1618-1619
 apnea del sueño, 1619-1620
 coartación de la aorta, 1620
 enfermedad
 renal, 1617
 renovascular, 1617-1618
 tiroidea, 1620
 etiología, 1617c
 feocromocitoma, 1613, 1619, 2329
 inducida por fármacos, 1617c
 síndrome de Cushing, 1619
 síndrome metabólico, 291e-6, 1617, 2451-2452, 2454
 sistólica
 aislada, 1616, 1616c
 con presión amplia del pulso, 1616
 supina, 146
 tratamiento, **1622**
 antagonistas de aldosterona, 1623, 1623c
 ARB, 1623, 1623c, 1625
 bloqueadores α , 1623c, 1624
 bloqueadores β , 1623c, 1624-1625
 bloqueadores del conducto del calcio, 1624c, 1625
 deservación renal, 1625-1626
 basada en catéter, 296e-5
 diabetes mellitus, 2428
 diuréticos, 1623, 1623c, 1625
 enfermedad renal
 crónica, 1817
 poliquística, 1853
 estimulación del seno carotídeo, 1625-1626
 inhibidores de la ACE, 1623, 1623c, 1625
 modificaciones al estilo de vida, 1622-1623, 1622c
 objetivos de presión arterial, 1626
 selección, 1625-1626
 simpáticos, 1623c, 1625
 síndrome metabólico, 2454
 vasodilatadores, 1623c, 1625
 uso de vasoconstrictores, 242
 valoración de laboratorio, 1622, 1622c
 venosa, 357, 367
 viaje a grandes altitudes, 476e-5
 Hipertensión arterial pulmonar (PAH), **1658**.
Véase también Hipertensión pulmonar
 diagnóstico, 47e-4, 308e-18f
 enfermedad de tejido conjuntivo, 1658
 esclerosis sistémica, 1658, 2161, 2164
 familiar, 87e-3, 87e-3c
 hipertensión portal, 1658
 idiopática (primaria), 271e-9f, 271e-9v, 1658
 infección por VIH, 1255, 1658
 patogenia, 1655, 1656f, 1657c
 sarcoidosis, 2207
 sistemas biológicos aplicados a, 87e-3, 87e-3c
 trastornos relacionados, 1658
 tratamiento, 320e-1c, 1659-1660, 1660c
 Hipertensión maligna
 consideraciones genéticas, 1630
 efectos
 en cerebro, 1615, 1626
 oculares, 40e-5f, 1626
 renales, 1615-1616, 1626, 1630, 1832
 epidemiología, 1630
 tratamiento, 1626-1627, 1626c, 1627c
 Hipertensión portal
 ascitis, 287, 2063, 2064. *Véase también* Ascitis
 carcinoma hepatocelular, 545
 cirrosis, 2058
 clasificación, 2063c
 definición, 2062-2063
 diagnóstico, 2063
 esplenomegalia e hiperesplenismo, 2064
 etiología, 2063
 hemorragia gastrointestinal, 277, 2063. *Véase también* Varices, esofágicas
 hipertensión pulmonar y, 1658
 manifestaciones clínicas, 2063
 varices esofágicas. *Véase* Varices, esofágicas
 Hipertensión pulmonar, **1655**
 arterial. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
 cardiopatía izquierda, 1658-1659
 diagnóstico, 1655-1657
 CT, 1656, 1658f
 ECG, 269e-11f
 ecocardiografía, 271e-9f, 271e-9v, 1655-1656, 1657f
 pruebas de función pulmonar, 1656-1657
 radiografía de tórax, 47e-4, 1658f
 ruidos cardíacos, 1447, 1655
 drepanocitosis, 1659
 embarazo, 47
 enfermedad pulmonar, 1659
 esquistosomiasis, 1659
 estenosis mitral, 1539
 fenómeno de Raynaud, 1649
 grandes altitudes, 476e-6
 manifestaciones clínicas, 1655
 disnea, 47e-2, 47e-2c, 1655
 dolor torácico, 96c, 98
 insuficiencia tricuspídea, 1655
 patogenia, 1655, 1657c
 respiración alterada por el sueño, 1657
 sarcoidosis, 1659
 tratamiento, 1660
 tromboembólica, 1659
 Hipertensivas, emergencias, 1626-1627, 1626c, 1627c. *Véase también* Hipertensión maligna
 Hipertermia, 124, 138. *Véase también* Calor, enfermedad relacionada
 maligna, 40-41, 450c, 462e-12
 Hipertiroidismo
 definición, 2293
 embarazo, 48
 enfermedad
 de Graves. *Véase* Graves, enfermedad trofoblástica gestacional, 597
 HLA, gen, relación, 373e-8c
 infección por VIH, 1259
 manifestaciones clínicas, 152
 afectación muscular, 462e-18
 alopecia, 355
 cardíacas, 290e-1c, 290e-2, 1563
 cutáneas, 360, 363
 diarrea, 855c
 edema, 253
 hipercalcemia, 2478
 hipertensión, 1620
 hipopotasemia, 64e-7, 305
 miastenia grave, 2703
 neoplásico, 609c
 primario, 2293
 secundario, 2293
 Hipertiroxemia
 disalbuminémica familiar (FDH), 2286, 2286c
 eutiroidea, 2286, 2286c
 Hipertiricosis, 332, 380, 390
 Hipertigliceridemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
 familiar, 2440
 grave, 2446-2447
 primaria, 2439-2440, 2440c
 síndrome metabólico, 2453-2454
 Hipertrofia
 gingival (épulis), 46e-2f
 prostática benigna (BPH)
 características clínicas, 60e-1, 587, 1871
 diagnóstico, 587
 niveles de PSA, 580
 tratamiento, 587
 ventricular izquierda
 ECG, 269e-15f, 1454, 1454f
 hipertensión, 269e-15f, 1615
 isquemia miocárdica, 1579
 nefropatía crónica, 1817
 Hiperuricemia, **431e-1**
 AML, 681-682
 asintomática, 431e-4
 complicaciones, 431e-1, 431e-4
 defectos congénitos del metabolismo de purina, 431e-3c
 definición, 431e-1
 efectos renales, 1862
 etiología, 431e-1-431e-3, 431e-2c, 431e-3f
 fármacos causantes, 431e-2c, 431e-3
 gota. *Véase* Gota
 síndrome
 de lisis tumoral, 1795
 metabólico, 431e-4, 2452
 tratamiento, 431e-4-431e-5, 2234-2235
 valoración, 431e-4
 Hiperuricosuria, 294, 431e-3c
 Hipervalinemia, 434e-3c
 Hiperventilación
 alcalosis respiratoria, 324
 diagnóstico, 1723
 manifestaciones clínicas, 1722-1723
 septicemia/choque séptico, 1756
 tratamiento, 1723
 Hiperviscosidad
 cardiopatía congénita, 1523
 fenómeno de Raynaud, 1649
 policitemia, 399
 tratamiento, 1523
 Hipervolemia, 295, 296f, 1808
 Hipnosis, 14e-1c
 Hipnóticos sedantes, 473e-3, 473e-10c. *Véanse también* fármacos específicos
 Hipozoítos, *Plasmodium*, 1369
 Hipoacusia, **217**
 barotrauma, 477e-7
 causas genéticas, 85e-6, 85e-6c, 220, 221c, 222c, 444e-2c, 444e-4
 conductiva, 217-219
 conductopatías, 444e-2, 444e-2c
 estudio del paciente, 219f, 220-221
 estudios de imágenes, 223
 exploración física, 220
 inducida por fármacos, 219
 inducida por ruido, 224-225, 225c
 mixta, 220
 neurosensible, 85e-6c, 219-220
 osteogénesis imperfecta, 2509
 prevención, 224-225
 relacionada
 con la edad, 219, 219f
 con parotiditis, 231e-3
 respuestas provocadas, 223
 síndrome de Alport, 2514
 súbita, 220
 tratamiento, 223-224, 224f
 valoración audiológica, 221-222
 Hipoalbuminemia, 252, 294, 298, 1997-1998

- Hipoadosteronismo
etiología, 310
hiperpotasemia, 310
hiponatremia, 299
hiporreninémico, 64e-2, 309c, 310, 320-321
- Hipoalfalipoproteinemia, 2445-2446
- Hipoalgesia, 158
- Hipoaminoacidemia, 569
- Hipobetalipoproteinemia familiar, 2444
- Hipocalcemia, **314**, **2482**
clasificación, 2482, 2482c
consideraciones globales, 315
consulta neurológica en pacientes hospitalizados, 463e-4
crónica, 2482, 2487
después de paratiroidectomía, 2474
diagnóstico, 315
diferencial, 2487-2488
ECG, 269e-14f, 1457, 1458f
etiología, 314-315, 314c, 2483-2484
fisiopatología, 2482, 2491
hiperfosfatemia, 2460, 2487
lesión renal aguda, 1808-1809
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 315, 463c, 463e-4, 1563, 2474, 2482
nutrición parenteral, 98e-7c
pancreatitis, 2093, 2482
PTH ausente. Véase Hipoparatiroidismo
PTH inefectiva, 2482c, 2484
deficiencia de vitamina D, 2484
enfermedad renal crónica, 2484-2485
metabolismo de vitamina D defectuoso, 2484
pseudohipoparatiroidismo. Véase Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
PTH superada, 2482c, 2487
relacionada con transfusión, 138e-5
síndromes genéticos relacionados, 2483
trastornos hereditarios, 332e-7c, 332e-8
tratamiento, 315, 2484, 2488
- Hipocalciuria, 306
- Hipocapnia, 315, 323
- Hipoceruloplasminemia, 451e-1c
- Hipocondria, 409
- Hipocretina (orexina), 185, 186f, 189, 215
- Hipocromía, 81e-1, 393
- Hipoesplenismo, 413. Véase también Esplenectomía
- Hipoestesia, 158
- Hipofisarias, hormonas, **401e-1**. Véase también tipos específicos
expresión y regulación, 401e-1c, 2274
regulación de la función ovárica, 2376-2377, 2377f
secreción, 401e-1, 401e-2f
- Hipofisarios, ejes, 401e-2f
- Hipofisarios, tumores (adenomas), **2265**
clasificación, 603, 2265, 2265c
efectos de masa local, 2261-2263
etiología, 2265
hipogonadismo hipogonadotrópico y, 2365
insuficiencia suprarrenal secundaria y, 2325c
investigación de laboratorio, 2262, 2262c
manifestaciones clínicas, 2261-2262, 2261c, 2339
MEN 1, 2265-2266, 2265c, 2336c, 2339
MRI, 2262, 2262f
no funcionales, 603, 2273-2274, 2274f
patogenia, 2265
productores de
ACTH. Véase Cushing, síndrome gonadotropina, 2273-2274
secretores de TSH, 2274, 2298
signos oculares, 198, 207
síndromes
familiares, 2265-2266, 2265c, 2340
por hipersecreción de hormona por, 2265
tratamiento, 603, 2262-2264, 2263f, 2339
valoración
histológica, 2262
oftalmológica, 2262c
- Hipófisis
anterior. Véase también Hipófisis, glándula
expresión y regulación de las hormonas, 401e-1-401e-4, 401e-1c. Véase también hormonas específicas
- trastornos
insuficiencia. Véase Hipopituitarismo
tumores. Véase Hipofisarios, tumores (adenomas)
- glándula
anatomía, 401e-1, 401e-2
desarrollo, 401e-1, 401e-1c
displasia, 2255-2256
hormonas producidas por. Véanse Hipofisarias, hormonas; hormonas específicas
insuficiencia. Véase Hipopituitarismo
pruebas de función, 2258c
posterior
producción hormonal, 2274. Véase también Arginina vasopresina (AVP); Oxitocina
- trastornos
diabetes insípida. Véase Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodipsica. Véase Hipernatremia, hipodipsica
- trastornos
anterior
insuficiencia. Véase Hipopituitarismo
tumores. Véase Hipofisarios, tumores (adenomas)
posterior
diabetes insípida. Véase Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodipsica. Véase Hipernatremia, hipodipsica
relacionados con IgG4, 391e-1c
- Hipofisitis, 2257, 2346c, 2347c
linfocítica, 2257
- Hipofosfatasa, 237, 426e-1, 426e-5-426e-6
- Hipofosfatemia, **2458**
etiología, 2458-2459, 2459c
hipopotasemia, 64e-7
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 463c, 1563, 2459-2460
nutrición parenteral, 98e-7c
osteomalacia, 2465. Véase también Osteomalacia oncogénica, 612
pacientes hospitalizados, 461
tratamiento, 2460, 2460c
- Hipogammaglobulinemia
bronquiectasias, 1694, 1694c
CLL, 485, 486c
diarrea infecciosa, 855
manifestaciones clínicas, 270
mieloma múltiple, 486c, 492, 714
reemplazo de inmunoglobulina, 492
timoma, 123e-1
trastornos relacionados, 375e-2
- Hipogusia. Véase Gusto, trastornos
- Hipogloso, nervio, 2538, 2649
- Hipoglucemia, **2430**
accidental, 2434
ancianos, 82
cáncer, 1794-1795
defectos congénitos del metabolismo, 2434-2435
defensa hormonal contra, 400e-5
deficiencias hormonales, 2433
diabetes mellitus, **2431**, 2432f
diagnóstico, 2435
enfermedad crítica, 2433
estudio del paciente, 2435
etiología, 2430, 2430c
facticia, 2434
fisiopatología, 2430-2431, 2431c
golpe de calor, 479e-3
hiperinsulinismo endógeno, 2434
hipotermia, 478e-1
inducida por
fármacos, 2433
insulina, 2260
tumor, 609c, 611-612
insulina más glucosa, 312
insulinoma, 569
manifestaciones clínicas, 2430-2431, 2431c
paludismo, 1373, 1381
perioperatoria, 55
- recurrente, prevención, 2435
síncope, 147
sobredosis/intoxicación, 473e-3
tratamiento, 2435
tumores de células no beta, 2433-2434
- Hipogonadismo
causas testiculares adquiridas, 2365-2366
criptorquidia, 2365
detección/prueba, 2254c
diagnóstico, 2367f
disfunción eréctil, 326
hemocromatosis, 2517
hipergonadotrópico, 336-337
hipogonadotrópico. Véase Hipogonadismo hipogonadotrópico
hipogonadotrópico
Klinefelter, 2365. Véase también Klinefelter, síndrome
infección por VIH, 1260
prevalencia, 2254c
síndrome de Klinefelter, 2365. Véase también Klinefelter, síndrome
- Hipogonadismo hipogonadotrópico, **2363**. Véase también Andrógenos, deficiencia
adquirido, 2364-2365
aislado, 336, 2260
amenorrea, 336
diagnóstico, 2261
familiar, 2363
fisiopatología, 2363
hemocromatosis, 2365
hiperprolactinemia, 2365
idiopático, 2363
manifestaciones clínicas, 2260-2261
obesidad, 415e-3, 2364-2365
pubertad tardía en niñas, 2380, 2381c
trastornos congénitos relacionados, 2363-2364, 2364c
tratamiento, 2261, 2369
tumores de la silla turca, 2365
- Hipomagnesemia, **2461**
alcalosis, 322
arritmia, 273e-4
consideraciones genéticas, 2461-2462
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
deficiencia de vitamina D, 2462
después de paratiroidectomía, 2474
etiología, 2461-2462, 2462c
hipercalcémica familiar, 332e-7c, 332e-8
hipocalcemia, 2484
hipoparatiroidismo, 2484
hipopotasemia, 64e-8, 305, 306-307
manifestaciones clínicas, 463c, 463e-4, 2462
nutrición parenteral, 98e-7c
primaria, 332e-7c
síndromes, 2461-2462, 2462c
tratamiento, 64e-8-64e-9, 307, 2462, 2484
- Hipomelanosis, 357, 357c, 358c
de Ito (hipopigmentación nevoide lineal), 357, 357c
- Hipometabólicos, estados, **460**
anemia, 630-631, 630c
características fisiológicas, 460-461, 460c
catabolismo proteínico, 461
gluconeogénesis, 461
tasa metabólica, 461
- Hiponatremia, **298**, **2280**
cáncer pulmonar, 511
consideraciones globales, 2283
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-3-463e-4
crónica, 64e-5-64e-6, 301, 303
después de hemorragia subaracnoidea, 300, 1785-1786
diagnóstico, 299f, 301
diferencial, 2281, 2282c
enfermedad renal crónica, 1814
etiología, 301c, 332e-10f, 2280-2281
eurolémica, 299-300, 2280, 2282c. Véase también Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
fisiopatología, 2281
hipervolémica
diagnóstico diferencial, 2282c
fisiopatología, 299, 2281

- Hiponatremia (*Cont.*)
 trastornos relacionados, 299, 2280
 tratamiento, 302, 2282-2283
- hipopotasemia, 302
- hipovolémica
 diagnóstico diferencial, 301, 2282c
 fisiopatología, 298-299, 2281
 trastornos relacionados, 299, 2280
 tratamiento, 64e-5-64e-6, 302
- ingestión baja en solutos, 300
- insuficiencia suprarrenal, 2324
- lesión renal aguda, 1808
- manifestaciones clínicas, 300-301, 2280
- neoplásica, 610
- nutrición parenteral, 98e-7c
 relacionada con ejercicio, 300-301
 tratamiento, 64e-5-64e-6, 302-303, 463e-3-463e-4, 2281-2283
- Hipoparatiroidismo
 adquirido, 2483-2484
 afectación muscular, 462e-19
- APS-1, 2345, 2346c
 APS-2, 2347c
 crónico, 2483-2484
 etiología, 314c, 2482c
 hiperfosfatemia por, 2460
 hipocalcemia, 314-315, 314c, 2482-2483
 manifestaciones clínicas, 2482-2483
 síndromes genéticos relacionados, 2483
 transitorio, 2484
 tratamiento, 2484
- Hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal (HDR), síndrome, 2483
- Hipopigmentación, 357
 difusa, 357
 etiología, 357, 357c, 358c, 359
 localizada, 357
 nevoide lineal (hipomelanosis de Ito), 357, 357c
 posinflamatoria, 358c, 359
- Hipopituitarismo, 2255
 causas
 adquiridas, 2256-2257
 genéticas y del desarrollo, 2256-2257
 etiología, 2255-2257, 2255c
 hipotermia, 478e-1
 investigación de laboratorio, 2257, 2258c
 manifestaciones
 bucales, 236
 clínicas, 2257
 tratamiento, 2257, 2259c
- Hipoplasia
 biliar, 2083
 cartilagocapilar, 375e-2, 418, 2109
 del esmalte, 236
 suprarrenal congénita, 2324c, 2364
- Hipopotasemia, 305
 aldosteronismo, 1618
 arritmias, 273e-3
 consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
 deficiencia de magnesio, 64e-8, 306-307
 diagnóstico, 307, 308f
 DKA, 2419
 ECG, 43, 269e-13f, 307, 1457, 1458f
 efectos renales, 1862
 enfermedad renal crónica, 1814
 etiología, 305-307, 305c
 hipertiroidismo, 64e-7
 hiponatremia, 302
 manifestaciones clínicas, 307
 mineralocorticoides excesivos, 2319
 nutrición parenteral, 98e-7c
 sobredosis/intoxicación, 473e-3
 tratamiento, 64e-8-64e-9, 307-308, 463e-4
- Hipoproteinemia, 253
- Hiposensibilización. *Véase* Inmunoterapia
- Hiposmia. *Véase* Olfatorios, trastornos
- Hipospadias, aislado, 2355
- Hiposuprarrenal, choque, 1748c, 1750-1751
- Hipotálamica, enfermedad
 efectos metabólicos, 2264
 hipopituitarismo por, 2256. *Véase también* Hipopituitarismo
- IgG4, relacionada, 391e-1c
- obesidad, 415e-4
- temperatura corporal, 124
- tumores de la silla turca, 2264-2265
- Hipotálamo
 cambios relacionados con la edad, 76
 disfunción del desarrollo, 2256
 inicio del sueño, 185-186
 regulación de la función ovárica, 2376-2377, 2377f
- Hipotálamo-hipófisis-gónada, eje, 335, 336f
- Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), eje, 2310, 2310f
- Hipotálamo-hipófisis-testículo, eje, 2358, 2358f
- Hipotensión
 choque, 1729-1730, 1731f, 1732f, 1744-1745
 coma, 1773
 golpe de calor, 479e-4
 hemodiálisis, 1824
 hemorragia gastrointestinal, 277
 hipovolemia, 298
 intracraneal, 2607
 ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
 paciente con ventilación mecánica, 1743
 postural. *Véase* Hipotensión ortostática
 relacionada con transfusión, 138e-5-138e-6
 septicemia/choque séptico, 1755
 síndromes de malabsorción, 1946c
- Hipotensión ortostática
 caídas, 165
 definición, 1445
 diagnóstico, 2639-2640
 enfermedad de Parkinson, 2617
 estudio del paciente, 2639-2640
 etiología, 145c, 2639c
 fármaco, 2640c, 2644
 feocromocitoma, 1613
 fisiopatología, 142, 145, 146f, 1445
 hipovolémica, 298
 manifestaciones clínicas, 145-146, 2639, 2639c
 mareo, 147
 neurógena, 146
 prevalencia, 2639c
 trastorno por consumo de opioides, 468e-2
 tratamiento, 146, 2644, 2644c
- Hipotermia, 478e-1
 accidental primaria, 478e-1
 ancianos, 478e-1, 478e-1c, 478e-3
 bradiarritmia, 1467
 cambios fisiológicos, 478e-2c
 choque, 1751
 coma, 1773
 mixedematoso, 2293
 diagnóstico, 478e-2
 disfunción del núcleo SA, 1467c
 ECG, 1457, 1458f
 etiología, 478e-1
 factores de riesgo, 478e-1c
 inducida por fármacos, 478e-1, 478e-1c
 manifestaciones clínicas, 478e-1-478e-2, 478e-2c
 periódica, síndrome, 2264
 secundaria, 478e-1
 terapéutica, después de reanimación cardiaca, 1770, 1781
 tratamiento, 478e-3, 1751
- Hipótesis
 de intercambio, 333e-3, 333e-3f
 diagnóstica, 19-20
- Hipotiroidismo, 2289
 autoinmunitario, 2290-2292
 clasificación, 2290
 diagnóstico diferencial, 2291
 manifestaciones clínicas, 2290c, 2291, 2291f
 patogenia, 372e-24c, 377e-4-377e-5, 2290-2291
 prevalencia, 2290
 valoración de laboratorio, 2291
 clínico, 2290, 2292
 congénito, 2283, 2284c, 2289-2290
 detección/prueba, 2254c
 diagnóstico, 2291, 2292f
 diferencial, 2291
 embarazo, 48, 49, 2293, 2300
 enfermedades relacionadas, 2291
 etiología, 2289c, 2292
- infección por VIH, 1259-1260
- manifestaciones clínicas, 152, 2290c, 2291, 2291f
- afectación muscular, 462e-18
- alopecia, 355
- anemia, 630
- ascitis, 287
- cardiacas, 290e-1c, 290e-2
 bloqueo de conducción AV, 1471c
 disfunción del núcleo SA, 1467, 1467c
 insuficiencia cardiaca, 1563
- carotenemia, 96e-7
 cutáneas, 363
- depresión, 2714
- edema, 253
- hemorragia, 404
- hipertensión, 1620
- hiponatremia, 299, 301
- hipotermia, 478e-1, 478e-3
- hirsutismo, 332
- neuropatía, 2683
- obesidad, 415e-4
 trastornos lipoproteínicos, 2441
- manifiesto, 2290
- patogenia, 2290-2291
- prevalencia, 2254c, 2290
- relacionado con radioterapia, 506, 623
- secundario, 2292
- subclínico, 2290, 2292-2293
 tratamiento, 2292-2293
 yatrógeno, 2292
- Hipouricemia, 332e-7c, 431e-3c, 431e-5, 435e-1c
- Hipoventilación. *Véase también* Apnea/hipopnea
 obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
- acidosis respiratoria, 322
- alveolar, 1732
- central congénita, síndrome, 1722
 diagnóstico, 1721-1722
 fisiopatología, 1721f
 hipoxia, 247-248
 manifestaciones clínicas, 1720-1721, 1721c
 obesidad, 415e-6, 1722
 síndrome de hipoventilación central, 1722, 1782
 tratamiento, 1722
- Hipovolemia, 297
 AVP, concentraciones, 295, 296f
 diagnóstico, 298
 etiología, 297-298
 infarto miocárdico, 1607
 lesión renal aguda, 1808
 manifestaciones clínicas, 298
 pérdida sanguínea aguda, 393
 respuesta endógena, 1745
 tratamiento, 298
- Hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT), 431e-2
 deficiencia, 431e-3c, 431e-5
- Hipoxemia, 47e-5, 392, 1755
- Hipoxia, 247
 adaptación, 248
 angiogénesis, 102e-14, 102e-16f
 disfunción del núcleo SA, 1467, 1467c
 efectos, 247
 etiología, 247-248
 factor inducible por (HIF)1, 247
 factor inducible por (HIF)1 α , 333e-4, 392
 histotóxica, 248
 lesión renal aguda, 333e-5
- Hirata, síndrome (síndrome insulínico autoinmunitario), 2348
- Hirsutismo, 331
 calificación, 332, 333f
 deficiencia de 21-hidroxilasa, 2355
 detección/pruebas, 2254c
 estudio del paciente, 332, 334f
 etiología, 331, 331c
 inducido por fármacos, 331c, 332, 380
 posmenopáusico, 332
 prevalencia, 2254c
 tratamiento, 334-335
 valoración hormonal, 332-333
- Hirudina, 2747
- His, haz, 273e-1, 1471
 electrograma, 1472f, 1474

- Histamina, 88f, 372e-15c
 Histamina H₁, receptores antagonistas. *Véase* Antihistamínicos
- Histamina H₂, receptores antagonistas
 angioedema, 2119
 efectos secundarios, 1920
 enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
 gastritis, 277
 GERD, 263, 1908
 interacciones farmacológicas, 42c, 246e-3c
 mastocitosis sistémica, 2121
 premedicación en quimioterapia, 1798
 urticaria, 2119
 ZES, 568
- Histerectomía, 593, 597
- Hístico
 factor (TF), 401, 401f, 745
 inhibidor de la vía
 acciones antitrombóticas, 402, 402f, 750
 septicemia/choque séptico, 1758
 tropismo de patógenos, 145e-8-145e-9
- Histidina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
- Histidinemia, 434e-2c
- Histidinuria, 435e-1c
- Histiocitoma fibroso maligno, 119e-1. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
- Histiocitosis, 135e-9, 441e-16f
 pulmonar de células de Langerhans, 1713
 sinusal con linfadenopatía masiva, 710
- Histiocitosis X (histiocitosis por células de Langerhans), 135e-9, 1713, 2257, 2264
- Histona(s), 102e-7, 430, 431f
 acetilasa, 102e-7
 desacetilasa (HDAC), 102e-7, 102e-8f
 inhibidores, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-18c, 103e-19-103e-20
 desacetilasa-2, 1677, 1701
 H2A-H2B-DNA, 372e-24c
- Histoplasma*, infecciones, **1332**
 complicaciones, 1333
 diagnóstico, 152e-4c, 1332f, 1333, 1333f
 diseminadas
 curso clínico, 1333
 infección por VIH, 1252c, 1255, 1268
 tratamiento, 1334, 1334c
 epidemiología, 1332
 manifestaciones clínicas, 1333
 artritis, 836, 837f
 bucales, 239c
 cavitarias, 1333
 cutáneas, 366
 laringitis, 234
 linfadenopatía, 408, 1333
 mediastinitis, 1333
 meningitis crónica, 908c
 meningitis subaguda, 898-899
 patogenia, 1332
 periodo de incubación, 152e-4c
 prevención, 152e-4c
 protuberancia, 441e-6f
 receptor de trasplante, 925c
 tratamiento, 152e-4c, 899, 1333-1334, 1334c
 veteranos de guerra, 152e-4c
- Histoplasma capsulatum*, 145e-3, 1330, 1332, 1332f, 1333f
- Historia de vida y envejecimiento, teoría, 94e-2
- HK (hexocinasa), deficiencia, 654c
- HLA, complejo. *Véase* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
- HLA-B, gen, 1239, 1240c
- HLA-B, locus, 38, 39c, 41, 373e-1, 373e-7, 378.
Véase también Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
- HLA-B8, gen, mutaciones, 2346
- HLA-C, gen, 1240c, 1241
- HLA-DR3, gen, mutaciones, 2323, 2346
- HLA-DR4, 2202
- HLA-DRB1, gen, 2139
- HMB, sintasa, 2523c, 2524
- HMBS, gen, 2523c
 mutaciones, 2526, 2529
- hMG (gonadotropina menopáusica humana), 337
- HMG-CoA reductasa, inhibidores. *Véase* Estatinas
- hMLH1*, gen, mutaciones, 539, 554
- HMPV (metaneumovirus humano), infecciones, 1202c, 1206-1207
- hMSH2*, gen, mutaciones, 539, 554
- HNF, gen, mutaciones, 431c, 2406
- HNPCC. *Véase* Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
- HNPP (neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión), 2678, 2679c
- Hockey, disco, signo, 1014
- Hodgkin, linfoma, **708**
 agotamiento de linfocitos, 708
 celularidad mixta, 697, 708, 709f
 clasificación, 696c
 contra linfoma mediastínico de linfocitos B, 135e-2
 diagnóstico, 708-709
 durante embarazo, 124e-1c, 124e-4
 EBV, infección, 214e-7, 697, 1189
 epidemiología, 697
 esplenomegalia, 410
 estadificación, 413, 700, 701c, 709
 estudio del paciente, 700
 fiebre, 126
 frotis de sangre periférica, 81e-11f
 infecciones, 484c, 486c, 489
 manifestaciones
 clínicas, 708
 cutáneas, 366
 marcadores tumorales, 473c
 nodular de predominio linfocítico, 709
 nodular esclerosante, 81e-11f, 697, 708
 radioterapia después de cáncer mamario, 103e-4, 524, 623
 segundos cánceres en supervivientes, 623
 síndromes paraneoplásicos, 612, 612c, 617, 618
 típico, 708-809
 tratamiento, 709
 brentuximab vedotina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
 consecuencias tardías, 623, 624c, 709, 2365
 HSCT, 139e-5c, 139e-6
- Hollenhorst, placas, 40e-4, 201, 201f, 1443
- Holobionte, 86e-1, 86e-1c
- Holter, vigilancia, 273e-5
- Holt-Oram, síndrome, 431c, 1443
- Homan, signo, 1443
- “Hombre de goma”, síndrome, 2510
- Hombre rojo, síndrome, 381, 938c, 942
- Hombro
 anatomía, 2248f
 bursitis, 2247
 “congelado”, 2249
 dolor, 123, 2221, 2221f
 tendinitis, 2248
- Homeopatía, 14e-1c, 14e-3
- Homeostasis, 400e-5
 acidobásica, 315
- Homer-Wright, rosetas, 602
- Homocigótico, 433f, 435
- Homocisteína, 96e-4, 647
- Homocistinuria(s), **434e-1**
 defectos enzimáticos, 434e-2c
 deficiencia de folato, 643, 647
 enfermedad cardiovascular, 643
 manifestaciones clínicas, 434e-2c, 434e-4
 típica, 434e-1
 tratamiento, 434e-4
 vías, enzimas, y coenzimas afectadas, 434e-4, 434e-4f
- Homocitruinuria, 434e-3c, 435e-1c
- Homogentísico, ácido, oxidasa, 434e-4
- Homoplasmia, 85e-2-85e-3, 85e-7-85e-8
- Hongo dimórfico, 1329, 1353
- Hongos
 adherencia, 145e-2c, 145e-3
 crecimiento después de la penetración, 145e-4
 invasión hística por, 145e-8, 145e-9
 microbioma humana, 86e-4
 penetración en hospedador, 145e-1
- valoración de laboratorio
 algoritmo para preparación de muestras, 150e-6f
 obtención y transporte de la muestra, 150e-4c, 150e-5c
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 tinción, 150e-2
- Hoover, signo, 1704
- Hormesis, 94e-7
- Hormiga
 bala, 2749
 conga, 2749
veinticuatro, 2749
- Hormigas
 cosechadoras, 2749
 de fuego europeas, 2749
 fuego, 2116, 2749
 picaduras, 2749
- Hormiguelo, 158. *Véase también* Sensibilidad
- Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), **401e-4**
 acción, 400e-2, 401e-4
 autoanticuerpos, 372e-24c
 deficiencia, 372e-24c, 2259c, 2260
 estado de choque, 1745
 exceso. *Véase* Cushing, síndrome
 expresión y regulación, 401e-1c
 producción ectópica, 608, **610**
 cáncer pulmonar, 511
 características clínicas, 64e-8, 611
 diagnóstico, 611, 2272c
 epidemiología, 2314c
 etiología, 64e-8, 609c, 610-611, 2314
 GI-NET, 564
 manifestaciones cutáneas, 360
 tratamiento, 611, 2318
 prueba de estimulación, 1750
 pruebas para valoración, 2258c, 2272, 2325
 regulación de la esteroidogénesis suprarrenal, 2310-2311, 2310f, 2312f
 secreción, 401e-4, 2310
 síntesis, 401e-4, 2310
- Hormona antiidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
 cáncer pulmonar, 511
 características clínicas, 2280
 diagnóstico diferencial, 301, 2281, 2282c
 etiología, 300, 300c, 2280-2281, 2281c
 fisiopatología, 299, 2279f, 2281
 hiponatremia, 64e-4-5, 299-300, 2280
 infección por VIH, 1259
 pérdida de sal cerebral, 299
 relacionado con tumor, 64e-4-5, 610
 subtipos, 299-300
 tratamiento, 64e-5, 302, 2281-2283, 2282f
- Hormona de crecimiento (GH), deficiencia adultos, 2259-2260, 2259c, 2260f
 idiopática, 2258
 investigación de laboratorio, 2259
 niños, 2257-2258, 2259c, 2433
- Hormona estimulante de los melanocitos α (MSH)
 control del apetito, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
 piel, 386
 producción
 ectópica de ACTH, 611-612
 excesiva, 360
- Hormona(s), **400e-1**. *Véanse también* hormonas específicas y tipos
- antiidiurética (ADH). *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
- antimülleriana (AMH), 332, 2376, 2378
- cambios de concentraciones relacionados con la edad, 75c, 94e-4
- clases, 400e-1
- control
 autocrino, 400e-6
 paracrino, 400e-6
 cuantificación, 2253
 deficiencia, 2252, 2252c
 degradación, 400e-3
 exceso, 2251-2252, 2252c
 función, 2251
 funciones, 400e-4-400e-5
 liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonista, 103e-15

- Hormona(s) (*Cont.*)
 libre, 400e-2-400e-3
 producción
 ectópica, 608-612, 609c
 eutópica, 608
 proteínas de unión a suero, 400e-2
 pruebas
 de estimulación, 2253
 de supresión, 2253
 receptores
 características, 400e-1-400e-2
 de membrana, 400e-3-400e-4, 400e-3f
 familias, 400e-1-400e-2, 400e-1c
 nucleares, 400e-4, 400e-4f
 resistencia, 2252, 2252c
 secreción, 400e-2
 semivida, 400e-2
 síntesis y procesamiento, 400e-2
 sistemas reguladores de retroalimentación,
 400e-5-400e-6, 400e-5f
 tiroidea, resistencia (RTH), 435, 2286c, 2287
 transporte, 400e-2-400e-3
- Hormonal
 síndromes de resistencia, 2252
 tratamiento de sustitución
 hipopituitarismo, 2257, 2259c
 posmenopáusico. *Véase* Posmenopáusico,
 tratamiento hormonal
 tratamiento dirigido a receptor, 102e-7, 103e-5,
 103e-15-103e-16. *Véase también*
 fármacos específicos
- Hormonas hipofisarias, deficiencia combinada
 (CPHD), 2325c
- Horner, síndrome
 cáncer pulmonar, 510, 519
 lesiones de médula cervical, 2651
 manifestaciones oculares, 196, 208
- Hospital Compare* (sitio web), 12e-4
Hospital Quality Initiative, 12e-3-12e-4
- Hospitales
 cuidado médico, 5
 desigualdades raciales/étnicas en la atención
 por, 16e-2f
- Howell-Jolly, cuerpos
 asplenia, 2105
 esplenomegalia, 410
 identificación de laboratorio, 81e-1, 81e-5f,
 395f
 posesplenectomía, 413
- Howship, laguna, 2456, 2472
- Hox, genes, 89e-4
 HoxB4, 89e-4
- Hoyeraal-Hreidarsson, síndrome (disqueratosis
 congénita), 102e-3, 360-361, 375e-1,
 664, 2109
- HPC1*, gen, mutaciones, 101e-6c
 HPRT (hipoxantina fosforribosiltransferasa),
 431e-2
 deficiencia, 431e-3c, 431e-5
- HPT-JT, síndrome. *Véase* Hiperparatiroidismo-
 tumor mandibular (HPT-JT),
 síndrome
- HPV. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV)
 infecciones. *Véase* Papiloma humano, virus
 (HPV), infecciones
- HRAS*, gen, mutaciones, 101e-2c, 680
HRPT2, gen, mutaciones, 2471-2472
- HRSV, infecciones. *Véase* Sincitial respiratorio,
 virus humano (HRSV), infecciones
- HSAN (neuropatía sensitiva y autónoma
 hereditaria), 2643, 2679-2680c, 2680
- hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad),
 en infección por VIH, 1249c
- HSCT. *Véase* Células madre hematopoyéticas,
 trasplante (HSCT)
- HSD3B2*, gen, mutaciones, 2353, 2354c, 2356c, 2357
HSD17B3, gen, mutaciones, 2353, 2354c
- HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV)
 infecciones. *Véase* Herpes simple, virus (HSV),
 infecciones
- 5-HT. *Véase* Serotonina
- hTERT, 102e-3
- HTLV-1. *Véase* Linfotrópico, virus de linfocitos T
 humanos 1 (HTLV-1)
- HTLV-2 (virus linfotrópico de linfocitos T
 humanos 2), infecciones, 225e-5-
 225e-6
- Hu, proteínas, 372e-25c
 “Huella digital”, signo, 234, 235f
- Hueso laminar, 2456
- Huesos
 crecimiento, 2456
 estructura, 2454
 metabolismo, 2454-2456, 2455f
 remodelación, 2456, 2456f, 2467
 resorción
 estado estrogénico, 2491-2492, 2492f
 marcadores bioquímicos, 2494-2495
 mecanismos, 2489-2490, 2491f
- Human Microbiome Project*, 145e-1
- Humidificador, fiebre, 1681c
- Humo
 inhalación, 1692
 secundario. *Véase* Tabaquismo, exposición
 pasiva
- Humos de ácido, exposición, 1692c
- Hunner, lesión, 60e-1
- Hunter, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
- Hunt-Hess, escala, para hemorragia subaracnoidea,
 1785c
- Huntingtina, 453e-6, 2621-2622
- Huntington, enfermedad, 2621
 anatomía funcional, 170
 consideraciones genéticas, 434, 440, 440c,
 444e-9, 2621-2622
 etiología, 2621-2622
 imágenes, 441e-23f, 2622f
 manifestaciones clínicas, 163, 184, 2606, 2621
 neuropatología, 444e-10, 2622
 prevalencia, 2621
 prueba genética, 448
 tratamiento, 444e-7, 2622
- Huntington, trastornos similares a la enfermedad,
 2622
- Huracanes, 151e-3, 151e-8
- Hurler, enfermedad, 432e-2c, 432e-6, 436e-5f
 Hurler-Scheie, síndrome, 432e-2c, 432e-6
- HUS. *Véase* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
- Huso
 mitótico, inhibidores, 103e-14-103e-15
 muscular, 155f
- Hutchinson
 dientes (incisivos), 236, 1137
 signo, 200
- Hutchinson-Gilford, síndrome de progeria, 94e-4,
 435, 436c
- HV, intervalo, 1474
- Hy, ley, 2025
- Hymenolepiasis diminuta*, 1434
- Hymenolepiasis nana* (tenia enana), 245e-2c, 246e-
 11, 765c, 1434
- I**
- I, banda, de sarcómero, 265e-5
- I, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1, 138e-1c
 131I, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7, 550
 131I-MIBG, 2331
- I-309/TCA-3, 372e-12c
 IA-2 (ICA512), 372e-24c
- IABP (bomba con globo intraaórtico), 296e-5, 1763
- IADL (actividades instrumentales de la vida
 diaria), 72c, 78c
- IAP (inhibidor de las proteínas de apoptosis),
 102e-9, 102e-9f
- IAPP (polipéptido amiloide insular), 2402
- IBD. *Véase* Inflamatoria intestinal, enfermedad
 (IBD)
- Ibironato, 314, 2383, 2499, 2500f
- IBMPFD (miopatía por cuerpos de inclusión con
 enfermedad de Paget y demencia
 frontotemporal), 426e-1
- IBPN (neuropatía del plexo braquial inmunitaria),
 2692
- Ibritumomab tiuxetán, 103e-19, 103e-22
- Ibrutinib, 703
- IBS. *Véase* Intestino irritable, síndrome (IBS)
- Ibuprofeno
 congelamiento, 478e-4c
- dismenorrea, 338
 dolor, 60, 91c
 efectos secundarios, 727c, 2232c
 fiebre, 126
 gota, 2234
 hipotensión ortostática posprandial, 2644
 interacciones farmacológicas, 2232, 2232c
 migraña, 2592c
 osteoartritis, 2232c
 pericarditis idiopática aguda, 1573
 ventajas, 1923
 vigilancia terapéutica, 2765c
- Ibutilida
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1479c, 1483, 1483f
 dosis, 1479c
 efectos secundarios, 1480c
 fibrilación auricular, 1487
- ICAM-1 (molécula de adherencia intercelular 1),
 1242, 2170
- ICD. *Véase* Cardioversor-desfibrilador implantable
 (ICD)
- ICF (inmunodeficiencia con inestabilidad de
 centrómero y anomalías faciales),
 375e-2, 2109
- ICMA (análisis inmunoquimioluminométrico),
 2288
- Icodextrina, 1825
- ICOS, gen, 2111
- Icosapentil, 2448c
- ICP. *Véase* Presión intracraneal (ICP)
- Ictericia, 279, 1992
 anamnesis, 282
 anemia hemolítica, 649
 ascitis, 283
 cáncer pancreático, 554-555
 coledocolitiasis, 2084
 condiciones hepatocelulares, 283, 283c
 consideraciones generales, 285
 diagnóstico diferencial, 279-280, 1877, 1877c
 enfermedad cardiovascular, 1442
 estudio del paciente, 280-281, 281f
 estudios clínicos, 2025
 exploración física, 282-283
 fármacos, 283, 283c, 284
 fisiopatología, 280
 hepatitis
 crónica, 2033
 viral aguda, 2015, 2016
 hepatopatía, 1991
 leche materna, 2001
 neonatal, 653, 654, 2001
 pruebas de laboratorio, 280, 283
 septicemia y choque séptico, 1755
 trastornos colestásicos, 283-285, 284c, 2080
- Ictiosis en infección por VIH, 1263
- ICU
 paciente. *Véase* Paciente con enfermedad grave
 psicosis. *Véase* Delirio
- Idarrubicina, 103e-10c, 103e-13, 682
- IDDM (diabetes mellitus dependiente de insulina).
Véase Diabetes mellitus (DM), tipo 1
- Idelalisib, 703
- Ideograma, 83e-1, 83e-1f
- IDH1/IDH2*, gen, mutaciones, 102e-13, 599, 680,
 680c
- IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), 1241c,
 2436-2437, 2436c, 2436f
- IFN- α . *Véase* Interferón α (IFN- α)
- IFN- α 2a. *Véase* Interferón α 2a (IFN- α 2a)
- IFN- α 2b. *Véase* Interferón α 2b (IFN- α 2b)
- IFN- λ 4, gen, 2011, 2042
- Ifosfamida
 acción, 103e-8
 cáncer testicular, 591
 efectos secundarios, 103e-9c
 cardiotoxicidad, 621, 1563
 cistitis, 622-623, 1798
 diabetes insípida nefrótica, 303
 hipopotasemia, 306
 náusea y vómito, 103e-25
 nefrotoxicidad, 1804
 neurológicos, 103e-8, 607, 607c, 1793
 pulmonares, 621, 1797

- osteosarcoma, 119e-3
 sarcoma
 de Ewing, 119e-4
 de tejidos blandos, 119e-2
 Ig, leucocítico-receptor similar (LIR), 373e-4
 Ig, receptores Fc, 372e-1, 372e-6, 372e-7
 Ig. Véase Inmunoglobulina(s)
 IgA, deficiencia selectiva, 2112
 IGF. Véase Factor de crecimiento, similar a insulina (IGF)
 IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
 epidemiología, 391e-2
 fisiopatología, 391e-3
 hallazgos serológicos, 391e-2
 manifestaciones clínicas, 391e-1-391e-2, 391e-1c, 391e-2f, 1638, 1858, 2085
 patología, 391e-2-391e-3, 391e-3f
 tratamiento, 391e-3
 IGH1 (deficiencia de hormona del crecimiento idiopática), 2258
 IGRA (análisis con liberación de interferón γ), 1115, 1131
IKBKAP, gen, mutaciones, 2643
 IKK (IkB cinasa), 102e-6
 iKLR (receptores de linfocitos citolíticos inhibidores), en infección por VIH, 1238
 IL-1, deficiencia de antagonista del receptor (DIRA), 2215
IL28B, gen, mutaciones, 2011, 2042
IL2RG, gen, 91e-1
 IL-36, deficiencia de antagonista del receptor (DITRA), 2215
 ILD. Véase Neumopatías intersticiales (ILD)
 ILD respiratoria relacionada con bronquiolitis, 1713
 íleo
 cálculos biliares, 1985, 2081-2082
 distensión abdominal, 286
 etiología, 1982, 1982c, 1985
 hipopotasemia y, 307
 meconial, 1697
 posoperatorio, 92
 tratamiento, 1985
 ileocecal, síndrome. Véase Enterocolitis, neutropénica
 Ilesha, virus, 1308c
 Iloperidona, 2722c
 Iloprost, 1659, 1660c
 IMAGE, síndrome, 2324c
 Imagen cardiaca, **270e-1**
 angiografía por CT. Véase Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
 cardiopatía congénita, 270e-24-270e-25, 270e-25f, 270e-26f. Véanse también defectos específicos
 CT. Véase Tomografía computarizada (CT), cardiopatía
 después del infarto del miocardio, 270e-19-270e-20
 ecocardiografía. Véase Ecocardiografía
 enfermedad pericárdica, 270e-22-270e-23, 270e-22f, 271e-8f, 271e-8v
 enfermedades infecciosas inflamatorias, 270e-24, 270e-24f, 270e-25f
 exposición a radiación, 270e-7-270e-9
 insuficiencia cardiaca de inicio reciente, 270e-21-270e-22, 270e-21f, 270e-22f, 270e-27v
 medios de contraste, 270e-9
 MRI. Véase Resonancia magnética cardiaca (CMR)
 nuclear, 270e-2-270e-4, 270e-2f. Véase también Perfusión miocárdica, imágenes
 precisión diagnóstica, 270e-9c
 valoración
 de CAD. Véase Arteriopatía coronaria (CAD), diagnóstico
 dolor torácico. Véase Dolor/molestia torácica, estudio del paciente
 estructura y función cardiaca, 270e-6
 masa cardiaca, 270e-23-270e-24, 270e-23f, 270e-24f
 valvulopatía cardiaca, 270e-15-270e-16. Véanse también condiciones específicas
 Imagen con tensor de difusión (DTI), 440e-8
 Imagen corporal, 7e-2
 Imaginación guiada, 14e-1c
 Imatinib
 acción y objetivo molecular, 102e-3, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c
 CML, 101e-3, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 688, 691-692, 691c, 693
 costo, 694-695
 efectos secundarios, 103e-17c
 cardiacos, 103e-26, 621
 comunes, 692
 graves, 692
 hepáticos, 103e-26
 miopatía, 2218c
 pulmonares, 1797
 interacciones farmacológicas, 1793
 leiomiomas de intestino delgado, 537
 resistencia, 102e-3-102e-4, 102e-16, 102e-19, 103e-23, 689
 sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
 síndromes hipereosinofílicos, 1686
 timoma, 123e-2
 tumores de células estromales gastrointestinales, 102e-3, 102e-5c, 103e-19, 536
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
 Imerslund, síndrome, 645
 Imerslund-Gräsbeck, síndrome, 645
 IMF (*International Monetary Fund*), 8
 Iminoglicinuria, 435e-1c
 Imipenem
 choque séptico, 767c
 efectos secundarios, 942
 excreción renal, 935
 indicaciones, 940c, 941
 infecciones
 bacterianas anaerobias, 1101, 1101c
 enterocócicas, 975c
 intraabdominales, 767c
 infecciones por
Campylobacter, 1061
 mordedura, 167e-3c
Nocardia, 1087
P. aeruginosa, 808c, 1045c
 melioidosis, 1045c
 muermo, 1045c
 neumonía
 adquirida en la comunidad, 808c
 vinculada con la atención de la salud, 767c, 812c
 neutropenia febril, 103e-23, 491
 osteomielitis, 840c, 841c
 peritonitis, 848
 resistencia, 933, 940c
 TB resistente a múltiples fármacos, 205e-7
 Imipenem-cilastatina, 727c, 937c, 1091c, 1757c
 Imipramina
 depresión, 2710c, 2716
 dolor, 91c
 efectos secundarios, 284, 2710c
 enuresis durante el sueño, 192
 espasticidad del detrusor, 2660
 sobredosis/intoxicación con, 473e-9c, 473e-10c, 2765c
 vigilancia terapéutica, 2765c
 Imiquimod
 carcinoma basocelular, 501, 502
 enfermedad de Paget extramamaria, 502
 melanoma, 496
 verrugas genitales, 351, 1201, 1201c
 Impacción fecal, 265, 268
 Impétigo, **349**
 ampolloso, 349, 361c, 362, 829, 966, 967
 contagioso, 25e-4f, 76e-8f, 829
 diagnóstico diferencial, 967
 estreptocócico, 966-967
 etiología, 349, 350c, 966-967
 lesión de mordedura, 166e-1
 manifestaciones clínicas, 341c, 349, 350c, 967, 967f
S. aureus, 349, 350c, 967
 tratamiento, 349, 350c, 965c, 967
 Implante coclear, 219, 223-224, 224f
 Impronta parental, 101e-4
 Impulsos eferentes o motores, 47e-1
 IMV (ventilación obligatoria intermitente), 1741-1742, 1742c. Véase también Ventilación mecánica
 Incapacitantes/conducta modificadora, agentes, 262e-1c, 262e-2c
 Incertidumbre clínica, 16e-4
 Incidentalomas suprarrenales, 2321, 2321c, 2322f
 Incompetencia cronotrópica, 1468
 Incontinencia
 fecal, **1975**
 epidemiología, 1975
 esclerosis sistémica, 2164
 fisiopatología, 265, 1975, 1975c
 manifestaciones clínicas, 1975
 prolapso rectal y, 1974
 tratamiento, 1976
 valoración, 1975-1976
 pigmentaria, 359, 360c, 431c
 por sobreflujo, 80-81
 urgencia, 80
 urinaria
 ancianos, 80-81, 81f
 después de prostatectomía, 583
 paciente en fase terminal, 69c
 posmenopáusica, tratamiento hormonal, 2384c
 tratamiento, 81
 Incubación extrínseca, 1304
 India, 13e-7
 Índice
 cardiaco, 1748c
 creatinina/talla, 460
 inoculación entomológica, 1371
 revisado de riesgo cardiovascular (RCRI), 52, 53c, 53f
 síntoma de AUA, 587c
 terapéutico, 103e-5
 Índice de masa corporal (BMI)
 cálculo, 415e-1, 415e-1f, 462, 2392
 estado nutricional, 98e-1c
 valores de referencia, 2393c
 Indigentes, problemas de salud mental, 2723
 Indigestión, **261**
 definición, 258
 diagnóstico diferencial, 261-262, 1894
 enfermedad esofágica, 1901
 estudio del paciente, 262-263
 GERD. Véase Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
 mecanismos, 261
 tratamiento, 263
 Indinavir
 efectos secundarios, 380, 1258, 1259, 2030
 estructura molecular, 1276f
 infección por VIH, 1278
 interacciones farmacológicas, 14e-4, 42c, 246e-3c
 metabolismo, 34c
 resistencia, 1280f
 Indometacina
 artritis reactiva, 2175
 cáncer tiroideo medular, 272
 cefalea
 de esfuerzo, 2597
 por tos, 2597
 poscoital, 2597
 diabetes insípida nefrótica, 2279
 dolor, 91c
 gota, 2234
 hemicránea
 continua, 2596
 paroxística, 2596
 hipotensión ortostática posprandial, 2644
 interacciones farmacológicas, 43
 pericarditis idiopática aguda, 1573
 Infarto
 lagunar, 441e-17f, 2565, 2573
 mesoprotuberancial, 2578f
 pulmonar, 105, 1632
 Infarto del miocardio (MI)
 análisis con base en sistemas, 87e-4
 arritmias
 bloqueo auriculoventricular, 1471c, 1472, 1609

- Infarto del miocardio (MI) (*Cont.*)
 bradicardia sinusal, 1609
 disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
 supraventriculares, 1609
 ventricular, 1496, 1608-1609, 1770
 atención dental, 242
 aterosclerosis, 291e-4
 choque cardiogénico. *Véase* Choque cardiogénico
 clasificación, 1602c
 comparado con pericarditis aguda, 1571, 1575
 definición, 1602c
 diagnóstico
 anamnesis, 99, 99f
 CMR, 271e-4f, 271e-4v
 ECG, 269e-3f-269e-7f
 ecocardiografía, 271e-1f, 271e-1v
 perfusión del miocardio, 271e-5f
 disfunción eréctil, 328
 dolor
 abdominal, 105, 106c
 torácico, 99f, 1594, 1599-1600, 1609-1610
 elevación de segmento ST. *Véase* Infarto
 miocárdico con elevación del
 segmento ST (STEMI)
 elevaciones de onda Q, 269e-4f, 269e-5f,
 269e-8f, 1456, 1456f
 evolución natural, 1439
 hipocalcemia, 64e-7, 305
 hipotermia, 478e-1
 imagen cardiaca, 270e-19-270e-20, 270e-25f, 1464f
 incidencia, 1593, 1594f, 1599
 infección por VIH, 1255
 insuficiencia mitral, 1543
 mediadores inflamatorios, 372e-29c
 modelos hemodinámicos, 1762c
 mujeres, 6e-3, 6e-3f
 náusea y vómito, 259
 PCI, 296e-2, 1602c
 prevención, 84, 747
 radiación, 103e-4, 621
 receptores de trasplante renal, 1831
 riesgo de paro cardiaco, 1767, 1767f
 sin elevación del segmento ST, 1593, 1594,
 1595f. *Véase también* Síndrome
 coronario agudo sin elevación del
 segmento ST (NSTEMI-ACS)
 soplo, 51e-2, 1600
 tratamiento
 desfibrilador cardioversor implantable,
 1766-1770
 desigualdades raciales y étnicas, 16e-2, 16e-3f
 fibrinolítico, 758
 hormonal posmenopáusico, 2384c
 marcapasos, 1475-1476, 1475c
 variaciones circadianas, 194, 1599, 1616
 ventrículo derecho. *Véase* Ventrículo derecho,
 insuficiencia/infarto
- Infarto miocárdico con elevación del segmento ST
 (STEMI), 1599. *Véase también*
 Infarto del miocardio (MI)
 clasificación, 1602c
 complicaciones, 1602, 1607
 aneurisma ventricular izquierdo, 1610
 arritmias, 1608-1609, 1609f
 choque cardiogénico, 1608
 disfunción ventricular, 1607
 dolor torácico recurrente, 1609-1610
 hipovolemia, 1607-1608
 infarto ventricular derecho, 160
 insuficiencia cardiaca, 1607-1608
 pericarditis, 1610
 tromboembolia, 1610
 definición, 1602c
 diagnóstico
 biomarcadores, 1600-1601, 1601f
 CMR, 1601-1602
 ECG, 269e-3f, 269e-4f, 297e-2f, 1456-1457,
 1457c, 1457f, 1599f, 1600
 ecocardiografía 271e-1f, 271e-1v, 160
 exploración física, 1500
 imágenes con radionúclidos, 1601
 diagnóstico diferencial, 1600
 edema pulmonar, 1764
 epidemiología, 1599
- estratificación del riesgo y tratamiento después
 de, 1610
 etapas, 1600
 factores de riesgo, 1599
 fisiopatología, 1599. *Véanse también*
 Aterosclerosis; Arteriopatía
 coronaria (CAD)
 incidencia, 1593, 1594f, 1599
 manifestaciones clínicas, 96, 96c, 1599-1600
 prevención secundaria después de, 1610-1611
 recurrente, 1610
 sistema de clasificación TIMI, 1605
 tratamiento
 antiagregantes plaquetarios, 1603, 1606
 antitrombótico, 1606
 ARB, 1607
 bloqueadores beta, 1603-1604, 1607
 cardioversor-desfibrilador implantable, 1609,
 1609f
 control del dolor, 1603-1604
 cuidado prehospitalario, 1602, 1603f
 departamento de urgencias, 1603, 1604f
 fibrinolítico, 1605
 hospital/unidad de cuidados coronarios,
 1605-1606
 inhibidores de la ACE, 1607
 intestinal, 1606
 limitación del tamaño del infarto, 1604
 marcapasos, 1609
 morfina, 1603
 nitratos, 1603, 1607
 nutricional, 1606
 PCI
 con trombectomía manual, 297e-2,
 297e-2f, 297e-2v
 indicaciones, 1604-1605, 1604f
 principal izquierda, 297e-3-297e-4,
 297e-3v-297e-4v, 297e-4f
 rescate, 1605
 tiempo de inicio de síntomas a, 1603,
 1603f
 urgente, 1605
 reperfusión, 1604, 1604f, 1605
 restricción de actividad, 1606
 sedación, 1606
 tratamiento con oxígeno, 1603
 valoración integrada, 1604f, 1605
 valoración hemodinámica, 1607
 variaciones circadianas, 1599
- Infección, programas de control
 aspectos de servicio de salud de los
 empleados, 918
 diarrea nosocomial, 917
 genómica, 776
 gripe, 916-917
 infecciones micóticas, 917
 infecciones por filovirus, 1329
 legionelosis, 917-918
 organización, responsabilidades y escrutinio,
 912-913, 912c, 913c
Streptococcus del grupo A, 917
 técnicas de aislamiento, 916
 tuberculosis, 917
 unidad de cuidados de enfermos en estado
 crítico, 1734
 varicela, 917
 vigilancia por, 912-913
- Infección(es), 145e-1
 congénitas. *Véase* Recién nacido(s), infecciones
 espacio parafaríngeo, 235
 hospitalarias. *Véase* Salud, cuidado, infecciones
 relacionadas
 lesión de mordedura. *Véase* Mordeduras,
 infecciones
 sitio quirúrgico. *Véase* Sitio quirúrgico,
 infecciones
 susceptibilidad a, síndromes, 421, 422f
- Infecciones bacterianas. *Véase también* bacteria
específica y *tipos de bacteria*
 anaeróbica, mixta. *Véanse* Microorganismos
 anaerobios mixtos, infecciones
 causa de fiebre de origen desconocido, 137c.
Véase también Enfermedad febril
 aguda
- embarazo, 49-50
 receptores de trasplantes
 después del HSCT, 919-920, 920c
 posterior al trasplante de riñón, 924c, 927-
 928, 1341f, 2072-2073
 trasplante renal, 924-926, 924c, 1829-1831,
 1830c
 transmitidas por transfusión, 138e-6
- Infecciones virales. *Véanse también enfermedades
 específicas*
 desarrollo de cáncer, 101e-7, 214e-7
 diagnóstico, 214e-8-9. *Véase también* Virus,
 identificación en laboratorio
 embarazo, 50
 fiebre de origen desconocido, 137c
 persistente y latente, 214e-7
 prevención, 214e-9
 primaria, 214e-6
 producción de interferón, 214e-8
 receptor de trasplante
 HSCT, 920c, 921-923, 921c
 trasplante
 hepático, 924c, 927-928, 1341f, 2072-2073
 renal, 924-926, 924c, 1829-1831, 1830c
 renal, 1849
 resistencia, 214e-8
 transmisión, 214e-6
 transmitida por roedores. *Véase* Roedor, virus
 transmitido por
 transmitidas por artrópodos. *Véase* Virus
 transmitidos por artrópodos
 tratamiento, 214e-9
 vías respiratorias superiores, 225-226
- Infecciosas, enfermedades, 761. *Véanse también
 enfermedades y agentes específicos*
 antecedentes, 762-763
 cambios climáticos y
 brotes de enfermedad relacionados con El
 Niño, 151e-8, 151e-8f
 enfermedad de Lyme, 151e-5-151e-6,
 151e-6f
 enfermedad transmitida
 por agua, 151e-6-151e-8, 151e-7f
 por vectores, 151e-4-151e-6, 151e-5f,
 151e-6f
 infecciones por arborvirus, 151e-5-151e-6
 consideraciones globales, 761, 762f
 consulta de especialista, 766
 control de infección, 766
 diagnóstico de laboratorio, 150e-1, 764-765
 algoritmo para preparación de muestras,
 150e-6f
 cromatografía de gas y líquido, 150e-3
 cultivo, 150e-3, 764
 detección directa, 150e-1-150e-2
 detección microbiana en sangre,
 automatización, 150e-3
 fenotipificación, 150e-3
 MALDI-TOF MS, 150e-3
 métodos de detección, 150e-1
 obtención y transporte de muestras,
 150e-2-150e-3, 150e-4-150e-5c
 pruebas de ácido nucleico, 150e-7-150e-8,
 150e-7f
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 emergentes, 802, 916
 estado inmunitario, 763
 estudio del paciente, 762. *Véase también*
 Enfermedad febril aguda
 exploración física, 763-764
 fatiga, 152
 genómica, 768
 aplicaciones clínicas, 768, 769c
 consideraciones globales, 778
 desarrollo de fármacos y vacunas, 776-
 777
 descubrimiento de patógenos, 772-773,
 773f
 detección de microorganismos, 771-772
 detección de resistencia a antibióticos,
 773-775
 diagnóstico microbiano, 768, 770f
 diagnósticos basados en el hospedador,
 775

- limitaciones y evolución, 770-771
 métodos epidemiológicos, 776-778
 potencial epidémico, 777-778
 tratamientos, 775
- imágenes, 765
- patogenia microbiana. *Véase* Patogenia microbiana
- perspectiva, 766
 histórica, 761
- signos cutáneos, 76e-7, 764
- transmisión sexual. *Véase* Sexuales, transmisión de infecciones (STI)
- tratamiento, 765-766, 767c-768c
 génico, 91e-2f
- vacuna prevenible, 785, 785c, 786
- veteranos de guerra. *Véase* Veteranos de guerra, infecciones
- Infestaciones**
 gusanos, 2747
 ilusorias, 2750-2751
 moscas, 2746-2747
 obnubilación, 2750-2751
 pentastómidos, 2747
 piojos, 2745-2746
 sanguijuelas, 2747
 sarna, 2744-2745
- Infiltrados pulmonares con eosinofilia**
 aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
C. pseudotuberculosis, 980
 causas infecciosas, 1685-1686, 1685c
 clasificación, 1683-1684
 consideraciones globales, 1687
 fisiopatología, 1683
 granulomatosis eosinofílica con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
- inducida por fármacos y toxinas, 1687
- neumonía eosinofílica
 aguda, 1684, 1684c
 crónica, 1685
- síndromes hipereosinofílicos. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
- trastornos relacionados, 1684c
- Inflamación**
 activación de fagocito, 145e-5
 anemia, 398, 628, 628c
 asma, 1672-1673, 1672f
 aterosclerosis, 291e-2, 291e-9, 291e-9f
 células inmunitarias en sitios de, 372e-28f
 crónica, 145e-10
 endotelio, 265e-2
 envejecimiento, 75, 75f, 76, 94e-4
 inducida por nociceptores, 88
 moléculas de transporte, 372e-29c
 peritoneal, 103
 respuesta sistémica (SRI), 98e-3, 98e-4
 signos cardinales, 414f
 valoración *in vivo*, 423
- Inflamasoma(s)**
 características, 372e-1, 372e-4
 criopirina/NALP3, 145e-7
 enfermedades relacionadas, 372e-8c, 1845, 2215
 microbiota intestinal, 86e-8
 respuesta a infección, 145e-7, 145e-8f, 1752
- Inflamatoria, respuesta, 1746-1747, 1747f, 1950-1951**
- Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD), 1947.**
Véase también Crohn, enfermedad; Colitis ulcerativa
 cáncer colorrectal, 539, 1898c, 1964-1965, 1964f
 cascada inflamatoria, 1950-1951
 colitis atípica que semeja, 1957
 consideraciones
 genéticas, 1947, 1948f, 1949, 1949c, 1950c
 globales, 1947
 después de diarrea infecciosa, 855c
 diagnóstico diferencial, 1061, 1956-1957
 diferencias raciales y étnicas, 1947-1948
 displasia, 1964f, 1965
 embarazo, 49, 1964
- enfermedades no infecciosas similares a, 1957
- epidemiología, 1947, 1947c
- espondilitis anquilosante, 2171
- espondiloartritis, 2178-2179
- etiología, 1947-1948, 1947f
- inicio temprano, 1949, 1949c
- manifestaciones extraintestinales
 aortitis, 1642
 bucal, 237
 cardiopulmonar, 1959
 dermatológica, 369, 1956-1957
 hepatobiliar, 1958
 neuropatía, 2683
 ocular, 1958
 reumatológica, 1958
 trastornos óseos metabólicos, 1958
 trastornos tromboembólicos, 1958
 urológicos, 1958
- marcadores tumorales, 473c
- microbiota
 comensal, 1948f, 1949
 intestinal, 86e-8
- patogenia, 1948-1950, 1948f
- regulación inmunitaria, 372e-27c, 1949-1950
- riesgo de cáncer, 1965
- tabaquismo, 1947
- trastornos relacionados con, 1949c, 2178-2179
- tratamiento, 1959, 1963f
 antibióticos, 1960
 azatioprina, 1960
 biológico, 1961
 ciclosporina, 1960-1961
 cirugía, 1962-1964, 1963c
 durante embarazo, 1964
 en desarrollo, 1962
 fármacos 5-ASA, 1959-1960, 1959c
 glucocorticoides, 1960
 6-mercaptopurina, 1960
 metotrexato, 1960
 nutricional, 1960
 tacrolímus, 1961
- Infliximab**
 anticuerpos, 1961
 artritis
 psoriásica, 348c, 2177
 reumatoide, 2145, 2146c
- efectos secundarios
 actinomicosis, 1088
 artritis séptica, 834
 comunes, 2146c
 cutáneos, 377
 graves, 348c, 1962, 2146c
 infecciones, 422, 1962
- enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
- espondilitis anquilosante, 2172-2173, 2172f
- IBD, 1961, 2179
- sarcoidosis, 2211-2212, 2212c
- vigilancia durante tratamiento, 2146c
- Información, tecnología, 3**
- Infusión contaminada, 915**
- Ingeniería de tejidos, andamiaje, 92e-1**
- Inguinal, síndrome, 1170**
- INH. Véase** Isoniazida (INH)
- Inhalación de humo, lesión, 2568**
- Inhibidores**
 de entrada. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
 de moléculas pequeñas, 102e-9f, 102e-17
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)**
 acción, 1623
 aneurisma aórtico en síndrome de Marfan, 1639
 arteriopatía periférica, 1645
 cardiopatía isquémica, 1590
 crisis renal de la esclerodermia, 1865, 2164
 disección aórtica, 1641
 edema pulmonar, 1761f, 1763
 efectos secundarios
 anafilaxia, 43
 angioedema, 1623, 2118, 2119
 cutáneas, 353, 378, 379, 381
- disfunción eréctil, 326
 hipercalcemia, 64e-2, 310
 hipotensión asociada con la transfusión, 138e-5-138e-6
- lupus, 2218c
- renales, 291, 1623, 1800, 1801f, 1815
 tos, 244, 1623
- trastornos acidobásicos, 321c
- enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
- estenosis de arteria renal, 1618
- hipertensión, 1623, 1624c
 comparación con otros agentes, 1625
 nefropatía crónica, 1817, 1821
 síndrome metabólico, 291e-7, 2454
- infarto del miocardio, 1596, 1598, 1607
- insuficiencia cardiaca, 1511, 1511f, 1512c
- interrupción preoperatoria, 54
- metabolismo, 35
- nefropatía diabética, 2425
- Inhibina, 401e-4, 2360, 2378, 2761c
- Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)**
 CMV, infección y, 921-922
 cobalamina, malabsorción, 646
 crónica, 139e-4
 diarrea, 267, 270
 grados y estadificación, 139e-3-139e-4, 139e-3c
 incidencia, 139e-1
 manifestaciones clínicas, 139e-3
 manifestaciones cutáneas, 139e-3, 349, 353, 361, 362, 362c
 prevención, 138e-5, 139e-4
 relacionada con transfusión, 138e-5, 664
 tratamiento, 139e-4
- Injerto contra tumor, efecto, 139e-1**
- Injertos de duramadre, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4**
- Inkoo, virus, 1309c**
- Inmunidad celular**
 destrucción de células tumorales, 103e-20
 infección por VIH, 1243c, 1244-1245
 tuberculosis, 1106
- Inmunitarias primarias, enfermedades, deficiencia. Véase** Inmunodeficiencia, enfermedades primarias
- Inmunización, 785. Véase también** Vacuna(s)
 acceso del consumidor a, y demanda, 792
 adultos, 29c, 786
 administración, 791-792, 791f
 contraindicaciones, 786, 789-790c, 790
 determinación de necesidad, 786
 esquemas, 786, 787f-788f
 recomendación del proveedor, 792
 sistemas de apoyo, 792-793
- documentación, 792
- embarazo, 50-51, 788f, 790
- infección por VIH, 788f, 798
- instituciones no médicas, 793
- niños, 2021-2022, 2022c
- paciente con cáncer, 485c, 492
- receptor de trasplante, 928-929, 929c
- receptores de HSCT, 139e-4
- trabajadores de cuidados de salud, 793, 918
- viajeros, 794-796, 795c
- vigilancia del desempeño, 793
- Inmunodeficiencia**
 humana, virus. *Véase* VIH
- inestabilidad de centrómero y anomalías faciales (ICF), 375e-2, 2109
- variable común (CVID), 2111
- virus, 1216, 1216f, 1219-1220. *Véase también* VIH
- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)**
 consideraciones genéticas, 372e-16
 diagnóstico, 2107-2108
 diferenciación de linfocito T, 2108f
 etiología, 2108
 HSCT, 139e-2, 139e-5, 139e-5c
 manifestaciones clínicas, 375e-1, 2107
 tratamiento, 91e-1-91e-2, 2108
- Inmunodeficiencia, enfermedades primarias, 2103**
 células fagocíticas, 2104, 2105f
 clasificación, 2104c
 colitis, 2113

- Inmunodeficiencia, enfermedades primarias (*Cont.*)
 consecuencias, 2103-2104
 consideraciones genéticas, 2103
 defectos reguladores, 2104c, 2112
 linfohistiocitosis hemofagocítica, 2112
 PLC γ , deficiencia de anticuerpo relacionada con, y desregulación inmunitaria, 2113
 poliendocrinopatía ligada al cromosoma X e inmunodesregulación, síndrome, 2113
 síndrome de poliendocrinopatía-candidosis-displasia ectodérmica autoinmunitario. *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo I, síndrome (APS-1)
 síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, 2113
 definición, 2103
 diagnóstico, 2104, 2105c, 2111
 diferenciación de linfocito B, 2110f, 2111
 enfermedades relacionadas, 375e-1-375e-2
 expresión variable, 2113
 HSCT, 139e-5
 linfocitos T, diferenciación, 2107, 2107f, 2108f
 sistema inmunitario adaptivo, 2104c, **2107**
 deficiencias de linfocito B. *Véase* Linfocitos B, deficiencia
 deficiencias de linfocito T. *Véase* Linfocitos T, deficiencia
 sistema inmunitario innato, **2104**
 asplenia, 375e-1, 413, 788f, 2104-2105
 deficiencia de adhesión leucocitaria. *Véase* Adhesión leucocitaria, deficiencia (LAD)
 deficiencia de complemento, 372e-28, 372e-29c, 2106-2107
 deficiencias de vías de receptor tipo Toll, 2106
 enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase* Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
 enfermedades relacionadas con, 375e-1
 neutropenia congénita grave, 375e-1, 2104, 2105f
 susceptibilidad mendeliana a enfermedad micobacteriana, 2106
 tratamiento génico, 91e-1-91e-2
 vías efectoras, 2107, 2107f
 Inmunodepresión
 células cancerosas, 102e-17-102e-18, 102e-18f
 inducida por UV, 388
 pacientes quemados, 166e-2
 Inmunodepresor, tratamiento después de trasplante
 cardíaco, 1517
 hepático, 2070-2071
 renal, 1828-1829, 1829c
 durante inmunización, 790
 meningitis crónica, relacionada con, 911
 miastenia grave, 2705
 osteoporosis relacionada con, 2492
 Inmunodeprimido, paciente. *Véase también* Trasplante, receptor
 actinomicosis, 1091
 cáncer cutáneo, 388
Candida, infecciones, 350
 CMV, infecciones, 1191c, 1192
 cuidados al final de la vida, 66
 diarrea, 266, 270, 855
 dolor abdominal, 105
 elección y función de sustitutos, 17e-1-17e-2
 HRSV, infección, 1205
 infección por
 adenovirus, 1208
 mordedura, 167e-1
 rinovirus, 1203
 inmunización, 788f, 790
 instrucciones avanzadas, 58
 linfoma primario de SNC, 601-602
 prácticas sexuales, 492
 sinusitis, 226
 tratamiento antibacteriano, 936
 valoración de capacidad de toma de decisiones médicas, 17e-1
 Inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X (IPEX), 377e-2, 2113, 2347-2348
 Inmunofluorescente, técnica de anticuerpo, 150e-2
 Inmunoglobulina A (IgA), 372e-21c, 372e-22, 372e-25c
 deficiencia, 2111-2112
 nefropatía. *Véase* Nefropatía por IgA
 Inmunoglobulina D (IgD), 372e-21c, 372e-22
 Inmunoglobulina E (IgE)
 alergias y, 1670
 análisis, 2122
 anticuerpo, 1678, 2119
 asma, 1672
 dermatitis atópica, 344
 propiedades, 372e-21c
 receptor, 372e-24c
 Inmunoglobulina G (IgG), 138e-1, 2112
 propiedades, 372e-21c, 372e-22
 receptores, 372e-7
 rubeola, 230e-2
 Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
 dermatomiositis, 2201
 efectos secundarios, 309, 2706
 enfermedad de Kawasaki, 2193
 enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-31
 epidermolísis ampollosa adquirida, 374
 esclerosis múltiple, 2672
 fiebre reumática, 2153
 infección por parvovirus B19, 669, 1197
 infecciones por *C. difficile*, 860c, 861
 miastenia grave, 2705-2706
 neumonía por CMV, 922
 pénfigo vulgar, 371
 penfigoide de las mucosas, 374
 polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2699
 púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
 síndrome
 antifosfolípido, 2136
 de choque tóxico estreptocócico, 965c, 969
 de Guillain-Barré, 2697
 de persona rígida, 618
 tratamiento de sustitución para paciente con cáncer, 492
 Inmunoglobulina M (IgM)
 infecciones por *Brucella*, 194e-3
 producción, 138e-1
 propiedades, 372e-21c
 rubeola, 230e-2
 Inmunoglobulina(s). *Véase también* Anticuerpo(s)
 antirrábica, 167e-3, 1303
 clasificación, 710
 contra varicela-zóster (VZIG), 1186, 1186c, 1252c
 electroforesis, 710-712, 712f
 equina hiperinmunitaria, 1328
 estructura, 372e-20f, 372e-21, 710, 711f
 hiperinmunitaria, para fiebre hemorrágica viral, 261e-5c
 idiotipos, 710
 inmunidad adaptativa, 372e-21-22
 linfocito citolítico-receptores activadores o inhibidores (KIR), 372e-7, 372e-15c, 373e-4-5
 monoclonal, 473c
 propiedades, 372e-21c
 reordenamientos génicos, 372e-20-372e-21, 710, 711f
 reposición, 492, 2112
 tipos, 372e-15
 valores de referencia, 2761c
 Inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI), 2288, 2294
 Inmunomoduladores, relación con transfusión, 138e-6
 Inmunoproliferativa, enfermedad del intestino delgado, 537, 719
 Inmunoquimioluminométricos, análisis (ICMA), 2288
 Inmunoterapia
 asma, 1678
 cáncer, 102e-17-18
 contraindicaciones, 2124
 enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30-372e-31
 rinitis alérgica, 2122-2124, 2123f
 Inmunotoxicidad, 91e-2c
 Inmunotransferencia/Western blot, 214e-8, 1245, 1246f
 Innato, sistema inmunitario, 372e-1, **372e-2**. *Véase también* Reacción inmunitaria/sistema inmunitario
 células efectoras, **372e-4**, 372e-7c
 basófilos. *Véase* Basófilo(s)
 células dendríticas. *Véase* Células dendríticas
 eosinófilos. *Véase* Eosinófilo(s)
 linfocitos citolíticos. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
 macrófagos. *Véase* Macrófago(s)
 monocitos. *Véase* Monocito(s)
 neutrófilos. *Véase* Neutrófilo(s)
 componentes, 372e-2, 372e-4c
 deficiencia primaria. *Véase* Inmunodeficiencia, enfermedades primarias
 definición, 372e-1
 PRR, 372e-2, 372e-4, 372e-5c
 sistema inmunitario adaptativo, 372e-2
 Inoue, técnica con globo, valvotomía mitral, 1542f
 Inquietud terminal, 169
 INR (Razón Internacional Normalizada), 405, 755
 Insecticidas, 41, 473e-10c
 Insectos
 enfermedades transmitidas por, prevención, 796
 mordeduras/picaduras, 341c, 364c, 365, 371, **2748**. *Véase también* insectos específicos
 Inseminación intrauterina, 2389
 Inserción, gen, 434
 Insomnio
 etiología, 65
 factores psicofisiológicos, 190
 familiar letal (FFI), 191, 453e-1c, 453e-4
 higiene del sueño, 190
 inducido por fármacos, 190
 paciente en estado terminal, 65
 trastornos
 médicos, 190-191
 neurológicos, 191
 psiquiátricos, 190
 tratamiento, 65, 191-192, 191c
 valoración, 65, 190
 Institute of Medicine (IOM), 16e-2, 16e-5-16e-6
 Insuficiencia
 aguda cerebral. *Véase* Delirio
 cardíaca congestiva. *Véase* Insuficiencia cardíaca (HF)
 de corticosteroides relacionada con enfermedad grave (CIRCI), 1755, 1757
 diastólica. *Véase* Insuficiencia cardíaca (HF)
 múltiples órganos y sistemas, 1733
 ovárica prematura. *Véase* Ovárica, insuficiencia primaria
 renal aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
 sacra, fractura, 441e-33f
 Insuficiencia aórtica, **1534**
 anamnesis, 1535
 aortitis, 1642
 características clínicas, 254, 1535-1536
 cardiopatía reumática, 2151
 causas, 1529c, 1534-1535
 diagnóstico
 cateterismo cardíaco, 1536
 CMR, 270e-18, 270e-18f, 270e-27v
 ECG, 1536
 ecocardiografía, 270e-17-270e-18, 270e-17f, 1536
 radiografía de tórax, 1536
 disección aórtica, 1641
 durante el embarazo, 46-47
 estenosis
 aórtica, 1551
 mitral, 1551

- fisiopatología, 1535
palpitaciones/soplos, 51e-1, 51e-1f, 51e-5-51e-6, 1448f, 1449, 1536
policondritis recurrente, 2204
pulso carotídeo, 1445, 1445f
tratamiento, 1536, 1537f, 1538f
- Insuficiencia cardiaca (HF), 1500, 1507**
anemia, 1514
arritmias auriculares, 1514
cardiopatía isquémica, 1579, 1590
choque cardiogénico. *Véase* Choque cardiogénico
cirrosis cardiaca, 2062
clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
consideraciones globales, 15, 1500-1501
deficiencia de folato, 647
definición, 1500
depresión, 1514
diagnóstico, 1504-1505
 biomarcadores, 1505
 ecocardiografía, 1505
 enfermedad de nuevo inicio, 270e-20-270e-21, 270e-21f, 270e-22f, 270e-27v
 función ventricular izquierda, 1505
 prueba de esfuerzo, 1505
 pruebas de laboratorio, 1504-1505
 radiografía torácica, 308e-7f, 1505
diagnóstico diferencial, 1505
efecto en concentración y respuesta farmacológica, 37
endocarditis infecciosa, 818, 825
enfermedad renal crónica, 1817
epidemiología, 15, 1500-1501
etiología, 1501, 1501c
exploración física, 1504
fiebre reumática, 2153
fragilidad, 77
hipertensión, 1615, 1625
infarto miocárdico, 1607-1608
insuficiencia mitral, 1515
manifestaciones clínicas
 cerebrales, 1504
 derrame pleural, 1716-1717
 disnea, 47e-3, 1503, 1661
 nocturna paroxística, 1503-1504
 edema, 251-252, 253
 esplenomegalia, 411
 fatiga, 152, 1503
 gastrointestinales, 1504
 hemoptisis, 246
 hiponatremia, 299, 302
 hipopotasemia, 307
 hipoxia, 248
 ortopnea, 1503
 respiración de Cheyne-Stokes, 1503-1504
muerte cardiaca súbita, 1514
patogenia
 fracción de expulsión deprimida, 1501-1503, 1501c, 1502f
 fracción de expulsión preservada, 1501, 1501c, 1508f
 remodelamiento ventricular izquierdo, 1502-1503, 1503c
pronóstico, 1501
trastorno respiratorio del sueño, 1514
tratamiento
 apoyo nutricional especializado, 98e-4
 celular y génico, 1515
 conservación fracción de expulsión, 1507, 1508f
 consideraciones globales, 1516
 control de comorbilidad, 1514
 desfibrilador cardiaco implantable, 1514, 1515c, 1770
 desigualdades raciales/étnicas, 16e-1
 dispositivos de asistencia ventriculares, 1518-1519, 1519f
 enfermedad descompensada aguda, 1507
 antagonistas neurohormonales, 1510
 control de volumen, 1508-1509, 1510c
 principios, 1507-1508, 1509f
 tratamiento inotrópico, 1509-1510, 1510c
 tratamiento vascular, 1509, 1510c
 quirúrgica, 1514-1515
- reducción de la fracción de expulsión, 1510
aceite de pescado, 1513
antagonistas de los conductos del calcio, 1513
antagonistas neurohormonales, 1511
 nuevos, 1513
anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, 1513
ARB, 1511-1512
contrapulsación externa reforzada, 1513
digoxina, 1512
diuréticos, 1512-1513
ejercicio, 1513
estatinas, 1513
inflamación, 1513
micronutrientes, 1513
modificación de frecuencia cardiaca, 1512
principios, 1510-1511, 1511f
vasodilatadores arteriovenosos, 1512
relación con STEMI, 1578
resincronización cardiaca, 1514
trasplante cardiaco. *Véase* Trasplante cardiaco
trastornos respiratorios del sueño, 1514
tratamiento de sostén, 1515-1516
- Insuficiencia mitral, 1543**
artritis reumatoide, 2138
aurícula izquierda, 1543-1544
cardiopatía reumática, 2151-2152, 2154v
choque cardiogénico, 1762
diagnóstico
 CMR, 270e-19
 ECG, 269e-9f, 1545
 ecocardiografía, 270e-18-270e-19, 270e-18f, 270e-19f, 1545, 2154v
 modelos hemodinámicos, 1762c
 radiografía de tórax, 1545
disnea, 47e-2
embarazo, 46
estenosis mitral, 1552
etiología, 1539c, 1543
fisiopatología, 1543-1544
hemoptisis, 246
insuficiencia cardiaca, 1515
manifestaciones clínicas, 1545
miocardiopatía dilatada, 1556
 hipertrofica, 1569
radiación, 621
ruido cardiaco/soplo, 51e-1-51e-5, 51e-1f, 51e-2f, 51e-5f, 1448, 1448f, 1545
tratamiento
 estrategia, 1544f
 médico, 1544
 quirúrgico, 1544-1545
 reparación de válvula transcáteter, 296e-4, 1546
- Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS), 1736**
diagnóstico, 1736c
 CT, 308e-10f, 1737, 1738f
 radiografía de tórax, 308e-10f, 1737, 1737f
estado de choque, 1746
etiología, 1736
evolución clínica, 1736-1738, 1736f, 1737f, 1738f
fisiopatología, 1736-1738, 1737f
incidencia, 1736
pronóstico, 1739-1740
recuperación funcional posterior, 1740
relación presión-volumen, 1732f
septicemia/choque séptico, 1755
trastornos relacionados, 1736, 1736c
tratamiento, 1738-1739, 1739c, 1739f. *Véase también* Ventilación mecánica
- Insuficiencia suprarrenal, 2323**
aguda, 2324
bloqueo de la conducción AV, 1471c
cáncer, 1795
características clínicas, 2324, 2325c, 2326f
debilidad muscular, 462e-19
estado de choque, 1750
fatiga, 152
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hiponatremia, 299
hipotermia, 478e-1, 478e-3
- crónica, 2324
diagnóstico, 2325, 2327f
epidemiología, 2323
etiología, 2323-2324, 2324c, 2325c
primaria, 2323-2324, 2324c. *Véase también* Addison, enfermedad
- relacionado con el gen HLA, 373e-8c
secundaria, 2324, 2325c
septicemia/choque séptico, 1755, 1757
tratamiento, 2325-2327, 2327f
- Insulina. *Véase también* Insulina, tratamiento**
acción, 2402-2403, 2430, 2431c
anticuerpos antirreceptores, 2347c, 2348
aspart, 2411, 2411c
autoinmunitaria, síndrome (síndrome de Hirata), 2348
biosíntesis, 2402
detemir, 2411, 2411c
diabetes mellitus dependiente (IDDM). *Véase* Diabetes mellitus (DM), tipo 1
efectores, 400e-1c
estructura, 400e-1
glargina, 2411, 2411c
glulisina, 2411, 2411c
lispro, 2411, 2411c
producción ectópica, 609c
prueba de tolerancia, 2310-2311
receptor, 372e-24c
 sustratos, 2403
secreción, 2402, 2402f, 2405
septicemia/choque séptico, 1758
valores de referencia, 2761c
vías de señalización, 400e-1c
- Insulina, resistencia**
ácidos grasos libres, 2450
apoyo nutricional especializado, 98e-4
aterosclerosis, 291e-6
autoinmunitaria, 372e-24c, 377e-4, 2348
cáncer colorrectal, 538
embarazo, 48
obesidad, 415e-6
síndrome metabólico. *Véase* Metabólico, síndrome
síndromes, 2405-2406
trasplante de microbiota fecal, 86e-10
trastornos lipoproteínicos, 2438, 2439
tratamiento, 2454
- Insulina, secretagogos**
diabetes mellitus tipo 2, 2414c
incretinas, 2414-2415, 2414c, 2416
sulfonilureas. *Véase* Sulfonilureas
- Insulina, tratamiento**
cetoacidosis diabética, 64e-1
diabetes mellitus
 tipo 1, 2411-2412, 2411c, 2412f
 tipo 2, 2414c, 2415-2416
DKA, 2419
efectos secundarios, 2392
embarazo, 48
hiperpotasemia, 312
hipopotasemia, 305
nutrición parenteral, 98e-7
- Insulinoma, 569**
diagnóstico, 569, 2337, 2434
hiperinsulinismo endógeno debido a, 2434
incidencia, 559c, 2434
manifestaciones clínicas, 559c, 569, 2337
MEN 1, 2337-2338
obesidad, 415e-4
pruebas de detección, 2337c
tratamiento, 569, 2338, 2434
- Insulinomatosis, 569**
- Integrina, 1217**
inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Integridad circulatoria, conservación, 296-297, 297f**
- Integrina $\alpha 4\beta 7$, 1234-1235**
- Integrina(s)**
adhesión de neutrófilos, 416
angiogénesis tumoral, 102e-14f, 102e-15, 102e-16f, 102e-17c
células madre, 89e-1, 139e-1
sistema inmunitario innato, 372e-2

- Intensificación presistólica, 51e-6
 Intercambiador aniónico eritrocítico (AE1), 309
 Intercambiadores (cotransportador bidireccional), 332e-6
 Intercambio gaseoso
 difusión de oxígeno y dióxido de carbono, 306e-3-306e-4
 EPOC, 1702
 fisiología, 306e-3-306e-4
 medición, 306e-6
 ventilación-perfusión, heterogeneidad, 306e-4, 306e-4f
 Interfalángica, articulación proximal (PIP), artritis reumatoide, 2136, 2137f
 Interferón α (IFN- α)
 acción y blanco molecular, 103e-22
 carcinoma de células renales, 579
 CML, 694
 disfunción tiroidea, 2299
 efectos secundarios, 103e-22, 567, 574, 2033
 cardíacos, 1563
 cutáneos, 378, 379, 381
 depresión, 63
 fiebre hemorrágica viral, 261e-8
 fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
 infección por
 HBV crónica, 2033
 HCV crónica, 2041-2043, 2042f
 HDV crónica, 215e-10, 2040
 leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, 225e-5
 linfoma folicular, 705
 mastocitosis sistémica, 2121
 NET, 574
 policitemia *vera*, 674
 producción, 372e-6
 sarcoma de Kaposi, 1270, 1270c
 síndrome carcinoide, 567
 síndromes hipereosinofílicos, 423
 verruga genital, 1201, 1201c
 Interferón α 2a (IFN- α 2a)
 efectos secundarios, 498
 infección por
 HCV crónica, 215e-4c, 215e-10
 HDV crónica, 215e-5c
 melanoma, 498
 pegilado (PEG IFN- α 2a)
 infección crónica por
 HBV, 215e-4c, 215e-10, 2035-2036, 2037c, 2040c
 HCV, 215e-4c, 2043-2044, 2043c, 2045-2046c, 2048
 HDV, 215e-5c, 2040
 Interferón α 2b (IFN- α 2b)
 condiloma acuminado, 215e-4c
 infección por
 HBV crónica, 215e-4c, 215e-10
 HCV crónica, 215e-4c
 HDV crónica, 215e-5c
 pegilado (PEG IFN- α 2b)
 efectos secundarios, 498, 2060
 infección crónica por
 HBV, 2035-2036, 2037c, 2038f, 2039, 2040c
 HCV, 215e-4c, 2042-2043, 2043c, 2045-2046c, 2048
 HDV, 215e-5c, 215e-10, 2040
 melanoma, 498
 ribavirina con, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044
 Interferón α n3 (IFN- α n3), condiloma acuminado, 215e-4c
 Interferón β (IFN- β)
 efectos secundarios, 2667
 embarazo, 49
 esclerosis múltiple, 2667, 2669c, 2671
 fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
 Interferón β 1a (IFN- β 1a), 2667-2668, 2669c
 Interferón β 1b (IFN- β 1b), 2667-2668, 2669c
 Interferón γ (IFN- γ)
 análisis con liberación de (IGRA), 138, 1115, 1131
 enfermedad granulomatosa crónica, 372e-30, 423
 fiebre Q, 1162
 fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
 indicaciones, 423
 infección por VIH, 422
 infecciones
 micobacterianas no tuberculosas, 1129, 1129f
 por *Brucella*, 194e-2
 linfoma de linfocito T, 422
 supresión de producción de eritropoyetina por, 630, 630f
 Interferón(es)
 aerosol, 1203
 estructura, 372e-16
 farmacología, 215e-10
 infecciones virales, 214e-8, 215e-10
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c
 Interferón-alfa, infección por HCV crónica, 215e-4c
 Interleucina 1 (IL-1)
 cinasa 4 asociada al receptor (IRAK-4), 145e-5, 145e-6f, 950
 fiebre mediterránea familiar, 422
 fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-10c
 inducción de fiebre, 124, 125f, 141
 neumonía, 804
 receptor antagonista (IL-1Ra)
 deficiencia, 2215
 recombinante. Véase Anakinra
 Interleucina 1 β (IL-1 β)
 infección por VIH, 1235
 osteoartritis, 2227, 2227f
 septicemia/choque séptico, 1752
 Interleucina 2 (IL-2), 372e-10c
 tratamiento
 acción y objetivo molecular, 103e-22
 carcinoma de células renales, 103e-22, 579
 efectos secundarios, 63, 103e-22, 253c, 379, 621, 2299
 melanoma, 103e-22, 498
 Interleucina 3 (IL-3), 372e-10c
 Interleucina 36 (IL-36), receptor antagonista, 2215
 Interleucina 4 (IL-4), 372e-10c
 Interleucina 5 (IL-5), 372e-10c, 422, 1673
 Interleucina 6 (IL-6)
 cambios relacionados con la edad de valores, 75, 75f
 depresión, 465e-4
 exceso, 612
 fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-10c
 inducción de fiebre, 124, 125f
 infección por VIH, 1240c, 1249c
 septicemia/choque séptico, 1753
 Interleucina 7 (IL-7), 372e-10c, 1237
 Interleucina 8 (IL-8), 372e-10c, 416-417, 1701
 Interleucina 9 (IL-9), 372e-10c
 Interleucina 10 (IL-10), 372e-10c, 1240c, 1753
 Interleucina 11 (IL-11), 103e-23, 372e-10c
 Interleucina 12 (IL-12), 372e-10c, 1129, 1129f
 Interleucina 13 (IL-13), 372e-10c
 Interleucina 14 (IL-14), 372e-10c
 Interleucina 15 (IL-15), 39c, 372e-10c
 Interleucina 16 (IL-16), 372e-10c
 Interleucina 17 (IL-17), 372e-10c, 2141, 2142f
 Interleucina 18 (IL-18), 372e-10c, 1752, 1808
 Interleucina 21 (IL-21), 372e-10c
 Interleucina 22 (IL-22), 372e-10c
 Interleucina 23 (IL-23), 372e-10c
 Interleucina 24 (IL-24), 372e-11c
 Interleucina 25 (IL-25; IL-17E), 372e-11c
 Interleucina 26 (IL-26), 372e-11c
 Interleucina 28B (IL-28B), 39c
 Interleucina(s), 372e-10-372e-11c, 372e-14, 372e-14c, 413
 International Cancer Genome Consortium, 101e-8
 International Classification of Functioning, Disability, and Health, 78-79
 International Prognostic Index, para linfoma no Hodgkin, 700, 701c, 701f
 International Sensitivity Index (ISI), 405, 755, 1998
 Internet, recursos
 complementos dietéticos-interacciones farmacológicas, 14e-4c
 enfermedad por VIH, 1273c
 genómica y trastornos genéticos, 426c
 información médica, 6
 medicina complementaria y alternativa, 14e-4c
 Intersticial
 espacio, 295
 nefritis. Véase Nefritis intersticial aguda (AIN)
 Intertrigo, *Candida*, 1343
 Intervalo AH, 1474, 1474f
 Intestinal, pseudoobstrucción. Véase Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
 Intestinales, movimientos masivos, 265
 Intestino corto, síndrome, 1943
 acidosis láctica, 318
 deficiencia de vitamina A, 96e-7
 manifestaciones clínicas, 1943
 tratamiento, 1944
 Intestino delgado
 absorción y secreción, 626
 biopsia de mucosa, 1938-1940, 1940c, 1941f
 digestión y absorción de nutrientes, 1933-1934
 endoscopia, 1881. Véase también Endoscopia con cápsula
 enteroscopia de globo doble, 1881, 1883f
 fisiología, 264-265, 264c
 funciones, 1875, 1933
 hemorragia, 277
 isquemia. Véase Isquemia intestinal
 longitud, 1933
 motilidad, 264-265
 obstrucción, 103, 259, 1981. Véase también Obstrucción intestinal
 perfusión, 1979, 1979f
 resección, 96e-8
 tumores
 benignos, 536
 malignos, 536-537
 neuroendocrinos, 560c, 563, 567. Véase también Neuroendocrinos, gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 volúmenes de líquido y contenido de electrolitos, 98e-4c
 Intestino irritable, síndrome (IBS), 1965
 características psicológicas, 1966
 criterios diagnósticos, 1965, 1966c, 1967c
 diagnóstico diferencial, 1968
 espectro de gravedad, 1970c
 estudio del paciente, 1967-1968
 fisiopatología, 1966-1967, 1966c, 1967f
 incidencia, 266
 manifestaciones clínicas, 1965
 dolor/presión abdominales, 105, 106c, 285, 1965
 gas y flatulencia, 1965-1966
 gastrointestinales altas, 1966
 hábitos intestinales alterados, 266, 272c, 1965
 náusea y vómito, 259
 posinfecioso, 797, 855c, 1966-1967
 tratamiento, 272, 1968-1970, 1968c, 1970c
 Íntima, 265e-1
 disección, 296e-1, 296e-2f
 Intolerancia
 a lácteos, malabsorción. Véase Lactasa, deficiencia
 proteínica lisinúrica, 332e-7c, 435e-1c, 435e-2
 Intoxicación
 diarrea por mariscos, 2742-2743
 hídrica, 332e-9, 332e-10f
 por metales pesados, 472e-1, 1862. Véase también metales específicos
 Intoxicación/sobredosis farmacológica. Véase también sustancias específicas
 antecedentes, 473e-1
 epidemiología, 473e-1
 exploración física, 473e-1
 fases, 473e-4
 hipotermia, 478e-1
 reconocimiento de patrón, 473e-1, 473e-2c
 tratamiento
 administración de antídoto, 473e-7
 cardiovascular, 473e-5
 cuidados de apoyo, 473e-5
 cuidados respiratorios, 473e-5

- descontaminación
 en otros sitios, 473e-6-473e-7
 gastrointestinal, 473e-6
 prevención de reexposición, 473e-7
 principios generales, 473e-4-473e-5,
 473e-4c
 reforzamiento de la eliminación del veneno,
 473e-7
 tratamiento de SNC, 473e-5-473e-6
 valoración
 de gravedad, 473e-1-473e-3, 473e-2c
 de laboratorio, 473e-3-473e-4, 2764-2766c
- Intraarticulares, inyecciones, 2232, 2232c
 Intracelular, líquido, 295
 Intracraneales, infecciones, 780c, 784
 Intramedulares, síndromes, 2652
 Intraocular, presión elevada, 200
 Intrauterina, infección, 50
 Intravascular, espacio, 295
 Intraventricular, hemorragia primaria, 2584
 Intravesical, tratamiento, para cáncer vesical, 576
 Intrínseca, vía, coagulación, 401, 401f
 Intrinsicco, factor (IF), 350e-1, 372e-24c, 640, 645
 Intrones, 427
 Intubación
 endotraqueal. *Véase también* Ventilación
 mecánica
 demostración de procedimiento clínico,
 484e-1v
 hemoptisis, 247
 paro cardíaco, 1769
 nasotraqueal, 226
 traqueal, 324, 1776
- Intususcpción, 258, 274, 277, 1985
 Inundación alveolar, 1731
 Invasina, 1076
 Invasión hística por patógenos, 145e-7-145e-8
 Inversa, transcripción, 214e-5
 Inversión en salud, 9
 Investigación
 aspectos éticos, 17e-4
 médico saturado, 7
 sesgos, efectos globales, 13e-4
- Inyección intracitoplásmica de espermatozoides
 (ICSI), 2360, 2389
- Iones, absorción, defectos congénitos, 268
 Iónicos, conductos
 cardíacos, 273e-1f, 273e-2, 273e-2f
 neurológicos, 444e-2, 444e-2c
- Ionización, 103e-4
 por desorción láser asistida por matriz con
 espectrometría de masa de detección
 de iones (MALFDI-TOF MS), 150e-
 3, 183e-1, 194e-3
- Iopanoico, ácido, 727c, 2286c, 2297
 IP-10 (proteína 10 inducible por IFN- γ), 372e-12c
 IPAF, inflamasoma, 145e-7
 Ipecacuana, jarabe
 contaminación interna de radionúclidos,
 263e-6
 efectos secundarios de uso crónico, 473e-6,
 2199
 intoxicación/sobredosis farmacológica,
 473e-6
- IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía,
 enteropatía, ligado al cromosoma
 X), síndrome, 377e-2, 1949c, 2113,
 2347-2348
- IPFI, gen, mutaciones, 431c, 2406
- Ipilimumab
 acción, 102e-5c
 cáncer pulmonar, 521
 efectos secundarios, 359, 380, 499, 607
 indicaciones, 103e-21c
 melanoma, 103e-22, 498-499
- Ipodato, 2286c, 2297, 2300
ipr1, gen, 1106
 Iquitos, virus, 1309c
 IRAK1, gen, mutaciones, 2155
 IRAK-4 (receptor de cinasa 4 asociada a
 interleucina 1), 950
 deficiencia, 420c
- Iridectomía con láser, 200
 Iridio, exposición, 263e-3c
- Iridociclitis. *Véase* Uveítis
- Irinotecán
 acción, 103e-13
 cáncer
 colorrectal, 543
 gástrico, 535
 pancreático, 557
 pulmonar, 520c, 522
 carcinoma primario de origen desconocido,
 120e-4
 efectos secundarios, 40, 103e-10c, 103e-13,
 103e-25, 543, 1798
 interacciones farmacológicas, 14e-4, 1793
 metabolismo, 34c, 35
 sarcoma
 de Ewing, 119e-4
 de tejidos blandos, 119e-2
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c
- IRIS. *Véase* Reconstitución inmunitaria, síndrome
 inflamatorio (IRIS)
- Iritis. *Véase* Uveítis
- Irukijji, síndrome, 2739
- IRV (ventilación de proporción inversa), 1738,
 1742. *Véase también* Ventilación
 mecánica
- Isaacs, síndrome, 462e-3, 619
 Isfahán, virus, 1310c
 Ishihara, láminas de color, 197
 ISI (*International Sensitivity Index*), 405, 755,
 1998
- Islas CpG, 102e-7, 102e-8, 430, 431
 Islet-1, 265e-11
 Islotes, célula(s)
 adenoma, 536
 autoanticuerpos, 2404
 pancreáticos, 2403-2404
 regeneración, 90e-3
 tumores. *Véase* Neuroendocrinos
 pancreáticos, tumores (pNET)
- Isoaglutininas, 138e-1
 Isobutil-CoA deshidrogenasa, deficiencia, 434e-3c
 Isocarboxazida, 2710c
 Isocianato, exposición, 1692c
 Isoflavonas, 96e-6
 Isoformas, 427
 Isoleucina, metabolismo, trastornos, 434e-3c
 Isometepteno, 2592, 2592c
 Isomórfico, fenómeno (de Koebner), 347
 Isomiazida (INH)
 acción, 205e-2-205e-3
 dosis, 205e-3
 efectos secundarios, 205e-3
 aplasia eritrocítica pura, 668c
 convulsiones, 2547c
 cutáneos, 353, 360
 fiebre, 138
 hepatotoxicidad, 40, 205e-3, 1121, 2023,
 2025c, 2028
 neuropatía, 205e-3, 2687c, 2689
 óptica, 203
 pelagra, 96e-4
 piridoxina para prevención, 96e-4, 205e-3,
 1116
 síndrome lúpico, 2218c
 trastornos acidobásicos, 318
 farmacología, 205e-3
 infecciones micobacterianas no tuberculosas,
 1131-1132
 interacciones farmacológicas, 205e-3, 246e-3c
 meningitis tuberculosa, 898
 metabolismo, 34c
 resistencia, 205e-3, 1118
 sobredosis/intoxicación con, 473e-5, 473e-12c
 TB
 infección activa, 205e-2-205e-3, 205e-2c,
 1115c, 1116-1117, 1116c
 infección latente, 205e-1c, 205e-2c, 1121
 profilaxia en infección por VIH, 1251c
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Isoprinosina, 900
 Isopropil alcohol, intoxicación, 319
 8-Isoprostano, 1674
 Isoproterenol, 1469, 1473, 1474
 Isosexual, precocidad, 2361
- Isosorbida, 1512c, 1588c, 1608, 1763
Isohora belli/isosporiasis. *Véase* *Cystoisospora belli*/
 cistoisosporiasis
- Isotipos de inmunoglobulinas, 710
 Isótopo de anticuerpo, cambio, 372e-22
- Isotretinoína
 acné vulgar, 352
 efectos secundarios, 352, 354, 380, 380f, 2218c
 leucoplaquia bucal, 477
 pitiriasis rubra pilar, 354c
- Isquemia
 aguda de extremidad, 1646
 cardíaca. *Véase* Cardiopatía isquémica
 cerebral, 2559, 2561f. *Véase también* Apoplejía
 isquémica
 de extremidades
 aguda, 1646
 arteriopatía periférica. *Véase* Arteria
 periférica, enfermedad
 intestinal. *Véase* Isquemia intestinal
 mesentérica no oclusiva, 1979-1980, 1980c
 mesentérica/insuficiencia vascular. *Véase*
 Isquemia intestinal
- Isquemia cerebral transitoria (TIA), 2568
 definición, 2559
 distribución de la arteria basilar, 2578
 grandes altitudes, 476e-4
 lupus eritematoso sistémico, 2129, 2129c
 pequeños vasos, 2565
 prevención, 2569-2570
 riesgo de apoplejía después, 2568, 2569c
 síntomas visuales, 204
 tratamiento, 2560, 2560f
- Isquemia intestinal, 1978
 aguda, 1979-1980, 1980c
 anatomía, 1979, 1979f
 arterioclusiva, 1979, 1980c
 crónica, 1981
 diagnóstico, 1979-1980
 epidemiología, 1978-1979
 fisiopatología, 1979-1980
 incidencia, 1978
 manifestaciones clínicas, 106c, 258, 259, 1979-
 1980
 no oclusiva, 1980, 1980c
 tratamiento, 1980-1981, 1980c
 trombosis mesentérica venosa, 1979, 1980c
- Isquemia miocárdica. *Véase también* Cardiopatía
 isquémica
 asintomática, 1580, 1592-1593, 1598
 diagnóstico, 1440
 disnea, 47e-1c, 47e-3
 ECG, 269e-1f-269e-3f, 1455-1457, 1455f, 1456f,
 1457f, 1580
 efectos, 1579-1580
 estenosis aórtica, 1579
 fisiopatología, 1578-1579, 1580f
 hipertrofia ventricular izquierda, 1579
 lateral, 269e-2f
 manifestaciones clínicas, 1439
 pared
 anterior, 17, 269e-1f, 1455f
 anterolateral, 269e-2f
 taquicardia ventricular, 1496
 transmural, 17, 1455f
- Isradipina, 1589, 1589c, 1649
- ITAM (motivos de activación de
 inmunorreceptores basados en
 tirosina), 372e-19, 2115
- Itaqui, virus, 1309c
 ITPA, gen, 39, 39c
- Itraconazol
 candidosis bucofaringea, 233
 contraindicaciones, 350
 efectos secundarios, 246e-3c, 1331
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 indicaciones, 1331
 infecciones dermatofíticas, 1358, 1358c
 infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c, 1681
Blastomyces, 1338, 1339c
Candida, 233, 1345
Coccidioides, 1336
Histoplasma, 899, 1334, 1334c

- Itraconazol (*Cont.*)
Malassezia, 1357
Sporothrix, 1354, 1354c
 interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 328
 onicomicosis, 350c, 1358, 1358c
 paracoccidiodomicosis, 1354, 1354c
 peniciliosis, 1354c
 profilaxia para *Aspergillus*, 1349
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 resistencia, 1348
 tiña versicolor, 350
 uso profiláctico, en infección por VIH, 1252c
- Itrio, exposición, 263e-6c
- Itrio-90
 carcinoma hepatocelular, 551
 linfoma/leucemia de linfocitos T adultos, 225e-5
 NET, 575
- IUD. Véase Dispositivos intrauterinos (IUD)
- Ivabradina, 1477, 1512
- Ivacaftor, 1699
- Ivermectina
 acción, 246e-9
 ascariasis, 1413-1414
 efectos secundarios, 246e-4c, 246e-9, 1420, 1421, 1422
 embarazo y lactancia, 246e-4c
 estrogiloidiasis, 1416
 farmacología, 246e-9
 filariosis linfática, 1419
 gnatostomiasis, 1411c
 indicaciones, 246e-9
 larva migrante cutánea, 1411c
 loiasis, 1422
 oncocercosis, 1421
 resistencia, 246e-9
 sarna, 2745
 tricuriasis, 1416
- IVF (fertilización *in vitro*), 444, 2360, 2389
- IVIg. Véase Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
- Ixabepilona, 103e-12c, 103e-15
- Ixodes*, garrapatas. Véase también Garrapata
 anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1160
 borreliosis de Lyme, 1149, 2745. Véase también Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
 cambio climático y hábitat, 151e-6, 151e-6f
 características y ciclo de vida, 1149, 2745, 2746f
 eliminación, 2745
 encefalitis por arbovirus, 1316
 infecciones por *Babesia*, 1384. Véase también *Babesia*, infecciones
 transmisión de fiebre recurrente, 1146. Véase también Fiebre recurrente
- Ixodid, garrapata dura, 2745
- Izumi, fiebre, 1077
- J**
 Jacobsen, síndrome, 375e-2
 Jadeos agónicos, 1775
 Jaffe, reacción, 480e-2
 JAK (familia cinasa Janus de proteínas tirosina cinasas), 372e-16, 401e-3, 2143
 JAK2, inhibidores, 102e-3, 674
 JAK2, mutaciones del gen
 IBD, 1949, 1950c
 MDS/MPN, 135e-6
 policitemia *vera*, 399, 672-673, 674, 675
 JAK3, deficiencia, 372e-16
 JAK3, mutaciones del gen, 135e-3
 Jalea cardiaca, 265e-11
 Janeway, lesiones, 784, 818f, 1443
 Jansen
 condrodistrofia, 2458
 enfermedad, 2475, 2476f
 Jarisch-Herxheimer, reacción
 borreliosis, 1147, 1148
 enfermedad de Lyme, 1152-1153
 enfermedad de Whipple, 1093
 fiebre Q, 1162
 leptospirosis, 1145
 sífilis, 1140, 1259
- JC virus, infección
 infección por VIH, 1266
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899, 1962, 2669
 paciente con cáncer, 488c, 490
 receptor de trasplante, 923, 925, 1831
- Jefferson, fractura, 441e-32f
- Jengibre, 261, 404c, 1880
- Jerbo, herida por mordida, 167e-1
- Jergafasia, 177
- Jervell y Lange-Nielsen, síndrome, 220, 222c, 444e-2c
- Jet lag, trastorno, 194
- JK, infección por bacilos, 486c
- JMML (leucemia mielomonocítica juvenil), 135e-6
- Job, síndrome. Véase Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
- Jod-Basedow, efecto, 2300, 2302
- Joint Commission*, programas para la vigilancia, prevención y control de infecciones, 911-912
- Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), 8, 12
- Jones, criterios, 2152, 2152c
- Josamicina, 1157
- Joubert, síndrome, 451e-4c, 1851f, 1855
- JPH3*, mutaciones del gen, 2622
- Judíos asquenazí, población
 deficiencia de factor XI, 736
 distonía, 2620
 enfermedad
 de Gaucher, 432e-5. Véase también Gaucher, enfermedad
 de Tay-Sachs, 432e-1. Véase también Tay-Sachs, enfermedad
 PD, 2609
 pérdida auditiva, 220
 prueba del gen *BRCA*, 101e-6
- Judíos e iraquíes, factor XI, deficiencia, 736
- "Jugueteo", síndrome por, 1469
- JUN*, mutaciones del gen, 101e-2c
- Junín, virus, 1306c
- Junín/argentino, fiebre hemorrágica, 1320
- Juquitiba, virus, 1308c
- Justicia, 17e-2
 social, 5
- K**
 K8/18 (queratinas 8 y 18), 2056
KALI, mutaciones del gen, 2256, 2363, 2364c
 Kala-azar, 245e-2, 245e-4c. Véase también Leishmaniasis visceral
- Kallmann, síndrome, 215, 225e, 2363
- Kanagawa, fenómeno, 1065
- Kanamicina, 205e-6, 930, 937c, 942
- Kaolín y pectina, 41, 246e-1c
- Kaposi, sarcoma
 diagnóstico, 1269
 epidemiología, 1242
 estadificación, 1269, 1269c
 etiología, 502, 1242
 infección por HHV, 119e-1, 214e-7, 1194
 infección por VIH, 1268-1269, 1269c, 1269f, 1270c
 manifestaciones clínicas, 76e-5f, 364c, 367, 1268-1269, 1269f
 orofaríngea, 240c
 patogenia, 1242
 pericárdico, 1255
 receptor de trasplante, 924, 925
 tratamiento, 1269-1270, 1270c
- Kaposi, virus de herpes asociado al sarcoma (KSHV). Véase Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
- Kappa, receptores, 468e-1c
- Karnofsky, escala, 472, 472c
- Katayama, síndrome, 1425, 1427
- katG*, gen, 1106
- Kava, 43, 283
- Kawasaki, enfermedad
 epidemiología, 2192
 erupción, 25e-7f, 130c, 362c, 363
 manifestaciones clínicas, 130c, 134, 363
- pronóstico, 2193
 tratamiento, 2193
 vasculitis, 2192-2193
- Kaiser-Fleischer, anillo, 436e-8f, 2519, 2520c, 2520f, 2625
- KCl. Véase Potasio, cloruro (KCl)
- KCNH2*, mutaciones del gen, 1496c
- KCNJ5*, mutaciones del gen, 306
- KCNJ18*, gen, 462e-18
- KCNQ1*, mutaciones del gen, 1496c
- KCNQ2*, mutaciones del gen, 2545c
- Kearns-Sayre, síndrome (KSS), 451e-3c
 consideraciones genéticas, 451e-3c, 462e-15, 2324c
 diagnóstico, 462e-15
 manifestaciones clínicas, 85e-6, 85e-6c, 462e-15, 2483
 bloqueo aurículoventricular, 1471, 1471c
 disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
 endocrino, 2324c, 2348
 ocular, 206, 207
 mutación mitocondrial DNA, 85e-6, 85e-6c, 462e-15, 2348
 tratamiento, 462e-15
- Kegel, ejercicios (ejercicios de los músculos pélvicos), 80-81
- Kell, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
- Kelley-Seegmiller, síndrome, 431e-5
- Kelling-Madlener, técnica, 1925-1926
- Kemerovo, virus, 1308c
- Kennedy, enfermedad. Véase Atrofia muscular, espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
- Kenney-Caffey, síndrome, 2483
- Kerley B, líneas, 476e-3, 1552
- Kernicterus, 2001c, 2002
- Kernig, signo, 883
- Kernohan-Woltman, signo, 1772
- Keshan, enfermedad, 96e-10, 1563
- Ketamina
 abuso, 168, 469e-5
 efectos
 antidepresivos, 465e-2, 2717
 secundarios, 1741
 sedación durante la ventilación mecánica, 1741
 sobredosis e intoxicación, 473e-3
- Ketoconazol
 bloqueo suprarrenal en cánceres de mama y próstata, 103e-16
 candidosis, 233
 champú, tiña, 355c
 CYP3A, 34c, 42c
 dermatitis seborreica, 347
 efectos secundarios, 246e-3c, 310, 2273
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 hipocalcemia, 314
 infecciones por *Blastomyces*, 1339c
 interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 328, 1590, 1921
 leishmaniasis cutánea, 1393
 pubertad prematura en varones, 2362
 síndrome
 de ACTH ectópica, 611
 de Cushing, 2273, 2318
 tiña versicolor, 350
- Ketoprofeno, 338
- Ketorolaco, 91, 91c, 199, 478e-4c, 635
- Khat, hojas, 469e-3-469e-4
- KI. Véase Potasio, yoduro (KI)
- Ki-67, 560, 2322
- Kidd, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
- Kikuchi, enfermedad, 1109
- Killian, triángulo, 1903, 1903f
- KIM-1 (molécula-1 de lesión renal), 1808
- Kimmelsiel-Wilson, nódulos, 62e-8f, 1844
- Kimura, enfermedad, 1109
- Kindler, síndrome, 357, 2513
- Kingella kingae*, 183e-1, 183e-2c. Véase también Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
- Kir 2.1*, gen, 462e-18
- Kir 2.6*, 305
- KIR*, gen, 1241c
- Kirby-Bauer, método, 150e-8-150e-9

- KISS1, mutaciones del gen, 401e-4, 2363, 2364c
 KISS1R, mutaciones del gen, 2377
 Kisspeptina, 401e-4, 2357, 2363, 2377
 Kit, ligando, 89e-2
 KIT, mutaciones del gen, 135e-8, 680, 680c
 Klatskin tumor, 552
 Klebsiella, 1025, 1031
 infecciones, **1031**
 abdominal, 288, 1032, 1032f
 absceso hepático, 850
 atención a la salud, 776, 1031
 bacteriemia, 1033
 celulitis, 1032-1033
 consideraciones globales, 1031-1032
 diagnóstico, 1032f, 1033
 diarrea, 266c, 855
 ectima gangrenoso, 369
 epidemiología, 1025
 manifestaciones clínicas, 266c, 1031
 neumonía, 915, 1032
 pacientes con cáncer, 486c
 quemaduras, 166e-1
 receptor de trasplante, 919
 rinoscleroma, 1352
 septicemia y choque séptico, 1752
 sinusitis, 226
 tratamiento, 940c, 1033
 vías urinarias, 862, 1032, 1871
 Klebsiella granulomatis, 198e-1, 198e-2. Véase también Donovanosis
 Klebsiella oxytoca, 1031
 Klebsiella pneumoniae
 consideraciones globales, 1031-1032
 epidemiología, 1025, 1031
 hipervirulenta, 1025, 1031-1032, 1032f
 productoras de carbapenemasa (KPC), 916, 918
 resistencia a los antibióticos, 933
 Klf4, gen, 454
 Klinefelter, síndrome, **2350**
 consideraciones genéticas, 83e-5, 2365
 enfermedades relacionadas, 2126, 2365
 fisiopatología, 2350
 imagen y examen, 2254c
 manifestaciones clínicas, 83e-5, 1654, 2350, 2351c, 2360, 2365, 2366
 prevalencia, 2254c
 tratamiento, 2350-2351, 2365
 tumores primarios de células germinales, 588
 Klippel-Trenaunay, síndrome, 1651, 1654
 KLLN, mutaciones del gen, 2344
 Kluverera, 1036
 Knudson, modelo del doble golpe, 101e-2, 431c, 440
 Koebner (isomórfico), fenómeno, 347, 1269
 KOH (hidróxido de potasio) preparados húmedos, 150e-1, 341
 Kokobera, virus, 1306c, 1313
 Kommerell, divertículo, 1637
 Koplik, manchas, 25e-1f, 127, 362, 1297. Véase también Sarampión (rubeola)
 Korotkoff, ruidos, 1621-1622
 Korsakoff, psicosis/síndrome, 1783, 2607, 2724
 Kostmann, síndrome, 418, 678
 KPC (Klebsiella pneumoniae, productoras de carbapenemasa), 916, 918
 Krabbe, enfermedad, 432e-4c, 441e-41f
 Kraits, 2734. Véase también Serpientes, mordeduras
 KRAS, mutaciones del gen
 AML, 680
 cánceres, 101e-2c
 de pulmón, 507c, 508, 509, 509f, 521
 pancreático, 554
 carcinoma de colon, 101e-1f, 101e-8, 101e-9f, 537-538
 efectos de fármaco, 39c, 41
 leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
 síndromes asociados, 436c
 Krukenberg, tumores, 534, 592, 593
 KSHV (sarcoma de Kaposi-relacionado a herpesvirus), infección. Véase Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
 KSS. Véase Kearns-Sayre, síndrome (KSS)
- Ku-DNA-proteína cinasa, 372e-24c
 Kugelberg-Welander, enfermedad, 2636
 Kupffer, células, 1990
 Kuru, 453e-1c, 453e-2
 Kussmaul
 respiración, 317, 1775, 2418, 2420
 signo, 286, 1444, 1566, 1576
 Kveim-Siltzbach, procedimiento, 2210
 Kwashiorkor (enfermedad aguda —o lesión— relacionada con desnutrición), **460**
 apoyo nutricional especializado. Véase Nutrición, apoyo especializado
 biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1940c
 características fisiológicas, 460c
 clasificación, 98e-1, 98e-1c
 diagnóstico, 460, 460c
 global, 461
 manifestaciones
 cardíacas, 290e-1, 290e-1c
 clínicas, 460, 460c, 463c
 pronóstico, 460c
 Kyasanur, enfermedad del bosque, virus, 1307c, 1322
- L**
 La Crosse, virus, 1309c, 1314-1315
 Laberintectomía, 219
 Laberintitis, 61-62, 259, 260c
 Labetalol
 cardiopatía isquémica, 1589c
 disección aórtica, 1641
 hipertensión, 46, 1624, 1624c, 1787
 preeclampsia, 46
 sobredosis e intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
 tormenta autonómica, 2643
 urgencias hipertensivas, 1625, 1626c
 Laboratorio clínico, pruebas, **480e-1**
 curva ROC, 21, 22f
 detección de la enfermedad, 480e-1
 diagnóstico de la enfermedad, 480e-1
 domésticas, 480e-5
 especificidad, 21, 21c, 479, 479c
 analítica, 480e-2
 exactitud, 21, 21c
 fuentes de error, 480e-4-480e-5, 480e-4c
 genéticas. Véase Genéticas, pruebas
 orden para pruebas “inmediatas”, 480e-2-480e-3
 principios de diagnóstico, 480e-2-3
 punto de atención, 480e-5
 regulación, 480e-6
 sensibilidad, 21, 21c, 479, 479c
 analítica, 480e-2
 uso y valoración física, 2-3
 valoración del riesgo, 480e-1
 valores críticos, 480e-2, 480e-2c
 valores de referencia, 480e-3-480e-4, 480e-3f
 análisis de orina y función renal, 2768-2769c
 colesterol, 480e-3, 480e-4f
 función renal, 480e-3-480e-4, 480e-4f
 hematología y coagulación, 2754-2756c
 líquido cefalorraquídeo, 2766c
 química clínica e inmunología, 2757c-2764c
 vigilancia del tratamiento farmacológico y toxicología, 2764c-2766c
 vitaminas y oligoelementos, 2766c
 valores predictivos, 22, 479, 479c
 vigilancia de la enfermedad y del tratamiento, 480e-1
 Lacosamida, 2553c, 2558f
 Lactamasa β, 933, 1026, 1037
 AmpC, 1026-1027, 1033-1034
 de amplio espectro (ESBL), 933, 1026
 Lactámicos β
 acción, 930, 931c, 932f, 937
 cistitis, 867, 867c
 efectos adversos, 138, 938c, 942
 endocarditis infecciosa, 963
 fibrosis quística, 1699
 infecciones
 bacterianas anaeróbicas, 1101
 neumocócicas, 952
- por *P. aeruginosa*, 1044
 neumonía, 767c
 resistencia
 bacterias anaeróbicas, 1101
 detección, 807
 Klebsiella, 1033
 mecanismos, 931c, 933, 976
 Lactancia. Véase Amamantamiento
 Lactantes. Véase también Recién nacido(s)
 convulsiones, 2545-2546, 2546c
 costra láctea, 347
 deficiencia de cobalamina, 644
 dermatitis atópica, 344
 infecciones por *C. trachomatis*, 1171
 microbioma, 86e-5
 necesidades de agua, 95e-1
 Lactasa, 1937
 deficiencia
 diagnóstico, 272
 diarrea, 269
 enfermedad, 263
 epidemiología, 1937c
 indigestión, 262
 primaria, 1937
 secundaria, 1937
 tratamiento, 263, 269, 272
 Lactobacillus, 86e-5, 874, 875
 Lactofenol, tinción azul de algodón, 150e-1
 Lactoferrina, 416
 Lactulosa, 62c, 274, 1970c, 2066
 LAD. Véase Adhesión leucocítica, deficiencia (LAD)
 Ladillas (*Pthirus pubis*), 2745-2746
 Lady Windermere, síndrome, 1130
 Laennec, cirrosis, 282
 Lafora, enfermedad (epilepsia mioclónica progresiva), 2545c
 Lago venoso, 364c
 Lágrimas artificiales, 199
 Laguna Negra, virus, 1308c
 Laing, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
 LAMB, síndrome. Véase Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
 Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
 cáncer pulmonar, 511, 616, 2703
 comparado con miastenia grave, 2703
 conductopatías, 444e-2c
 contra botulismo, 989
 diagnóstico, 2703
 manifestaciones clínicas, 2703
 respuestas reflejas, 154
 tratamiento, 2703
 Lambertizumab, 103e-21-103e-22
 Laminectomía, dolor de cuello, 123
 Laminina, 462e-6
 Lamivudina (3TC)
 efectos secundarios, 380, 1274c, 2034
 estructura molecular, 1273, 1276f
 infección
 crónica por HBV, 215e-4c, 215e-9, 2034-2035, 2037c, 2038f, 2074
 por VIH, 1274c, 1276-1277
 profilaxia para los receptores de trasplante, 927
 resistencia, 215e-9, 1276, 1279f, 2034-2035, 2040c, 2074
 Lamotrigina
 efectos adversos comunes, 2718c
 cutáneos, 381, 2552
 fiebre, 138
 hipersensibilidad, 382. Véase también Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 neurólogos, 2554c
 sistémicos, 2554c
 SJS o TEN, 383, 2718c. Véase también Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 epilepsia, 2552, 2554c, 2556
 fármaco, 2554c
 farmacología, 2554c
 neuralgia del trigémino, 2646
 prevención de SUNCT/SUNA, 2596
 sobredosis e intoxicación, 473e-10c
 trastornos del estado de ánimo, 2718, 2718c

- LAMP2, deficiencia (enfermedad de Danon), 432e-4c, 433e-5, 1566
- LAMP2, mutaciones del gen, 1555c, 1566
- Langerhans, células
histiocitosis, 135e-9, 2257, 2264
sarcoma, 135e-9
- Laninamivir, 215e-5
- Lanreótido
acromegalia, 2271
efectos secundarios, 567, 574
estructura, 566f
gastrinoma, 2337
glucagonoma, 570
insulinoma, 569
NET, 574
síndrome carcinoide, 567
VIPoma, 571
- Lansoprazol, 263, 1920, 1920c, 2337
- Laparoscopia, 103e-3, 877-878
- Laparotomía, 1980
- Lapatinib
acción, 102e-5c, 103e-19
cáncer de mama, 102e-5c, 529
efectos secundarios, 103e-26, 621
embarazo, 124e-4
variantes genéticas y respuestas, 39c
- Laplace, ley, 265e-8
- LA-PTT, 406
- LARC/MIP-3 α /Exodus-1, 372e-12c
- Laringitis, 234
- Laron, enanismo, 94e-4, 375e-2
- Laropiprant, 96e-4
- Larva migratoria
cutánea
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c
manifestaciones clínicas, 829, 1412
patogenia, 1412
pentastómidos, 2747
tratamiento, 1411c
ocular, 1411
viscerales
diagnóstico, 152e-6c, 245e-3c, 245e-6c, 1411
epidemiología, 1411
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 1411
patogenia, 1411
periodo de incubación, 152e-6c
tratamiento, 152e-6c, 246e-8, 246e-9, 1411-1412, 1411c
veteranos de guerras, 152e-6c
- Láser, tratamiento
carcinoma en células basales, 501
depilación, 334
dolor de cuello, 123
hemoptisis, 247
remover espinas de erizo de mar, 2740
verrugas, 1201, 1201c
- LASIK, 195
- Lasofloxacino, 531
- Lassa
fiebre, 215e-6, 782-783, 1306c, 1320-1321
virus, 1304. *Véase también* Rabia
- LAT (codificante de latencia), HSV, 1175
- Latigazo, mecanismo, lesiones por, 121-122
- Latrotoxina α , 2748
- Laugier-Hunziker, síndrome, 359
- Laurence-Moon-Biedl, síndrome, 415e-5c
- Laurence-Moon, síndrome, 2364
- Lavado
broncoalveolar
enfermedad pulmonar intersticial, 1710, 1711c
procedimiento, 1667
sarcoidosis, 2210, 2210f
gástrico, 319, 473e-6
peritoneal, como estrategia de recalentamiento, 478e-3
pulmonar, 263e-7
torácico, como estrategia de recalentamiento, 478e-3
- Laxantes
abuso, 268, 270, 305, 307
contaminación por radionúclidos, 263e-6
efectos secundarios, 267, 269, 307
estreñimiento, 61, 62c, 273, 274
- LCAT, deficiencia, familiar, 2445
- LCK, mutaciones del gen, 101e-3c
- LCM (coriomeningitis linfocítica), 891, 893, 908c, 1306c, 1317-1318
- LCZ696, 1507
- LDH. *Véase* Deshidrogenasa láctica (LDH)
- LDL. *Véase* Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
asesoramiento genético, 85e-9
campos visuales, 197
consideraciones genéticas, 202-203, 1850c
diagnóstico, 85e-5, 85e-6-7
genoterapia, 91e-3
manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 202-203, 1850c
mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6-85e-7, 85e-6c
tratamiento, 206
- Lebombo, virus, 1308c
- Leche
cálcica o bilis calcárea, 2082
de magnesio, 62c
- Leche y alcalinos, síndrome, 313, 2458, 2479
- Lechiguanas, virus, 1308c
- Lectina tipo C, 372e-6c
receptores (CLR), 372e-5c
- Lectinas, 89e-1
fijadora de manosa, 1752
- Lectura de labios, 224
- Ledipasvir, 2049
- Leflunomida
artritis psoriásica, 2177
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 2146c, 2687c
infección por CMV, 922
metabolismo de las pirimidinas, 431e-6
SLE, 2133
vigilancia durante el tratamiento, 2146c
- Legionario, enfermedad. *Véase* *Legionella*, infecciones
- Legionella*
adherencia, 145e-2c
ecología, 1014-1015
genoma, 1016
identificación en el laboratorio, 150e-5c, 150e-8, 1017, 1020c
microbiología, 1014
Naegleria, 1367
respuesta del hospedador, 1015-1016
serotipos, 1014
virulencia, 1016
- Legionella*, infecciones, **1014**
diagnóstico
CT, 1016, 1018f-1019f
datos clínicos, 1016c
obtención y transporte de muestras, 150e-5c
pruebas de ácidos nucleicos, 150e-8, 1017
pruebas de antígenos urinarios, 806, 1017
pruebas de laboratorio, 1017, 1020c
radiografía de tórax, 1016, 1017f
epidemiología, 1015
etiología, 1014-1015
extrahospitalarias, 1015
extrapulmonar, 1016, 2198
factores de riesgo, 805
hospitalaria, 1015, 1020
manifestaciones clínicas, 1016
paciente con cáncer, 489, 489c
patogenia, 1015-1016
prevención, 917-918, 1020
pronóstico, 1020
receptores de trasplantes, 1015
tratamiento, 1017, 1020c
- Leiden, factor V (factor Va)
embarazo, 47
formación de coágulo de fibrina, 401
intervenciones tempranas, 450c
prueba genética, 450c
resistencia de proteína C, 402
riesgo de trombosis, 404, 405f, 744
- Leigh, síndrome, 85e-6, 85e-6c, 441e-40f, 462e-16
- Leiomioma
intestino delgado, 536
uterino, 596
- Leiomiomasarcoma. *Véase también* Sarcomas de tejidos blandos
gástrico, 536
intestino delgado, 537
patología, 119e-1
tratamiento, 119e-2
- Leishmania*
adherencia, 145e-3
características, 1387, 1388c
ciclo de vida, 245e-4c, 1387, 1388c
distribución geográfica, 1388c
epidemiología, 1388c
hospedador, 145e-1, 372e-22
identificación en laboratorio, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c
L. aethiopica, 1388c, 1393
L. braziliensis, 245e-4c, 1388c, 1393
L. donovani, 245e-4c, 1388c. *Véase también* Leishmaniosis visceral
L. guyanensis, 1393
L. infantum, 1388, 1388c
L. major, 1388c, 1392, 1393
L. mexicana, 1388c, 1392, 1393
L. tropica, 245e-4c, 1388c, 1392
- Leishmania*, infecciones, **1387**
cutánea difusa, 1388c, 1393
cutáneas
diagnóstico, 152e-3c, 245e-4c, 1392
diferencial, 1392
epidemiología, 152e-3c, 1388c, 1389f, 1392
inmunopatogenia, 1392
manifestaciones clínicas, 152e-3c, 1392, 1392f
periodo de incubación, 152e-3c
prevención, 152e-3c
tratamiento, 152e-3c, 152e-7, 1393
veteranos de guerras, 152e-3c, 152e-8
epidemiología, 152e-8, 245e-4c, 1387, 1388c, 1389f
mucosa, 1388c, 1393-1394, 1393f
prevención, 1394
visceral. *Véase* Leishmaniosis visceral
- Leishmaniosis visceral, **1387**. *Véase también* *Leishmania*, infecciones
diagnóstico, 152e-3c, 245e-4c, 245e-6c, **1389**, 1389f
diferencial, 1390
epidemiología, 1387-1388, 1388c, 1389f
infección por VIH, 798, 1268, 1389, 1391
inmunopatogenia, 1389
lesiones cutáneas, 1391-1392, 1391c, 1392f
manifestaciones clínicas, 152e-3c, 1389, 1390f
periodo de incubación, 152e-3c
pronóstico, 1391
tratamiento, 152e-3c, 152e-7, 246e-10-246e-11, 1390-1391
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
- Lemierre, enfermedad/síndrome
manifestaciones clínicas, 233-234, 784, 1097
mortalidad, 784
patogenia, 231, 814, 1097
tratamiento, 234
- LEMS. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
- Lenalidomida
acción y objetivos, 103e-19
amiloidosis, 722-723
efectos secundarios, 671, 716-717
mielodisplasia, 671
mieloma múltiple, 716-717
- Lenegre, enfermedad, 1471c
- Lengua
alteraciones, 241c
cubierta blanca, 46e-5f
en frambuesa, 241c
en fresa, 241c, 362, 966
fisurada (escrotal), 46e-5f, 241c
geográfica, 46e-3f, 241c, 342f
"lisa", 241c

- microbioma, 86e-5, 86e-6f
 negra vellosa, 240c
 parálisis, 2649
 úlcera, 46e-4f
- Lenguaje
 red perisilviana, 177
 valoración, 37e-1v, 177, 2537
- Lennox-Gastaut, síndrome, 2544
- Lenticono, 2514
- Lentigo, 359, 360c
- Lentiviral, 91e-1c, 91e-2, 225e-2, 1216, 1216f.
Véase también VIH
- LEOPARD, síndrome, 359, 360c
- LEP, mutaciones del gen, 415e-4c, 2364c
- Lepirudina, 728, 753-754, 753c, 754
- LEPr, mutaciones del gen, 415e-4c, 2364c
- Lepra, **1122**
 complicaciones, 228, 1125-1126
 consideraciones globales, 1123, 1124, 2684
 diagnóstico, 1126
 diferencial, 1126
 epidemiología, 1123
 estados reactivos, 1125, 1125f, 1127-1128
 lepromatosa, 76e-11f, 829, 1123c, 1124-1125, 1124f, 2684
 límite, 1123c
 manifestaciones clínicas, 152e-6c, 1124-1125
 cutáneas, 76e-11f, 357c, 829, 1123c, 1124f, 1125f
 neuropatía, 2648, 2684
 renal, 1836c, 1849
 multibacilar, 1127
 paucibacilar, 1127
 periodo de incubación, 152e-6c, 1124
 prevención y control, 1128
 transmisión, 1123-1124
 tratamiento, 152e-6c, 2684
 antibióticos, 1126
 reacciones, 1127-1128, 2684
 regímenes, 1126-1127, 1127c
 tuberculoide, 357c, 359, 1123c, 1124, 1124f, 2684
 veteranos de guerras, 152e-6c
- Lepromatosis, difusa, 1124
- Leptina
 acciones, 415e-3, 415e-3f
 deficiencia, 2256
 desarrollo del varón en la pubertad, 2357-2358
 hipogonadismo hipogonadotrópico, 336, 2364
 obesidad, 415e-4c, 415e-5
 receptores, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
 resistencia, 2450
- Leptospira/leptospirosis* (síndrome de Weil), **1140**
 consideraciones globales, 1141-1142
 diagnóstico, 150e-1, 152e-2c, 772, 1144-1145
 diferencial, 1145
 epidemiología, 1141-1142
 etiología, 1140-1141, 1141f, 1142f
 manifestaciones clínicas, 129c, 285, 908c, 1144
 patogenia, 1142-1143, 1143f, 1144f
 periodo de incubación, 152e-2c, 1144
 prevención, 152e-2c, 1145, 1145c
 pronóstico, 1145
 tratamiento, 152e-2c, 1145, 1145c
 veteranos de guerras, 152e-2c
- Leriche, síndrome, 1642
- LES. *Véase* Esfínter, esfágico inferior (LES)
- Lesch-Nyhan, síndrome, 431e-5
- Leser-Trélat, signo, 359, 535
- Lesión
 cerebral anóxica, paciente con enfermedad grave, 1735
 estallamiento, 457e-1
 osteolítica, 119e-4
- Lesión pulmonar aguda (ALI). *Véase también* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
 estado de choque, 1746
 fisiopatología, 1736, 1737f
 inducida por el ventilador, 1738
 relacionada con la transfusión, 138e-5
- Lesiones
 con electricidad, 1649, 2657
 cutáneas anulares, 340c
- de batalla. *Véase* Veteranos de guerra osteoblásticas, 119e-4
- Letalidad sintética, 102e-6f, 102e-7, 103e-23
- Letermovir, 215e-9
- Letrozol, 103e-15, 337, 1795
- Leucemia
 anomalías cromosómicas, 102e-7
 articulación, 2247
 células pilosas. *Véase* Leucemia de células pilosas crónica neutrófila, 135e-4-135e-5, 135e-5c, 672
 cutánea, 364c, 366
 definición, 102e-1, 103e-1
 efectos a largo plazo del tratamiento, 623, 624c
 eosinofílica crónica, 135e-7-135e-8, 135e-7c, 422, 672
 esplenomegalia, 411
 genoterapia, 91e-4
 incidencia, 467c
 infecciones, 486
 líneas celulares mixtas (MLL), traslocaciones, 643
 linfoblástico, precursores de linfocitos T, 702c
 linfocítica granulosa de linfocitos T grandes, 135e-3
 linfocitos B precursores, linfoblástica, 91e-4, 701
 linfocitos citolíticos, 135e-3
 linfocitos T
 adultos. *Véase* Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
 granulares grandes, 135e-3, 2138
 linfoide
 aguda. *Véase* Leucemia linfoide aguda (ALL)
 crónica. *Véase* Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño
 manifestaciones bucales, 236, 237
 mastocítica, 2120
 megacarioblástica aguda, 135e-7
 mieloides
 aguda. *Véase* Leucemia mieloides aguda (AML)
 crónica. *Véase* Leucemia mieloides crónica (CML)
 mielomonocítica
 aguda, 237, 239c
 crónica (CMML), 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
 juvenil (JMML), 135e-6
 muertes, 467c, 469f, 470c
 ocular, 206
 plasmacitos, 715
 policitemia *vera*, 674
 prolinfocítica, 412
 linfocitos B, 135e-1, 135e-2c
 linfocitos T, 135e-3
 promielocítica aguda. *Véase* Leucemia promielocítica aguda (APL)
 quimioterapia-asociada, 103e-8
 síndromes paraneoplásicos, 612c
 virus, 101e-7
- Leucemia de células pilosas
 esplenomegalia, 411
 infecciones, 484c, 486c, 706
 manifestaciones
 clínicas, 135e-1, 706, 2247
 cutáneas, 369, 2187, 2193
 marcadores tumorales, 135e-1-135e-2, 135e-2c, 473c
 monocitopenia, 422
 tratamiento, 135e-2, 412, 706
- Leucemia linfoide aguda (ALL)
 clasificación, 695, 695c
 consecuencias tardías, 622, 624c
 consideraciones genéticas, 101e-3c, 699c
 epidemiología, 695, 696f
 estudio del paciente, 699-700
 etiología, 695
 frotis de sangre periférica, 81e-9f
 hiperleucocitosis, 1793
 infecciones, 485, 486c, 486f, 488
 inmunología, 698f
 linfadenopatía, 407
 precursores
 linfocitos B, 701, 701f
 linfocitos T, 702c, 707
- prevención, 643
 pronóstico, 700
 tratamiento, 103e-22, 139e-5-139-6, 139e-5c
- Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño, **701**
 anemia, 393
 aplasia eritrocítica pura, 668
 características clínicas, 702c
 consideraciones genéticas, 699, 699c
 diagnóstico, 695c, 701-702
 enfermedad por cadenas pesadas de mu, 719
 epidemiología, 695, 696f
 esplenomegalia, 411
 estadificación, 700c
 estudio del paciente, 700
 frotis de sangre, 81e-10f, 702f
 hipogammaglobulinemia, 492
 infecciones, 484c, 485, 486c, 488
 inmunología, 698f, 699
 linfadenopatía, 407
 manifestaciones cutáneas, 372
 marcadores tumorales, 135e-2c
 participación renal, 1859
 pronóstico, 700
 síndromes paraneoplásicos, 618
 trastornos linfoides que pueden presentarse, 695c
- tratamiento, **703**
 biológico, 103e-21
 genoterapia, 91e-4
 HSCT, 139e-5c, 139e-6
 rituximab, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 703
- Leucemia-linfoma de células madre humanas, síndrome. *Véase* FGFR1, eosinofilia
- Leucemia/linfoma linfoblásticos
 linfocitos B, precursores, 91e-4, 701
 linfocitos T, precursores, 702c, 707
- Leucemia mieloides aguda (AML), **678**. *Véase también* Leucemia promielocítica aguda (APL)
 cáncer, células madre, 102e-11
 características clínicas, 681
 CEBPA mutada, 679
 clasificación, 678-679, 679c
 consideraciones genéticas, 101e-2c, 679, 679c
 enfermedades relacionadas, 678
 etiología, 678
 frotis de sangre periférica, 81e-9f, 681, 682f
 hiperleucocitosis, 1793
 incidencia, 678
 infecciones, 484c, 486c, 488, 685-686
 manifestaciones cutáneas, 366, 369
 mielodisplasia, 669
 monocitopenia, 422
 nucleofosmina mutada, 679
 pronóstico, 679-681, 680c
 sobrevivientes a segundos cánceres, 623, 678
- tratamiento
 algoritmo, 682-684, 684f
 atención de apoyo, 685-686
 consecuencias tardías, 624c
 fármacos en estudio, 685c
 HSCT, 139e-5, 139e-5c, 684-685
 recidivante, 686
 tratamiento posterior a la remisión, 684
 valoración previa al tratamiento, 681-682, 683c
- Leucemia mieloides crónica (CML), **687**
 anomalías cromosómicas, 687-689, 688f
 amplificaciones, 101e-2c
 traslocaciones, 83e-7, 101e-3, 101e-3c, 101e-4f, 672, 687-688
 atípica (negativa BCR-ABL1), 135e-5-135e-6, 135e-5c
 características clínicas, 689, 689c
 células madre cancerosas, 102e-11
 consideraciones globales, 694-695, 694f
 diagnóstico, 689-690
 epidemiología, 687
 esplenomegalia, 411
 etiología, 687
 fase
 acelerada y blástica, 690
 blástica, 690

- Leucemia mieloide crónica (CML) (*Cont.*)
 fisiopatología, 687-689
 frotis de sangre periférica, 81e-10f
 incidencia, 687
 manifestaciones cutáneas, 369
 pronóstico, 690-691, 690f
 tratamiento, 691, 693c
 embarazo, 694
 esplenectomía, 412, 694
 fase blástica y acelerada, 693-694
 H SCT, 139e-5c, 139e-6, 692-693, 693c
 inhibidores de tirosina cinasa, 101e-3,
 102e-3-102e-4, 102e-5c, 103e-16,
 691-692, 691c, 693c
 interferón, 691, 694
 leucoféresis, 694
 metas, 692
 quimioterapia, 694
 vigilancia, 693
- Leucemia promielocítica aguda (APL)
 anomalías cromosómicas, 102e-7, 431c, 679
 frotis de sangre periférica, 81e-9f
 relacionada con quimioterapia, 103e-13
 tratamiento, 102e-5c, 102e-7, 103e-16, 686-687
- Leucina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
- Leucoarriosis (enfermedad difusa de la sustancia
 blanca), 174f, 2568, 2602
- Leucocidinas, 145e-7
- Leucocitos, 62e-12f, 81e-1-81e-2, 413. *Véanse*
también Basófilo(s); Eosinófilo(s);
 Linfocito(s); Monocito(s);
 Neutrófilo(s)
 polimorfonucleares (PMN), 150e-1, 1601
- Leucodermia, 357, 357c, 358c, 359
- Leucodistrofia(s), 432e-4c, 2608
 metacromática (MLD), 91e-2-91e-3, 432e-4c,
 2608
- Leucoencefalopatía
 multifocal progresiva. *Véase* Leucoencefalopatía
 multifocal progresiva (PML)
 posterior reversible, 1793, 2568, 2584
 radioterapia, 607
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML),
 899
 anticuerpos monoclonales, 372e-31, 1962, 2147,
 2669
 diagnóstico, 899-900
 infección por VIH, 899-900, 1266
 inhibidores de TNF- α , 348
 manifestaciones clínicas, 899
 paciente con cáncer, 488, 488c, 490
 patología, 899
 tratamiento, 899-900
- Leucoeritroblastosis, 671. *Véase también*
 Mielofibrosis primaria
- Leucoféresis, CML, 694
- Leucopenia. *Véase* Neutropenia
- Leucoplasia, 342f
 boca, 46e-3f, 76e-9f, 237, 240c, 342f, 477, 503
 sublingual, 46e-2f
 vellosa, 76e-9f, 240c
 bucal, 1188, 1188f, 1190, 1255, 1256f
- Leucostasia, 1793
- Leucotrienos, 87, 372e-15c, 1746
- Leucovorina, 103e-11c, 103e-14
 cáncer
 colon, 543
 gástrico, 535
 pancreático, 556c
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
 osteosarcoma, 119e-3
 profilaxia
 para PCP, 1251c, 1362c
 para toxoplasmosis, 1251-1252c
- Leuprolida, 103e-15, 585, 2132
- Lev, enfermedad, 1471c
- Levaduras, 1329
- Levamisol, 2184, 2218c
- Levetiracetam
 demencia, 175
 efectos secundarios, 2554c, 2556
 epilepsia, 2554c
 estado epiléptico, 2558f
 mioclonos, 2623
- síndrome de vómito cíclico, 261
 sobredosis e intoxicación, 473e-10c, 2765c
 valoración del tratamiento, 2765c
- Levine, signo, 100, 1580
- Levocardia, aislados, 1528
- Levodopa
 acción, 2614, 2614f
 distonía, 2621
 efectos secundarios, 96e-4, 2614, 2618
 PD, 2613-2615, 2614f, 2616c, 2618
- Levofloxacin
 acción, 931c, 932-933, 943
 artritis bacteriana no gonocócica, 835
 diarrea infecciosa, 857c
 efectos secundarios, 2023
 endocarditis HACEK, 183e-1, 183e-2c
 enfermedad inflamatoria pélvica, 878
 epididimitis, 872
 equipo médico del viajero, 797
 erradicar *H. pylori*, 1042c
 indicaciones, 941c, 943
 infección por *C. trachomatis*, 1171
 infecciones
 intraabdominales, 767c
 pacientes con cáncer, 491
 por *Legionella*, 1020c
 por *P. aeruginosa*, 808c, 1045c
 neumonía, 951-952
 extrahospitalaria, 767c, 808c
 vinculada con la atención de la salud, 767c,
 812c
 osteomielitis, 840c, 841c
 peritonitis, 848
 profilaxia de la peste, 1075c
 resistencia, 807, 931c, 941c
 resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-6
 septicemia/choque séptico, 1757c
 tratamiento peste, 261e-5, 261e-6, 1075
- Levomilnacipram, 2710c, 2717
- Levonorgestrel, 2391
- Levorfanol, 91c, 94
- Levosimendano, 1510, 1510c
- Levotiroxina
 bocio multinodular no tóxico, 2302
 cáncer tiroideo, 2295
 coma mixedematoso, 2293
 efectos secundarios, 2292
 embarazo, 2293
 hipotiroidismo, 2292-2293
 pacientes adultos, 2293
 tiroiditis subaguda, 2299
- Lewis, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1,
 138e-1c
- Lewisite, 262e-1c
- Lewis-Sumner, síndrome, 2699
- Lewy, cuerpo(s)
 características, 2606
 demencia. *Véase* Demencia con cuerpos de
 Lewy
 priones, 44e-8f, 453e-6
- Leydig, células, 2358, 2358f
- LFA-1 (antígeno relacionado con la función
 leucocítica), 372e-24c
- LGII, mutaciones del gen, 2545c
- LGMD (distrofias musculares de cinturas), 462e-
 6c, 462e-7c, 462e-8
- LGV. *Véase* Linfogranuloma venéreo (LGV)
- LH. *Véase* Luteinizante, hormona (LH)
- LH β , mutaciones del gen, 2364, 2364c
- Lhermitte, signo
 compresión de la médula espinal, 1790
 esclerosis múltiple, 2535, 2663
 lesiones de la columna cervical, 121, 161,
 2535
 radioterapia, 622, 709
- LHR, mutaciones del gen, 2354c
- LHX3, mutaciones del gen, 2364, 2364c
- Libido
 disminución, síndromes de malabsorción,
 1946c
 femenino, 330
 masculino, 324
- Libman-Sacks, endocarditis, 2136
- Licopeno, 96e-7
- Liddle, síndrome (pseudoadosteronismo)
 características clínicas, 306, 322, 332e-9,
 1620c
 consideraciones genéticas, 306, 332e-7c,
 1620c, 2318c, 2319
 diagnóstico, 307, 2319
 fisiopatología, 332e-9, 1621
 patogenia, 322
 tratamiento, 307, 2319
- Lidocaína
 anestésico tópico en punción lumbar, 443e-2
 arritmias, 1479c, 1498
 dosis, 1479c
 efectos secundarios, 1480c
 envenenamiento en el mar, 2739, 2741
 metabolismo, 34c
 neuropatía, 94, 2682c
 parches, 2682c
 paro cardíaco, 1769f, 1770
 picadura de medusa, 2739
 síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical,
 60e-4
 SUNCT/SUNA, 2596
 valoración del tratamiento, 2765c
- Liebre de patas blancas, virus, 1309c
- Liendre(s), 2745-2746
- Li-Fraumeni, síndrome
 características clínicas, 523, 599c
 consideraciones genéticas, 101e-6c, 102e-2,
 119e-1, 431c, 523, 599c
 riesgo de cáncer de pulmón, 507
 (*Lif*)/*Stat3* (factor inhibidor de la leucemia), 455
- Ligandos Wnt, 89e-4
- Lille, calificación, 2053
- LILRB2* gen, 1241c
- Limaprost, 478e-5
- Límites de decisión, 480e-3
- Limulus, prueba del lisado de amebocitos, 888
- Linaclotida, 273, 274, 1970, 1970c
- Linagliptina, 2414c
- Lincosamidas. *Véase* Clindamicina
- Lindano, 2744, 2746
- Línea germinal, células madre, 453c
- Línea media
 enfermedades con destrucción, 2184
 granuloma, 237
- Línea Z
 deformidad, 2136
 sarcómera, 265e-5
- Linezolid
 acción, 205e-7, 931c, 932, 961
 efectos secundarios, 205e-7, 727c, 938c, 944,
 961, 976
 embarazo o la lactancia, 937c
 indicaciones, 941c, 944
 infecciones
 enterocócicas, 975c, 976
 estafilocócicas, 832c, 961, 962c
 por MRSA, 767c, 808c, 962c
 por *Nocardia*, 1087
 quemaduras, 166e-3
 interacciones farmacológicas, 205e-7, 939c, 944
 neumonía
 extrahospitalaria, 767c, 808c
 vinculada con la atención de la salud, 812c
 osteomielitis, 841c
 resistencia, 931c, 934, 941c, 961
 síndrome de choque tóxico, 963
 TB, 205e-7
- Linfadenitis
 mesentérica, 106c
 tuberculosa, 1109, 1109f
- Linfadenopatía, 407
 benigno, 407
 enfermedades que se acompañan, 408c
 esplenomegalia, 408
 estudio del paciente, 407-409
 estudios de laboratorio, 409
 fiebre de origen desconocido, 141
 infecciones asociadas, 408, 408c, 763-764
Brucella, 194e-3
 enfermedad por arañazo de gato, 1079, 1080f
 infección por VIH, 1232-1233, 1262. *Véase*
también VIH, infección

- micobacterias no tuberculosas, VIH, 1130
 peste, 1072, 1072f
 tularemia, 1068, 1068f
- local o regional, 408
 relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-3
 síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
 torácico o abdominal, 408-409
- Linfangiectasia intestinal
 biopsias de mucosa de intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1941c
 congénita, 269
 manifestaciones clínicas, 269, 1654, 1945
- Linfangiografía, 1654
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar, 308e-5f, 1714-1715
- Linfangitis, 968, 1654
- Linfática, filariosis. *Véase* Filariosis linfática
- Linfedema, **1653**
 congénito, 1653
 consideraciones anatómicas, 1653
 diagnóstico, 1654-1655
 diferencial, 1654
 etapas, 1654c
 etiología, 1653-1654, 1653c
 filariosis linfática, 1418, 1418f, 1419f, 1654
 fisiopatología, 253
 manifestaciones clínicas, 1654, 1654f
 precoz (síndrome de Meigs), 594, 1653-1654, 2620
 tardío, 1653
 tratamiento, 1655
- Linfocentelleografía, 1654
- Linfocito(s)
 B. *Véase* Linfocitos B
 citolíticos, receptores inhibidores (iNKR), en infección por VIH, 1238
 deformados, 81e-2, 702, 702f
 frotis de sangre periférica, 81e-2
 granular grande, 81e-2, 372e-1, 372e-6
 granulares, 81e-2
 interacciones, célula endotelial, 372e-26-372e-28, 372e-28f, 372e-29c
 reactivo, 81e-2
 T. *Véase* Linfocitos T
- Linfocitoma cutáneo, 364c, 367
- Linfocitopenia de linfocitos T CD4+ idiopática, 1272
- Linfocitos B
 anticuerpos monoclonales, 372e-30-372e-31
 artritis reumatoide, 2143
 deficiencia, 375e-2, 2104c, 2110f, 2111
 agammaglobulinemia. *Véase* Agammaglobulinemia
 deficiencia de IgA, 2111-2112
 deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, 2112
 diagnóstico, 2111
 inmunodeficiencia variable común, 2111
 síndrome de hiper-IgM, 2110, 2110f, 2111
 definición, 372e-1
 desarrollo, 372e-17f, 372e-20
 diferenciación, 89e-3f, 697-698, 698f, 710
 funciones, 372e-19-372e-21
 infección por VIH, 1237-1238
 localización, 372e-19
 receptores
 activación, 372e-19-372e-20, 372e-20f
 antígeno, 372e-1
 rearreglos defectuosos, 2108
 reordenamientos de los genes de Ig, 372e-20-372e-21
- Linfocitos B, linfoma difuso, **705**
 características clínicas, 702c, 705
 consideraciones genéticas, 698-699, 699c, 705
 diagnóstico, 705, 705f
 durante el embarazo, 124e-4
 infección por VIH, 1270
 mediastínico primario, 705
 tratamiento, 705-706
 valoración del nódulo linfático, 81e-10f
- Linfocitos citolíticos naturales (NK)
 funciones, 372e-1, 372e-6-372e-7, 372e-7c
- receptores superficiales, 372e-7
 señalización, 372e-7, 372e-15f
- Linfocitos T
 agotamiento, 372e-2, 372e-19
 anticuerpos monoclonales contra, para enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30-372e-31
 asma, 1673, 1674f
 autólogos, manipulación, 103e-20
 autorreactivo, en esclerosis múltiple, 2662
 citolíticos CD8+ (CTL), infección por VIH, 1229-1230, 1237, 1244
 citotóxicos. *Véase* Linfocitos T CD8+ colaboradores. *Véase* Linfocitos T CD4+ deficiencia, 375e-1, 2104c, 2107, 2107f, 2108f
 defectos
 en reparación de DNA, 375e-1-375e-2, 2109. *Véase también* Ataxia telangiectasia (AT)
 funcionales, 2109
 tímicos, 2108
 hiper-IgE. *Véase* Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
 hipoplasia de cartílago y pelo, 418, 2109
 inmunodeficiencia combinada grave. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
 síndrome
 de Omenn, 2108-2109
 de Wiskott-Aldrich. *Véase* Wiskott-Aldrich, síndrome
 hiper-IgM, 2110
 definición, 372e-2
 desactivación por células tumorales, 102e-17, 102e-18f
 desarrollo, 372e-16-372e-18, 372e-17f
 diferenciación, 697-698, 699f
 enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria, 2107, 2107f, 2108f
 hematopoyética, 89e-3f
 enfermedades autoinmunitarias, 372e-23, 377e-1c, 377e-2, 377e-4
 linfoma de tipo enteropático, 135e-3, 708
 linfomas periféricos, 708
 localizaciones, 372e-16
 memoria
 central, 372e-16
 efectora, 372e-15-372e-16
 NK. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
 psoriasis, 348
 reconocimiento de antígeno por, 372e-18-372e-19, 372e-18f
 reducción relacionada con la edad, 94e-4
 reguladores (T-regs), 377e-2, 1237, 1672. *Véase también* Linfocitos T CD4+ respuesta a *S. aureus*, 956
 restringidas por clase MHC, 372e-18, 373e-3, 373e-4
 sangre de cordón, 89e-3-89e-4
 sarcoidosis, 2205f
 selección
 negativa, 372e-17
 positiva, 372e-17
 sensibilización, 103e-20
 contra péptidos tumorales, 103e-20
 superantígenos, 372e-19
 transferencia alogénica, 103e-20
 vasculitis, 2180-2181
- Linfocitos T CD4+
 artritis reumatoide, 2141, 2142f
 colaboradores, 372e-14f, 1673
 funciones, 372e-17
 infección por
M. tuberculosis, 1107
T. gondii, 1401
 infección por VIH
 competencia inmunitaria, 1247-1248, 1248f
 disfunción y depleción, 1227-1228, 1231, 1236-1237
 efectos tempranos, 1228, 1229f
 infección latente, reposo, 1230, 1230f
 invasión viral, 1216-1217, 1217f, 1229-1230
 VIH específico, 1244
- infecciones por micobacterias no tuberculosas, 1129
- inmunidad
 a abscesos, 849
 adaptativa, 372e-9f, 372e-22
 linfocitopenia idiopática, 1272
 rechazo de trasplante, 1827, 1828f
 respuesta a infecciones virales, 214e-8
- Linfocitos T CD8+
 EPOC, 1700
 infección por
L. monocytogenes, 982
M. tuberculosis, 1107
T. gondii, 1401
 VIH, 1237, 1244-1245
- inmunidad adaptativa, 372e-9f
 rechazo de trasplante, 1827, 1828f
 respuesta a infecciones virales, 214e-8
- Linfocitos T, leucemia/linfoma, **707**
 aguda, 225e-4-5
 características clínicas, 225e-4-225e-5, 707
 consideraciones genéticas, 101e-3, 101e-3c
 crónica, 225e-5
 diagnóstico, 81e-10f, 707, 707f
 HTLV-1, 214e-7, 225e-4, 697, 707
 infección por *Strongyloides*, 225e-4
 linfomatoso, 225e-5
 manifestaciones cutáneas, 707
 marcadores tumorales, 473c
 síndromes paraneoplásicos, 609
 tratamiento, 225e-5, 707
- Linfocitos T, receptores (TCR)
 antígenos, 372e-2, 372e-18-372e-19
 complejo trimolecular, 373e-2f
 diversidad, 372e-18-372e-19
 genes HLA, 373e-1, 373e-3
 reordenamientos defectuosos, 2108
 señalización, 372e-18f
- Linfocitosis infiltrante difusa, síndrome (DILS), 1260-1261
- Linfogranuloma venéreo (LGV)
 complicaciones, 1170
 diagnóstico, 1170c
 epidemiología, 879, 1169
 linfadenopatía, 408
 manifestaciones clínicas, 880c, 880f, 1169-1170, 1654
- Linfohistiocitosis hemofagocítica, 375e-2, 2112
- Linfoide, tejido, relacionado con el intestino (GALT), 1228, 1232
- Linfoides malignos, **135e-1, 695**. *Véase también* Leucemia
 anemia, 393
 artritis reumatoide, 2138
 bloqueo auriculoventricular, 1471c
 carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c
 clasificación, 135e-1c, 695, 695c, 696c
 consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-3c, 698-699, 699c
 definición, 102e-1
 derrame pleural, 474
 enfermedad hepática, 367e-3
 enfermedades o exposiciones, 697c
 epidemiología, 695-697, 695f
 eritrofagocitosis, 81e-11f
 esplenomegalia, 411
 estudio del paciente, 699-701
 etiología, 695-697, 697c, 1188-1189
 fiebre, 126
 incidencia, 467c
 infección por
 EBV, 135e-3, 135e-4, 697, 697c, 1188-1189
 VIH, 1270-1271, 1271f
 infecciones, 488
 inmunología, 697-699, 698f
 intestino delgado, 537
 linfadenopatía, 408
 linfocito B
 células pilosas. *Véase* Leucemia de células pilosas
 granulomatosis linfomatoide, 135e-3

- leucemia
de células del manto. Véase Linfomas de células de manto
linfoide crónica. Véase Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/linfoma linfocítico pequeño
proliferativa de linfocitos B, 135e-2c, 706
linfoblásticos de precursores de los linfocitos B, 701
linfocitos B de la zona marginal, 135e-2, 707
linfoma
con derrame primario, 135e-2, 214e-7, 1194, 1270
de Burkitt. Véase Burkitt, linfoma difuso de linfocitos B. Véase Linfocitos B, linfoma difuso
folicular. Véase Linfoma folicular intravascular de linfocitos B grandes, 135e-2
MALT. Véase Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma mediastínico de linfocitos B grandes (tímico), 135e-2
zona marginal del bazo, 135e-1, 135e-2c, 706
linfocitos NK
blástico, 135e-4
extraganglionar de linfocitos NK de tipo nasal, 135e-3, 697, 708
linfocitos T
adulto. Véase Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
linfoma
anaplásico de linfocitos T grandes/linfoma de células nulas, 102e-5c, 699c, 702c, 707-708
cutáneo primario de linfocitos T CD30+, 135e-4
extraganglionar de linfocitos T, tipo nasal, 135e-3, 697, 708, 2184
linfoblástico de precursores de linfocitos T, 702c, 707
linfocitos T angioinmunoblástico, 135e-4-135e-5, 708
linfocitos T hepatoesplénico, 135e-3, 708
linfocitos T similar a paniculitis subcutánea, 135e-4, 708
tipo enteropático, 135e-3, 708
micosis fungoide. Véase Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
linfoma de Hodgkin. Véase Hodgkin, linfoma manifestaciones
bucales, 239c, 1271f
cutáneas, 76e-5f, 353, 353c, 2193
marcadores tumorales, 473c
muertes, 467c, 470c
neuropatía, 2685
nodular (folicular), 81e-7f
perfiles de expresión génica, 699
proteinuria, 293
síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
síndromes paraneoplásicos, 608, 609c, 612c, 618-619
SNC, primario. Véase Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
timo, 123e-1. Véase también Timoma tiroideo, 2307
tratamiento, 102e-3, 102e-5c
urticaria, 135
Linfoma. Véase también Linfoides malignos
anaplásico de linfocitos T/células nulas grandes, 699c, 702c, 707
angiocéntrico/lesión angiocéntrica inmunoproliferativa. Véase Linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
células pequeñas no divididas. Véase Burkitt, linfoma
con derrame pleural (primario), 214e-7, 1194
cutáneo, 364c, 366, 367
de linfocitos T CD30+, 135e-4
de linfocitos T. Véase Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
primario de linfocitos TCD30+, 135e-4
extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal, 135e-3, 697, 708, 2184
gástrico, 535-536. Véase también Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
intravascular de linfocitos B grandes, 135e-2
linfocitos B de la zona marginal ganglionar, 135e-2, 707
linfocitos T
angioinmunoblástico, 135e-4-135e-5, 708
hepatoesplénico, γδ, 135e-3, 708, 1962
similar a paniculitis subcutánea, 135e-4, 708
linfoplasmocitario, 706-707
mediastínico de linfocitos B grandes (tímico), 135e-2
Mediterráneo, 537, 718-719
monocitoide de linfocitos B, 707
NK con aspecto de blastocito, 135e-4
plasmacítico de la cavidad bucal, 1270
primario con derrame (pleural), 135e-2, 214e-7, 1194, 1270
Linfoma folicular, 704
consideraciones genéticas, 101e-3c, 699c, 704
epidemiología, 704
estudio de ganglio linfático, 81e-10f, 704f
inmunología, 698, 698f
manifestaciones clínicas, 702c, 704
marcadores tumorales, 135e-2c
transformación a linfoma difuso de linfocitos B, 705
tratamiento, 704-705
Linfoma no Hodgkin. Véase también Linfoides malignos
clasificación, 695, 696c
consideraciones genéticas, 101e-3c
efectos del tratamiento a largo plazo, 623, 624c
embarazo, 124e-4
epidemiología, 697
esplenomegalia, 411
estadificación, 700c, 702c
estudio del paciente, 700-701
etiología, 697, 697c
HSCT, 139e-5c, 139e-6
HTLV-1, 697, 707
infecciones, 484, 484c, 486c
International Prognostic Index, 700-701, 701c, 701f
manifestaciones clínicas, 702c
cutáneas, 76e-5f, 366, 372, 501
primario del sistema nervioso central. Véase Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
renal, 1859
rituximab, 372e-30
tiopurina, 1962
Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
diagnóstico, 601, 602f, 910f
incidencia, 601
infección por VIH, 1270-1271, 1271f
patogenia, 601
tratamiento, 601-602
Linfomas de células del manto, 704
consideraciones genéticas, 101e-3c, 699, 699c, 704
diagnóstico, 704
estadificación, 704
manifestaciones clínicas, 702c, 704
tratamiento, 103e-19, 704
tumor, 135e-2c
Linfomas inmunoblásticos, 1270. Véase también Linfoma B, linfoma difuso
Linfopoyetina tímica estromal (TSLP), en asma, 1672
Linfoproliferativo autoinmunitario, síndrome (ALPS), 2112
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1)
biología molecular, 225e-3-225e-4
carcinogenicidad, 477c
descubrimiento, 225e-2-225e-3
estructura, 225e-1-225e-2, 225e-3f
expresión y regulación génicas, 214e-5
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), infecciones
consideraciones globales, 225e-4, 225e-4f
epidemiología, 152e-6c, 225e-4, 225e-4f
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Véase Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
manifestaciones clínicas, 152e-6c
mielopatía, 163, 225e-5, 697, 707, 2657
prevención, 225e-5
síndromes artríticos, 837
transmitidos por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 225e-5
tumores linfoides, 697
veteranos de guerra, 152e-6c
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 2 (HTLV-2), infecciones, 225e-5-225e-6
LINGO-1, 444e-5
LINGO1, mutaciones del gen, 2619
Linitis plástica, 534
Lionización, 735
Liotironina, 2292, 2306
Lipasa, 2087c, 2088, 2100-2101
ácida lisosómica, deficiencia (depósito del éster de colesteroilo), 432e-4c, 432e-5, 2443
endotelial, 2438
hepática familiar, deficiencia, 2440c, 2443
Lipedema, 1654
Lipemia retinalis, 2439
Lipídico A, 1752
Lípido-tratamiento modificador. Véase Lipoproteínas, trastornos, tratamiento
Lípido(s)
defectos en el metabolismo, 462e-15
depósitos, hipercolesterolemia familiar, 436e-4f
digestión y absorción, 1935-1936, 1935c, 1936f
fuente de energía, 462e-14-462e-15
enfermedades por almacenamiento, 367e-2-367e-3, 367e-3c
lipoproteínas como transporte, 2437, 2437f
producción, 2405
trastornos, 432e-3c
Lipoarabinomanano, 1106
Lipoatrofia, 2429
Lipocalina vinculada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), 1808
Lipodermatoesclerosis, 366, 1651
Lipodistrofia
congénita generalizada, 436e-8f
diabetes mellitus, 2422
familiar, 435, 436c, 2450
formas, 436e-8f, 2439
infección por VIH, 1259, 1260f, 1273, 2422, 2450
inhibidores de la proteasa, 2422
síndrome metabólico, 2450
trastorno de lipoproteínas, 2439
tratamiento, 2439
Lipofusina, 94e-3
Lipohipertrofia, 2429
Lipólisis, 1935
Lipomas
cardíacos, 289e-2
intestino delgado, 536
manifestaciones clínicas, 364, 364c
MEN 1, 2336c, 2340
Lipooligosacárido (LOS), *N. gonorrhoeae*, 1004
5-Lipooxigenasa, 40
Lipopéptidos. Véase Daptomicina
Lipopolisacárido (LPS)
A. baumannii, 1037
B. cepacia, 1048
Brucella, 194e-2, 194e-3
choque séptico, 1025
P. aeruginosa, 1043, 1043c
respuesta inflamatoria, 145e-5, 145e-6f, 1752

- Lipoproteína de alta densidad (HDL)
 aterosclerosis, 291e-2, 291e-6
 composición, 2436-2437, 2436c, 2436f
 concentraciones bajas, 291e-6, 2445-2446, 2451.
Véase también Lipoproteínas, trastornos
 concentraciones muy elevadas, 2446
 metabolismo, 2437-2438, 2438f
 síndrome metabólico, 2454
- Lipoproteína lipasa (LPL), 2450
 deficiencia, 91e-3, 2439-2440, 2440c
- Lipoproteína(s)
 clasificación, 1241c, 2435-2437, 2436f
 composición, 1241c, 2435-2437. *Véanse también*
 Lipoproteína de alta densidad (HDL); Lipoproteínas de baja densidad (LDL); Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
 metabolismo, 292e-1v
 oxidadas, 291e-2
 proteínas, 2436-2437
 transporte de lípidos alimentarios, 2437, 2437f
- Lipoproteínas, 1241c, 2436c
 trastornos
 artritis, 2243
 aterosclerosis, 291e-4-291e-6, 291e-6c
 causas metabólicas
 absorción de LDL, 2440-2441
 primaria (genética), 2441-2443
 secundaria, 2441
 afectación de la lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos, 2439-2440
 primaria (genética), 2439-2440, 2440c
 secundaria, 2439
 bajas de HDL-C, 2445-2446, 2451
 bajo ApoB, 2444-2445. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
 muy altos de HDL-C, 2446
 producción excesiva de VLDL, 2438-2439, 2451
 causas secundarias, 2444c
 diabetes mellitus, 291e-6, 2428
 fármaco, 2443-2444
 hepatopatía, 2443
 hipotiroidismo, 2441
 insulina, 2438, 2450
 nefropatía, 2438-2439, 2441
 obesidad, 2438
 pancreatitis, 2091, 2093, 2096
 síndrome metabólico, 2451
 consideraciones globales, 266e-4
 diagnóstico, 2446
 disfunción eréctil, 326
 estudio del paciente, 2446
 factores de riesgo de CVD, 266e-4, 1588
 imágenes
 ancianos, 84
 cálculos, 2446
 clasificación de resultados, 480e-3c, 2446
 intervalos de referencia, 480e-3
 recomendaciones, 29c, 2254c
 manifestaciones cutáneas, 365
 trastornos musculoesqueléticos, 2242-2243
 tratamiento, 2446
 ácido nicotínico. *Véase* Ácido, nicotínico
 ácidos grasos omega 3. *Véase* Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
 aféresis de LDL, 2449
 derivados del ácido fibrico. *Véase* Fibrico, ácido, derivados (fibratos)
 estatinas. *Véase* Estatinas
 evitar enfermedades cardiovasculares, 2447
 guías ACC/AHA 291e-4-291e-6, 291e-6c, 291e-7f
 hipertrigliceridemia grave, 2446-2447
 inhibidores de la absorción de colesterol, 462e-19, 2449-2450, 2449c
 modificaciones al estilo de vida, 291e-6, 291e-8c, 291e-9, 2447
 secuestrantes de ácidos biliares. *Véase* Ácidos biliares, secuestrantes/captadores
 síndrome metabólico, 2453-2454
 tratamiento LDL, 291e-6-291e-7, 291e-8f, 291e-9f, 2447-2449, 2448c
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
 aterosclerosis, 291e-5-291e-6
 causas hereditarias de concentraciones bajas, 2444-2445. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
 composición, 2436-2437, 2436c, 2436f
 estimación, 2446
 niveles elevados. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
 causa primaria (genética), 2440c, 2441-2443
 causas secundarias, 2441
 fisiopatología, 2440-2441
 síndrome metabólico, 2451, 2453
 tratamiento, 291e-6-291e-7, 291e-8f, 291e-9f, 2453
 transporta lípidos del hígado, 2437, 2437f
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), 1241c, 2436-2437, 2436c, 2436f
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
 características, 1241c, 2436-2437, 2436f
 estimación, 2446
 sobreproducción, 2438-2439, 2451. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
- Liposarcoma, 119e-1. *Véase también* Sarcomas de tejidos blandos
- Liquen
 mixedematoso, generalizado (mucinoso papuloso), 364c, 365
 simple crónico, 342f, 345
 tropical, 479e-1
- Liquen plano, 349
 datos histológicos, 347c
 erosivo, 46e-1f
 fármacos, 349
 infección por HCV, 349, 353, 2041
 manifestaciones clínicas, 347c
 alopecia, 355, 355c
 distribución, 341c, 342f, 349
 esofágico, 257
 lesiones papuloescamosas, 353, 353c
 manifestaciones bucales, 46e-1f, 237, 239c, 240c
 morfología, 341c
 pápulas y placas, 76e-3f, 349
 placas, 349
 tratamiento, 349
- Liquen planopilaris*, 349
- Liquenificación, 344f
- Líquido
 amniótico, émbolos, 40e-4, 49, 1632
 extracelular, 295
 intersticial, 250
- Líquido cefalorraquídeo (LCR)
 análisis
 coma, 1775
 delirio, 170
 encefalitis, 764, 766c
 viral, 894
 fiebre de origen desconocido, 138
 infección por VIH, 1264
 infecciones por parásitos, 245e-6c
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899
 meningitis
 bacteriana, 764, 766c, 887-888, 888c
 crónica, 907-909c, 909-910
 subaguda, 898
 meningitis viral, 891
 MS, 2665
 obtención y transporte de muestras, 150e-4c
 valores
 de referencia, 2767c
 normales, 443e-3c, 443e-4, 766c
 aumento en la presión. *Véase* Presión intracraneal (ICP), aumento
 derrame, 110, 110f, 457e-2, 2607
- Líquido sinovial, análisis
 artritis reumatoide, 2144
 enfermedad por depósito de oxalato de calcio, 2237, 2237f
 pirofosfato de calcio, 2235, 2236f
 interpretación, 2223, 2224f
- Líquidos
 claros, dieta, 95e-5
 necesidades, 95e-1, 98e-4
 restricción, 98e-4, 1739
 retención, 98e-4, 98e-7, 138e-5
- Líquidos corporales
 composición, 295-297
 detección de parásitos, 245e-1-245e-2, 245e-5c
 obtención y transporte de muestras, 150e-4c-150e-5c
- LIR (receptor similar a Ig leucocítico), 373e-4
- Liraglutide, 2397, 2414-2415, 2414c
- Lisch, nódulos, 2343
- Lisfranc, fractura-luxación, 2244
- Lisina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
- Lisinopril, 1512c, 1624c
- Lisis celular, hipotermia, 478e-2
- Lisis tumoral, síndrome
 hiperpotasemia, 310
 hipocalcemia, 315
 lesión renal aguda, 1804, 1806c
 manifestaciones clínicas, 1795, 1804
 tratamiento, 431e-5, 1795-1796, 1796f
- Lisosomas(s), 94e-3, 432e-1
- Lispro, 2411, 2411c
- Listeria monocytogenes*, 145e-7, 150e-2c, 982, 982f
 infecciones
 alimentos, 266, 983
 bacteriemia, 983
 complicaciones, 984
 diagnóstico, 983
 embarazo, 983
 epidemiología, 982-983
 meningitis, 886, 889-890, 889c, 983
 neonatal, 983
 paciente con cáncer, 484c, 486c
 patogenia, 982
 prevención, 984
 pronóstico, 984
 receptor de trasplante, 924c, 925, 926
 SNC, 983
 tratamiento, 983-984
- Listeriolisina (LLO), 982
- Lítico, estado sistémico, 758
- Litio
 acción, 465e-2
 cefalea hipnica, 2598
 efectos adversos
 alopecia, 354
 bloqueo auriculoventricular, 1471c
 comunes, 2718, 2718c
 convulsiones, 2547c
 cutánea, 352, 353, 356, 356c, 378
 diabetes insípida nefrógena, 64e-3-64e-4, 303
 disfunción del nódulo SA, 1467c
 hiperpotasemia, 2475
 lupus, 2218c
 nefropatía, 1856c, 1861-1862
 neuropatía, 2687c
 nistagmo, 211
 obesidad, 2392
 parkinsonismo secundario, 2611
 psoriasis, 347
 raros, 2718c
 trastornos acidobásicos, 317
 trastornos de uñas, 380
 farmacología, 2718c
 interacciones farmacológicas, 246e-5c
 prevención de cefalea en racimos, 2595, 2595c
 sobredosis e intoxicación, 473e-12c, 2765c
 trastorno bipolar, 2718, 2718c
 valoración del tratamiento, 2765c
- Litotripsia con choque de onda extracorpórea, 1869
- Livedo reticularis*, 68, 369, 1648f, 1649, 2135
- LiverTox, página electrónica, 2027
- LL3858, 205e-7
- LLO (listeriolisina), 982
- LMNA, mutaciones del gen, 94e-4, 435, 436c
- LMO-2 gen, 91e-2
- LMWH. *Véase* Heparina de bajo peso molecular (LMWH)
- LMX1B, mutaciones del gen, 1847
- LMYC, mutaciones del gen, 101e-2c, 101e-3

- Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis características de las filarias, 1418c, 1421 diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1422 epidemiología, 765c, 1418c, 1421 manifestaciones clínicas, 1421, 1422f patogenia, 1421 profilaxia, 1422 tratamiento, 246e-8, 1422
- Lobectomía
cáncer del pulmón, 514, 516 temporal, 2557 epilepsia resistente, 2557
- Lobelina, sobredosis e intoxicación, 473e-10c
- Lóbulo occipital, 204
- Loci* menores de histocompatibilidad, 373e-6
- Loción cutánea reactiva descontaminante (RSDL), 262e-6
- Locus*
cerúleo, 465e-3, 465e-3f heterogeneidad (alélica), 435-436, 436c, 447
- Lod, valor, 442
- Loeffler, síndrome, 422
- Loeys-Dietz, síndrome, 1443, 1638, 1641, 2513
- Lofexidina, 468e-3
- Löffler
endocarditis, 1567 síndrome, 1686-1687, 1686c
- Lofgren, síndrome, 2206, 2207
- LOH. Véase Heterocigosidad, pérdida (LOH)
- Lomitapide, 2448c, 2449
- Lomustina (CCNU), 103e-9c, 601
- Longevidad. Véase Esperanza de vida
- Looser, zonas, 2466
- Loperamida
colitis microscópica, 270 diarrea, 103e-25, 267-268, 272 del viajero, 797, 857c síndrome de colon irritable, 1969, 1970c
- Lopinavir, 1276f, 1278, 1280f
- LOPS (pérdida de sensibilidad protectora), 2407
- Lorazepam
anestésico en punción lumbar, 443e-1 delirio, 64c, 65 disnea, 62c estado epiléptico, 1735, 2558f farmacología, 2711c insomnio, 65 intoxicación alcohólica, 2727 náusea y vómito, 62, 103e-25, 260c, 261 sedación después del infarto del miocardio, 1606 sobredosis e intoxicación, 473e-10c trastorno de ansiedad, 2712c
- Lorcaserina, 2396-2397, 2397c, 2453
- Lordosis
lumbar, 285 postura, 462e-1, 462e-4f
- Losartán
efectos secundarios, 431e-5 fenómeno de Raynaud, 2164 hipertensión, 1624c insuficiencia cardíaca, 1512c metabolismo, 34c, 35, 42 variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
- Louis, ángulo, 1443
- Lovastatina
efectos secundarios, 2199, 2218c, 2447-2448, 2448c interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c, 2447 trastornos de lipoproteínas, 2448c
- Loxapina, 2722c
- LPL (lipoproteína lipasa), deficiencia, 91e-3, 2439-2440, 2440c, 2450
- LPS. Véase Lipopolisacárido (LPS)
receptor. Véase CD14 (receptor de LPS)
- LPS-proteína de unión, 372e-2
- LP-X, 2443
- Lrp4, anticuerpos, 2702
- LRP5, mutaciones del gen, 2489
- LRRK2, mutaciones del gen, 444e-9, 444e-10, 2609, 2613
- LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 469e-4
- LTA4H gen, 775
- LTBI (infección latente por *M. tuberculosis*). Véase Tuberculosis (TB), infección latente
- LTR (repeticiones terminales largas), 225e-1, 1218-1219, 1219f
- LT-β, 372e-11c
- Lubiprostona
estreñimiento, 273, 274 síndrome de colon irritable, 1970, 1970c
- Lubricantes oculares, 199
- Lubricina, 2140, 2226
- Lucio, fenómeno, 829, 1124, 1128
- Ludwig, angina, 233, 236, 1097
- Lues maligna, 1135, 1259
- Lujo, virus, 1306c
- Lumbar
fractura, 2489 lesiones, 2651
- Lumbo, virus, 1309c
- Lumefantrina, 246e-2c, 246e-9, 798
- Luminal
A cáncer de mama, 526 B cáncer de mama, 526
- Lumpectomía, 526-528, 531
- Lupus
eritematoso
cutáneo agudo, 375, 375f cutáneo subagudo, 356, 356c, 364c, 366, 367, 375, 2218c discoide (cutáneo crónico). Véase Lupus eritematoso discoide (cutáneo crónico) farmacoinducidos, 40, 44, 2218c sistémico. Véase Lupus eritematoso sistémico (SLE) subagudo, 25e-3f, 2128 pernio, 364c, 367, 2207, 2207f profundo, 2127-2128 vulgar, 364c, 367
- Lupus eritematoso discoide (cutáneo crónico)
alopecia, 355, 355c características clínicas, 375 diagnóstico, 375 manifestaciones cutáneas, 25e-3f, 76e-13f, 375, 376f, 2127-2128, 2129c orales, 237 telangiectasia, 357 tratamiento, 375
- Lupus eritematoso sistémico (SLE)
autoanticuerpos, 377e-5, 2125, 2126c, 2127c, 2131 consideraciones genéticas, 373e-8c, 2125-2126, 2125f globales, 2134 crisis trombótica microvascular, 2133-2134 curso, 2131 definición, 2124 diagnóstico, 2126-2127, 2127c, 2131, 2328f EBV, 2126 epidemiología, 2124 factores ambientales, 2125f, 2126 relacionados con sexo, 2125-2126 incidencia y prevalencia, 2124 inducida por fármacos, 379, 2134 inmunopatología, 372e-24-372e-25c, 372e-27c, 377e-2 manifestaciones clínicas, 129c, 377e-5, 2127, 2129c bucales, 237 cardiovasculares, 290e-1c, 290e-3, 2129 bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c disfunción del nódulo SA, 1467 pericarditis, 1575, 2129, 2129c cutáneas, 366, 2127-2128, 2129c alopecia, 354, 355c características, 129c, 134 discoide (crónica), 25e-3f, 76e-13f, 2127-2128, 2129c distribución, 366 eritema malar, 25e-3f, 76e-13f, 2128 lesiones papuloescamosas, 76e-13f, 353 lesiones rojas papulonodulares, 366 paniculitis, 366
- subaguda, 25e-3f, 2128 telangiectasias, 356c, 357 tratamiento, 2132, 2134 vasculitis, 363, 2193
- esplenomegalia, 411 fenómeno de Raynaud, 1649 gastrointestinales, 2129c, 2131 hematológicas, 664, 2129c, 2131 hemoptisis, 245 linfadenopatía, 408 musculoesqueléticas, 2127, 2129c neurológicas, 909c, 2128-2129, 2129c, 2623, 2656, 2683 oculares, 2129c, 2131 pulmonares, 1714, 2129, 2129c renales, 1858. Véase también Nefritis, lúpica sistémicas, 2127, 2129c patogenia, 2124-2126, 2125f, 2126c patología, 2124-2126, 2125f, 2126 pronóstico, 2134 relación de gen HLA, 373e-8c síndrome antifosfolípidos, 2133 tasas de supervivencia, 2134 tratamiento, 2128f, 2131 alteraciones especiales, 2133-2134 bloqueadores de citocinas, 377e-5 durante embarazo, 2133 enfermedad amenazante para la vida, 2132-2133 enfermedad no amenazante para la vida, 2132 farmacológico, 2130c, 2132-2134 prevención de complicaciones, 2134 resultados, 2134 tratamientos experimentales, 2134
- Lurasidone, 2718, 2722c
- Luschka, conducto, fuga biliar, 1885f
- ¹⁷⁷Lutecio, 575
- Luteína, 96e-7
- Luteinizante, hormona (LH), 401e-4 acción, 400e-2, 401e-4, 2377 control por retroalimentación, 400e-6 deficiencia, 2259c desarrollo de un folículo en ovario, 2375f, 2376 desarrollo del varón en la pubertad, 2358 expresión y regulación, 401e-1c, 401e-2f mujeres, edad relacionada con cambios, 2376-2377, 2377f perimenopausia, 2381, 2381f pNET, 559c, 571 producción ectópica, 609c prueba de laboratorio, 2258c receptor, 437, 2252 regulación del ciclo menstrual, 2378-2379, 2379f secreción, 401e-4, 2376 síntesis, 401e-4 valores de referencia, 2761c
- LUTS (síntomas de vías urinarias bajas), 7e-4, 587, 587c
- Luxación anterior, 441e-30f
- Luz azul, queratosis actínica, 386
- Luz roja, carcinomas basocelulares, 386
- LVAD, Thoratec, 1518
- LVAD. Véase Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD)
- LVR (Rectopexia ventral laparoscópica), prolapso rectal, 1974, 1975f
- Lymphotactin/SCM-1, 372e-11c
- Lyn, 2115
- Lynch, síndrome. Véase Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
- Lyssa, virus, 1299, 1304. Véase también Rabia
- Lyssavirus del murciélago europeo, 1304
- M**
- M. tuberculosis*, infección latente (LTBI). Véase Tuberculosis (TB), infección latente
- Ma huang (*Ephedra sinica*), 14e-3-14e-4, 2547c
- MAC infecciones. Véase *Mycobacterium avium complex* (MAC), infecciones

- Machado-Joseph, enfermedad (SCA3), 440c, 451e-1c, 2628-2629
- Machupo, virus, 1306c
- Machupo/boliviano, fiebre hemorrágica, 1320
- Maciel, virus, 1308c
- Macitentán, 1659-1660, 1660c
- MACOP-B, tratamiento, 135e-2
- Macroalbuminuria, 1616, 2425, 2425f
- Macroamilasemia, 2102
- Macroaneurismas de la retina, 40e-3
- Macrocitosis, 81e-3f, 393, 395f, 2067
- Macrófago-quimiocina. Véase MDC (CCL22)
- Macrófago(s)
- asma, 1672
 - choque, 1747
 - fumadores, 1701
 - funciones, 421
 - infección por VIH, 1238
 - inmunidad
 - adaptativa, 372e-7c, 372e-9f
 - innata, 372e-4, 372e-6, 372e-7c, 372e-14f
 - neumonía, 804
 - tuberculosis, 1106-1107
- Macroglosia, 241c, 721, 721f
- Macrólidos
- acción, 931, 931c, 942
 - efectos secundarios, 938c, 943
 - indicaciones, 943
 - interacciones farmacológicas, 939c
 - resistencia
 - M. pneumoniae*, 1164
 - manifestaciones, 807
 - mecanismos, 931c, 934
 - neumococos, 807
 - prevalencia, 966
 - prevención, 230
 - S. pyogenes*, 233
 - T. pallidum*, 1138
- Macrovalocitos, 81e-3f
- Macrotrombocitopenia, 726f
- Mácula
- anatomía, 195
 - daño, 197
 - densa, 332e-2, 332e-2f
 - mancha cereza, 40e-4, 40e-4f
 - normal, 40e-1, 40e-1f
- Maculae ceruleae*, 2746
- Máculas, 127, 240c, 339c, 340f
- discrómicas, 207e-3
- Maculatum*, enfermedad, 1155c
- Madre, células, aisladas, 453
- Madrid, virus, 1309c
- Maduración esquelética, crecimiento somático, 2257
- Madurella*, 1355
- Maffucci, síndrome, 367, 426e-7, 594
- MAG (glucoproteína propia de la mielina), 372e-24c, 444e-8, 718
- MAGIC, síndrome, 2204
- Magnesio
- deficiencia. Véase Hipomagnesemia
 - exceso. Véase Hiper magnesemia
 - metabolismo, 2461
 - necesidad parenteral, 98e-5c
 - recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
 - suplementos, 216, 2497
 - transporte renal, 332e-4f, 332e-8
 - valores de referencia, 2761c
- Magnetoencefalografía (MEG), 442e-3, 2550
- Mahaim, fibras, 1481
- Mahvash, enfermedad, 562, 569
- Majocchi, granuloma, 356
- MAL (metilaminolevulinato), 386
- Mal de montaña crónico, 248, 476e-5
- Mal del pinto. Véase Pinta
- Malabsorción
- cirugía, 1927
 - de mucosa, 269
- Malabsorción, síndromes, 1932
- ataxia, 2630
 - clasificación, 1946c
 - diagnóstico
 - biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1938-1940, 1940c, 1941f
 - imágenes, 1938, 1939f
 - prueba de D-xilosa en orina, 1938
 - prueba de Schilling, 350e-1, 350e-1c, 1938
 - enfermedad celiaca. Véase Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
 - enfermedad de Whipple. Véase Whipple, enfermedad
 - enteropatía perdedora de proteínas, 1945
 - esprúe tropical. Véase Esprúe, tropical
 - estudio del paciente, 1937
 - fiisopatología, 1946c
 - intestino delgado, síndrome. Véase Intestino corto, síndrome
 - manifestaciones clínicas, 1937-1938, 1946c
 - síndromes de proliferación bacteriana. Véase Proliferación bacteriana, síndrome
 - "Malas nuevas", situaciones, comunicación, 57-58, 57c
- Malassezia*, 1357
- infecciones
 - diagnóstico, 1357
 - epidemiología, 1357
 - foliculitis, 356, 1357
 - manifestaciones clínicas, 1357
 - receptores de trasplante, 921
 - tiña versicolor. Véase Tiña, versicolor
 - tratamiento, 1357
- Malatiön, 2746
- Maldición de la madre, envejecimiento, 94e-3
- Maldonado, virus, 1309c
- MALFDI-TOF MS (Desorción/ionización láser asistida por matriz con espectrometría de masa de detección de iones), 150e-3, 183e-1, 194e-3
- Malformación arteriovenosa (AVM)
- cerebrales, 2585-2586
 - hemoptisis, 246
 - médula espinal, 2657, 2658f
 - pulmonar, 308e-17f, 1666
 - síndrome de Osler-Weber-Rendu, 732
- Malformación venosa, 364c, 367
- Malformaciones
- cavernosas, 440e-7f
 - vasculares congénitas, 2585-2586
- Mallenkot, sonda, 1978
- Mallory-Weiss, desgarras
- diagnóstico, 1891, 1892f
 - hematemesis, 259
 - hemorragias, 276c, 277, 1910
 - tratamiento, 277, 346e-1v, 1891, 1910
- MALT. Véase Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)
- linfoma. Véase Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
- Maltosa ácida (ácido α -glucosidasa), deficiencia. Véase Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α -1,4 glucosidasa)
- Mama, desarrollo, 2379, 2379c
- Mamario, cáncer, triple negativo, 526
- Mamíferos objeto de la rapamicina. Véase mTOR
- MAMLD1*, mutaciones del gen, 2354c
- Mamografía
- anomalías, 526, 526f
 - diagnóstico, 525
 - imagen, 28c, 29c, 480, 481c, 525. Véase también Cáncer de mama, detección
- Mancha en hoja de fresno, 359
- Manchas
- algodonosas, retinianas, 40e-3, 40e-3f, 201f
 - azuladas, 360
 - café con leche, 359, 360c, 426e-6
 - rojo cereza, 40e-4, 40e-4f, 436e-7f
 - rosas, 25e-3f, 1051f
 - "Manchas cutáneas diabéticas", 2429
- Manganeso
- complementación parenteral, 98e-5c
 - deficiencia, 96e-9c, 96e-10
 - nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
 - recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
 - toxicidad, 96e-9c, 472e-3
- Manganeso-56, exposición, 263e-3c
- Manía, 190, 2717, 2717c. Véase también Bipolar, trastorno mixta, 2717
- Maniobra costoclavicular, 1647
- Manitol
- administrar potasio intravenoso, 462e-17
 - efectos adversos, 295, 297, 303, 309
 - envenenamiento por ciguatera, 2742
 - tratamiento de la hipertensión intracraneal, 1780c
- Mano ajena, síndrome, 179
- Manometría
- anorrectal, 274
 - esofágica
 - disfagia, 257
 - GERD, 262
 - indicaciones, 1901
 - normal, 1902f
 - intestinal, 260
- Mano-pie-boca, enfermedad
- epidemiología, 1292-1293
 - consideraciones globales, 1292-1293
 - manifestaciones bucales, 25e-6f, 76e-8f, 238c, 1292, 1292f
 - manifestaciones cutáneas, 130c, 134, 361c, 1292, 1292f
- Mano-pie, síndrome, 103e-26, 634, 2242
- Mano(s)
- aspectos mecánicos, 2195
 - crioglobulinemia, 386e-5f
 - dolor, 2220-2221, 2220f
 - eccema, 342f, 346, 346f
 - higiene, 86e-7, 913, 916
 - lesiones por mordedura, 167e-1-167e-2. Véase también Mordeduras
 - osteoartritis, 2226, 2226f
- Manos de mecánico, 2195
- Manosa, receptor, 372e-6c
- Manosidosis, 432e-3c
- Mansonella ozzardi*, 1418c, 1422
- Mansonella perstans*, 1418c, 1422
- Mansonella streptocerca*/estreptocercosis, 245e-5c, 1418c, 1422
- Mantarraya, lesión, 2740
- Mantas de enfriamiento, 126, 479e-3
- Manzanilla, 404c
- MAO-B (monoaminoxidasa de tipo B), inhibidores, 2615, 2616c
- MAOI. Véase Monoaminoxidasa, inhibidores (MAOI)
- MAP cinasa
- fosfatasa-1, 1677
 - melanoma, 496, 496f
- MAP3K1*, mutaciones del gen, 2354c
- Mapache, signo, 457e-2, 721, 721f
- Maprotilina, 2716
- MAPT*, mutaciones del gen, 172c, 444e-1, 2603, 2604f
- Mar, aumento del nivel, 151e-3
- Marasmo (relacionado con desnutrición)
- anemia, 630-631
 - características fisiológicas, 460c
 - comparado con kwashiorkor, 460c
 - consideraciones globales, 461
 - diagnóstico, 459-460
 - manifestaciones
 - cardíacas, 290e-1
 - clínicas, 459-460
- Maraviroc
- acción, 214e-3
 - efectos secundarios, 1275c, 1281
 - estructura molecular, 1277f
 - infección por VIH, 1275c, 1281
 - interacciones con fármacos, 205e-3, 1281
 - resistencia, 1280f
 - variantes genéticas y respuestas, 39c, 1239, 1248-1249, 1280f
- Marburg, variante, esclerosis múltiple, 2673
- Marburg virus, 1323, 1324f
- enfermedad
- complicaciones, 1328
 - control y prevención, 1328-1329
 - diagnóstico, 1328
 - epidemiología, 782-783, 1324, 1325f, 1326f
 - manifestaciones clínicas, 783, 1327-1328, 1327c

- Marburg virus (*Cont.*)
 patogenia, 1326-1327
 pronóstico, 1328
 tratamiento, 1328
- Marcapasos, **1469**
 bloqueo de conducción AV, 1474-1476, 1475c, 1476c
 bradiarritmia, 273e-7, 1466
 circadiano, 193
 CMR en paciente con, 270e-9
 complicaciones, 816, 1469
 disfunción del nódulo SA, 1470, 1470c
 edema pulmonar, 1763
 hipersensibilidad del seno carotídeo, 1470
 indicaciones, 273e-7
 infarto miocárdico, 1475-1476, 1475c, 1609
 modo de control del ritmo, 1469, 1476
 nomenclatura, 1469
 síncope vasovagal, 1470
 síndrome, 1469
 viajeros con, 799
- Marcas epigenéticas, 455
- Marcha
 anatomía y fisiología, 162
 cautelosa, 163
 cerebelosa, 163
 ciclo, 162
 congelada, 163, 165. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
 corredor de larga distancia, 78c
 estudio, 2539
 por 6 min, prueba, 78c, 1710
 tarea doble, 76, 162
 trastornos, **162**
 ancianos, 79-80, 80f
 ataxia cerebelosa, 163, 164c
 ataxia sensitiva, 163, 164c
 congelada, 163, 165. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
 enfermedad neuromuscular, 163-164
 estudio del paciente, 164
 etiología, 162c
 frontal, 163, 164c
 marcha cautelosa, 163
 piernas rígidas, 163
 psicógena, 164
 trastornos tóxicos y metabólicos, 164
 videoteca, 33e-1v
 velocidad, 78c
 "Marcha jacksoniana", 2542
- Marchiafava-Bignami, enfermedad, 2607
- "Marco de fotografía", vértebra, 426e-2
- Marcus Gunn, pupila, 196, 196f
- Marea roja, 2743
- Mareo, **148**. *Véase también* Vértigo
 análisis diagnóstico, 149
 estudio del paciente, 148-149
 etiología, 148
 psicósomático, 151
 valoración física, 149
- Marfan, síndrome, **2512**
 características esqueléticas, 436e-6f, 2512
 clasificación, 2512
 consideraciones genéticas, 2513
 deformidades
 boca, 1443
 mano, 1443
 diagnóstico, 2513
 edad paterna, 433, 438
 embarazo, 47
 incidencia, 2512
 manifestaciones cardíacas, 100, 290e-1c, 2512
 aneurisma aórtico, 1638, 1639
 disección aórtica, 1641
 soplo, 51e-5
 manifestaciones oculares, 2513
 neumotórax espontáneo, 2513
 pruebas genéticas, 450c
 trastornos de la pared vascular, 732
 tratamiento, 445, 450-451, 450c, 2513
- Marfan, síndrome, edad paterna, 433, 438
- "Marfil, vértebra", 426e-2
- Mariana Pastora (*Salvia divinorum*), 469e-4
- Maribavir, 215e-9, 922
- Marihuana, **469e-2**
 acciones, 465e-5c
 dependencia, 469e-3
 dopamina, 444e-4
 efectos físicos, 469e-2-469e-3
 hipogonadismo, 2364
 intoxicación aguda y crónica, 469e-2
 prevalencia, 469e-2
 riesgo de cáncer en cabeza y cuello, 502
 síndromes de supresión, 469e-3
 THC, 469e-2
 tolerancia, 469e-3
 uso terapéutico, 260c, 469e-3
- Marinesco-Sjögren, síndrome, 451e-3c
- Maripá, virus, 1308c
- Mariscos, intoxicación
 amnésica (intoxicación por ácido domoico), 2547-2548, 2743
 diarrea, 2741-2742
 parálisis, 2742
- Markesbery-Griggs, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
- Maroteaux-Lamy, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
- Marrara, 2747
- Marshall, síndrome, 2511
- Martillo de agua (Corrigan), impulso, 51e-5, 1445, 1535
- Masa
 grasa, envejecimiento y, 71
 muscular, 154
- Masa/fuerza ósea
 diferencias sexuales, 6e-4
 edad, 71
 IBD, 1958
 medición, 2493, 2493c, 2493f
 microbiota del intestino, 86e-7
- Masaje terapéutico, 14e-1c, 14e-3
- Masaoka, estadificación, timoma, 123e-1, 123e-1c
- Masas/tumores de los anexos, 338, 364, 364c, 593, 595
- Mastadenovirus*, 1208. *Véase también* Adenovirus, infecciones
- Mastectomía
 cáncer de mama, 103e-3, 527-528
 complicaciones, 484
 profiláctica, 479
 varones, 532
- Mastitis, 957, 1112
- Mastocito(s)
 activación, 2114, 2115f
 alérgico, 2115-2117, 2115f
 asma, 1672
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 distribución, 2115
 gránulos secretores, 2114
 inmunidad
 adaptativa, 372e-7c
 innata, 372e-7c
 membrana, mediadores lipídicos, 2115, 2115f
 proliferación. *Véase* Mastocitosis
- Mastocitosis
 biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1940c
 cutánea, 135e-8, 357, 363, 367, 2119
 sistémica, **2120**
 agresiva, 135e-8, 2120
 clasificación, 18c, 2120
 definición, 2120
 diagnóstico, 135e-8, 2120-2121, 2121c
 diferencial, 2121
 enfermedad de linaje no mastocítico
 hematológico clonal (SM-AHNMD), 2120, 2120c
 fisiopatología, 2120
 indolora, 2120
 manifestaciones clínicas, 135e-8, 254, 269, 2119, 2120
 pronóstico, 135e-8
 tratamiento, 135e-8, 2121
- Mastoidectomía, 230, 231
- Mastoiditis, 230-231, 231f, 900
- Materia blanca periventricular, enfermedad, 2568
- Matricaria, 404c
- Matrilina-1, 2202
- Mayaro, virus, 837, 1306c
- Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, síndrome, 335, 2357
- May-Hegglin, anomalía, 729
- Mazindol, 2396
- Mazzotti, reacción, 246e-8
- MBC (concentración bactericida mínima), 150e-9
- MBL gen, 1240c
- MBP (proteína básica de la mielina), 372e-24c, 444e-4f
- McArdle, enfermedad (deficiencia de miofosforilasa; glucogenosis tipo V), 433e-2c, 433e-4, 462e-14
- McBurney, punto, 1987
- McConnell, signo, 270e-7, 1634
- McCune-Albright, síndrome, **426e-6**
 consideraciones genéticas, 439, 2252, 2266, 2314-2315, 2344, 2362, 2476f
 diagnóstico, 426e-6, 426e-6f
 manifestaciones clínicas
 cutáneas, 359, 360v
 displasia fibrosa, 426e-6, 2266
 endocrinas, 2266, 2344
 pubertad precoz, 2362
 síndrome de Cushing, 2314-2315
 tumores suprarrenales, 2321
 tratamiento, 426e-7
- MCH (hemoglobina corpuscular media), 393, 393c, 394c, 2755c
- MCH (melanina-hormona concentradora), 415e-2
- MCH/MCV (concentración de hemoglobina corpuscular media), 393, 393c
- MCI (deficiencia cognitiva leve), 75, 76f, 171
- MCIR, mutaciones del gen, 386, 494
- McLeod
 fenotipo, 138e-2, 375e-1
 grupo sanguíneo, 81e-4f
- McMurray, prueba, 2222
- MCP (proteína quimiotáctica de monocitos), 1242
- MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1), 372e-11c, 465e-4
- MCP-2 (proteína quimiotáctica de monocitos-2), 372e-11c
- MCP-3 (proteína quimiotáctica de monocitos-3), 372e-12c
- MCP-4 (proteína quimiotáctica de monocitos-4), 372e-12c
- M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), 372e-11c
- MCT8, mutaciones del gen, 2286
- MCTD. *Véase* Tejido conjuntivo, trastornos mixtos (MCTD)
- MCV (volumen corpuscular medio), 393, 394c
- MD-2, 145e-5, 145e-6f
- MDC (CCL22), 372e-12c, 1674, 1674f
- MDCT (tomografía computarizada de multidetección), 440e-1, 1664-1666. *Véase también* Tomografía computarizada (CT)
- MDM2, mutaciones del gen, 562
- MDM3, mutaciones del gen, 2077
- MDM4, mutaciones del gen, 562
- MDMA (éxtasis), 168, 301, 469e-3
- MDR (resistencia a múltiples fármacos) fenotipo, 102e-10, 103e-23
- MDRD, ecuación, 291
- MDS (síndromes mielodisplásicos). *Véase* Mielodisplasia
- Means-Lerman, brote, 290e-2
- Mebendazol
 acción, 246e-10
 ascariasis, 1413
 efectos secundarios, 246e-3c, 246e-10
 embarazo y lactancia, 246e-3c
 enterobiosis, 1416
 farmacología, 246e-10
 indicaciones, 246e-3c
 infecciones por anquilostoma, 1415
 interacciones farmacológicas, 246e-3c
 trichurias, 1416
 triquinelosis, 1411c
- Meca, gen, 774, 807, 961
- Mecamilamina, 2660

- Mecanorreceptores, pulmón, 47e-1
Mecanotransducción, 217
mecC gen, 774
Mechón de nailon, exposición, 1692
Meckel, divertículo, 277, 279
Meckel-Gruber, síndrome, 1850c, 1851f
Meclizina, 62, 260, 260c, 261
Meclofenamato, 727c
Mecloretamina (mostaza nitrogenada)
acción, 103e-8
efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c, 103e-25, 474, 607c
terrorismo químico, 262e-1c
MECP2, mutaciones del gen, 431, 444e-4, 465e-2, 465e-2c
Mediadores
inflamatorios en sensibilización, 87-88
lipídicos, generación, 2115, 2115f
Medias de compresión
dermatitis/úlceras por estasis, 344c, 346
enfermedad venosa crónica, 1652
linfedema, 1655
profilaxia para DVT, 1634
Mediastinitis
actinomicosis, 1089
aguda, 1719
bacteria anaerobia, 1098
crónica, 1719-1720
fibrótica, histoplasmosis, 1333, 1334
nocardia, 1085
osteomielitis del esternón, 844
receptores de trasplante, 926, 927
Mediastino, 1719, 1720c
Mediastinoscopia, 1668
Mediastinotomía, 1668
Medicaid, 15e-2, 82-83, 83c
Medicare
beneficios de asilo, 70
programa, 15e-3
servicios, 82, 83c
Medicina, **I**
antroposófica, 14e-1c
arte, 1
basada en evidencias, 3, 18, 24-26
herramientas, 25c
ciencia, 1
cuestiones económicas. *Véase Recursos económicos*
de cuidados intensivos, **1729**. *Véase también*
Paciente con enfermedad grave
defensiva, 20
integradora, 14e-1-14e-2. *Véase también*
Complementaria y alternativa,
medicina
nativa norteamericana, 14e-1c
personalizada, 425
práctica. *Véase Práctica de la medicina regenerativa*, 453
sistemas alternativos, 14e-1. *Véase también*
Medicina complementaria y alternativa
tradicional china, 14e-1c, 14e-3
Medicina complementaria y alternativa, **14e-1**
asma, 1678
definiciones y alcance, 14e-1-14e-2
dolor de espalda, 120
hierbas medicinales. *Véase Herbales, medicinas/complementos*
licencia y acreditación, 14e-2
patrones de uso, 14e-2
recursos de información, 14e-4, 14e-4c
suplementos de vitaminas y minerales. *Véase Suplementos dietéticos*
tratamiento del cáncer, 473
Medición de la independencia funcional (FIM), 78c
Médico-paciente, relación, **1, 16e-4-16e-5**
confianza, 16e-4-16e-5
factores raciales/étnicos en comunicación, 16e-3-16e-4, 16e-4f
Médicos
angustia moral, 17e-2-17e-3
aprendizaje, aspectos éticos, 17e-4
como ciudadano, 7
conflictos
de conciencia, 17e-2
de interés, 17e-3-17e-4
continuidad de educación, 7
cualidades humanísticas, 5
deterioro, 17e-4
errores, 4, 12e-1, 17e-4
estudiante, 7
fuga de cerebros, 13-14
horas de trabajo, 7, 12e-1, 17e-3
investigación y docencia por, 7
juramentos y códigos, 17e-2
riesgos ocupacionales, 17e-4
uso de redes sociales por, 17e-3
valores personales, 17e-2-17e-3
virtudes éticas, 17e-2
Medios de contraste
efectos adversos
convulsiones, 2547c
cutáneos inmediatos, 377
exantema pustuloso, 382. *Véase también*
Pustulosis exantematosa
generalizada aguda (AGEP)
fibrosis sistémica nefrótica, 379, 440e-5, 1819
nefropatía, 270e-9, 440e-2, 1461, 1803, 1806c, 1820
neurológicos, 440e-10
reacciones alérgicas, 440e-4, 440e-5, 1461
SJS/TEN, 383. *Véase también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
uricosuria, 431e-5
urticaria/anafilaxia, 381
imagen cardiaca, 270e-9
medidas de precaución, 440e-4, 440e-4c, 440e-10, 1820
MRI, 440e-5
Meditación, 14e-1c
MEDLINE, 25, 25c
MEDNIK, síndrome, 2519
Medroxiprogesterona
anticoncepción, 2391
cáncer de mama, 103e-15
efectos secundarios, 7e-6
menorragia perimenopáusicas, 2382
síndrome de ovarios poliquísticos, 337
tratamiento de privación de andrógenos, 7e-6
Medscape, 14e-4c
Médula espinal
anatomía, 2650-2651, 2652f
cambios relacionados con la edad, 76
compresión. *Véase Médula espinal, compresión*
fijación, síndrome, 118, 2659
mecanismos de dolor, 88, 89f
trastornos. *Véase Médula espinal, enfermedad/lesión*
Médula espinal, compresión
absceso epidural raquídeo, 780c, 784, 2654-2655, 2655f
hematoma epidural raquídeo, 2655
hematomielia, 2655
neoplásica
cáncer pulmonar, 513
diagnóstico, 1791, 1791f, 2653, 2653f
lesiones por masa intradural, 2654, 2654f
manifestaciones clínicas, 1790-1791, 2653
metastático, 1790, 2653
patogenia, 2653
tratamiento, 1791-1792, 1791f, 2653-2654
tumores primarios intramedulares, 2654, 2654f
relacionada con IgG4, 391e-1c
Médula espinal, enfermedad/lesión, **2650**
aguda, 2653
alteraciones sensitivas, 161
cervical. *Véase Columna cervical*
choque neurogénico, 1750
compresiva. *Véase Médula espinal, compresión*
consideraciones anatómicas, 2650-2651, 2651c, 2652f
disfunción
autónoma, 2641-2642, 2660
eréctil, 326
dolor abdominal referido, 105
estreñimiento, 274
estudio del paciente, 2650-2653, 2651c
inducida por radiación, 103e-4, 622
infarto, 441e-25f, 2655-2656
infección por VIH, 1266-1267
infecciosa. *Véase Meningitis*
malformaciones vasculares, 2657, 2658f
mielopatías. *Véase Mielopatía*
nivel de lesión, 2540c, 2651-2652, 2651c
patrones, 2653
pronóstico, 2660c
remielinización después de, 90e-3
síndromes paraneoplásicos, 618
subaguda, 2653
tratamiento, 2659-2660
con células madre, 90e-3
Médula ósea
insuficiencia, **662**
anemia aplásica. *Véase Anemia aplásica*
células patognomónicas, 668f
diagnóstico diferencial, 663c
fascitis eosinofílica, 376, 664
tendencia hemorrágica, 404
trasplante. *Véase Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)*
Médula ósea, estudio
anemia, 397
aplásica, 81e-7f, 665f, 666
megaloblástica, 643, 644f
celularidad, 81e-7f, 663c
CML, 689, 689c
depósitos de hierro, 81e-8f, 628, 628c
diagnóstico diferencial de una "punción seca", 135e-2c
hiperplasia
eritroide, 81e-8f, 397f
mieloide, 81e-8f, 397f
hipocelular, 663c
mielofibrosis, 675, 675f. *Véase también*
Mielofibrosis primaria
nichos de células madre, 89e-2
normal, 81e-7f, 397f
obtención para trasplante, 139e-1
sarcoidosis, 2208
síndromes mielodisplásicos, 668f, 670-671
Medular central, síndrome, 2652
Meduloblastomas, 599, 602
Medusa
cabeza, 286, 1992
picadura, 2738-2739, 2741f
Mees, líneas, 2608, 2689
Mef, gen, 807
Mefenitoína, 34c
Mefloquina
acción, 246e-10
contraindicaciones, 1383
efectos secundarios, 246e-5c, 246e-10, 1380c, 1381, 1383
embarazo, 246e-5c, 246e-10, 1382
farmacología, 246e-10, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-5c, 246e-10, 798
paludismo, 1378c, 1380c
profilaxia del paludismo, 796c, 1382, 1383c
resistencia, 1381f
Megacariocitos, 677
Megacolon, 273, 274, 1395
tóxico
colitis ulcerativa, 1953
infecciones por *Shigella*, 1056-1057
tratamiento, 1058, 1953
Megalina, 400e-3
Megarrecto, 274
Megestrol, 81, 310, 1795
Meibomio, glándulas, 199
Meibomitis, 199
Meigs, enfermedad/síndrome (linfedema precoz), 594, 1653-1654, 2620
Meiosis, 427-428
Mejilla, lesión traumática, 46e-3f

- Mejillones contaminados, 2743
 MEK, inhibidores, 102e-3, 102e-4f
 MEK1, mutaciones del gen, 507c, 509f
 Melamina, 1804
 Melanina-hormona concentradora (MCH), 415e-2
 Melanocito(s), 386
 Melanocortina, receptor 2, 401e-4, 2311, 2312f
 Melanoma, 76e-6, 493
 acral lentiginoso, 76e-7f, 493f, 495, 495c
 amelanótico, 495
 biopsia del ganglio centinela, 496-497
 bloqueo auriculoventricular, 1471c
 boca, 240c
 carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c
 clasificación
 clínica, 495, 495c
 molecular, 495-496, 496f
 consideraciones genéticas, 32, 101e-2c, 101e-3c, 494, 496, 496f
 desmoplástico, 495
 diagnóstico, 76e-6, 494-495
 epidemiología, 388, 493
 estadificación, 496, 497c
 exposición solar-UV, 388, 476, 477c, 493, 494
 extensión superficial, 76e-7f, 339f, 495, 495c
 factores de riesgo, 493-494, 493c, 1962
 familiar, 101e-6c, 554
 gestación, 124e-1c, 124e-4
 imágenes, 481
 incidencia, 467c, 468f
 KIR, 372e-15c
 lentigo maligno, 76e-7f, 493f, 495, 495c
 leucodermia, 358
 linfadenopatía, 408
 manifestaciones clínicas, 493f, 494-495
 metastásico, 289e-2, 360, 360c, 498-499, 553, 604c
 muertes, 467c
 nevo, 493-494
 displásico, 493f
 nodular, 76e-7f, 495, 495c
 ojo, 40e-5f, 206, 206f
 patogenia, 372e-24c, 388, 495-496, 496f
 prevención, 494
 pronóstico, 496, 497c
 retinopatía, 614c, 619
 tratamiento
 biológico, 102e-17, 103e-22, 372e-30, 498-499
 clínico localizado, 496-497
 enfermedad metastásica, 497-499, 498c
 quimioterapia, 102e-3, 102e-5c, 103e-17c, 103e-19, 499
 seguimiento, 499-500
 Melanopsina, 195
 Melanosis
 colon, 273
 neurocutánea, 441e-37f
 Melanosomas, 386
 Melarsoprol, 246e-5c, 246e-10, 1398, 1398c
 MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía), síndrome
 diagnóstico, 85e-5, 441e-40f
 manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16, 2483
 mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16
 Melasma, 341c, 353, 379
 Melatonina, 187, 193, 2595c
 MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), puntuación, 1995, 1996, 2069, 2069c
 Melena, 276
 Meleney
 gangrena, 1099
 úlcera, 369
 Melfalán
 acción, 103e-8
 efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c, 621, 2025
 mieloma múltiple, 716-717
 Melioidosis, 152e-4c, 1045c, 1048
 Melkersson-Rosenthal, síndrome, 2648
 Melorreostosis, 426e-5
 Memantina, 176, 2601
 Membrana
 basal delgada, enfermedad, 294, 1835c, 1847
 epirretiniana, 206
 familias de receptores, 400e-1c
 nuclear, defectos hereditarios, 1555c
 receptor(es), 400e-3-400e-4, 400e-3f
 timpánica, 217, 218f
 perforación, 217, 223
 termómetro, 124
 valoración, 220
 transporte, defectos, 435e-1-435e-2, 435e-1c
 Membrana basal, síndromes, 1835c, 1836, 1846
 adelgazamiento de la membrana basal, 294, 1835c, 1847
 enfermedad de la membrana basal
 antiglomerular. Véase
 Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad
 patogenia, 1846-1847
 síndrome
 de Alport. Véase Alport, síndrome
 de Goodpasture. Véase Goodpasture, síndrome
 onicorrotuliano, 1835c, 1847
 Membranas esofágicas, 532, 1902
 Memoria
 implícita, 182
 inmunitaria, 372e-2
 inmunológica, 372e-16
 pérdida. Véase Amnesia
 red límbica, 182
 retentiva, 183
 trabajo, 183
 valoración, 183, 2537
 MEN1/MENIN, mutaciones del gen
 expresividad variable, 437
 GI-NET, 562-563, 562c
 pruebas genéticas, 2340
 síndrome MEN, 599c, 1928, 2251, 2265-2266, 2336c, 2340, 2471, 2471f
 tumores, 101e-6c
 Menaquinona, 96e-8. Véase también Vitamina K
 Menarca, 335, 524, 2379, 2379c
 Mendelianos, trastornos, 437, 437f
 autosómicos
 dominantes, 437-438
 recesivos, 438
 ligado X. Véase Cromosoma X, trastornos ligados
 ligado Y, 439
Online Mendelian Inheritance in Man, 425, 426c
 Mendelson, síndrome, 1098
 Ménétrier, enfermedad, 534, 1932, 1945
 Ménière, enfermedad
 diagnóstico, 149, 150, 223
 epidemiología, 219
 fisiopatología, 150, 219
 hipoacusia, 219, 222
 manifestaciones clínicas, 149, 150, 219, 220
 nistagmo, 210
 tratamiento, 150, 219
 Meningiomas
 dorsal, 2654, 2654f
 fisiopatología, 602
 imágenes, 602, 603f, 2262
 manifestaciones clínicas, 602
 MEN 1, 2340
 selar (sillar), 2263
 signos visuales, 198
 torácico, 2654f
 tratamiento, 602
 Meningitis
 bacteriana, 885
A. baumannii, 1037
coli, 1028
 complicaciones, 952
 definición, 885
 diagnóstico, 887
 análisis de líquido cefalorraquídeo, 764, 766c, 888c, 951
 hemocultivo, 887, 951
 signos y síntomas, 998-999
 diagnóstico diferencial, 888, 951
 enterococos, 974, 975c
 epidemiología, 885
 estafilocócica, 886, 889c, 890
 estreptocócica, 970
 etiología, 780c, 783, 885-886
 factores de riesgo, 783
 fisiopatología, 886-887, 886f
 gramnegativa, 889c, 890
H. influenzae, 886, 1011
 ICP muy elevada, 890
 incidencia, 885
L. monocytogenes, 886, 889-890, 889c, 983
 manifestaciones clínicas, 783, 887, 998-999
 meningocócica, 780c, 885, 889, 889c, 998-999
 muertes, 890
 neumocócica, 780c, 885, 889, 889c, 951
 peste, 1072
 profilaxia, 945c
 pronóstico, 890
 recién nacidos, 970
Salmonella no tifoidea, 1054, 1054c
T. pallidum, 1135
 tratamiento
 algoritmo, 884-885f
 antibiograma empírica, 767c, 780c, 887c, 889, 1000
 antimicrobiano, 889-890, 889c, 975c, 1011
 complementario, 890
 ICP, 890
 basal, 906
 cefalea, 108
Coccidioides, 441e-7f, 1336, 1337
 complicaciones, 974
 consideraciones globales, 898
 crónica, 906
 amebiana, 1367-1368
 bacteriana, 907-908c
 basal, 906
 causas no infecciosas, 909c
 diagnóstico, 907-909c, 909-910, 910f
 epidemiología, 907
 espinal, 906-907
 estudio del paciente, 907, 909
 fisiopatología, 906
 helmíntica, 908c
 infección por VIH, 907, 911
 intracraneal, 906
 manifestaciones clínicas, 906, 906c
 manifestaciones sistémicas, 907
 micosis, 908c
 Mollaret, 909c
 pacientes inmunodeprimidos, 911
 protozoario, 908c
 tratamiento, 910-911, 945c
 virus, 908c
Cryptococcus, 1264, 1340, 1341
 debilidad, 156
 delirio, 169
 estudio del paciente, 883-884, 884-885f
 fisiopatología, 145e-8
 hiponatremia, 299
 intracraneales, 906
 linfocítica, 909c
 micótica, 898
 Mollaret, 1179
 neoplásica, 1792-1793
 neurosífilis, 898-899, 1136
 paciente con cáncer, 488, 1792-1793
 sífilis secundaria, 1135
 subaguda, 898-899
 tuberculosa, 766c, 775, 897-899, 907c, 1111
 viral, 890
 arbovirus, 892
 coriomeningitis linfocítica, 891, 893, 908c, 1306c, 1317-1318
 crónico, 908c
 diagnóstico, 764, 766c, 891
 diferencial, 892
 EBV, 892
 enteroviral, 892, 1291, 1291c
 epidemiología, 890
 etiología, 890, 891c, 892-893
 HSV, 892, 908c, 1179, 1182c

- infección por paperas, 231e-2-231e-3, 893
 infección por VIH, 892-893, 1264
 manifestaciones clínicas, 890
 pronóstico, 893
 tratamiento, 893
 VZV, 892
- Meningococemia**
 aguda, 133c, 135
 choque, 998
 complicaciones, 781-782, 1000
 crónica, 25e-11f, 133c, 135, 999
 epidemiología, 781
 etiología, 780c, 781
 fulminante, 25e-11f, 1754, 1755
 manifestaciones clínicas, 781, 999
 manifestaciones cutáneas
 erupción, 362, 362c
 lesiones papulares, 25e-11f
 petequias, 781
 púrpura, 25e-11f, 76e-9f, 133c, 342f, 369, 998
 patogenia, 998
 pronóstico, 1000
 tratamiento, 780c, 1000
- Meningocócica, vacuna**
 administración recomendada
 adultos, 787-788f
 paciente esplenectomizado, 413
 pacientes con cáncer, 485c, 492
 receptor de trasplante, 920c, 929, 929c
 viajeros, 795, 795c
 almacenamiento y manejo, 791
 conjugada, 1001-1002
 consideraciones globales, 1001, 1002
 contraindicaciones, 790c
 elaboradas con antígenos subcapsulares, 1002, 1002f
 polisacárido, 1001, 1001f
- Meningocócicas, infecciones, 995**
 complicaciones, 1000
 consideraciones
 genéticas, 997
 globales, 995-996
 diagnóstico, 999-1000
 epidemiología, 996-997, 996f, 997f
 etiología. Véanse *Neisseria* (meningococos); *Neisseria meningitidis*
 factores de riesgo, 997
 manifestaciones clínicas, 998-999
 cutáneas, 362, 780c, 998, 999c
 enfermedad posmeningocócica reactiva, 999
 meningitis. Véase Meningitis
 meningococemia, septicemia. Véase Meningococemia
 septicemia después de esplenectomía, 780c, 781
 paciente con cáncer, 484, 484c, 486c, 488
 patogenia, 998
 prevención. Véase Meningocócica, vacuna
 profilaxia, 1002-1003
 pronóstico, 1000
 tratamiento, 940, 1000
- Meningoencefalitis**
Balamuthia, 1368, 1368f
Cryptococcus, 1340, 1340f
L. monocytogenes, 983
Naegleria, 1367
 por virus California, 1314
- Menkes, síndrome del cabello acerado, 96e-10**
- Menopausia, 2381**
 definición, 2381
 edad y riesgo de cáncer de mama, 524
 fisiología, 2381, 2381f
 hirsutismo, 332
 imagen y exploración, 2254c, 2381-2382, 2382f
 manifestaciones clínicas, 2382, 2382f
 prematura. Véase Ovárica, insuficiencia
 primaria
 después del tratamiento del cáncer, 103e-25, 623
 prevalencia, 2254c
 remodelación ósea, 2491-2492, 2492f
 riesgo de cardiopatía, 6e-3
- transición, 2382, 2382f
 tratamiento hormonal. Véase Posmenopáusico, tratamiento hormonal
- Menorragia, 403, 730, 2382**
- Menstruales, trastornos, 335-336**
 amenorrea. Véase Amenorrea
 definición, 336
 diagnóstico, 335, 337f
 dismenorrea, 338-339
 dolor sacro, 118
 eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 336, 336f
 etiología, 335-336
 menorragia, 403, 730
 obesidad, 415e-6
 prevalencia, 335
 tratamiento, 335-336
- Menta mágica (*Salvia divinorum*), 469e-4**
- Mentir al paciente, 17e-1**
- MEON. Véase Neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON)**
- MEOS (sistema microsómico oxidante de etanol), 2058**
- Meperidina**
 dolor, 91c
 dosis en hepatitis, 37
 dosis en nefropatía, 37, 1821
 efectos secundarios, 462e-20, 462e-20c, 2547c
 sobredosis e intoxicación, 473e-13c
- Mepolizumab, 135e-8, 422, 1686, 2187**
- Meprobamato, 473e-11c**
- Meralgia parestésica (nervio femorocutáneo), 49, 463e-5, 463e-5f, 2692**
- 6-Mercaptopurina (6-MP)**
 acción, 103e-14
 efectos secundarios, 103e-10c, 103e-14, 417, 648-649, 1960, 1962
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1960
 interacciones farmacocinéticas, 42, 42c, 103e-10c
 metabolismo, 34c, 40, 42
 variantes genéticas y respuestas, 39c, 40, 445, 1960
- Mercurio, exposición y envenenamiento**
 consideraciones globales, 472e-3
 diagnóstico, 472e-3c
 embarazo, 472e-1
 enfermedades de la piel, 239c, 382
 manifestaciones clínicas, 472e-3c, 2608
 neuropatía, 2688c, 2689
 tratamiento, 472e-3c
- Merkel, carcinoma de células, 502, 926, 928**
- Merogonia, 1369**
- Meropenem**
 embarazo o lactancia, 937c
 enfermedad de Whipple, 1093-1094
 indicaciones, 940c, 941
 infección por *B. cepacia*, 1045c
 infecciones intraabdominales, 767c
 infecciones por
Acinetobacter, 1037c
 bacterias anaerobias, 1101, 1101c
P. aeruginosa, 808c, 1045c
 melioidosis, 1045c
 meningitis, 887c, 889, 889c
 muermos, 1045c
 neumonía
 extrahospitalaria, 767c, 808c
 vinculada con la atención de la salud, 812c
 neutropenia febril, 491
 osteomielitis, 841c
 resistencia, 933, 940c
 resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-7
 septicemia y choque séptico, 767c, 1757c
- Merosina, deficiencia, 462e-9, 462e-10c**
- Merozoítos, Plasmodium, 1369**
- MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome**
 diagnóstico, 85e-7, 462e-16
 manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16
 mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6c, 85e-7, 451e-3c, 462e-16
- MERS (síndrome respiratorio del Oriente Medio), 261e-9, 1204-1205**
- Mesa**
 de inclinación, prueba, 148, 2641, 2641c
 oscilante, prueba, 273e-5, 2641, 2641c
- Mesalamina, 1959-1960, 1959c**
- Mesangiales, células, 332e-1**
- Mesencefálico medial, síndrome, 2580f**
- Mesenquimatosas, células madre, 90e-2, 453c**
- Mesenquimatoso, tumor, 609c**
- MESNA, 103e-9, 139e-3, 623, 1798**
- Mesocardia, 1528**
- Mesotelioma, 120e-2c**
 bloqueo auriculoventricular, 289e-2, 1471c
 carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c, 120e-4
- derrame**
 pericárdico, 1577
 pleural, 1717
 inmunohistoquímica, 508
 intramiocárdico, 289e-2
 manifestaciones clínicas, 1577
 relacionado con el asbesto, 1689
- MET (relación de los equivalentes metabólicos), 1585c, 1587, 1587c**
- MET, mutaciones del gen**
 cánceres, 101e-2c
 pulmón, 507c
 tiroides, 2305c
 carcinoma renal papilar hereditario, 101e-5, 101e-6c
- Metaanálisis, 26**
- Metabisulfito, asma, 1671**
- Metabólico, síndrome, 2449**
 adiponectina, 2452
 apnea obstructiva del sueño, 2452
 citocinas proinflamatorias, 2452
 diabetes mellitus, 2405, 2449, 2452, 2454
 diagnóstico, 2450c, 2452
 edad, 2449
 enfermedad cardiovascular, 1439, 2450, 2452
 epidemiología, 2449, 2450f
 factores de riesgo, 2449-2450
 fisiopatología, 292e-1v, 2450-2452, 2451f
 hepatopatía adiposa no alcohólica, 2452
 hipertensión, 291e-6, 1617, 2451-2452, 2454
 hiperuricemia, cálculos de ácido úrico, 431e-4, 2452
 imagen y examen, 2254c
 infección por HCV, 2041
 infección por VIH, 1259
 lipodistrofia, 2450
 manifestaciones clínicas, 291e-6, 2452
 obesidad y sobrepeso, 2449
 perímetro abdominal, 2450c, 2451
 prevalencia, 2254c
 psoriasis, 348
 resistencia a la insulina, 2450, 2454
 riesgo de trombosis, 744
 síndrome de ovarios poliquísticos, 337, 2452
 trastorno de las lipoproteínas, 2451, 2453-2454
 tratamiento, 291e-7, 2452-2454
- Metabolismo**
 celular, defectos genéticos, 1555c
 ultrarrápido, 38f, 40
- Metabolizadores**
 deficientes, 38f, 40
 extensivos, 38f, 40
 intermedios, 40
- Metacualona, 473e-11c**
- Metadona**
 dolor, 61, 91c, 94
 efectos secundarios, 1467c
 uso de opioides en trastornos, 468e-2, 468e-3
 valoración del tratamiento, 2765c
- Metagenoma, 86e-11**
- Metagenómicas. Véase también Microbioma humano**
 definición, 6, 86e-1c, 86e-2, 769c
 descubrimiento de patógenos, 772-773, 773f
 diagnóstico de enfermedad infecciosa, 769c
 medicina, 86e-2

- Metagonimus yokogawai*, 245e-2c. Véase también Trematodos, intestinales
- Metahemoglobina, 249, 636, 637, 2761c
inductores, 473e-11c
- Metahemoglobinemia, 636
- Metales
divalentes, transportador, 626
pesados, pigmentación, 240c, 361
- Metaloportinas
de matriz 3, 2170
de matriz 9, 1106
de matriz 12, 1701
- Metaloportinas de matriz (MMP)
angiogénesis tumoral, 102e-15, 102e-17f
artritis reumatoide, 2143
fotoenvejecimiento de la piel, 387
metástasis, 102e-10
señalización de célula cancerosa, 102e-11f
- Metamielocitos, 414f, 415
- Metamorfosis, 204-205, 206
- Metanefrinas, 2330c
- Metanfetaminas
acciones, 465e-5c, 469e-3
hemorragia intracerebral, 2568, 2584
sobredosis e intoxicación, 469e-3, 473e-6, 2765c
- Metano, 151e-2c, 151e-3f
- Metanógenos, 86e-4
- Metanol, envenenamiento
acidosis, 319
manifestaciones clínicas, 473e-12c
mecanismo, 473e-12c
neuropatía óptica, 203
tratamiento, 64e-9, 319, 473e-12c
valoración de laboratorio, 2765c
- Metaplasia mieloide. Véase Mielofibrosis primaria agnógena. Véase Mielofibrosis primaria
- Metapneumovirus humano (HMPV), infecciones, 1202c, 1206-1207
- Metapneumovirus, infecciones. Véase Metapneumovirus humano (HMPV), infecciones
- Metástasis, **102e-10**
cáncer
colon, 542
pulmón, 511, 511c
vejiga, 577
características, 102e-1c, 102e-10-102e-11, 102e-11f
carcinoma de células renales, 579
cerebro. Véase Tumores cerebrales
cirugía, 103e-3
corazón, 270e-24, 271e-8f, 271e-8v, 289e-2
cutáneas, 76e-6f, 355, 359, 364c, 367, 501f
epidurales, 606, 606f, 1791
espinales, 117, 605, 606, 606f
esplenomegalia, 411
examen de médula ósea, 81e-7f
genoterapia, 91e-4
hígado, 542, 553
hueso, 102e-10-102e-11, 119e-4
leptomeningeas, 605, 606f
linfadenopatía, 408
ojo, 206, 207
pericárdica, 1788
pulmón, 246
- Metástasis-genes supresores, 102e-10
- Metaxolona, 473e-10c
- Metformina
acción, 102e-13, 2413, 2414c
ancianos, 82
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus tipo 2, 2413, 2414c, 2416-2417, 2416f
efectos
secundarios, 644c, 1461, 1821, 2413, 2414c
sobre las células tumorales, 102e-13
estructura, 94e-6f
NALFD, 2057
prediabetes, 2406
síndrome metabólico, 2454
- Meticilina, 727c, 807, 961
- 2-Metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa, deficiencia, 434e-3c
- 7 α -metil-19-nortestosterona, 2371
- Metilación
ciclo, 642f
DNA, 101e-4
- Metilaminolevulinato (MAL), 386
- 2-Metilbutiril-glicinuria, 434e-3c
- Metilcelulosa, 1970c
- 6-Metilcoumarina, 389c
- α -Metildopa
efectos secundarios, 253c, 727c, 2023, 2218c
hipertensión, 1624c
en embarazo, 46
síndrome carcinoide, 567
- 5-Metilentetrahidrofolato, 641, 641c
- 5,10-Metilentetrahidrofolato (5-10-MTHF), 641, 641c
- Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), 47, 641c, 642f, 643, 744
- Metilfenidato
depresión, 63
fatiga, 63, 2672
narcolepsia, 188c, 190
somnia inducida por opiáceos, 61
- Metilfolato, trampa, 641
- Metilmalonato, suero, 647
- Metilmalonil CoA mutasa, deficiencia, 645-646
- Metilnaltrexona, 61, 92
- Metilprednisolona
artritis de células gigantes, 2189
efectos adversos, 2130c
enfermedad
del suero, 667
intestinal inflamatoria, 1960
esclerosis múltiple, 2667, 2672
gota, 2234
interacciones farmacológicas, 246e-3c
náusea y vómito, 260c
neuritis óptica, 202
oftalmopatía de Graves, 2297
PCP, 1361c
rechazo al trasplante, 1828, 1829
síndrome de ILD con hemorragia alveolar difusa, 1715
SLE, 2130c, 2132
vértigo, 151c
- 17- α -Metiltestosterona, 2370c, 2371
- Metilxantinas, 324, 473e-8c
- Metimazol
efectos secundarios, 2296, 2348
enfermedad de Graves, 2296
exposición al yodo radiactivo, 263e-7
hipertiroidismo en el embarazo, 48
tormenta tiroidea, 2297
- Metionina
aminopeptidasa, 246e-9
sintetasa, 642f, 643
trastornos del metabolismo, 434e-2c, 434e-3c
- Metiprilon, 473e-11c
- Metirapona, 611-612, 2273, 2318
- Metisergida
cefalea hipóica, 2598
cefalea por esfuerzo, 2597
efectos secundarios, 1649, 2593, 2594c
prevención
cefalea en racimos, 2595, 2595c
migraña, 2593, 2594c
síndrome carcinoide, 566
sobredosis e intoxicación, 473e-8c
- Metocarbamol, 119, 473e-10c
- Metoclopramida
efectos secundarios, 260, 261, 2611
estreñimiento, 61
gastroparesia, 260, 260c, 2427
interacciones farmacológicas, 246e-2c
migraña, 2591, 2592c
náusea y vómito, 62, 103e-25, 474
parenteral, 2592c
- Método de difusión de disco, 150e-9
- Metoprolol
arritmias, 1479c, 1480c
cardiopatía isquémica, 1589c
disección aórtica, 1641
dosis, 1479c, 1480c
farmacología, 1479c, 1480c
hipertensión, 1624c
- infarto del miocardio, 1604
insuficiencia cardíaca, 1512c
interacciones farmacológicas, 246e-12
metabolismo, 34c
prevención de migraña, 2594c
sobredosis e intoxicación, 473e-9c
variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
- Metotrexato
acción, 103e-14, 641, 1960
artritis
de células gigantes, 2189
de Takayasu, 2190
artritis
psoriásica, 2177
reactiva, 2175
reumatoide, 2145, 2146c, 2148
cáncer
cabeza y cuello, 505
mama, 530
vejiga, 577
contraindicaciones, 1964
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 1960
anemia, 398
comunes, 2146c
convulsiones, 607c, 1793
cutáneas, 379, 380
deficiencia de folato, 647
fetales, 124e-4
grave, 348c, 2130c, 2146c, 2182c
hepáticos, 622, 2025
infección por VIH, 1261
mielopatía, 607c
neurologías, 622
prevención, 2182
pulmonar, 1797
renal, 103e-11c, 103e-14
tardíos, 620c, 622
embarazo ectópico, 338
enfermedad
intestinal inflamatoria, 1960
trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
esclerosis
múltiple, 2672
sistémica, 2164, 2165
granulomatosis con poliangiitis, 2185
interacciones farmacocinéticas, 42, 42c, 2130c
asparaginasa, 103e-11c
NSAID, 103e-11c, 103e-14
probenecid, 103e-14
salicilatos, 103e-14
sulfonamidas, 246e-4c
trimetoprim, 246e-4c, 939c
linfoma primario del sistema nervioso central, 601-602
miopatías inflamatorias, 2201-2202
morfea, 376
osteosarcoma, 119e-3
pacientes de edad avanzada, 2148-2149
polimialgia reumática, 2189
psoriasis, 348, 348c
sarcoidosis, 2211, 2212c
SLE, 2130c, 2133
vasculitis, 2182
vigilancia, 2146c, 2212c, 2765c
- 2-Metoxiestradiol, 102e-17f
- 8-Metoxipsoraleno, 391, 678
- Metrifonato, 246e-5c, 246e-10
- Metronidazol
abscesos, 767c
acción, 931c, 932f, 933
acné rosáceo, 352
amebosis, 1367, 1367c
angina
de Ludwig, 233
de Vincent, 233
efectos secundarios, 246e-5c, 353, 938c, 944, 2687c
embarazo o lactancia, 246e-5c, 937c
encefalopatía hepática, 2066
endometriitis posparto, 50
enfermedad
inflamatoria pélvica, 878, 878c
intestinal inflamatoria, 1960
erradicar *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c

- fascitis necrosante, 832c
 indicaciones, 246e-5c, 941c, 944, 945c
 infección por
C. difficile, 860, 860c
D. fragilis, 1409
T. vaginalis, 871, 873c, 874, 1409
 infecciones
 intraabdominales, 767c
 intracraneales, 780c
 infecciones por
 bacterias anaerobias, 1101, 1101c
 clostridios, 991c, 994
Giardia, 268, 1406
 interacciones farmacológicas, 246e-5c, 939c, 944
 meningitis, 887c, 889, 889c
 neutropenia febril, 103e-23
 osteomielitis, 841c
 peritonitis, 848
 resistencia
 bacterias anaerobias, 1101
H. pylori, 1042
 mecanismo, 931c, 934
 prevalencia, 941c, 944
 tétanos, 986
 vaginosis bacteriana, 873c, 875
 Mevalonotocinasa, deficiencia, 2215
 Mexiletina
 arritmias, 1480c, 1498
 dolor, 95, 2672
 dosis, 1480c
 efectos secundarios, 1480c, 2682c
 farmacología, 1480c
 hiperpotasemia, parálisis periódica, 462e-18
 metabolismo, 34c
 miotonía, 462e-11
 neuropatía, 2682c
 paramiotonía congénita, 462e-18
 Meyer, asa, 199
 Mezlocilina, 166e-3, 835
 MFC (concentración fungicida mínima), 150e-9
 MGMT, 600
 MGUS. Véase Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
 MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Véase Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
 MHC, clase-restringida linfocito T, 372e-18, 373e-3, 373e-4
 MHC-complejo péptido, 373e-3
 MI. Véase Infarto del miocardio (MI)
 Mialgia, 462e-2, 462e-4c
 Miasis, 2746-2747
 furuncular, 2746
 Miasma, 761
 Miastenia grave, 2701
 APS-2, 2346c, 2347c
 asociación de gen con HLA, 373e-8c
 autoanticuerpos, 372e-24c, 377e-4, 2701
 comparada con botulismo, 989
 diagnóstico, 2702-2703, 2702c, 2703c, 2704c
 diferencial, 2702-2703
 enfermedades relacionadas, 2703-2704, 2704c
 fármaco, 462e-20
 fármacos que no deben usarse, 2706, 2706c
 fisiopatología, 2701, 2701f
 manifestaciones clínicas, 157, 2701-2702
 debilidad, 156, 157, 2701-2702
 diplopía, 208
 disfagia, 257
 disnea, 47e-2
 nistagmo, 210
 ocular, 2701-2702
 ptosis, 41e-1v, 207
 péñfigo, 371
 prevalencia, 2701
 reflejo, 154
 respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-6
 síndromes congénitos, 2702, 2703c
 timoma, 123e-2, 2348
 tratamiento, 2704
 algoritmo, 2704f
 inmunodepresores, 2705
 IVIg, 2705-2706
 plasmáferesis, 2705
 timectomía, 123e-2, 2704
 valoración de respuesta, 2706, 2706f
 valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
 Miasténicos congénitos, síndromes (CMS), 2702, 2703c
 Mibefradil, 328
 MIC (concentración inhibidora mínima), 150e-9, 935
mic-2, gen, 119e-4
 MICA, gen, 1240c, 1241
 MIC-A5.1, alelo, 2346
 Micafungina, 233, 1331, 1344c, 1352c
 Micelas, 1935, 2076
 Micetoma, 228, 308e-17f, 1090
 Micobacterias no tuberculosas (NTM)
 bronquiectasia, 1128, 1694, 1696. Véase también Bronquiectasias
 complejo de *M. avium*. Véase *Mycobacterium avium complex* (MAC), infecciones
 consideraciones globales, 1128-1129, 1132
 diagnóstico, 205e-7-205e-8, 1130-1131, 1131f
 enfermedad
 diseminada, 1129-1130
 pulmonar, 1130
 epidemiología, 205e-7, 1128-1129
 infecciones, 1128
 linfadenopatía, 1130
M. marinum. Véase *Mycobacterium marinum*, infecciones
 niños, 1130
 patobiología, 1129, 1129f
 piel y tejidos blandos, 1130
 prevención, 1131
 pronóstico, 1132
 tratamiento, 205e-3-205e-4, 205e-8, 1131-1132
 Miconofolato mofetilo/sodio
 acción, 1829c
 efectos secundarios, 269, 1829c, 1831, 2071, 2130c
 esclerosis sistémica, 2164
 fotoalérgica, 390
 inmunodepresor
 trasplante hepático, 2071
 trasplante renal, 1828, 1829c
 interacciones farmacológicas, 2130c
 miastenia grave, 2705
 miopatías inflamatorias, 2201-2202
 nefritis lúpica, 1838
 neumopatías intersticiales, 1711, 1712
 neuromielitis óptica, 2673
 péñfigo vulgar, 371
 péñfigoide
 ampolloso, 372
 de las mucosas, 374
 síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, 382
 SLE, 2130c, 2132
 Miconazol, 349, 873c, 875
 Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
 frotis de sangre periférica, 81e-10f
 manifestaciones
 clínicas, 501f, 707
 cutáneas, 76e-5f, 353, 353c, 354, 357c, 707
 tratamiento, 102e-5c, 103e-20, 391, 707
 Micolíticas, infecciones, 1329. Véase también enfermedades específicas
 artritis, 836
 cáncer, 491
 choque séptico, 781, 1752c
 clasificación, 1329
 como causa de fiebre de origen desconocido, 137c
 diagnóstico, 1330
 endémicas, 1329, 1329c
 epidemiología, 1329
 medidas de control de infecciones, 917
 miocarditis, 1561
 mucocutáneas, 1357-1358, 1358c
 oportunistas, 1329, 1329c, 1355-1357
 quemaduras, 166e-1, 166e-3
 receptor de trasplante
 después de HSCT, 920-921, 920c
 después de trasplante de órgano sólido, 139e-4, 139e-4c, 926, 927, 1830-1831, 2072-2073
 terminología, 1329
 tratamiento, resúmenes, 1330-1332. Véase también fármacos específicos
 Micotoxinas, carcinoma hepatocelular, 544, 545c
 Microalbuminuria
 definición, 1834c
 enfermedad glomerular, 1834c
 hipertensión, 1616
 infección por VIH, 1258
 nefropatía
 crónica, 1813
 diabética, 1844, 2425, 2425f
 Microangiopatía trombótica renal, 1863
 drepanocitosis, 1865-1866. Véase también Drepanocitosis
 esclerosis sistémica, 1864-1865. Véase también Esclerosis sistémica (esclerodermia)
 fisiopatología, 1863
 púrpura trombocitopénica trombótica. Véase Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
 relacionada con
 fármacos, 1864
 radiación, 1864
 trasplante de células madre hematopoyéticas, 1864, 1864c
 VIH, 1864
 síndrome
 HELLP, 1865
 hemolítico-urémico. Véase Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
 por anticuerpos antifosfolípidos, 1865
 Microbiología clínica, laboratorio, 150e-1. Véase también Infecciosas, enfermedades, diagnóstico de laboratorio; Virus, identificación en laboratorio
 Microbioma. Véase también Microbioma humano
 análisis, 145e-1, 145e-4
 definición, 86e-1, 425
 valoración de enfermedades infecciosas, 761
 Microbioma humano, 86e-1
 análisis
 coocurrencia, 86e-5
 enterotipos, 86e-5-86e-6
 arqueobacterias, 86e-4
 bacteria, 86e-2-86e-3, 1094-1095, 1095c
 definición, 86e-1c, 425
 dinámica viral, 86e-4
 diversidad
 alfa, 86e-4-86e-5
 beta, 86e-4
 efectos en la biología del hospedador, 86e-9-86e-10
 enfermedad neurológica, 444e-6-444e-7
 estabilidad, 86e-6-86e-7
 estados de enfermedad, 86e-7-86e-9, 425
 estudios
 de investigación, 86e-9-86e-11
 independientes de cultivos, 86e-2-86e-4, 86e-3c
 eucariotas, 86e-4
 metabolismo xenobiótico, 86e-9
 redundancia funcional, 86e-6, 86e-6f
 resiliencia, 86e-7
 terminología relacionada, 86e-1c
 variación interpersonal, 86e-6f
 Microbiómicas, 6
 Microbiota, 86e-1, 86e-1c
 intestinal
 diabetes y, 86e-8-86e-9
 función
 cerebral y, 86e-7-86e-8
 inmunitaria y, 86e-8
 IBD, 1948f, 1949
 masa ósea y, 86e-7
 obesidad y, 86e-8
 sistema cardiovascular y, 86e-7
 trasplante fecal, 86e-10, 860, 860c
 Microcitosis, 393, 398

- Microdominios de membrana lipídica (balsas lipídicas), 372e-19
- Microfilaria, 245e-1, 245e-6c
- β_2 -Microglobulina
amiloidosis, 719, 720c, 724
mieloma múltiple, 715-716, 716c
valoración de laboratorio, 406, 2758c
- Microinmunofluorescencia, prueba, 1171
- Micromatrices multigénicas, tecnología
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-3
definición, 769c
diagnóstico de enfermedad infecciosa, 769c
expresión génica en el cáncer, 101e-7, 101e-8f
- Micronúcleos, exposición, 263e-7
- Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones, **1094**
acercamiento al paciente, 1096-1097
características clínicas
bacteriemia, 1100
boca, cabeza y cuello, 1097, 1102
endocarditis y pericarditis, 1100
heridas por mordeduras de humanos, 167e-2
heridas por mordeduras de perros, 167e-1
heridas por quemaduras, 166e-1
intraabdominales, 1099, 1102
óseas y articulares, 1099-1100
pélvicas, 1099
piel y tejidos blandos, 1099
pleuropulmonares, 1098-1099, 1098f
relacionadas con clostridios, 990-991, 991c
SNC, 1098
definiciones, 1094
diagnóstico, 150e-5c, 1100
epidemiología, 1097
etiología, 1095-1096
medidas de sostén, 1102
patogenia, 1096
tratamiento, 1101-1102, 1101c
- MicroRNA (miRNA)
AML, 681
cáncer, 101e-7
células madre, 455
envejecimiento, 94e-3
inactivan la expresión génica, 102e-8
virus, 214e-6
- Microsatelital, inestabilidad, 101e-1f, 101e-5
- Microscopia
con auramina fluorescente, 245e-1
confocal de láser por fluorescencia (CFM), 1668
- Microsporidios/microsporidiosis, **1408**
ciclo de vida, 245e-4c, 1408, 1408f
diagnóstico, 245e-1, 245e-4c, 245e-5c, 245e-6c, 1408
epidemiología, 245e-4c
infección por VIH, 1257, 1408
manifestaciones clínicas, 1408
tratamiento, 1408
- Microtúbulos, 103e-14
- MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*), 2590, 2591f
- Midazolam
delirio, 64c, 65
disnea, 62c
dosis en enfermedad hepática, 37
estado epiléptico, 2558f
exposición al agente neurotóxico, 262e-7
interacciones farmacológicas, 246e-3c
picaduras de escorpión, 2748
sedación, 35
sobredosis e intoxicación, 473e-10c
- Middleton, maniobra, 411
- Midodrina
ascitis, 288
efectos secundarios, 2644
hipotensión, 1824
ortostática, 146, 2644
síndrome
hepatorenal, 1809-1810
taquicardia ortostática postural, 1477
- Midriasis, 196
- Miectomía quirúrgica, 1569
- Mielina
defectos, 444e-3f, 444e-5-444e-6, 444e-5f
estructura, 444e-4, 444e-4f
proteína básica (MBP), 372e-24c, 444e-4f
- Mielinólisis protuberancial central, 301, 1782, 1782f
- Mielitis. Véase Mielopatía, inflamatoria e inmunitaria (mielitis)
- Mieloblastos, 414f, 415
- Mielocitos, 414f, 415
- Mielodisplasia, 415, **669**
clasificación, 669-670, 669c
consideraciones genéticas, 670
diagnóstico, 668f, 670-671
diferencial, 628
epidemiología, 670
etiología, 670
fisiopatología, 670
hemoglobinopatía, 639
manifestaciones clínicas, 670
pronóstico, 671, 671c
segundo cáncer, 623
tratamiento, 102e-8, 139e-6, 671
- Mielodisplásicos, síndromes (MDS). Véase Mielodisplasia
- Mielofibrosis primaria, **674**
complicaciones, 675
consideraciones genéticas, 672, 674-675
diagnóstico, 675
estudio de médula ósea, 81e-5f, 397f, 675f
frotis de sangre periférica, 81e-5f, 395f, 675f
enfermedades relacionadas, 674c
esplenomegalia, 411
manifestaciones
clínicas, 675
cutáneas, 369
pronóstico, 675-676, 676c
tratamiento, 102e-5c, 676
- Mielofibrosis secundaria, 671-672
- Mielografía, 440e-2, 440e-9-440e-10
por tomografía computarizada, 440e-2, 440e-9-440e-10
- Mieloide/eritroide, cociente, 397
- Mieloides malignas, 135e-4
clasificación, 135e-4, 135e-4c
leucemia
crónica neutrófila, 135e-5-135e-6, 135e-6c, 672
mieloide crónica atípica, 135e-5-135e-6, 135e-5c
mielomonocítica crónica, 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
mielomonocítica juvenil (JMML), 135e-6
MDS/MPN, inclasificable, 135e-6
MDS/MPN, superposición, 135e-6
neoplasia mieloproliferativa inclasificable, 135e-6-135e-7
síndromes mielodisplásicos. Véase Mielodisplasia
trastorno mieloproliferativo transitorio (TMD), 135e-7
- Mieloma
cadenas ligeras, 1804, 1805, 1859
esclerótico, 614, 618-619
- Mieloma múltiple, **712**
biopsia renal, 62e-7f
cambios epigenéticos, 102e-7
componente M, 715
consideraciones
genéticas, 101e-2c, 712, 716
globales, 713
diagnóstico, 81e-11f, 712f, 713f, 714-715, 715c, 2494
enfermedad de Von Willebrand, 731
epidemiología, 712-713
estadificación, 715-716, 716c
etiología, 712
inmunología, 698f
latente, 715c
manifestaciones clínicas, 713-714
amiloidosis, 721
cardíaco, 271e-6f, 271e-6v
crioglobulinémica, 386e-5f
- dolor en lesiones óseas, 102e-11, 119e-4, 713, 714f, 717
eritropoyetina, 398
hipercalcemia, 610, 714
hipogammaglobulinemia, 486c, 492, 714
infecciones, 76e-12f, 484c, 486c, 713-714
neuropatía, 2685-2686, 2699-2700
proteinuria, 293
renal
lesión tubular, 714
nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, 62e-7f, 1805, 1859, 1859f
nefropatía por medio de contraste, 1803, 1806c
síndromes paraneoplásicos, 610, 618-619
marcadores tumorales, 473c
no secretor, 715c
patogenia, 102e-11, 713, 713f
pronóstico, 715-716, 716c
segunda neoplasia maligna en cáncer de mama, 529
tratamiento
bortezomib, 102e-5c, 102e-6, 716-717
carfilzomib, 102e-5c
cuidados de sostén, 717
denosumab, 102e-11
enfermedad, 717
HSCT, 139e-5c, 139e-6, 717
lenalidomida, 716-717
quimioterapia, 716-717
talidomida, 716-717
- Mielopatía
compresiva. Véase Médula espinal, compresión en comparación con no compresiva, 2653
crónica, **2657**
esclerosis lateral primaria, 2636, 2659
esclerosis múltiple, 2659
espondilítica, 2657
hipocúprica, 2659
malformaciones vasculares de médula y duramadre, 2657, 2658f
paraplejía espástica familiar. Véase Paraplejía espástica familiar (FSP)
relacionada con el HTLV-1, 163, 225e-5, 697, 707, 2657-2658
síndrome de fijación de la médula, 118, 2659
siringomielia, 2658, 2658f
suprarrenomielineuropatía, 2659
tabes dorsal, 1136, 2659
tóxica, 2659
espondilítica, 2657
hipocúprica, 2658f
infarto de la médula, 441e-25f, 2656-2657
infección por VIH, 1266-1267
inflamatoria e inmunitaria (mielitis), **2656**
esclerosis múltiple, 2656. Véase también Esclerosis múltiple (MS)
infección, 1212, 2656
infecciosa aguda, 441e-25f, 2656-2657
neuromielitis óptica, 2656, 2673
paraneoplásico, 616
trastornos de mecanismos inmunitarios sistémicos, 2656
lesiones con electricidad de alto voltaje, 2657
necrosante
paraneoplásica, 614c
subaguda, síndromes paraneoplásicos, 614c
no compresiva transversa aguda, 2655, 2655c
paraneoplásico, 618, 2659
quimioterapia inducida, 607c
radioterapia, 622
trastornos de la marcha, 162c
valoración, 2655c
- Mieloperoxidasa, 372e-24c, 416
deficiencia, 419, 420c
- Mieloproliferativa, enfermedad, **672**
clasificación, 672, 672c
esplenomegalia, 411
evolución a AML, 678
inhibidores de la cinasa Janus, 102e-3
úlceras cutáneas, 369
- Mieloproliferativo, trastorno transitorio (TMD), 135e-7

- Mielosupresión, quimioterapia, 103e-23-103e-25, 103e-24c. *Véase también* Neutropenia
- Mifepristona
anticoncepción después del coito, 2391
efectos secundarios, 2273
síndrome de Cushing, 2273
- MIG (monocina inducida por IFN- γ), 372e-12c
- Miglitol, 2414c
- Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS), 2590, 2591f
- Migraña, **2586**
acefálgica, 2560, 2589
clasificación, 2587c
comparada con apoplejía, 2560
conductopatías, 444e-2c
consideraciones genéticas, 444e-2c, 2589
crónica, 2589
desencadenantes, 2586
diagnóstico, 2589, 2590c
embarazo, 49
fatiga, 152
fenómeno de Raynaud, 1649
hemipléjica familiar, 2589
imágenes, 441e-43f, 2589, 2589f, 2590f
manifestaciones
clínicas, 2588c, 2589
oculares, 204
patogenia, 89, 2586, 2588-2589, 2588f
prevalencia, 107c, 2586
prevención, 2593, 2593c, 2594c
síntomas autonómicos, 107
trastornos gustativos, 215
tratamiento, **2590**
agonistas 5-HT₁, 2590-2591, 2592c
antagonistas de dopamina, 2591-2592, 2592c
combinación de fármacos, 2592-2593
crisis agudas, 2590, 2592c, 2593c
no farmacológica, 2590
NSAID, 2590, 2592c
opioides, 2592c, 2593
valoración de la incapacidad, 2590, 2591f
vértigo, 148
vestibular, 150
vómito cíclico, 259
- Mikulicz, enfermedad, 391e-1. *Véase también* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
- Miliaria, 479e-1
- Millard-Gubler, síndrome, 209
- Miller Fisher, síndrome, 989, 2695, 2696c, 2698c. *Véase también* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
- Miller, pulmón, 1681c
- Milnacipran, 2240, 2240c
- Milrinona, 1509-1510, 1510c, 1763
- Milroy, enfermedad (linfedema congénito), 1653
- Miltefosina
acción, 246e-10-246e-11
efectos secundarios, 246e-5c, 1391
farmacología, 246e-10-246e-11
infección por amiba de vida libre, 1367, 1368
leishmaniosis, 1391
cutánea, 1393
- Milwaukee, hombro, 2236
- Mimetismo
molecular, 377e-1, 444e-6-444e-7
vascular, 102e-13
- Mineral(es), **96e-9**. *Véanse también minerales específicos*
absorción, 1933
complementación parenteral, 98e-5c
deficiencias, 96e-9c
depósitos corporales, 96e-1
fórmulas de apoyo nutricional especializado, 98e-5
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
rangos de referencia, 2766c
recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
tóxicos, 96e-9c
traza. *Véase* Mineral(es)
valorar el estado nutricional, 462
- Mineralocorticoide(s)
insuficiencia suprarrenal, 2326
resistencia, 297
síntesis, 2309f, 2311, 2311f
- Mineralocorticoides
exceso, **2318**
diagnóstico, 2319, 2320f
diferencial, 2319, 2320f
epidemiología, 2318
etiología, 2318-2319, 2318c, 2320c
fisiopatología, 64e-8, 64e-8f
manifestaciones clínicas, 2319
tratamiento, 2319-2320, 2320f
receptores, 297, 306, 310
síndrome de exceso aparente (SAME; 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
consideraciones genéticas, 306, 1620c, 2318c, 2319
diagnóstico, 307
manifestaciones clínicas, 306, 1620c, 2319
patogenia, 1621, 1621f
tratamiento, 307
- Mini Nutritional Assessment*, 81, 276
- Minexamen Cognitivo (MMSE)
exploración neurológica, 2537
valoración
delirio, 64, 168
demencia, 173
- Minitrasplante, 103e-20, 636, 703
- Minociclina
acción, 930, 931c, 943
acné
rosáceo, 352
vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
efectos secundarios, 943
cutáneos, 379
fiebre, 138
hiperpigmentación, 360, 361
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
lesiones de la boca, 240c
vasculitis, 363, 2218c
enfermedad de Whipple, 1093
indicaciones, 940c, 943
infecciones estafilocócicas en piel y tejidos blandos, 962c
infecciones por
Legionella, 1020c
MRSA, 345, 962c
Nocardia, 1087
lepra, 1126, 1127
osteomielitis, 841c
resistencia, 931c, 940c
sarcoidosis, 2211
- Minoxidil
alopecia androgénica, 355c
desarrollo, 43
efectos secundarios, 253c, 332, 380, 1625
hipertensión, 1624c
- Mioadenilato desaminasa, deficiencia, 431e-3c, 431e-6, 462e-15
- Miocardio
demanda de oxígeno, 1578-1579
potencial regenerativo, 265e-12
rotura, 289e-3, 1762
- Miocardiocitos, 90e-2, 265e-5, 265e-5f
- Miocardopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC)
arritmias ventriculares, 1493f, 1495, 1495c
características clínicas, 1564
consideraciones genéticas, 1555c
diagnóstico, 1564, 1564f
- Miocardopatía dilatada, **1556**
causas metabólicas, 1558c, 1563-1564
consideraciones genéticas, 436c, 1498, 1554, 1555c
diagnóstico, 1554c, 1559-1560, 1559f
ecocardiografía, 1557f
evolución natural, 1439
familiar, 1555c, 1564-1565, 1564f
fisiopatología, 372e-24c, 1556-1557, 1559f
- hemocromatosis, 1564, 1564f
idiopática, 1565
imagen torácica, 47e-4
infección por VIH, 1560
insuficiencia cardíaca, 1501. *Véase* Insuficiencia cardíaca (HF)
manifestaciones clínicas, 1554c
miocarditis. *Véase* Miocarditis
nefropatía crónica, 1817
patología, 1557f
relacionada con alcohol, 1562
quimioterapia, 1562-1563
Takotsubo (relacionada con el esfuerzo), 97, 1565
taquicardia ventricular, 1495
tóxica, 1562-1563
- Miocardopatía hipertrófica, **1568**
apical, 1569
consideraciones genéticas, 436c, 437, 1555c, 1568
diagnóstico, 1569
CMR, 270e-21, 270e-21f, 271e-7f, 271e-7v
ECG, 269e-10f, 1569
ecocardiografía, 271e-6f, 271e-6v, 1568, 1568f
valoración inicial, 1554c
diagnóstico diferencial, 433e-5
enfermedad de Fabry, 432e-1
epidemiología, 1568
evolución natural, 1439
fisiopatología, 1568-1569
incidencia, 1498
insuficiencia mitral, 1543
intervenciones tempranas, 449c, 450
manifestaciones clínicas, 1554c, 1569
disnea, 47e-4
ruidos/soplos cardíacos, 51e-2f, 51e-3, 51e-7, 1448, 1450
síncopa. *Véase* Síncopa, cardíaco
taquicardia ventricular, 1495c
muerte súbita, 1498, 1569-1570, 1570c, 1767
patología, 1568f, 1569f
pronóstico, 1570
prueba genética, 450c
taquicardia ventricular, 1498
tratamiento, 1498, 1569-1570, 1570f
- Miocardopatía restrictiva
amiloidosis, 1566-1567, 1566f, 1567f
consideraciones genéticas, 1555c
diagnóstico, 1554c, 1566f, 1573c
diferencial, 1462, 1463c, 1573c, 1576
endomiocárdica, 1567-1568
esclerosis sistémica, 1567
etiología, 1565c, 1566
fibrótica, 1567
inducida por fármacos, 1567
manifestaciones clínicas, 1554c, 1573c
patogenia, 1566
relacionada con radiación, 1567
superpuesta a otras miocardiopatías, 1565c
trastornos metabólicos, 1565-1566
- Miocardopatías, **1553**
artritis reumatoide, 2138
asociadas a VIH, 1255, 1560
características clínicas, 1553, 1554c
choque cardiogénico. *Véase* Choque cardiogénico
clasificación, 1553, 1554c
consideraciones genéticas, 1553-1556, 1555c, 1556f
definición, 1553
dilatada. *Véase* Miocardopatía dilatada
disnea, 47e-2
enfermedad de Chagas, 1395, 1396
factores de riesgo en paro cardíaco, 1767
hipertrófica. *Véase* Miocardopatía hipertrófica
idiopática, 1565
isquémica, 1580
países con ingresos medios y bajos, 15-16
periparto, 47, 1562
relacionada con la radiación, 1567
restrictiva. *Véase* Miocardopatía restrictiva
síncopa. *Véase* Síncopa, cardíaco
sobrecarga de hierro, 270e-21, 270e-27v

- Miocardiopatías (*Cont.*)
 superposición de tipos, 1558c, 1565-1566
 Takotsubo (relacionada con el estrés), 97, 289e-3, 1565
 taquicardia ventricular, 1495, 1495c, 1498
 trastornos metabólicos, 1565-1566
 valoración inicial, 1554c
- Miocarditis, 1557
 bacterianas, 1561
 borreliosis, 1147
 células gigantes, 1561-1562
 choque cardiogénico, 1762. *Véase también*
 Choque cardiogénico
 CMR, 270e-15, 270e-15f
 dermatomiositis, 1562
 difteria, 979
 disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
 eosinofílica, 1561, 1562
 espiroquetas, 1561
 fisiopatología, 372e-24c
 granulomatosa, 1561
 gripe, 1212
 hipersensibilidad, 1562
 infección por VIH, 1560
 micótica, 1561
 miocardiopatía dilatada, 1558c. *Véase también*
 Miocardiopatía dilatada
 parasitaria, 1560-1561
 rickettsias, 1561
 sarcoidosis, 1561, 1562
 viral
 aguda, 1558, 1762
 crónica, 1558
 diagnóstico, 1558-1560, 1559f
 fisiopatología, 1557-1558
 manifestaciones clínicas, 1558
 tratamiento, 1560
 virus, 1558
- Miocimia, 462e-3, 2649, 2664
 Miositis, 265e-5
 Mioclono, 2623
 báltico (enfermedad de Unverricht-Lundborg), 451e-3c, 451e-4c
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4
 manifestaciones clínicas, 2619c, 2623
 poshipóxica, 1782
 tratamiento, 2623
- Miofascitis, 2198-2199
 eosinofílica, 2198
- Miofosforilasa, deficiencia (V) (enfermedad de McArdle; Glucogenosis tipo V), 433e-2c, 433e-4, 462e-14
- Mioglobina, 625, 625c, 1804, 2762c
 Mioglobinuria, 462e-15, 1212
- Mionecrosis
 bacteria anaerobia, 1099
 clostridios. *Véase* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
 etiología, 828c
 fascitis necrosante, 831
 sinérgica anaerobia, 831
- Miopatia(s)
 alcohólica, 2725
 cáncer de pulmón, 511
 caquética, 1784
 centronuclear (miotubular), 462e-12, 462e-14
 congénita, 462e-12, 462e-14
 debilidad, 155-156, 2197-2199
 diabetes mellitus, 462e-19
 diagnóstico, 462e-1f, 462e-2f, 462e-4-462e-5
 distal, 462e-12, 462e-13c
 enfermedades sistémicas críticas, 462e-19, 1784
 farmacoinducidas, 462e-19-462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c, 2447-2448
 filamento grueso, 1784
 hereditaria, 462e-5, 462e-5c. *Véase también*
 Distrofia muscular
 por cuerpos de inclusión, 2195-2196
 infección por VIH, 1266-1267
 inflamatoria. *Véase* Miopatías inflamatorias
 manifestaciones clínicas, 462e-1-462e-4, 462e-2c, 462e-3c
 miofibrilares, 462e-12, 462e-13c
 miotónica proximal (PROMM), 462e-3, 462e-9, 462e-10
 mitocondrial. *Véase* Miopatia(s) mitocondrial(es)
 necrosante aguda, 614c, 619, 1784
 nemalínica, 462e-12
 progresiva, 436e-6f
 glucogenosis tipo IIIa, 436e-6f
 trastornos
 hipofisarios, 462e-19
 marcha, 163
 paratiroideos, 462e-19
 tiroideos, 462e-18
- Miopatia(s) mitocondrial(es), 462e-15
 inducidas por fármacos, 462e-20
 oftalmoplejía externa progresiva. *Véase*
 Oftalmoplejía, externa progresiva
 patogenia, 462e-15
 síndrome de Kearns-Sayre. *Véase* Kearns-Sayre, síndrome (KSS)
 síndromes de miopatia pura, 462e-16
 síndromes musculoesquelético-SNC
 MELAS. *Véase* MELAS (encefalomiopatia mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía), síndrome
 MERRF. *Véase* MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome
- Miopatías inflamatorias. *Véase también*
 Dermatomiositis; Miositis por cuerpos de inclusión; Polimiositis
 autoanticuerpos, 2196
 consideraciones globales, 2197
 diagnóstico, 2199-2200, 2199c
 diferencial, 2195c, 2197-2199
 inducidas por fármacos, 462e-20, 2197, 2199
 manifestaciones clínicas, 2194-2195, 2195c
 patogenia, 2196-2197, 2197f, 2198f
 pronóstico, 2202
 síndrome superpuesto, 2196
 tratamiento, 2200-2202
 tumores relacionados con, 2196
- Miopericarditis, vacuna vaccinia, 261e-7
 Miopía, 195
 Mioquímica facial, 2649, 2664
 Miosina
 cadena ligera, 265e-4
 contracción cardíaca, 265e-5, 265e-5f
 defectos, 1556f
 fiebre reumática, 372e-24c
 Miosis, 473e-3, 1774
 Miositis
 autoinmunitaria necrosante, 2198
 estreptocócica, 831, 968
 etiología, 828c, 831
 manifestaciones clínicas, 831
 osificante, 426e-7c, 426e-8
 progresiva, 426e-7, 426e-7c
 SLE, 2127
 tratamiento, 832-833
 triquinosis, 1410
- Miositis por cuerpos de inclusión, 2194
 diagnóstico, 2199-2200, 2199c, 2201f
 diferencial, 2197-2199
 factores no inmunitarios, 2197
 familiar/hereditaria, 2195-2196
 infecciones virales y, 2197
 inflamatoria, 2195
 inmunopatología, 2196, 2198f
 manifestaciones clínicas, 462e-1, 2194-2196, 2195c
 pronóstico, 2202
 tratamiento, 2200-2202
- Miotonía
 agravada por potasio, 462e-17-462e-18
 canalopatías, 444e-2c
 condiciones, 462e-3
 congénita, 444e-2c
 definición, 462e-3
 diagnóstico, 462e-4, 462e-4c
 distrofia muscular, 462e-10
 trastornos de los conductos del cloruro, 462e-18
- Miotubular (centronuclear), miopatia, 462e-12, 462e-14
 MIP-1 α (proteína inflamatoria de macrófagos-1 α), 372e-12c, 1241
 MIP-1 β (proteína inflamatoria de macrófago-1 β), 372e-12c
 Mipomersen, 2448c, 2449
 Mirada
 estabilización, reflejo, 195
 trastornos
 esclerosis múltiple, 2663
 horizontal, 209-210, 210f
 supranuclear, 209
 vertical, 210
- Miringoplastia, 230
 Miringotomía, 230
 Mirizzi, síndrome, 2081
 miRNA. *Véase* MicroRNA (miRNA)
 Mirtazapina
 depresión, 63-64, 2710c, 2717
 efectos secundarios, 2392, 2710c, 2717
 insomnio, 65
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 900
 pérdida involuntaria de peso, 276
- Misonidazol, 2687c
 Misoprostol, 49, 1920c, 1921, 1924c
 MITF, 359, 386, 431c, 494
 Mitiglinida, 2413, 2414c
 Mitocondria, 85e-1
 apoptosis, 372e-26f, 444e-5f, 444e-9
 defectos genéticos, 1555c
 disfunción, enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
 funciones, 85e-1, 85e-1c
 producción de energía, 462e-15
- Mitomicina C
 cáncer de vejiga, 576
 carcinoma hepatocelular, 550
 efectos secundarios, 621, 729, 1796, 1797, 1864
- Mitosis, 427
 Mitotano
 efectos secundarios, 2273, 2323
 quimioterapia, 103e-16
 síndrome
 de ACTH ectópica, 611-612
 de Cushing, 2273, 2318
 tumoraciones suprarrenales, 2322-2323
- Mitoxantrona
 acción, 103e-13, 2670
 AML, 683
 cáncer prostático, 586
 efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13, 2670
 esclerosis múltiple, 2669c, 2670
 fármacos que interactúan, 103e-10c
- Mittelschmerz, 338, 2379
 Mivazerol, 54
 Mixedema
 derrame pericárdico, 1575
 edema, 253
 etiología, 1651
 hipotermia, 478e-3
 manifestaciones clínicas, 2291
 pretibial, 76e-16f, 1654
- Mixofibrosarcoma, 119e-1
 Mixoma, 289e-1
 CMR, 270e-24, 289e-2f
 comparada con estenosis mitral, 1541
 disnea, 47e-3
 ecocardiografía, 289e-1, 289e-1f
 epidemiología, 289e-1
 manifestaciones clínicas, 289e-1
 palpitaciones, 254
 patología, 289e-1
 signos cutáneos, 359
 síncope. *Véase* Síncope, cardíaco
 soplo, ruidos cardíacos, 51e-6, 289e-1
 tratamiento, 289e-2
- Miyoshi, miopatia, 462e-12, 462e-13c
 MK3475, 521
 MLD (leucodistrofia metacromática), 91e-2-91e-3, 432e-4c, 2608
 MLH1, mutaciones del gen, 101e-6c, 102e-7, 592, 596
 MLH6, mutaciones del gen, 592

- MLL (leucemia de líneas celulares mixtas), traslocaciones, 643
 MLL, mutaciones del gen, 699
 MML2, mutaciones del gen, 1703
 MMP. Véase Metaloproteinasas de matriz (MMP)
 MMR. Véase Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
 MMSE. Véase Miniexamen Cognitivo (MMSE)
 MNI, expresión excesiva, 680, 680c
 MNSsU, sistema de grupos sanguíneos, 138e-1c, 138e-2
 Mocasines boca de algodón, mordedura, 2736c. Véase también Serpientes, mordeduras
 Modafinilo
 depresión, 63
 fatiga, 63, 153, 2672
 narcolepsia, 188c, 190
 somnolencia inducida por opiáceos, 61
 trastorno por cambio de turno laboral, 194
 Model for End-Stage Liver Disease (MELD), puntuación, 1995, 1996, 2069, 2069c
 “Modelado de sodio”, en diálisis, 1822
 Modelo de proceso dual, 18
 Modelos
 de predicción, 23-24, 24c
 estadísticos multivariados, 3
 Modificaciones del estilo de vida
 diabetes mellitus, 82
 GERD, 1908
 hipertensión, 1622-1623, 1622c
 NAFLD, 2056-2057
 obesidad, 2394
 prevención de aterosclerosis, 291e-8c, 291e-9
 síndrome metabólico, 2452-2453
 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), ecuación, 480e-4, 480e-4f, 1813c
 Moduladores
 AR selectivos, 2371
 selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM)
 acción, 102e-4f, 102e-7, 2499
 tratamiento/prevencción de osteoporosis, 2498-2499
 MODY (diabetes juvenil de inicio en la madurez), 431c, 441c, 2400, 2406
 Moffett, posición, 216
 MOG (glucoproteína de mielina de oligodendrocitos), 372e-24c, 444e-4f
 Mogamulizumab, 225e-5
 Mohos, 1329
 Mohs, cirugía micrográfica, 501-502
 Mokola, virus, 1304
 Mola
 atípica, 493
 hidatiforme, 124e-5, 372e-8c, 439. Véase también Gestacional trofoblástica, enfermedad
 Molares en mora, 236, 1137
 Molécula de adhesión
 células vasculares 1 (VCAM-1), 89e-1, 1242, 2150
 intercelular 1 (ICAM-1), 1242, 2170
 Molécula-1 de lesión renal (KIM-1), 1808
 Moléculas
 coestimuladoras, 372e-1, 372e-19
 de reconocimiento de patrón (colectinas), 145e-5
 Molibdeno
 deficiencia, 96e-9c, 96e-10, 533
 funciones, 96e-10
 nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
 nutrición parenteral, 98e-6c
 recomendaciones dietéticas, 95e-3c
 toxicidad, 96e-9c, 263e-3c
 Molindrona, 2722c
 Mollaret, meningitis, 909c, 1179
 Molly (MDMA), 168, 301, 469e-3
 Molusco contagioso, 220e-1
 diagnóstico, 220e-1
 epidemiología, 220e-1, 220e-1c
 infección por VIH, 220e-1, 1263
 infecciones persistentes, mecanismo, 214e-7
 manifestaciones de la piel, 76e-9f, 220e-1, 220e-1f
 tratamiento, 220e-1
 Monge, enfermedad (mal de montaña crónico), 248, 476e-5
 Monoaminoxidasa, inhibidores (MAOI)
 acción, 465e-2
 depresión, 2710c, 2717
 efectos secundarios, 1617c, 2392, 2710c, 2717
 interacciones farmacológicas, 246e-4c, 246e-9, 2711c, 2717
 sobredosis e intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
 trastorno de angustia (pánico), 2709
 Monoaminoxidasa de tipo B (MAO-B), inhibidores, 2615, 2616c
 Monobactámicos. Véase Aztreonam
 Monoblastos, 421
 Monocina inducida por IFN- γ (MIG), 372e-12c
 Monocito(s), 421
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 frotis de sangre periférica, 81e-2, 81e-6f
 infección por VIH, 1238
 trastornos, 419c, 421-422
 tuberculosis, 1107
 Monocitosis, 421
 5'-Monofosfato de adenosina (AMP cíclico), 125, 125f
 Monogénicas, enfermedades. Véase Mendelianos, trastornos
 Mononeuropatías, 463e-4-463e-5, 463e-5f, 1124, 2691-2692
 Monongahela, virus, 1308c
 Mononucleosis infecciosa
 CMV, 1191-1192
 complicaciones, 664, 1188
 diagnóstico, 1188, 1188f, 1189, 1189f, 1190c
 diferencial, 1190c, 1403c
 esplenomegalia, 411
 exantema, 127, 128c, 362, 1187, 1187f
 faringitis, 231
 linfadenopatía, 409
 manifestaciones
 bucales, 238c
 clínicas, 128c, 152, 1187-1188, 1187c
 prevención, 1190
 tratamiento, 1189-1190
 viajeros que regresan, 802c
 Monooxigenasa del citocromo P450, 33
 Monos, mordeduras-lesiones, 167e-1, 167e-3c
 Monóxido de carbono
 capacidad de difusión del pulmón (DL_{CO}), 306e-5f, 306e-6, 1710
 intoxicación
 acidosis láctica, 318
 características clínicas, 248, 477e-5
 complicaciones, 1782
 epidemiología, 477e-5
 fisiopatología, 477e-5-477e-6, 639
 hipoxia, 248
 neuropatía óptica, 203
 tratamiento, 477e-6, 1782
 Montelukast
 angioedema, 2119
 asma, 1678
 efectos secundarios, 2218c
 rinitis alérgica, 2122, 2123f, 2124
 urticaria, 2119
 Moraxella catarrhalis, 150e-2c, 1013, 1014
 infecciones
 diagnóstico, 1013-1014
 epidemiología, 1013
 EPOC, 1013, 1014f
 manifestaciones clínicas, 1013
 hemoptisis, 245
 laringitis, 234
 mastoiditis, 231
 neumonía, 1013
 otitis media, 229-230, 1013
 sinusitis, 226, 1013
 patogenia, 1013
 tratamiento, 230, 1014
 Mordeduras, 167e-1
 acercamiento al paciente, 945c
 epidemiología, 167e-1
 gato. Véase Gato(s), mordeduras humanas, 167e-2, 167e-3c, 830
 infecciones, 167e-1-167e-2, 167e-3c
 otros animales, 167e-1-167e-2
 perro. Véase Perro(s), mordeduras
 profilaxia
 con antibiótico, 167e-3
 contra rabia y tétanos, 167e-3
 tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
 Morfea, 355, 355c, 376
 Morfemas ligados, 178
 Morfina
 crisis dolorosas, 635
 disnea, 47e-4, 62c
 dolor, 60, 91c, 92
 dosis en enfermedad hepática, 37
 edema pulmonar, 1761f, 1763
 efectos secundarios, 1603, 1741, 2640c
 fase terminal, 67
 infarto del miocardio, 1597c, 1603
 liberación, 91c, 94
 tormenta autonómica, 2643
 valoración del tratamiento, 2765c
 ventilación mecánica, 1741
 vías de administración, 92
 Morganella, infecciones, 862, 1035
 Morgellons, síndrome, 2750-2751
 Morquio, síndromes, 432e-2c
 Morsa, mordeduras, 167e-1
 Mortalidad. Véase Muerte materna, 51
 Morumbi, virus, 1309c
 Morvan, síndrome, 617, 619
 Mosaicismo, 432, 439
 cromosómico, 439
 gonadal, 433
 somático, 439
 Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 2351c, 2352-2353
 Mosca(s)
 de arena
 enfermedad de Carrión, 1083
 enfermedad por virus
 de Punta Toro, 1318
 Toscana, 1318
 fiebre, 152e-5c, 1310c, 1318
 infecciones por Leishmania, 1387, 1388c
 pénfigo foliáceo, 371
 de la carne, 2747
 de Nairobi, 2750
 infestación, 2746-2747
 larva, 2747
 picadura, 2749-2750
 tumbu africana, 2747
 verde, 2747
 Mosquiteros, tratados con insecticida, 14, 796
 Mosquito(s)
 Aedes
 cambio climático y hábitat, 151e-5, 151e-6f
 encefalitis equina oriental, 1316
 fiebre
 amarilla, 1323
 del dengue, 1318-1319, 1322
 del valle Rift, 1322
 filariosis linfática, 1418c
 infección por virus
 de La Crosse, 1315
 del cañón Jamestown, 1315
 del chikungunya, 1313
 Zika, 1314
 Anopheles
 cambio climático, 151e-4
 filariosis linfática, 1418c
 transmisión del paludismo, 1368-1370, 1369f, 1371
 Culex, 1315, 1317, 1418c
 Culiseta, 1316
 encefalitis por arbovirus, 1314-1317
 mordeduras, 2749-2750
 transmisión del paludismo, 1368-1370, 1369f, 1371

- Mostaza
de azufre
agente químico de terrorismo, 262e-1
acción, 262e-1-262e-2
características y efectos en la salud, 262e-1c,
262e-2-262e-3, 262e-3f
descontaminación y tratamiento de
exposición a, 262e-2c, 262e-3-
262e-4
gas, 262e-1c, 506
nitrogenada. *Véase* Mecloretamina (mostaza
nitrogenada)
- Motilidad gastrointestinal, prueba, 260
- Motilina, agonistas, 260c
- Motivo de activación de inmunorreceptores
basado en tirosina (ITAM), 372e-19,
2115
- Motor ocular, par, 2537
- Motora, exploración, 2538
- Mounier-Kuhn, síndrome, 1695
- Movimiento hiperkinético, trastornos, **2618**,
2619c
corea. *Véase* Corea(s)
discinesia paroxística, 2624-2625
distonía. *Véase* Distonía
hemibalismo, 2623
inducida por fármacos, 2624
mioclono. *Véase* Mioclono
síndrome de piernas inquietas. *Véase* Piernas
inquietas, síndrome
temblor. *Véase* Temblor
tics, 2623
Tourette, síndrome, 2623
- Movimiento periódico de la extremidad, trastorno,
192
- Movimientos, trastornos
coreas. *Véase* Corea(s)
distonía. *Véase* Distonía
embarazo, 49
enfermedad
de Huntington. *Véase* Huntington,
enfermedad
de Parkinson. *Véase* Parkinson,
enfermedad (PD)
de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
fármaco-inducidos, **2624**
hipercinéticos. *Véase* Trastornos
hipercinéticos por movimientos
mioclónicos. *Véase* Mioclono
neurodegeneración con acumulación de
hierro en cerebro, 2625-2626
piernas inquietas, síndrome. *Véase* Piernas
inquietas, síndrome
psicógenos, 2626
síndrome de Tourette, 2623
- Movimientos oculares, 41e-1v, 195
"bobbing", 1775
coma, 1774-1775, 1774f
conjugados, 1775, 1774f
"inmersión", 41e-1v, 1774-1775
valoración, 197
de mareos, 149
- Moxifloxacina
absceso pulmonar, 815
acción, 931c, 932-933
cervicitis mucopurulenta, 876
efectos secundarios, 943
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
indicaciones, 941c, 943
infecciones por
bacterias anaerobias, 1101
Legionella, 1020c
lepra, 1126
neumonía, 953
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención de la salud, 812c
neutropenia febril, 103e-23
peste, 1075
resistencia, 931c, 941c, 1101
resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-6
sinusitis, 227c
- Moxonidina, 1513
- Moyamoya, enfermedad, 441e-41f, 2568, 2584
6-MP. *Véase* 6-Mercaptopurina (6-MP)
- MPN-U (neoplasia mieloproliferativa,
inclasificable), 135e-6-135e-7
- MPTP, 444e-3, 2611
- MRA. *Véase* Angiografía por resonancia magnética
(MRA)
- MRCP. *Véase* Colangiopancreatografía por
resonancia magnética (MRCP)
- MRE11* gen, 375e-1, 2109
- MRF (factor regulador del gen de mielina), 444e-5
- MRI. *Véase* Resonancia magnética (MRI)
funcional, 90f, 440e-8, 444e-12
- MRI, recuperación de inversión atenuada por
líquido (FLAIR)
características, 440e-4
convulsiones, 2550
encefalitis límbica, 441e-1f
encefalitis viral, 888, 895, 895c, 895f
encefalopatía de Hashimoto, 441e-29f
enfermedad de Huntington, 441e-23f,
2622f
esclerosis múltiple, 441e-27f, 441e-35f
infarto lacunar, 441e-17f
neurofibromatosis tipo 1, 441e-36f
tumores cerebrales, 440e-9f, 598, 600f
- MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a
múltiples fármacos), 2000
- MRP3 (proteína 3 asociada a resistencia a
múltiples fármacos), 2000
- MRSA, infecciones. *Véase* *S. aureus* resistente a
metilina (MRSA), infecciones
- MS. *Véase* Esclerosis múltiple (MS)
- MSA. *Véase* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
- MSCRAMM, 145e-7, 817, 955-956, 972
- MSH. *Véase* Hormona estimulante de los
melanocitos α (MSH)
- MSH2*, mutaciones del gen, 101e-6c, 538c, 592,
596
- MSH6*, mutaciones del gen, 101e-6c
- MSM. *Véase* Varones que tienen relaciones
sexuales con varones (MSM)
- MSMD (Susceptibilidad mendeliana a
enfermedades por micobacterias),
2106
- MTC. *Véase* Carcinoma medular de tiroides
(MTC)
- MTD (dosis tolerada máxima), 103e-5
- mtDNA. *Véase* DNA mitocondrial (mtDNA)
- 5-MTHF (5,10-metilentetrahidrofolato), 641,
641c
- MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa), 47,
641c, 642f, 643, 744
- mTOR, 94e-5, 103e-16f, 562, 1701
inhibidores, 102e-3, 103e-19, 119e-4, 562, 1853.
Véanse también Everolimus;
Temsirrolimus
- Mu, enfermedad por cadenas pesadas, 719
- μ , receptores, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
- Mucambo, virus, 1306c
- Mucinososis papular, 364c, 365
- Muckle-Wells, síndrome (MWS)
amiloidosis, 1845
consideraciones genéticas, 2213c
manifestaciones clínicas, 372e-8c, 2213c,
2215
patogenia, 372e-8c
tratamiento, 2213c
- Mucopolipidosis, 432e-3c
- Mucopolisacaridosis, 432e-2c, 432e-5-432e-6,
436e-5f, 1565
- Mucorales, 1350, 1351. *Véase también*
Mucormicosis
- Mucormicosis, **1350**
diagnóstico, 1351, 1351f
diferencial, 1351-1352
epidemiología, 1350
etiología, 1350, 1350c
infección por VIH, 1250
manifestaciones clínicas, 135, 226, 784, 1350-
1351
pacientes inmunocomprometidos, 76e-12f, 489,
489c
patogenia, 1350
receptor de trasplante, 925, 926
tratamiento, 1352-1353, 1352c
- Mucosa de la boca
cambios relacionados con la edad, 242
enfermedades
lesiones blancas, 240c
lesiones pigmentadas, 240c
lesiones vesiculosas, ampollas o ulceradas,
238-239c
úlceras, 237
- Mucositis
quimioterapia, 103e-25
radioterapia, 505
trasplante, 139e-3
ulceronecrosante aguda (noma), 236, 487,
1097
- Muermo, 1045c, 1049
- Muerte
anatómica, espacio, 306e-3
cáncer, 467, 467c, 469f, 470c
cardiaca súbita. *Véase* Muerte cardiaca súbita
causas principales, 6e-1
edad específica, 30-31c
enfermedad cardiovascular, 266e-1, 266e-3,
266e-3c, 266e-3f
Estados Unidos y Reino Unido, 56c
mujeres, 6e-1c, 6e-2f
mundiales, 9, 266e-2f
por sexo, 6e-1c
transición epidemiológica, 266e-1
varones, 7e-1
celular programada. *Véase* Apoptosis
cerebral, 442e-2, 1735, 1776
cónyuge, 69
infancia, 9
natural súbita, 1764
receptores, 102e-8-102e-9, 102e-9f, 102e-10,
372e-23, 372e-26f
relacionada con enfermedades infecciosas, 761,
762f
signos cardinales, 68-69
sitio, 55-56, 56f
tasas, grupos de edad, 94e-1f
viajes internacionales, 793
- Muerte cardiaca súbita, **1764**
adultos jóvenes y adolescentes, 1764, 1767
consideraciones genéticas, 1765
definición, 1764, 1765c
epidemiología, 1764-1765, 1766f
etiología, 1764-1765, 1765c
incidencia, 1764
insuficiencia cardiaca, 1514
miocardiopatía hipertrófica, 1569-1570, 1570c
patología, 1766
predicción, 1766-1767, 1767f
prevención, 1766-1767, 1767f, 1770-1771
variaciones circadianas, 194
- Muestra venosa petrosa inferior, en síndrome de
Cushing, 2272
- Muir-Torre, síndrome, 365
- Muju, virus, 1307c
- Muleshoe, virus, 1308c
- Müller, agenesia del conducto, 335, 336, 2357
- Multiplificación a contracorriente, 332e-8
- Munchausen, síndrome, 2719
- Muñeca
caída, 463e-4
fractura, 2489
- Muñón del conducto cístico, síndrome, 2082
- Mupirocina
acción, 931c, 932, 932f
impétigo, 967
indicaciones, 941c
nasal, infecciones cutáneas, 345
pacientes con quemaduras, 166e-3
profilaxia, 945c
resistencia, 931c, 934, 941c
- Murino (endémico) tifus. *Véase* Tifus endémico
(murino)
- Murphy, signo, 283, 2080
- Murutucu, virus, 1309c
- Musculares, trastornos
conductos
calcio, 462e-16-462e-17, 462e-17c,
462e-17f
cloro, 462e-18

- potasio, 462e-17c, 462e-18
sodio, 462e-17-462e-18, 462e-17f, 462e-17c
- distrofia muscular. *Véase* Distrofia muscular
fibra muscular. *Véase* Miopatía(s)
metabolismo energético, 462e-14-462e-15.
Véase también Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (GSD)
- Muscular-ocular-cerebral, enfermedad, 462e-9, 462e-10c
- Músculo liso vascular
aterosclerosis, 291e-2-291e-3
calcio, 265e-3-265e-4, 265e-3f
contracción, 265e-3-265e-4, 265e-3f
control de tono celular, 265e-4
estructura, 265e-1f
funciones, 265e-3-265e-4
- Músculo(s)
atrofia, 462e-3-462e-4
estudios electrofisiológicos. *Véase* Electromiografía (EMG)
fatigabilidad, 152, 154
relajantes, 119, 377, 473e-9c, 473e-10c
respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-5-442e-6
- Musculosqueléticos, trastornos, 2216
anamnesis, 2218-2219, 2218f
ancianos, 2219
articular en comparación con no articular, 2216
artritis. *Véase* Artritis
dolor torácico y molestia, 96c, 98
esclerosis sistémica, 2162
estudio del paciente, 2216, 2216c, 2217f, 2218f
dolor de cadera, 2222, 2222f, 2230
dolor de hombro, 2221, 2221f
dolor de mano, 2220-2221, 2220f
dolor de rodilla, 2221-2222, 2230
exploración física, 2219-2220
farmacoinducidos, 2218c
fiebre reumática, 2151-2152
hemocromatosis, 2516-2517
hiperlipidemia, 2242-2243
imagen, 2223-2225, 2224c, 2225f
infecciones
actinomicosis, 1089-1090
articulaciones protésicas. *Véase* Articulaciones protésicas, infecciones
paciente con cáncer, 489-490
uniones. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
inflamatoria en comparación con no inflamatorias, 2215-2217
obesidad, 415e-6
osteoartritis. *Véase* Osteoartritis (OA)
paciente hospitalizado, 2219
prevalencia, 2216
pruebas de laboratorio, 2222-2223, 2223c, 2224f
sarcoidosis, 2209, 2209f
SLE, 2127
términos, 2219c
- Músculos respiratorios
fatiga/debilidad, 306e-5, 1731-1732
hipoperfusión, 1732
valoración de fuerza, 306e-6
- MuSK, anticuerpos, 2702
- MUT4, mutaciones del gen, 539
- Mutación(es), 432. *Véase también* gen específico
acumulación, teoría del envejecimiento, 94e-2
alelos, 435
células cancerosas, 102e-1. *Véase también* Cáncer, genética
consecuencias funcionales, 434-435
definición, 432
desplazamiento del marco de lectura, 432
dinámica, 434
disomía uniparental, 439
expresividad variable, 436-437
fenocopias, 436
- fenotipos, 435
genotipos, 435
heterogeneidad
alélica, 435
fenotípica, 435, 436c
locus, 435-436, 436c
identificación, 442-445, 443c
impronta, 439
inactivación-X, 439
influidos por el sexo, 437
mitocondrial. *Véase* DNA mitocondrial y enfermedades
mosaicismo, 439
orígenes y tipos, 432-434, 433f
penetrancia, 437
puntual, 101e-2-101e-3, 101e-4, 432-433, 433f
repeticiones de nucleótidos, 440, 440c
sin sentido, 433f
somáticas, 440
desarrollo de cáncer, 101e-1, 101e-1f, 440
DNA mitocondrial, 439
tasa, 433
trastorno cromosómico. *Véase* Cromosomas, anomalías/trastornos
trastornos mendelianos. *Véase* Mendelianos, trastornos
virus, 214e-5
- Mutantes de escape, HBV, 2008
- Mutismo, 179
acinético, 1771
- Mutualista, 86e-1
- MWS. *Véase* Muckle-Wells, síndrome (MWS)
- MYB, mutaciones del gen, 101e-2c
- MYC, gen, 454
mutaciones, 101e-3c, 508
- Mycobacterium*, infecciones
artritis, 836
diagnóstico, 150e-2, 150e-2c, 150e-5c, 150e-6
laringitis, 234
lepra. *Véase* Lepra
meningitis crónica, 907c
meningitis subaguda, 766c, 775, 898-899, 1111
no tuberculosa. *Véase* Micobacterias no tuberculosas (NTM), infecciones
osteomielitis, 836, 839, 844
susceptibilidad, 420c, 421, 422f
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB)
- Mycobacterium abscessus*, 205e-9, 776-777, 1132
- Mycobacterium africanum*, 1103
- Mycobacterium avium* complex (MAC), infecciones
bronquiectasia, 1694, 1696. *Véase también* Bronquiectasias
diagnóstico, 1131
enfermedad diseminada, 1129-1130
infección por VIH, 269, 1131, 1251c, 1254
linfadenopatía, 1130
profilaxia, 1251c
pulmonar, 1130
tratamiento, 205e-8, 1131-1132
- Mycobacterium bovis*, 1103
bacilo Calmette-Guérin. *Véase* Bacilo Calmette-Guérin (BCG), vacuna
- Mycobacterium canettii*, 1103
- Mycobacterium chelonae*, infecciones, 205e-9, 829
- Mycobacterium fortuitum*, infecciones, 205e-9
- Mycobacterium intracellulare*, infecciones. *Véase* *Mycobacterium avium* complex (MAC), infecciones
- Mycobacterium kansasii*, infecciones, 205e-8, 1130, 1131-1132
- Mycobacterium leprae*, 145e-4, 1123. *Véase también* Lepra
- Mycobacterium marinum*, 1106
infecciones
celulitis, 830
piel, 366, 829, 1130
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 205e-8, 830, 1132
- Mycobacterium orygis*, 1103
- Mycobacterium pinnipedii*, 1103
- Mycobacterium tuberculosis*. *Véase también* Tuberculosis (TB)
adherencia, 145e-2c
fagosoma, 1105-1106
microbiología, 1102-1103, 1103f
resistencia innata, 1106
respuesta del hospedador, 372e-26, 1106-1107
rifampicina, 774, 778
transmisión, 1105
virulencia, 1106
- Mycobacterium ulcerans*, 829, 1130
- Mycoplasma*, 1163
infecciones
AGEP, 382
mordeduras-lesiones por animales, 167e-1
- Mycoplasma genitalium*, infecciones, 870-871, 872c, 876, 1164c, 1165
- Mycoplasma hominis*, infecciones
mediastinitis, 926
no urogenital, 1165
posaborto y parto, 1165
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 1164c, 1165
urogenital, 1165
- Mycoplasma pneumoniae*, 1163, 1164
infecciones, 1163
diagnóstico, 1164, 1164c
epidemiología, 1163
extrapulmonar, 1163-1164
patogenia, 1163
tratamiento, 1164, 1164c
vías respiratorias altas, 226, 231, 1163
- MyD88, 86e-8, 145e-5, 145e-6f, 372e-5f
deficiencia, 420c
- MYH7, mutaciones del gen, 1555c, 1568
- MYH9, gen, 1241, 1241c
- MYH-poliposis asociada, 538c, 539
- MyPlate Food Guide, 95e-3
- MYPPC3, mutaciones del gen, 1555c, 1568
- N**
Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransportador, 296, 332e-8
NAAT (amplificación de ácidos nucleicos, prueba), 214e-9, 769c, 1247, 1247c
Nab-paclitaxel, 103e-12c, 103e-15, 557, 557c
Nabumetona, 2232
N-acetilcisteína (NAC), 43
EPOC, 1706
exposición a la mostaza de sulfuro, 262e-4
fibrosis pulmonar idiopática, 1712
prevención de la nefropatía inducida por medios de contraste, 1461
sobredosis por paracetamol, 2027
N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), 2027
N-acetilprocaínamida (NAPA), 35
Nadolol
arritmias, 1480c
cardiopatía isquémica, 1589c
dosis, 1480c
farmacología, 1480c
síndrome QT largo, 1497
sobredosis e intoxicación, 473e-9c
- Naegleria, 1367
infecciones
encefalitis, 896
epidemiología, 245e-4c, 1367
manifestaciones clínicas, 1367
patogenia, 896, 1367
tratamiento, 246e-11, 1367
valoración en laboratorio, 245e-4c, 245e-6c, 1367
- Nafamostat, 310
- Nafcilina
artritis bacteriana no gonocócica, 835
celulitis, 228, 832c
efectos secundarios, 306
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 937, 940c
infecciones estafilocócicas, 961, 962c
interacciones farmacológicas, 939c
meningitis, 887c, 889c
osteomielitis, 840c, 841c
pericondritis, 228
resistencia, 933, 940c

- Nafcilina/oxacilina, 768c
 NAFLD. Véase Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)
 Naftaleno, 655, 656c
 Nairobi, virus de la enfermedad ovina, 1308c
 Nairovirus, 1305, 1308c
 Nalmefeno, 2728
 Naloxona, 92-93, 468e-3, 468e-3c
 NALP1b, inflammasoma, 145e-7-145e-8
 NALP3, gen, 372e-8c
 NALP7, gen, 372e-8c
 NALP12, gen, 372e-8c
 Naltrexona
 bupropión y, para la obesidad, 2397
 trastorno por consumo de opiáceos, 468e-3, 468e-4
 tratamiento de alcoholismo, 2728
 NAME, síndrome. Véase Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
¹³N-amoniaco, 270e-3, 270e-3c
 Nanog, gen, 455
 NAP-2 (proteína 2 activadora de neutrófilos-2), 372e-12c
 NAPA (N-acetilprocainamida), 35
 NAPQI (N-acetil-*p*-benzoquinonaimina), 2027
 Naproxeno
 cefalea por abuso de fármacos, 109
 dismenorrea, 338
 dolor, 91c
 efectos secundarios, 362, 727c, 2232, 2232c
 fiebre reumática, 2153
 gota, 2234
 migraña, 2592c
 osteoartritis, 2232c
 Napsina-A (Nap-A), 508
 Naratriptano, 2591, 2592c, 2593c
 Narcolepsia, **189**
 asociación de gen con HLA, 373e-8c
 consideraciones genéticas, 189, 373e-8c
 diagnóstico, 188c, 189-190, 189f
 disfunción olfatoria, 214-215
 manifestaciones clínicas, 188c, 189
 tratamiento, 188c, 190
 Narcóticos. Véase Opioides(s)
 NARES (síndrome de rinitis no alérgica perenne con eosinofilia), 2122
 Nariz
 deformidad en silla de montar
 granulomatosis con poliangiitis, 1443, 2183
 policondritis recurrente, 1443, 2203, 2203f
 granulomatosis con poliangiitis, 1443, 2183
 lepra lepromatosa, 1126
 policondritis recidivante, 1443, 2203, 2203f
 torunda, obtención y transporte de muestras, 150e-4c
 NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), síndrome, 85e-6, 85e-6c, 451e-3c
 NASBA (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico), 1247, 1247c
 NASH. Véase Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
 Nasoduodenal, sonda, 98e-8c
 Nasogástrica, sonda, 98e-8c, 257
 NAT-2, 39c, 40
 Natalizumab
 efectos secundarios, 372e-31, 1962, 2669
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1962
 esclerosis múltiple, 372e-31, 2669, 2669c, 2671
 Nateglinida, 2413, 2414c
 National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA), 790
 National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III), 480e-3c
 National Family Caregivers Association, 66
 National Health Care Disparities Report, 16e-2
 National Healthcare Safety Network, 912-913
 National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), 14e-4c
 National Library of Medicine (NLM), 14e-4c
 National Lung Cancer Screening Trial (NLST), 509-510, 510c
 National Quality Forum, 12e-2
 Natriuresis por presión, fenómeno, 1613
 Natural Medicines Comprehensive Database, 14e-4c
 Natural Standard, 14e-4c
 Naturopatía, 14e-1c, 14e-3
 Náusea y vómito, **258**, 259
 apendicitis, 1987
 cáncer gástrico, 534
 diagnóstico diferencial, 258-259, 258c, 1877c
 embarazo, 49, 259, 261
 enfermo terminal, 61-62
 estudio del paciente, 259-260
 hepatopatía, 1991
 infarto del miocardio, 100
 quimioterapia, 103e-25, 474
 anticipatorio, 62, 103e-25, 259, 474
 emesis
 aguda, 259, 474
 tardía, 259, 474
 tratamiento, 103e-25, 261, 474
 radiación, 103e-4
 septicemia/choque séptico, 1755
 tratamiento, 260-261, 260c
 Navaja de muelle, fenómeno, 154
 Naxos, síndrome, 1555c
 Nazer, índice pronóstico, enfermedad de Wilson, 2520, 2521c
 NBI (imagen de banda estrecha), 1668
 NBIA (neurodegeneración por acumulación de hierro en cerebro), 2625-2626
 NBTE (endocarditis trombotica no bacteriana), 817
 NCCAM (National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine), 14e-4c
 NCF (Factor quimiotáctico de neutrófilos), 372e-15c
 NCR (receptores de citotoxicidad natural), 372e-7, 1238
 NCVIA (National Childhood Vaccine Injury Act), 790
 NEB, gen, 462e-12
 Nebivolol, 1507, 1589c, 1624
 Necator americanus, 245e-3c, 1414, 1414c. Véase también Anquilostoma, infecciones
 necdin, gen, 439, 2256
 Necesidades nutricionales, 95e-1
 consumo recomendado, **95e-1**
 factores, 95e-4-95e-5
 paciente crítico, 1734
 Necesidades promedio calculadas, 95e-1
 Nucleótido de adenina, traductor (ANT), 372e-24c
 Necrobiosis lipoidica, 364c, 365
 diabetiforme, 436e-2f, 2429-2430
 Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 causas no farmacológicas, 382-383, 384c
 consideraciones genéticas, 378
 contra
 AGEP, 382
 síndrome estafilocócico de la piel escaldada, 134, 362, 829
 epidemiología, 131c
 etiología, 131c
 fármacos
 causantes, 383
 relacionados, 361
 manifestaciones
 clínicas, 361, 361c, 382-383, 384c
 cutáneas
 desprendimiento epidérmico, 25e-7f, 131c, 134
 erupciones, 382-383, 383f, 384c
 prevención de episodios futuros, 384
 tratamiento, 383
 vías inmunitarias, 378, 378c
 Necrosis
 celular, 372e-1
 células cancerosas, 102e-10, 103e-6
 digital, esclerosis sistémica, 2159, 2159f
 gaseosa, 1107
 grasa, 366
 hepática, inducida por fármacos, 43-44
 intestinal, 312
 pancreática, 346e-1v, 1881, 2095-2096
 tabicada, 2093c, 2095f, 2097
 papilar, 1860, 1860c
 quística de la capa media, 1638
 tubular aguda (ATN). Véase Renal, lesión aguda (AKI)
 Nedocromil sódico, 1678
 Neer, maniobra, 2221
 nef, gen, 225e-3f, 1219f
 Nef, proteína, 1234
 Nefrectomía, 578-579
 Nefritis. Véase también Nefritis intersticial aguda (AIN); Renal, lesión aguda (AKI); Glomerulonefritis; Pielonefritis
 con uveítis tubulointersticial (TINU), 1857-1858, 1857c, 1858f
 hereditaria, 294
 intersticial
 aguda. Véase Nefritis intersticial aguda (AIN), alérgica
 granulomatosa, 1857f, 1858
 lúpica
 biopsia renal, 62e-5f, 1838
 clasificación, 1838, 1838c, 2126, 2127c
 manifestaciones clínicas, 1838, 1858, 2128, 2129c
 membranosa, 2133
 patogenia, 1833, 1838
 tratamiento, 1838-1839, 2128, 2130c, 2133
 Nefritis intersticial aguda (AIN), **1856**
 alérgica, 1804, 1857, 1857f
 biopsia renal, 62e-10f
 características clínicas, 62e-10f, 289c, 1806c, 1856, 1857
 causas, 1856c
 diagnóstico, 289c, 1806c
 granulomatosa, 1857f, 1858
 hipovolemia, 297
 idiopática, 1858
 infiltración linfomatosa del riñón, 1859
 nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, 62e-7f, 1859f
 relacionada con
 IgG4, 391e-2, 1858
 infección, 1858
 síndrome de Sjögren, 1857
 SLE, 1858. Véase también Nefritis, lúpica
 trastornos por depósito de cristales, 1858-1859
 tratamiento, 1857c, 1857f
 tubulointersticial con uveítis, 1857-1858, 1858f
 tubulopatías obstructivas, 1858-1859
 Nefrocalcinosis, 1862
 Nefrosclerosis, hipertensiva, 62e-9f, 1617, 1630, 1835c, 1847-1848
 Nefrolitiasis, **1866**
 anamnesis, 1869
 condiciones asociadas, 1866
 consideraciones genéticas, 1867-1868
 diagnóstico, 289c, 1868-1870, 1868f, 1869f
 diferencial, 1868
 dolor
 abdominal, 106c
 de espalda, 118
 enfermedad de Wilson, 2519
 epidemiología, 1866
 estudio del paciente, **1868**
 factores de riesgo, 1867
 hereditario, 332e-7c
 hiperparatiroidismo, 2472
 hiperuricemia, 431e-4f
 manifestaciones clínicas, 289c, 1868
 patogenia, 1866-1867
 prevención, 1869, 1870
 tratamiento, 431e-4-431e-5, 1870-1871
 Nefronas(s)
 desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 332e-1
 funciones, **332e-3**
 asa de Henle, 332e-4f, 332e-8
 conducto colector, 332e-5f, 332e-6f, 332e-8-332e-9

- transporte
celular, 332e-3
por la membrana, 332e-6
solutos por epitelios, 332e-3
- túbulo
contorneado distal, 332e-4f, 332e-8
proximal, 332e-3f, 332e-6-332e-8
número reducido, 333e-1-333e-2, 333e-1c
trastorno hereditario, 332e-7c
- Nefronofitosis, 1850c, 1851f, 1855
- Nefropatía
ácido aristolóquico, 577, 1804, 1856c, 1861
ácido úrico. *Véase* Ácido úrico, nefropatía analgésico, 1861, 1861f
aterosclerótica, 1835c, 1847
cadena ligera. *Véase* Depósito de cadenas ligeras/nefropatía, enfermedad diabética. *Véase* Nefropatía diabética en etapa terminal (ESRD). *Véase* Nefropatía crónica (CKD), etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
- epidémica, 1321
fosfato, 62e-11f, 1859
hipercalcémica, 1862
hipopotasemia, 1862
IgA. *Véase* Nefropatía por IgA
inducida-contraste, 440e-2, 1461, 1803, 1806c, 1820
inhibidor de la calcineurina, 1829, 1862
litio, 1861-1862
membranoso. *Véase* Glomerulonefritis, membranosa
mesoamericana, 1855-1856
metales pesados, 1862
palúdica cuartana, 1375
radiación inducida, 1864
reflujo, 1859-1860, 1860f
té chino, 1804
urato, 431e-4, 1858
VIH, 62e-1f, 1258-1259, 1849
- Nefropatía crónica (CKD), **1811**
anomalías de la piel, 362, 363, 462e-19, 1819
anomalías hematológicas
anemia hipoproliferativa, 398, 630, 630c
causas, 1818, 1818c
hemostasia anormal, 1818
anomalías neuromusculares, 1818-1819
coma, 1773
delirio, 169
dolor de espalda, 118
fatiga, 152
miopatía, 462e-19
neuropatía, 1819, 2683-2684
trastornos de la marcha, 164
anomalías nutricionales y del aparato digestivo, 1819
características clínicas, 289c
causas, 1813, 1813c
diabetes mellitus. *Véase* Nefropatía diabética glomerulonefritis, 1813. *Véase también* Glomerulonefritis
obstrucción de las vías urinarias, 1873
clasificación, 1811, 1812f
consideraciones
genéticas, 332e-7c, 1811-1812
globales, 1821, 1822, 1825
diagnóstico, 289c
durante el embarazo, 46, 1819
epidemiología, 1813
estudio del paciente
anamnesis y exploración física, 1819
biopsia renal, 1820
establecimiento de diagnóstico y etiología, 1820
estadificación, 1812-1813
estudios de laboratorio, 1813, 1813c, 1819-1820, 2768c-2769c
imágenes, 1820
etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
enfermedad cardiovascular, 1824
hipertensión, 1847-1848
incidencia, 1822
infección por VIH, 1259
síndrome urémico, 1811, 1813
- tratamiento, 1822. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
- factores de riesgo, 1811-1812
- fisiopatología, 1811, 1813f
hiperfunción de la nefrona, 333e-1, 333e-1f, 1812f
hipertrofia tubular, 333e-1, 333e-1f
inflamación, 1814
síndrome urémico, 1811, 1813, 1814
- inmunización, 788f
medio de contraste, 1461
mieloma múltiple, 714
muertes, 6e-1c, 11c, 56c
respuesta renal, 333e-2-333e-3, 333e-2c, 333e-2f, 1812f
respuesta y concentración de fármacos, 37
SLE. *Véase* Nefritis, lúpica
tasa de filtración glomerular, 290-291, 1813c
- trastornos cardiovasculares
enfermedad
pericárdica, 1575, 1817-1818
vascular isquémica, 1816-1817
epidemiología, 1816, 1816f
factores de riesgo, 1825
hipertensión, 201f, 1615, 1617, 1817
hipertrofia ventricular izquierda, 1817
insuficiencia cardíaca, 1817
tratamiento, 1817
- trastornos de lipoproteínas, 2441
- trastornos de líquidos, electrolitos y acidobásicos
acidosis metabólica, 318, 320, 1814
edema, 252, 252c
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hiponatremia, 299, 1814
hipopotasemia, 307, 1814
regulación del agua, 1814
regulación del sodio, 333e-3, 1814
tratamiento, 320, 1815
- trastornos del metabolismo del calcio y del fosfato
calcifilaxia, 1816, 1816f
calcinosis tumoral, 1815, 1815f
fisiopatología, 333e-3, 333e-3f
hiperfosfatemia, 2485
hiperparatiroidismo secundario, 1815, 2478-2479
hipopotasemia, 333e-3, 462e-19, 2484-2485
manifestaciones cardiovasculares, 1815
óseas, 1815
regulación del potasio, 333e-2-333e-3, 1814
tratamiento, 1816, 2478-2479, 2485
- trastornos endocrinos-metabólicos, 1819, 2366
- tratamiento
ajuste de la dosis de fármacos, 1821
enseñanza del enfermo, 1821
nefropatía diabética. *Véase* Nefropatía diabética
preparación para trasplante renal, 1821. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
tiempo del tratamiento del replazo renal, 1821
tratamiento antihipertensivo, 1820-1821
viajes a grandes altitudes, 476e-5-476e-6
- Nefropatía diabética, **2424**
biopsia renal, 62e-8f, 1844
características clínicas, 1835c
control glucémico, 2423
diabetes mellitus tipo 1 comparada con tipo 2, 1844-1845, 2425
epidemiología, 1844
evolución natural, 1844, 2425, 2425f
microalbuminuria, 1844, 2425, 2425f
patogenia, 1813, 1832, 1844, 2424-2425
tratamiento, 1845, 2425-2426
- Nefropatía por IgA
biopsia renal, 62e-3f, 1839
contra vasculitis por IgA, 1839
- epidemiología, 1839
hematuria, 294
manifestaciones clínicas, 1835c, 1839-1840
patogenia, 372e-9, 1839, 1840f
tratamiento, 1840
- Nefrosis, urato, 431e-4
- Nefróticos, síndromes, **1841**
diagnóstico, 289c
enfermedad de cambios mínimos. *Véase* Cambios mínimos, enfermedad de enfermedad de Fabry. *Véase* Fabry, enfermedad
enfermedades por depósito glomerular, 1845
amiloidosis renal, 62e-6f, 1835c, 1845
depósitos de cadenas ligeras. *Véase* Depósito de cadenas ligeras/nefropatía, enfermedad
enfermedad fibrilar-inmunotactoide, 1835c, 1845
glomerulosclerosis segmentaria focal. *Véase* Glomerulosclerosis, segmentaria focal
glomerulonefritis membranosa. *Véase* Glomerulonefritis, membranosa
manifestaciones clínicas, 289c, 1835c, 1836, 1841
ascitis, 287
edema, 252, 252c
hipoalbuminemia, 294
hiponatremia, 299
trastornos acidobásicos, 317
nefropatía diabética. *Véase* Nefropatía diabética
trastornos de lipoproteínas, 2438-2439
tratamiento, 1841
- Nefroureterectomía, 577
- Negativas verdaderas, pruebas, 21, 22
- Negligencia
atención de enfermos, 184
definición, 160, 180
hemiespacial, 180-182, 180f, 181f
Negri cuerpo, 1301, 1302f
- Neisseria* (meningococos). *Véase también* Meningocócicas, infecciones
adherencia, 145e-2, 145e-2c
identificación en el laboratorio, 150e-2c
invasión de tejidos, 145e-7
serogrupos, 995-996, 995c
tropismo histórico, 145e-8-145e-9
- Neisseria gonorrhoeae*. *Véase también* Gonocócicas, infecciones
identificación en el laboratorio, 150e-2c, 150e-6, 1007-1008
lipooligosacárido, 1004
microbiología, 1003
proteínas de la membrana externa, 1003-1004
resistencia antibiótica, 872f, 933, 1004-1005
respuesta del hospedador, 1004
tropismo histórico, 145e-8-145e-9
- Neisseria meningitidis*. *Véase también* Meningocócicas, infecciones
antibiótico, 933
colonización, 998
estructura, 995-996, 995c, 995f, 996f
identificación en el laboratorio, 150e-2c
portador asintomático, 998
respuesta del hospedador, 998
tropismo histórico, 145e-8-145e-9
vacuna. *Véase* Meningocócica, vacuna
vesículas de la membrana externa, 1002, 1002f
- Nelarabina, 103e-11c
- NELF, mutaciones del gen, 2364c
- Nelnavir, 246e-4c, 1276f, 1280f
- Nelson, síndrome, 360, 2273
- Nematodo. *Véase* *Angiostrongylus*, infecciones
- Nematodos, infecciones por peces, 1412, 1416
- Nematodos/infecciones por nematodos, 255e-1
filaria
Brugia, 245e-3c, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática
Dracunculus medinensis. *Véase* *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)
eosinofilia pulmonar tropical, 422, 1420

- Nematodos/infecciones por nematodos (Cont.)
- Loa loa*. Véase *Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
 - Mansonella*, 245e-6c, 1418c, 1422
 - Onchocerca volvulus*. Véase *Onchocerca volvulus/oncocercosis*
 - Wuchereria bancrofti*, 245e-3c, 765c, 1417, 1418c. Véase también Filariasis linfática
 - zoonótica, 1423
 - intestinal, 1404c, **1413**
 - anisaquiosis, 1416-1417
 - anquilostoma. Véase Anquilostoma, infecciones
 - Ascaris lumbricoides*. Véase *Ascaris lumbricoides/ascariosis*
 - Capillaria philippinensis/capilariosis*, 245e-3c, 765c, 1417
 - Enterobius vermicularis/enterobiosis* (gusano intestinal), 245e-3c, 245e-5c, 1414c, 1416
 - Strongyloides stercoralis*. Véase *Strongyloides stercoralis/strongiloidosis*
 - Trichuris trichiura*. Véase *Trichuris trichiura/tricocefalosis* (tricocefalo)
 - tricostrongilosis, 1416
 - tejido, **1410**
 - Ancylostoma braziliense*, 245e-3c, 1415
 - Ancylostoma caninum*, 1415
 - Angiostrongylus*. Véase *Angiostrongylus*, infecciones
 - Gnathostoma*. Véase *Gnathostoma spinigerum* síndromes de larva migratoria. Véase también Larva migratoria
 - Ancylostoma braziliense*, 245e-3c, 1412
 - Baylisascaris procyonis*. Véase *Baylisascaris procyonis*, infecciones
 - Toxocara canis*, 245e-3c, 765c, 1411
 - Toxocara cati*, 245e-3, 765c, 1411
 - Trichinella*. Véase *Trichinella/triquinelosis*
 - NEMO (NF-κB modulador esencial)
 - deficiencia, 420c, 421, 2106, 2111
 - infecciones por micobacterias no tuberculosas, 1129, 1129f
 - vías de señalización celular, 145e-6f
 - Neocarzinostatina, 550
 - Neomicina
 - absorción de la vitamina A, 96e-6
 - acción, 942
 - efectos secundarios, 269, 381, 644c, 942
 - encefalopatía hepática, 2066
 - otitis externa, 228
 - profilaxia, 945c
 - síndrome de colon irritable, 1969
 - Neoplasia
 - lobular, 531-532
 - mieloproliferativa, inclasificable (MPN-U), 135e-6-135e-7
 - pancreática intraepitelial (PanIN), 554
 - Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1; síndrome de Wermer), **2335**
 - consideraciones genéticas, **2340**
 - cromosoma, 101e-6c, 562c, 2340, 2471, 2471f
 - expresividad variable, 437
 - mutaciones del gen *MEN1/Menin*, 599c, 2265-2266, 2265c
 - epidemiología, 2335
 - manifestaciones clínicas, 2335, 2336c
 - angiofibromas, 364, 2340
 - colagenomas, 2340
 - gastrinoma, 1927-1928
 - glucagonoma, 2338
 - hiperparatiroidismo, 2470
 - insulinomas, 2337-2338
 - lipomas, 2340
 - meningiomas, 2340
 - NET, 562, 562c, 2339
 - neuropatía, 2685-2686
 - pNET, 571, 2336, 2338-2339, 2338f
 - tumores
 - hipofisarios, 2265-2266, 2265c, 2339-2340
 - paratiroides, 2335-2336, 2470
 - tiroideos, 2340
 - VIPomas, 2338
 - ZES, 562, 568, 2336-2337
 - métodos de detección, 2337c, 2340
 - patogenia, 2251
 - pruebas genéticas, 2340
 - Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2)
 - carcinoma medular de tiroides, 2307, 2332, 2332f, 2336c, 2340-2342. Véase también Carcinoma medular de tiroides (MTC)
 - consideraciones genéticas, 101e-5, 2332, 2341c, 2342
 - feocromocitoma, 2332, 2332f, 2342
 - intervenciones tempranas, 450c
 - manifestaciones clínicas, 2340
 - métodos de detección, 2341c, 2342
 - patogenia, 2251-2252
 - pruebas genéticas, 449, 450c, 2342
 - tipo 2A
 - consideraciones genéticas, 101e-6c, 2336c
 - hiperparatiroidismo, 2470
 - manifestaciones clínicas, 365, 1619, 1620c, 2332, 2336c, 2340
 - tipo 2B (MEN 3)
 - consideraciones genéticas, 2336c
 - manifestaciones clínicas, 436e-3f, 1619, 1620c, 2332, 2336c, 2340, 2470
 - tumores paratiroides, 2342
 - Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN 4), 2265c, 2336c, 2342
 - Neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON), 2335
 - Carney, síndrome. Véase Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
 - Cowden, síndrome. Véase Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
 - enfermedad de Von Hippel-Lindau. Véase Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
 - McCune-Albright, síndrome. Véase McCune-Albright, síndrome
 - neurofibromatosis tipo 1. Véase Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
 - neurofibromatosis tipo 2. Véase Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
 - Neorickettsia, 1159
 - Neostigmina
 - acetilcolinesterasa, 2702
 - mordedura de serpiente, tratamiento, 2737, 2737c
 - obstrucción intestinal, 1985
 - sobredosis e intoxicación, 473e-10c
 - Neovejiga ortotópica, 577
 - Nepuyu, virus, 1309c
 - Nervio
 - auditivo, 217
 - biopsia, indicaciones, 2677
 - occipital, estimulación, 2596
 - óptico, 195
 - examen, 2537
 - lesiones, 457e-2
 - trastornos, 197-199. Véase también Neuritis óptica; Neuropatía óptica
 - tumores, 206-207
 - vago
 - anatomía, 213f
 - estimulación, depresión, 2717
 - exploración, 2538
 - sentido del gusto, 213
 - trastornos, 2649
 - Nervios, abscesos, lepra, 1126
 - Nesidioblastosis, 570, 572, 2434
 - Nesiritida, 1509, 1510c, 1763
 - NET (trampas extracelulares de neutrófilos), 1753
 - NET. Véase Neuroendocrinos, tumores (NET)
 - Netilmicina, 930
 - Neumatosis intestinal, 1979, 2162
 - Neumocócica, vacuna
 - administración recomendada
 - adultos, 29c, 787f-788f, 809
 - ancianos, 84
 - después de esplenectomía, 413, 635
 - enfermedad hepática, 1995
 - infección por VIH, 798, 1252c-1253c
 - pacientes con cáncer, 485c, 492
 - receptores de trasplante, 929, 929c
 - viajeros, 794
 - conjugado polisacárido-proteína, 949f, 953, 953f
 - consideraciones globales, 947
 - genómica, 778
 - polisacárido capsular, 953-954
 - Neumocócicas, infecciones, **946**
 - consideraciones globales, 949
 - endocarditis, 817c, 823. Véase también Endocarditis infecciosa
 - epidemiología, 947-949, 948f, 949f
 - epiglotitis, 234-235
 - estudio del paciente, 950
 - etiología, 946-947. Véase también *Streptococcus pneumoniae*
 - factores de riesgo, 949, 949c
 - incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 949f, 953, 953f
 - infección por VIH, 1250
 - mastoiditis, 231
 - mecanismos de defensa del hospedador, 950
 - meningitis. Véase Meningitis
 - neumonía. Véase Neumonía, bacteriana
 - relacionada con ventilador, 915
 - otitis media. Véase Otitis media
 - paciente con cáncer, 484, 484c, 486c
 - patogenia, 949-950
 - posesplenectomía, 413
 - prevención, 952-953. Véase también Neumocócica, vacuna
 - sinusitis, 226, 952
 - tasa de mortalidad, 949-950
 - tratamiento, 940c, 952-953
 - variaciones estacionales, 949
 - Neumocócico, inhibidor H (Hic), 947
 - Neumoconiosis de los mineros del carbón, 1690
 - Neumolisina, 947, 947f
 - Neumomediastino, 1720
 - Neumonectomía para cáncer pulmonar, 514, 516-517
 - Neumonía, **803**
 - adquirida en la comunidad
 - complicaciones, 808-809
 - diagnóstico, 805-806
 - epidemiología, 805, 805c
 - etiología, 804-805, 804c, 806, 1015
 - factores de riesgo, 805, 805c
 - indicadores de gravedad, 806-807, 807c
 - manifestaciones clínicas, 805
 - PPI y, 1921
 - prevención, 809
 - pronóstico, 809
 - seguimiento, 809
 - tratamiento
 - antibióticos empíricos, 767c, 807-808, 808c
 - consideraciones generales, 808-809
 - disparidades raciales/étnicas, 16e-1, 16e-2f
 - falta de respuesta a, 808
 - resistencia a antibióticos, 807
 - sitio de atención, 806-807
 - adquirida en el hospital, 767c, 813, 1015, 1020, 1028
 - atípica, 804
 - bacteriana. Véase también Neumonía, adquirida en la comunidad
 - actinomicótica, 1088
 - complicaciones, 951, 968
 - derrame parapneumónico, 1717
 - después de gripe, 958, 1212
 - diagnóstico, 308e-10f, 951, 951f
 - diferencial, 951
 - E. coli*, 1028
 - F. tularensis*, 1068
 - granulomatosis con poliangiitis, 386e-2f
 - H. influenzae*, 1011
 - incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 949f, 953, 953f
 - infección por VIH, 1250. Véase también Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
 - K. pneumoniae*, 1032
 - Legionella*. Véase *Legionella*, infecciones
 - M. catarrhalis*, 1013

- manifestaciones clínicas, 950-951, 968
Nocardia, 308e-6f, 1084-1086, 1085f, 1086f
P. aeruginosa, 1044-1045, 1045c, 1047
Salmonella no tifoídica, 1054
T. whipplei, 1092
 tasa de mortalidad, 949-950
 tratamiento, 952-953, 965c
- C. pneumoniae*, 1173-1174
C. psittaci, 1173
 cianosis, 249
Coccidioides, 1335
 definición, 803
 dolor
 abdominal, 105, 106c
 torácico, 96c, 98
 eosinofílica. *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
 fiebre Q, 1161
 fisiopatología, 306e-3, 804
 hemoptisis, 245
 incidencia, 804
 índice de gravedad (PSI), 806
 intersticial
 aguda (síndrome de Hamman-Rich), 1712
 descamativa, 1713
 inespecífica, 1255, 1712, 1712f
 infección por VIH, 1255
 linfoide, 1255
 receptor de HSCT, 139e-3
 lactantes (*C. trachomatis*), 1170c, 1171
M. pneumoniae, 1163
 muertes por, 6e-1c, 56c, 804
 necrosante, 812
 organizada criptógena, 1712-1713
 paciente
 con cáncer, 488-489, 489c, 1797
 quemado, 166e-2
 patología, 804
Pneumocystis. *Véase* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
R. equi, 981
 receptor de trasplante, 923, 925-926
 relacionada con cuidado de la salud
 diagnóstico, 958
 factores de riesgo, 809, 914
 prevención, 914-915
 trastornos relacionados con, 803, 803c
 tratamiento, 767c, 915
 típica, 804
 viral
 adenovirus, 1208
 CMV, 1192
 gripe primaria, 1212
 HMPV, 1207
 HRSV, 1206
 influenza, 1207
 terovirus, 1293
 varicela, 1184
 viral y bacteriana mixtas, 1212
- Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
 diagnóstico, 489, 1359-1360, 1360f
 epidemiología, 1358
 infección por VIH, 1250, 1251c, 1253, 1358, 1361
 manifestaciones clínicas, 1359, 1360f
 obtención de esputo, 1667
 paciente con cáncer, 485, 489, 489c
 patogenia, 1358-1359, 1359f
 prevención, 492
 producción ectópica de ACTH, 611-612
 profilaxia, 1361-1362, 1362c
 infección por VIH, 1251c
 pentamidina, 667
 trimetoprim-sulfametoxazol, 139e-4c, 423
 pronóstico, 1360-1361
 receptor de trasplante
 después de HSCT, 921, 1358
 después de trasplante de órgano sólido, 924c, 926, 927, 1358
 profilaxia, 139e-4, 139e-4c, 1361-1362, 1830
 tratamiento, 1361, 1361c
 "Neumonía redonda", 951
- Neumonitis
 aspiración anaeróbica, 1098
 células gigantes, 1297, 1298
 HSV, 1179-1180
 inducida por radiación, 1797
 linfocítica intersticial, 1716
 mortalidad, 6e-1c
 necrosante anaeróbica, 1098
 paciente con cáncer, 489, 489c, 621-622, 1797
 tipo verano, 1681c
 VZV, 1183
- Neumonitis por hipersensibilidad, **1681**
 consideraciones globales, 1683
 definición, 1681
 diagnóstico, 1682-1683, 1682f, 1683f, 1711c
 diferencial, 1683
 etiología, 1681, 1681c, 1691
 fisiopatología, 1682
 manifestaciones clínicas, 1682
 regla de predicción clínica, 1683
 tratamiento, 1683
- Neumopatía. *Véanse también* Respiratorios,
 trastornos; *trastornos específicos*
 acidosis respiratoria, 323
 artritis reumatoide, 2138
 cáncer. *Véase* Pólmon, cáncer
 cianosis, 249
 consecuencias tardías del cáncer, tratamiento, 621-622
 consideraciones globales, 1693-1694
 contaminantes ambientales, 1693
 esclerosis sistémica, 2157-2158, 2158f, 2160-2161, 2161f
 exposición en interiores, 1693
 fibrosis quística, 1686. *Véase también* Fibrosis quística (CF)
 hipertensión pulmonar, 1658
 humo de la biomasa, 1693-1694, 1694f
 infecciones en pacientes con cáncer, 488-489, 489c
 leptospirosis, 1143f
 lisis de células leucémicas, 1793
 muertes, 56c
 obesidad, 415e-6
 ocupacional. *Véase* Enfermedad ocupacional, enfermedad pulmonar
 relacionada con barotrauma, 477e-7
 relacionada con IgG4, 391e-1c
 sarcoidosis, 2206-2207, 2206c, 2206f
 SLE, 1714, 2129, 2129c
 tularemia, 1068
 viajes, grandes altitudes, 476e-5
- Neumopatías intersticiales (ILD)
 antecedentes, 1709
 artritis reumatoide, 2138
 clasificación, 1708, 1708c
 consideraciones globales, 1716
 disnea, 47e-2, 47e-2c
 eosinofílica. *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
 esclerosis sistémica, 2160-2161, 2161f
 exploración física, 1709
 fibrosis idiopática pulmonar. *Véase* Fibrosis pulmonar, idiopática
 hemorragia alveolar difusa con, 1715
 hipertensión pulmonar, 1659
 histiocitosis de células de Langerhans pulmonares, 1713
 imágenes, 308e-7f-308e-9f, 1710, 1710f
 inducidas por fármacos, 1714
 lavado broncoalveolar, 1710
 linfangleiomiomatosis pulmonar, 308e-5f, 1714-1715
 linfocítica, 1715-1716
 neumonía. *Véase* Neumonía, intersticial
 patogenia, 1708, 1709f
 proteinosis alveolar pulmonar, 1714
 relacionada con
 bronquiolitis respiratoria, 1713
 tabaquismo, 1713
 respuesta granulomatosa, 1715
 granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)
- granulomatosis con poliangiitis. *Véase* Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)
 neumonitis por hipersensibilidad. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad sarcoidosis. *Véase* Sarcoidosis
- trastornos
 hereditarios relacionados con, 1715
 tejido conjuntivo, 1713-1714
 tratamiento, 1711
 valoración de laboratorio, 1709-1711, 1711c
- Neumoperitoneo, 847, 847f
- Neumotórax
 a tensión, 98, 1719, 1750
 contraindicación para oxígeno hiperbárico, tratamiento, 477e-2
 dolor torácico, 96c, 98
 espontáneo, 98, 1719
 imágenes, 308e-13f-308e-14f
 paciente con ventilación mecánica, 1743
 traumática, 1719
- Neuralgia(s)
 glossofaríngea, 237, 2649, 2664
 migrañosa, 237
 posherpética, 215e-8, 237, 1185, 1186, 2685
 trigémino. *Véase* Trigémino, neuralgia
- Neuraminidasa, 214e-5, 947, 947f
- Neurastenia, 2703
- Neuritis
 alérgica experimental, 2695
 braquial, 122
 bucal, 237
 óptica. *Véase* Neuritis óptica
 vestibular, 149, 149c. *Véase también* Vértigo
- Neuritis óptica, 196
 defectos de campos visuales, 197
 epidemiología, 202
 esclerosis múltiple, 202, 2663
 etambutol, 205e-4
 neuromielitis óptica, 2656
 paraneoplásica, 614c, 619
 recurrente, 202
 retrobulbar, 196, 202, 202f
 sarcoidosis, 2208
 tratamiento, 202
- Neuroacantocitosis, 2622
- Neuroblastoma
 consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-3
 marcadores tumorales, 473c
 síndromes paraneoplásicos, 618
- Neurociencia, sistemas, 444e-12, 465e-3-465e-4
- Neurocinina (NK₁), 258
 absceso cerebral, 900
 diagnóstico, 903, 1431, 1431c
 etiología, 902
 manifestaciones clínicas, 902-903, 1430-1431, 1431f
 receptor antagonista, 103e-25
 tratamiento, 903, 1432
- Neurocognitivos, trastornos relacionados con VIH (HAND), 1241, 1263, 1264c, 1265f
- Neurodegeneración
 por acumulación de hierro en cerebro (NBIA), 2625-2626
 relacionada con pantotenato cinasa (PKAN), 2611, 2626
- Neuroectodérmicos, tumores primitivos (PNET), 119e-4. *Véase también* Ewing, sarcoma
- Neuroendocrinos
 gástricos, tumores (carcinoides), 560c, 564. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 tumores rectales (carcinoides), 560c, 563, 564, 567. *Véase también* Neuroendocrinos, tumores gastrointestinales (GI-NET)
- Neuroendocrinos, tumores (NET)
 apendiculares, 561c, 563, 567
 bien diferenciados, 560
 bronquiales, 560c, 563-564, 2339
 características generales, 557, 558c

- Neuroendocrinos, tumores (NET) (*Cont.*)
 carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c, 120e-4
 clasificación, 560, 561c
 factores pronósticos, 561c
 MEN 1, 2336c, 2339
 ovario, 564
 pancreático. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
 patología, 557-558, 558c
 síndromes genéticos, 562, 562c
 testiculares, 564
 timo, 564, 2339
 tubo digestivo. *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
- Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET), 557. *Véase también* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
 apendiculares, 561c, 563, 567
 características generales, 557, 558c
 clasificación, 558, 560
 con síntomas sistémicos por productos de secreción, 564
 diagnóstico, 566, 2339
 evolución maligna, 559c, 560c, 561-562
 gástricos, 564
 hemoptisis, 246
 incidencia, 559c, 560-561
 intestino delgado, 560c, 563, 567
 localización del tumor, 571-572, 572f
 manifestaciones
 cardíacas, 290e-1c, 290e-2-290e-3, 1568
 clínicas, 268-269, 559c
 MEN 1, 2336c, 2339
 metastásicos, 269
 pronóstico, 561c, 573f
 rectales, 560c, 563, 567
 sin síndrome carcinoide, 564
 síndrome carcinoide y. *Véase* Carcinoide, síndrome
 síndromes, 559c. *Véase también* Carcinoide, síndrome
 genéticos relacionados con, 562, 562c
 paraneoplásicos, 609c, 610, 619
 sitios, 537, 560, 560c
 tratamiento, 567, 572-575, 2339
- Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET), 567
 características generales, 558c
 clasificación, 558, 559c, 560
 evolución maligna, 559c, 561-562
 incidencia, 559c, 560-561, 561c
 localización de tumor, 571-572, 572f
 manifestaciones clínicas, 559c, 567
 no funcional, 571, 2338, 2338f
 pronóstico, 561c, 573f
 pruebas de detección, 2337c
 síndromes, 559c
 de Cushing, 559c, 571
 genéticos relacionados con, 562, 562c
 glucagonoma. *Véase* Glucagonoma GRFoma, 559c, 571
 insulinoma. *Véase* Insulinoma
 MEN 1, 2336, 2336c
 paraneoplásicos, 609c
 raros, 559c, 571
 somatostatina, 269, 559c, 561, 570
 VIPoma. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
 Zollinger-Ellison, síndrome. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
 tratamiento, 102e-3, 103e-16, 568, 572-573
- Neuroepitelioma periférico, 119e-4
 Neuroestimulación, tratamiento, 2596
 Neurofibroma, 364
 Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
 consideraciones genéticas, 603, 2343
 localización cromosómica, 101e-6c, 562c, 2337c
 mutaciones del gen *NFI*, 101e-6c, 599c, 1620c, 2331
 feocromocitoma, 2330-2331, 2331f
 imágenes, 441e-35f, 2331f
 manifestaciones clínicas, 2343
 feocromocitoma, 2331-2332, 2331f
 hipertensión, 1620c
 tumor cerebral primario, 599c, 603-604
- manifestaciones cutáneas, 2331
 hiperpigmentación, 359, 360c
 lesiones papulonodulares, 364
 neurofibromas, 76e-16f, 604, 2331f
 nódulos de Lisch del iris, 2331f
 pecas en las axilas, 2331f
- NET, 562, 562c
 sarcomas de los tejidos blandos, 119e-1
- Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
 consideraciones genéticas, 101e-6c, 599c, 604
 imágenes, 441e-36f
 manifestaciones clínicas, 220, 599c, 604, 2343
 tumores cerebrales, 599c, 604
- Neurofibromina, 603, 2343
 Neurografía por resonancia magnética, 440e-8
 Neurohipófisis. *Véase* Hipófisis, posterior
 Neuroimágenes, 440e-1. *Véanse también* trastornos específicos
 angiografía por resonancia magnética, 440e-6-440e-8
 atlas, 441e-1f-441e-43f
 CT, 440e-1. *Véase también* Tomografía computarizada (CT), enfermedad neurológica
 complicaciones, 440e-2, 440e-4, 440e-4c
 guías, 440e-1c
 indicaciones, 440e-1c, 440e-2
 técnica, 440e-1, 440e-2f
 intervenciones en la columna, 440e-10
 mielografía, 440e-9-440e-10
 MRI, 440e-4. *Véase también* Resonancia magnética (MRI), enfermedad neurológica
 complicaciones, 440e-5-440e-6
 ecoplanar, 440e-8
 etiquetado de giro arterial, 440e-8
 FLAIR. *Véase* MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
 guías, 440e-1c
 medio de contraste, 440e-5
 neurografía por resonancia magnética, 440e-8
 perfusión, 440e-8
 ponderada por difusión, 440e-3f, 440e-5f, 440e-8
 recuperación (FLAIR) MRI funcional, 90f, 440e-8
 técnica, 440e-4-440e-5, 440e-4c
 tensor de difusión, 440e-8, 440e-9f
 neurorradiología intervencionista, 440e-11
 tomografía por emisión de positrones, 440e-8-440e-9. *Véase también* Tomografía por emisión de positrones (PET), enfermedad neurológica
- Neuroléptico maligno, síndrome (NMS), 2624, 2643
 Neurolépticos. *Véase también* Antipsicóticos delirio, 64, 64c
 efectos secundarios, 65, 326, 2624
 síndrome de Tourette, 2623
 Neurológica, enfermedad. *Véanse también* enfermedades específicas
 anemia megaloblástica, 643
 células madre, 90e-3, 444e-7-444e-8
 deficiencias nutricionales, 463c
 depresión, 2714
 disfunción del testículo, 2366
 efectos tardíos de la oncoterapia, 622-624
 embarazo, 49
 enfermedad de Wilson, 2519
 estudio del paciente. *Véase* Neurológico, examen/consulta
 estudios
 asociación del genoma completo, 444e-1
 electrodiagnóstico. *Véanse técnicas específicas* y estudios electrodiagnósticos
 imagen. *Véase* Neuroimágenes
 fatiga, 152
 genoterapia, 91e-2f
 global, 2535, 2535c
 hipotermia, 478e-2c
 hipoventilación, 1721, 1721f
 infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
 insomnio, 191
 investigación, 444e-12-444e-13
 localización, 2535, 2540c
 mecanismos, 444e-1
 agregación proteínica, 444e-9-444e-10
 células muertas, 444e-8-444e-9, 444e-8f
 conductopatías, 444e-2, 444e-2c
 factores neurotróficos, 444e-7, 444e-7c
 genéticos, 444e-1-444e-2, 444e-2c
 microbioma, 444e-6-444e-7
 mielina, 444e-4-444e-5, 444e-4f
 neurotransmisor y receptores de neurotransmisores, 444e-2-444e-4, 444e-3c
 paraneoplásico. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, neurológico
 priones, 444e-10-444e-12, 444e-12c
 transcripción de los genes, 444e-4
 vías de señalización, 444e-4
- paciente grave. *Véase* Paciente con enfermedad grave, trastornos neurológicos
 pérdida involuntaria de peso, 275
 prevalencia, 2535
 sarcoidosis, 2206c, 2208
 sífilis. *Véase* Neurosífilis
 síndrome de Behçet, 2194
 SLE, 2128-2129, 2129c
- Neurológico, examen/consulta, 463e-1, 2535
 alteraciones en los electrolitos, 463e-3-463e-4
 anamnesis neurológica, 2535-2536
 cefalea, 107
 coma, 1773-1775, 1774f
 delirio, 168
 derivación, 463e-2-463e-3, 463e-2f
 detección, 438e-1v
 disfunción
 olfatoria y gustativa, 216
 sistema nervioso periférico, 463e-4-463e-5, 463e-5f
- dolor
 cuello, 121c
 espalda, 113, 114c
 estados de hiperperfusión, 463e-1-463e-2, 463e-1c, 463e-2f
 estudios de imagen. *Véase* Neuroimágenes
 exploración
 coordinación, 2539
 estado psíquico, 2537
 función sensitiva, 2539
 marcha, 2539
 motora, 2538
 pares craneales, 2537-2538
 reflejos, 2538-2539
 localización en el sistema nervioso, 2539-2540, 2540c
 mareo y vértigo, 149
 método neurológico, 2535
 resumen, 438e-1v, 439e-1v, 2536-2537
 trasplante de órgano sólido, 463e-3
- Neurológico o cutáneo y articular infantil crónico, síndrome (CINCA), 372e-8c
 Neurológicos-miopáticos, síndromes, cáncer pulmonar, 511
 Neuroma, 364c, 2340. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
 acústico. *Véase* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
 Neuromielitis óptica (NMO), 2656, 2673, 2673c
 Neuromiotonia, 444e-2c, 462e-3, 619
 Neurona motora inferior
 debilidad neuropática, 154, 154c, 157
 enfermedades, 2634c, 2636. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
 vías, 155f
 superior, 154, 154c
 enfermedades, 2634c-2635c, 2636
 vías, 155f

- Neurona motora, enfermedades. *Véase también*
 Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
 diagnóstico diferencial, 2633
 esporádica, 2632c
 etiología, 2631c
 genética, 2634-2635c
 inferior, 2632c, 2634c, 2635-2636
 superior, 2632c, 2634c-2635c, 2636
- Neurona posganglionar simpática, 87f
- Neuronas motoras α , 155f
- Neuronas motoras, cambios relacionados con la edad, 76
- Neurooftalmología, 41e-1v
- Neuropatía. *Véase también* Neuropatía periférica;
 Polineuropatía
 ataxia y retinitis pigmentaria (NARP),
 síndrome, 85e-6, 85e-6c, 451e-3c
 atáxica sensitiva y oftalmoparesia (SANDO),
 451e-2c
 atrapamiento, 49
 axónica motora aguda (AMAN), 2695, 2695c,
 2696c
 axónica sensitivomotora aguda (AMSAN),
 2695, 2695c, 2696c
 cervicobraquial faríngea aguda, 2696c
 ciática, 2692
 compresión, 49, 463e-4
 cubital, 463e-4, 463e-5f, 1124, 2683, 2691
 cutánea femoral lateral (meralgia parestésica),
 49, 463e-5, 463e-5f, 2692
 déficit sensitivo, 161
 diabética. *Véase* Neuropatía diabética
 dolor, 60, 89-90, 94-95
 femoral, 2692
 proximal, 463e-5, 463e-5f
 hereditaria. *Véase* Neuropatía periférica,
 hereditaria
 infección por VIH. *Véase* VIH, infección,
 enfermedad neurológica
 inhaladores de pegamentos, 2688c, 2689
 inmunitaria, 2696c
 gammapatía monoclonal de importancia
 incierta, 2700
 mieloma múltiple, 2699-2700
 neuropatía
 axónica motora aguda, 2695, 2695c
 axónica sensitivomotora aguda, 2695,
 2695c
 motora multifocal, 2699
 paraneoplásica anti-Hu, 2700
 vasculítica, 2700
 polineuropatía desmielinizante inflamatoria
 crónica, 2698-2699
 síndrome
 de Guillain-Barré. *Véase* Guillain-Barré,
 síndrome (GBS)
 de Miller-Fisher, 2695, 2695c
 mediano, 2683, 2691
 motora, 618, 2699
 motora multifocal, 2696c, 2699
 con bloqueos de la conducción, 2633, 2636
 obstétrica, 463e-5
 óptica. *Véase* Neuropatía óptica
 paraneoplásica anti-Hu, 2700
 peronea, 463e-4, 463e-5f, 2683, 2692
 plexo braquial inmunitaria (IBPN), 2692
 proximal femoral, 463e-5, 463e-5f
 radial, 463e-4, 463e-5f, 2691
 sacro, 274
 supraescapular, 122
 tetrapléjica aguda, 462e-20
 trastornos de la marcha, 163-164
 trigémino, 2646-2647
 vasculítica, 2700
- Neuropatía diabética, **2426**
 autónoma, 2426, 2427, 2682
 estreñimiento, 274
 factores de riesgo, 2426
 mononeuropatía, 2426, 2683
 neurorradiculoplexopatía, 2682
 polineuropatía, 2426, 2683
 sensitiva y sensitivo-motora distal simétrica,
 2682
 polirradiculopatía, 2426
- prevalencia, 2426
 proximal, 462e-19
 tratamiento, 93, 93c, 2426-2427, 2682c
- Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la
 parálisis por presión (HNPP), 2678,
 2679c
- Neuropatía óptica
 fármaco, 203
 isquémica
 anterior, 202, 202f
 posterior, 202
 Leber. *Véase* Leber, neuropatía óptica
 hereditaria (amaurosis congénita)
 tóxica, 203, 203f
- Neuropatía periférica, **2674**. *Véanse también*
 Plexopatías; Polineuropatía
 amiloidosis, 2681-2682. *Véase también*
 Amiloidosis
 artritis reumatoide, 2683
 debilidad, 156, 157, 2675, 2675c
 deficiencias nutricionales, 463c, 643, 2689-2691
 diabetes mellitus. *Véase* Neuropatía diabética
 difteria, 979, 2684
 disfunción autónoma y, 2642
 embarazo, 49
 enfermedad
 celiaca, 2683
 de Lyme, 2633, 2684
 hepática crónica, 2684
 mixta de tejido conjuntivo, 2683
 renal crónica, 1819, 2683-2684
 esclerosis sistémica, 2683
 hepatitis, 2685
 hereditaria, **2678**, 2679c-2680c
 enfermedad
 de Charcot-Marie-Tooth. *Véase* Charcot-
 Marie-Tooth (CMT), enfermedad
 de Fabry, 2680. *Véase también* Fabry,
 enfermedad
 de Refsum, 206, 451e-4c, 2681
 de Tangier, 1443, 2445, 2681
 miotrofia neurálgica hereditaria, 2678
 neuropatía
 hereditaria con predisposición a, 2680
 sensitiva y autonómica hereditaria, 2680
 parálisis por presión, 2678
 polineuropatía amiloidea familiar, 2681
 porfiria, 2681. *Véase también* Porfiria(s)
 suprarrenoleucodistrofia. *Véase*
 Adrenoleucodistrofia/
 suprarrenoleucodistrofia
 suprarrenomielenoneuropatía, 2680-2681
 herpes zóster, 2685
 hipotiroidismo, 2683
 IBD, 2683
 inducida por fármacos, **2686**, 2687c-2688c
 amiodarona, 2687c, 2688
 antirretrovirales, 2687c, 2689
 cloroquina, 2686, 2687c
 colquicina, 2687c, 2688
 hidroxicloquina, 2686, 2687c
 isoniazida, 2687c, 2689
 piridoxina, 2687c, 2688-2689
 quimioterapia para cáncer, 607, 607c, 622,
 2686c
 talidomida, 2687c, 2688
 infección por VIH, 1267, 2684-2685
- infecciones por
 CMV, 2685
 EBV, 2685
- lepra, 1124, 2684
- mononeuropatías, 463e-4-463e-5, 463e-5f, 1124,
 2691-2692
- paraneoplásicas, 614c, 618-619
 polineuropatía
 grave, 1755, 1783-1784, 2684
 sensitiva y sensitivomotora criptógena, 2691
 relacionada con tumor, 614c, 618-619, 2685-
 2686
- sarcoidosis, 2683
- síndrome
 de Sjögren, 2683
 hipereosinofílico, 2683
 síndromes de malabsorción, 1946c
- SLE, 2683
 tóxica, 2688c, 2689
- trastornos por consumo de alcohol, 2724
 valoración, **2674**, 2675f
 biopsia cutánea, 2677-2678
 biopsia de nervio, 2677
 estudios de laboratorio en, 2677
 estudios electrodiagnósticos, 2676-2677, 2677c
 preguntas clave, 2674-2676, 2675c
 reconocimiento de patrón, 2676c
- Neuropatías hereditarias sensitiva y autónoma
 (HSAN), 2643, 2679c-2680c, 2680
- Neuropática, debilidad (neurona motora inferior),
 154, 154c, 157
- Neuropéptido Y, 415e-2
- Neuroprotección, 2563, 2616
- Neurorradiología intervencionista, 440e-11
- Neurosarcoidosis, 40e-4f, 441e-11f-441e-15f, 909c,
 2208. *Véase también* Sarcoidosis
- Neurosifilis
 comparada con meningitis viral, 892
 diagnóstico, 1135-1136, 1138c
 imágenes, 441e-3f-441e-5f
 infección por VIH, 1259
 manifestaciones clínicas, 105, 163, 898-899,
 907c, 1135-1136, 2607
 sífilis congénita, 1137
 tratamiento, 1139, 1139c
- Neurotensina, 559c
- Neurotóxicas, sustancias, **262e-4**
 acción, 262e-4, 262e-4f, 473e-10c
 características clínicas a la exposición,
 262e-4-262e-5, 473e-10c
 tratamiento a la exposición, 262e-5-262e-7,
 262e-5c, 262e-6f, 473e-10c
- Neurotransmisor(es), 265e-4, 444e-2-444e-4,
 444e-3c
- Neutrofilia, 413, 418-419, 418c
- Neutrófilo(s), 413
 alteraciones
 defectos de activación de fagocitos, 420c, 421
 deficiencia en la adhesión leucocítica, 419,
 420c
 enfermedades granulomatosas crónicas.
Véase Granulomatosa crónica,
 enfermedad (CGD)
 neutropenia. *Véase* Neutropenia
 trastornos de granulocitos, 419, 420c
 trastornos hereditarios, 420c
 apoptosis, 416
 asma, 1673
 en bandas, 415, 415f
 choque, 1747
 compartimientos circulantes, 415-417, 416f
 desplazamiento a la izquierda, 413
 frotis de sangre periférica, 81e-1-81e-2
 hipersegmentados, 81e-3f
 inmunidad
 adaptativa, 372e-7c
 innata, 372e-7c, 372e-8, 372e-15c
 liberación desde la médula, 415-417
 maduración, 413-415, 414f
 marginados, 415-416, 416f
 morfología, 414f
 recuento, 417, 2754c, 2755c
 viajan por los capilares pulmonares, 417f
- Neutrófilos gránulos
 granulaciones tóxicas, 415
 primarios (azurófilos), 415
 secundarios (específico), 415
 trastornos, 419, 419c
- Neutrones (η), partículas, 263e-1
- Neutropenia, 413, 417
 aguda, 417-418
 cíclica, 126, 237, 418
 congénita grave (SCN), 375e-1, 2104, 2105f
 crónicas, 423
 diagnóstico, 423
 enterocolitis, 488, 1099, 1797-1798, 1798f
 etiología, 418c
 fármaco, 417-418, 418c
 febril, 103e-23, 490, 490f, 1047
 hepatitis viral, 2016
 hereditaria, 418

- Neutropenia (*Cont.*)
 infección por VIH, 1262
 manifestaciones cutáneas, 76e-12f
 pacientes con cáncer, 103e-3c, 103e-23-103e-25.
Véase también Cáncer, infecciones
 receptor de HSCT. *Véase* Células madre
 hematopoyéticas, trasplante
 (HSCT), complicaciones
 resistente, 669c. *Véase también* Mielodisplasia
 septicemia y choque séptico, 1756, 1757c
 SLE, 2129c, 2131
 tratamiento, 423
- Nevirapina
 acción, 1278
 efectos secundarios
 cutáneos, 362, 381, 1278
 fiebre, 138
 hepatotoxicidad, 1258, 2030
 infección por VIH, 1274c
 SJS y TEN, 46e-1f, 383, 1278. *Véanse también*
 Stevens-Johnson, síndrome (SJS);
 Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 estructura molecular, 1276f
 infección por VIH, 1274c, 1278
 interacciones farmacocinéticas, 42c
 resistencia, 1278, 1279f
- Nevos
 azul, 364c, 367
 boca, 240c
 células basales, síndrome. *Véase* Gorlin,
 síndrome (síndrome de carcinoma
 basocelular nevoide)
 despigmentado, 359
 displásico, 76e-7f, 493-494, 493f
 esponjoso plano, 240c
 melanocítico, 359
 gigante, 493
 melanocitos, 493-494
 melanoma atípico, 493
 nevomelanocítico, 76e-6f, 339f
- New York, virus, 1308c
- New York Heart Association* (NYHA), clasificación
 de enfermedades cardiovasculares,
 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
- NF1. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- NF1, mutaciones del gen
 acción, 603, 2343
 feocromocitoma y paraganglioma, 2334, 2334f
 leucemia mielomonocítica juvenil, 135e-6
 melanoma, 496
 neurofibromatosis 1, 2331
 pNETS, 562, 562c
 sarcomas de los tejidos blandos, 119e-1
 tumores, 101e-6c
 cerebrales, 599c, 603-604
- NF2. *Véase* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
- NF2, gen, mutación, 101e-6c, 599c, 604
- NF- κ B. *Véase* Factor nuclear kappa B (NF- κ B)
- NF- κ B modulador esencial. *Véase* NEMO (NF- κ B
 modulador esencial)
- NGAL (lipocalina vinculada con la gelatinasa de
 neutrófilos), 1808
- Ngari, virus, 1308c
- NGF (factor de crecimiento nervioso), 444e-7c
- Niacina (vitamina B₃), 96e-4. *Véase también* Ácido,
 nicotínico
 deficiencia. *Véase* Pelagra
 estructura, 96e-2f
 funciones, 96e-2f, 96e-4
 metabolismo, 96e-4
 nutrición parenteral, 98e-5c
 recomendaciones dietéticas, 95e-2c
 toxicidad, 96e-4
- Nicardipina
 cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
 efectos secundarios, 1589c, 2218c
 hipertensión en hemorragia subaracnoidea, 1787
 urgencias hipertensivas, 1625, 1627c
- Niclosamida, 246e-5c, 246e-11
- Nicoladoni-Branham, signo, 1647
- Nicorandil, 1590
- Nicotina, 444e-4, 465e-5c, 473e-10c, 2729. *Véase*
también Tabaquismo
 tratamiento de sustitución, 507, 1705
- Nicotínicos, agonistas, 473e-10c
- Nicturia, 1872
- NIDDM (diabetes mellitus no
 insulino dependiente). *Véase*
 Diabetes mellitus (DM), tipo 2
- Niemann-Pick, enfermedad, 432e-3c, 432e-5,
 436e-7f, 451e-4c
- Nifedipina
 alcaloides del cornezuelo, sobredosis e
 intoxicación, 473e-8c
 cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
 dosis en enfermedad hepática, 37
 efectos secundarios, 237, 253, 1589c
 enfermedad por grandes altitudes, 476e-2c,
 476e-4
 envenenamiento por ciguatera, 2742
 fenómeno de Raynaud, 1649, 2168f
 hipertensión y embarazo, 46
 hipertensión, 1624c, 1625, 2644
 interacciones farmacológicas, 246e-6c
 baños, 478e-4-478e-5
 sobredosis e intoxicación, 473e-9c
- Nifurtimox
 acción, 246e-11
 efectos secundarios, 246e-5c, 246e-11, 1396,
 1560
 enfermedad de Chagas, 1266, 1395-1396, 1560
 farmacología, 246e-11
- Niguas, 2745
- Nijmegen, síndrome de rotura, 375e-1, 2109
- Nikolsky, signo, 134, 370, 959, 960f
- Nilotinib
 acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16,
 103e-17c
 CML, 691-692, 691c
 efectos secundarios, 103e-17c, 692
 variantes genéticas y respuestas, 39c, 102e-16f
- Nilutamida, 585
- Nimesulida, 338
- Nimodipina, 1787, 2597
- Nintedanib, 2164
- Niños
 convulsiones, 2545-2546, 2546c
 deficiencia de GH, 2257-2258
 dermatitis atópica, 344
 ECG, 269e-14f
 enfermedad de Graves, 2296
 fiebre reumática, 2149
 infección por VIH, 1226, 1226f
 paludismo, 1374
 tabaquismo, 475
 tasas de mortalidad, 9, 13e-3f, 13e-6f, 93e-1-
 93e-2
 trasplante hepático, 2068, 2068c
 tratamiento de la fiebre, 126
- Nipah, virus, 894
- Nippostrongylus brasiliensis*, infección, 372e-8
- Niquel
 alérgico, 76e-2f, 345
 exposición, 472e-3, 477c, 502, 506
- NIS, mutaciones del gen, 2284
- NIS (transportador paralelo simportador) de sodio/
 yoduro, 372e-24c, 2284, 2284c
- Nisoldipina, 1589c
- Nissen, funduplicatura, 1908
- Nistagmo, 41e-1v, 210
 ascendente, 211
 con desplazamiento hacia abajo, 211
 congénito, 210
 convergencia-retracción, 210
 etiología, 210
 patrones, 149, 149c
 provocado por la mirada, 210
 rotatorio, sobredosis, 473e-3
 vestibular, 210
- Nistatina
 candidosis, 350c, 351, 1332, 1344c
 bucofaringea, 233, 1344c
 infecciones por quemaduras, 166e-3
- Nitazoxanida
 acción, 246e-11
 efectos secundarios, 246e-5c
 embarazo y lactancia, 246e-5c
 farmacología, 246e-11
- infección por *C. difficile*, 860c, 861
 infecciones por
Cryptosporidium, 1407
Giardia, 1406
H. nana, 1434
- Nitisisona, 434e-4
- Nitrato de plata, 166e-3
- Nitratos
 acción, 1588
 prolongada, 1588
 amilo/butilo, 328
 angina variante de Prinzmetal, 1598
 cardiopatía isquémica, 1588, 1588c
 dietéticos
 cáncer esofágico, 532
 cáncer gastrointestinal, 534, 534c
 edema pulmonar, 1763
 efectos secundarios, 1603
 infarto del miocardio, 1595-1596, 1597c,
 1603
 insuficiencia cardiaca, 1509, 1608
 interacción de inhibidores de la fosfodiesterasa
 tipo-5, 43, 328, 1596, 1603
 sobredosis e intoxicación, 473e-11c
 tolerancia, 1588
- Nitrito de amilo, intoxicación por cianuro, 262e-7-
 262e-8
- Nitritos, 473e-11c, 637
- Nitrofurantoína
 acción, 931c, 932f, 933, 944
 cistitis, 866, 867, 867c
 efectos secundarios, 938c, 944
 deficiencia de folato, 646c
 deficiencia de G6PD, 656c
 eosinófila, 422, 1687
 frecuencia, 867c
 hepatotoxicidad, 2028
 neuropatía, 2687c
 embarazo o lactancia, 937c
 indicaciones, 941c, 944
 infecciones de vías urinarias, 975c, 1029
 profilaxia, 945c
 resistencia, 931c, 934, 941c, 944
- Nitrógeno
 líquido, tratamiento, 351
 ureico urinario, 462-463, 464c
- Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)
 causas de valores anormales, 464c
 hiperazoemia prerrenal, 298
 hiponatremia, 301
 hipovolemia, 298
 valoración nutricional, 464c
- Nitroglicerina
 alcaloides del cornezuelo, sobredosis e
 intoxicación, 473e-8c
 angina variante de Prinzmetal, 1598
 cardiopatía isquémica, 1588, 1588c
 edema pulmonar, 1761f, 1763
 efectos secundarios, 1588, 1603
 fármacos, 43
 hipotermia, 478e-3
 infarto del miocardio, 1603, 1607
 insuficiencia cardiaca, 1510c, 1608
 intravenoso, 1607
 metabolismo, 34
 urgencias hipertensivas, 1627c
- Nitroimidazoles, 205e-7
- Nitroprusiato
 alcaloides del cornezuelo, sobredosis e
 intoxicación, 473e-8c
 crisis adrenérgica, 1622-1627c
 disección aórtica, 1641
 edema pulmonar, 1763
 insuficiencia cardiaca, 1510c
 reacción cetónica, 318
 urgencias hipertensivas, 1626c, 1625
 valoración del tratamiento, 2765c
- Nitrosoureas, 103e-8, 621, 1797
- NIV. *Véase* Ventilación sin penetración corporal
 (NIV)
- Nivolumab, 103e-21, 521
- Nixon, método, percusión esplénica, 411
- Nizatidina, 263, 1920, 1920c
- Njovera. *Véase* Sífilis, endémica

- NK linfocito. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
- NK linfocitos T. *Véase* Citolíticos naturales (NK), linfocitos T
- NLM (*National Library of Medicine*), 14e-4c
- NLR (NOD-receptores), 145e-7, 145e-8f, 372e-2, 372e-5c
- NLR4/IPAF, inflammasoma, 145e-8f
- NLRP1, gen, 372e-8c
- NLRP1/NALP1b, inflammasoma, 145e-8f
- NLRP2/NALP3, inflammasoma, 145e-8f
- NLRP3, gen, 372e-8c, 2215
- NLST (*National Lung Cancer Screening Trial*), 509-510, 510c
- NMDA, receptor de anticuerpo, 444e-9, 614c, 615f, 617, 2607
- NMS (síndrome neuroléptico maligno), 2624, 2643
- NMYC, mutaciones del gen, 101e-2c, 101e-3
- No alcohólica, esteatohepatitis. *Véase* Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
- No seminoma
mediastino, 591
testicular. *Véase* Testicular, cáncer
- NO SPECS, enfermedad de Graves, 2295
- NO-1, 167e-2
- Nocardia*, 1084, 1084c, 1086
infecciones, **1084**
actinomicetoma, 1085-1086, 1086f, 1087c
diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1086-1087, 1086f
epidemiología, 1084
infección por VIH, 1084
manifestaciones clínicas, 308e-6f, 1084-1086, 1085f
meningitis crónica, 907c
paciente con cáncer, 488, 488c
patogenia, 1084
receptor de trasplante, 926
resistencia antimicrobiana, 1084c
tratamiento, 1084c, 1087-1088, 1087c
- Nocebo, efecto, 89
- Nociceptina y orfanina, receptores, 468e-1c
- Nociceptivo, dolor, 60
- Nociceptor(es), 87
aférentes primarios, 87, 87f, 88f, 89f
silenciosos, 88
- Nociceptor-inflamación inducida, 88, 88f
- NOD, proteínas, 145e-7, 372e-6c, 1752
- NOD2, gen, mutación, 1949, 1950c, 2215
- NOD-receptores (NLR), 145e-7, 145e-8f, 372e-2, 372e-5c
- Nódulo, 127, 339c, 340f. *Véase también*
Papulonodulares, lesiones cutáneas auriculoventricular (AV), 273e-1, 1466, 1470-1471
de hermana Mary Joseph, 282, 534, 555
sinusal, 1476, 1478f
- Nódulo sinoauricular (SA), 273e-1, 1451, 1451f, 1466-1467, 1466f
enfermedad/trastornos, **1467**
ECG, 1469, 1469f
epidemiología, 1466
etiología, 1467, 1467c
formas heredadas, 1467
manifestaciones clínicas, 1467-1468
marcapasos, 1469-1470, 1470c
pruebas diagnósticas, 1468-1469
tratamiento, 1469
- Nogo, 444e-8
- Noma (*cancrem oris*), 236, 487, 1097
- NOMID (enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal), 2213c, 2215
- Nomograma acidobásico, 315, 316f
- Nonaka, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
- Nonoxinol 9, 863, 1009
- Noonan, síndrome, 436c, 1654
- Noradrenalina
acción, 444e-3c, 2637
aspectos clínicos, 444e-3c
células del músculo liso vascular, 265e-4
choque, 1750, 1751, 1757
cardiogénico, 1760-1761, 1761f
neurógeno, 1750
- contracción cardíaca, 265e-6
edema pulmonar, 1761f
estructura, 444e-3c
regulación cardiovascular, 1613
valores de referencia, 2762c
- Noretindrona, 2382
- Norfloxacin
acción, 931c, 932-933
diarrea infecciosa, 857c
donovanosis, 198e-2
peritonitis, 847
bacteriana, 288
resistencia, 931c
- Norgestimato, 334
- Normeperidina, 92-93
- Normocrómica, 81e-1
- Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
atención a la salud, 917
diagnóstico, 1286
etiología, 1285, 1286c
epidemiología, 266, 855, 855c, 1285-1286
inmunidad, 1286
manifestaciones clínicas, 258, 266, 266c, 1286, 1286c
patogenia, 1286
prevención, 917, 1287
tratamiento, 1287
- Norovirus, 1285, 1286f
- Norrie, enfermedad, 222c
- North American Chest Pain Rule*, 102f
- Nortriptilina
cefalea diaria crónica, 109
depresión, 2672, 2710c
dolor, 91c, 94, 2672
neuropático, 61, 93
efectos secundarios, 2710c
eliminar el tabaquismo, tratamiento, 507, 2732
náusea y vómito, 260c
prevención de migraña, 2594c
valoración del tratamiento, 2765c
- Nosema*, 1408
- NOTCH1*, mutaciones del gen, 1529
- NOTCH2*, mutaciones del gen, 135e-1
- NOTCH3*, mutaciones del gen, 2568
- NOTCH4*, mutaciones del gen, 2155
- NOTES (endoscópica transluminal a través de orificios naturales), cirugía, 346e-1v, 1881, 1883, 1886f
- Nothnagel, síndrome, 208
- NPH, insulina, 2411, 2411c
- NPHS1/2*, mutaciones del gen, 1832
- NPHP2*, mutaciones del gen, 1855
- NPM1*, mutaciones del gen, 680, 680c
- Nramp1, 1106
- NRAS*, mutaciones del gen
cáncer pulmonar, 507c, 509f
cánceres, 101e-2c
leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
melanoma, 496
- NREM, sueño, 184-185, 185f
- NRG1*, mutaciones del gen, 465e-4
- NRL*, mutaciones del gen, 431c
- NRXN1*, mutaciones del gen, 465e-2
- NSAID. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
- NSE. *Véase* Enolasa neuronoespecífica (NSE)
- NSTE-ACS. *Véase* síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTEMI-ACS)
- N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), 1505, 2762c
- NTM, infecciones. *Véase* Micobacterias no tuberculosas (NTM) infecciones
- Núcleo
del haz solitario (NTS), 213-214, 213f
pulposo, herniado, 105
- Nucleocápside, viral, 214e-1
- Nucleoproteína Ku Fosfoproteína La, 372e-24c
- Núcleos centrales, enfermedad, 462e-12
- Nucleósidos de la transcriptasa inversa,
inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
- Nucleosoma, 427f, 431f
- 5'-Nucleotidasa, valoración de la función del hígado, 1997
- Número
de copias, variaciones (CNV), 427, 430f, 444e-1
necesario a tratar, 26
reproducción (RO), 778
- Nuocitos, 2115-2116
- Nutrición, apoyo especializado, **98e-1**
beneficios, 98e-3-98e-4
en casa, 98e-4
diseño de regímenes
aminoácidos, 98e-5
fórmulas monoméricas, 98e-5
minerales y vitaminas, 98e-5, 98e-5c, 98e-6c
necesidades de líquidos, 98e-4, 98e-4c
necesidades energéticas, 98e-4-98e-5
proteínas, 98e-5
enfermedades específicas, 98e-4
entérica. *Véase* Nutrición entérica
estudio del paciente, 98e-1-98e-4
hiperglucemia, 98e-4
implementación, 98e-2f
indicaciones, 98e-1-98e-3, 98e-2f
parenteral. *Véase* Nutrición parenteral riesgos, 98e-3-98e-4
- Nutrición entérica, **98e-1**. *Véase también*
Nutrición, apoyo especializado
colocación de sonda, 98e-1, 98e-8
combinada con nutrición parenteral, 98e-3
complicaciones, 98e-8-98e-9
definición, 98e-1
desventajas, 98e-1, 98e-3
fórmulas, 98e-8c
IBD, 1962
indicaciones, 98e-3
vigilancia del paciente, 98e-8
- Nutrición parenteral, **98e-1**. *Véase también*
Nutrición, apoyo especializado
adición de electrolitos a, 98e-5, 98e-5c
alcalosis metabólica, 322
casa, 98e-4
colestasis, 284, 2030
colocación de catéter, 98e-3-98e-4, 98e-6
combinación con alimentación entérica, 98e-3
complementación mineral, 98e-6c
complicaciones, 98e-6-98e-8, 98e-7c, 295
composición de la alimentación, 95e-4
consideraciones globales, 98e-9
definición, 98e-1
diabetes mellitus y, 2421
hipercalcemia, 313
indicaciones, 98e-3
necesidades vitamínicas, 98e-5, 98e-5c
riesgos, 98e-3, 431e-5
total. *Véase* Nutrición parenteral
vigilancia, 98e-6, 98e-6c
- Nutricional, transición, 461
- Nutriente(s)
definición, 95e-1
digestión y absorción, **1933**. *Véanse también nutrientes específicos*
ácidos biliares, 1934-1935, 1934c, 1934f
epitelios intestinales, 1933-1934
microbiota intestinal, 86e-6, 1875
- Nutriente-vía de administración, 94e-4-94e-5
- Nutritional Screening Initiative*, 265-276
- Nyando, virus, 1309c
- NYHA (*New York Heart Association*), clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1439-1440, 1440c, 1501c, 1581c
- O**
O₂ arteriovenoso, diferencia, 1748c
O₂ venoso, concentración, 1748c
O₂, concentración arterial, 1748c
OA. *Véase* Osteoartritis (OA)
- OAT (transportadores específicos de aniones orgánicos), 431e-1, 431e-2f
- OATB1B1 (proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos), 38, 2000
- ob, gen, 415e-4, 415e-5
- Obesidad, **2392**
adiposidad central, 6e-4, 2449
anamnesis, 2392
anticonceptivos orales, 2391

- Obesidad (*Cont.*)
 cáncer, 415e-6, 476
 definición, 98e-1c, 415e-1
 disnea, 47e-2
 embarazo, 48
 escala mundial, 17, 266e-4
 etiología, **415e-3**
 craneofaringioma, 415e-4
 gasto energético, 415e-5
 genética en comparación con factores
 ambientales, 415e-3
 hipotiroidismo, 415e-4
 ingestión de alimento, 415e-5
 insulinoma, 415e-4
 leptina, 415e-4c, 415e-5
 síndrome de Cushing, 415e-4
 síndromes genéticos, 415e-3-415e-4, 415e-4c
 trastornos que afectan al hipotálamo, 415e-4
 fármaco, 2392
 fatiga, 152
 física, 2392
 fisiología, 415e-2, 415e-2f
 imagen y exploración, 29c, 2254c
 índice de masa corporal, 98e-1c, 2392
 microbiota intestinal, 86e-8-86e-9
 mitad superior del cuerpo, 6e-4
 mujer, 6e-4
 prevalencia, 415e-1-415e-2, 2254c
 riesgo de cáncer de mama, 524
 síndrome metabólico, 2450, 2450c, 2453
 trastornos subyacentes, 2392, 2394c
 apnea del sueño, 415e-6
 asma, 1670-1671
 cálculos biliares, 415e-6
 diabetes mellitus, 82, 415e-6, 2401, 2401c,
 2404-2405
 disfunción eréctil, 326
 enfermedad
 cardiovascular, 266e-4, 290e-1c, 290e-2,
 291e-9, 415e-6, 1563, 1587
 del hígado, 415e-6, 2054, 2055, 2057
 pulmonar, 415e-6
 hipertensión, 415e-6, 1612, 1622
 hipogonadismo hipogonadotrópico,
 2364-2365
 hueso y trastornos de la articulación, 415e-6,
 2229
 lesiones hipotalámicas, 2264
 trastornos
 cutáneos, 415e-6
 de lipoproteínas, 2438, 2439
 reproductivos, 415e-6
 tratamiento, **2393**
 cirugía bariátrica, 2398, 2398f
 disposición al cambio, 2392-2393
 farmacoterapia, 2396-2397
 objetivo, 2393-2394
 programa de ejercicio, 2396
 selección, 2395c, 2395f
 síndrome metabólico, 2453
 terapia conductual, 2396
 tratamiento con dieta, 2394-2396
 valoración, 415e-1, 415e-1f, 2392-2393, 2393c,
 2394c
 valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
 viaje a grandes altitudes, 476e-5
 Obinutuzumab, 103e-21, 103e-21c, 703
 Obsesivo-compulsivo, trastorno (OCD), **2713**
 Obstnación, efectos, 18
 Obstrucción
 colónica. Véase Obstrucción intestinal
 gastrointestinal. Véase Obstrucción intestinal
 linfática, 253, 269
 Obstrucción intestinal, **1981**
 asa cerrada, 1982
 cáncer, 1789-1790
 diagnóstico, 107, 1892, 1892f, 1983-1984
 diferencial, 103-104, 106
 epidemiología, 1981-1982, 1982c
 esclerosis sistémica, 2162, 2164
 etiología, 1981-1982, 1981c, 1982c
 exploración física, 1983
 fibrosis quística, 1697
 fisiopatología, 1982
 manifestaciones clínicas, 1982-1983
 acidosis láctica, 318
 distensión abdominal, 285, 1983
 dolor abdominal, 103, 106c, 1983
 náusea y vómito, 258, 259, 1983
 posoperatoria, 1985
 tratamiento, 346e-1v, 1892, 1895f, 1984-1985
 Occam, navaja, 19
 OCD (trastorno obsesivo-compulsivo), **2713**
 OCG (colecistografía oral), 2078
Ochrobactrum, 183e-3, 194e-1
 Oclusión aórtica, 1642
 Ocrelizumab, 2671
 Ocronosis, 434e-4
 OCT (tomografía de coherencia óptica), 1668
 Octreótido
 acromegalia, 2271
 cuidados al final de la vida, 61
 dermatopatía tiroidea, 2297
 ectasias vasculares, 277
 efectos secundarios, 567, 574, 2271
 estructura, 566f
 gastrinoma, 2337
 glucagonoma, 570
 hemorragia de varices, 277, 2064
 hipomotilidad del intestino delgado, 2164
 hipotensión ortostática posprandial, 2644
 insulinoma, 569, 2434
 NET, 574
 osteomalacia oncogénica, 612
 pseudoobstrucción intestinal, 260c, 261
 quimioterapia-diarrea, 103e-16, 103e-25
 radiomarcador, 575
 síndrome
 carcinoide, 272, 565, 567
 hepatorrenal, 1809-1810
 somatostatina, 570
 timoma, 123e-2
 VIPoma, 571
 ZES, 1929
 Odanacatib, 2503
 Oddi, esfínter, 2076, 2082-2083
 Odinofagia, 254, 262, 533, 1901, 1909
 Odontoide, fractura, 441e-33f
 Ofatumumab, 103e-21, 103e-21c, 703
 Office of Research on Women's Health (NIH),
 6e-1
 Ofloxacina
 enfermedad inflamatoria pélvica, 878
 fiebre entérica, 1052
 infección por *C. trachomatis*, 1171
 lepra, 1127
 peste, 1075
 Oftalmía neonatal, 1006, 1009c
 Oftalmomiasis, 2747
 Oftalmopatía
 de Graves. Véase Graves, oftalmopatía
 diabética. Véase Retinopatía, diabética
 tiroidea, 2294
 Oftalmoplejía
 causas neuromusculares, 462e-2c
 externa progresiva
 consideraciones genéticas, 85e-6, 85e-6c,
 85e-7f, 462e-16
 diagnóstico, 462e-15-462e-16
 diferencial, 2703
 manifestaciones clínicas, 41e-1v, 85e-6,
 85e-6c, 207, 462e-15-462e-16
 internuclear, 209-210, 210f
 videoteca, 41e-1v
 Oftalmoscopia, **40e-1**, 40e-2, 40e-2c
 panóptico, 40e-2, 40e-2c
 Ogilvie, enfermedad. Véase Pseudoobstrucción
 intestinal (enfermedad de Ogilvie)
 Oído. Véase también Hipoacusia
 anatomía y fisiología, 217, 218f
 condritis, 2202
 infecciones
 celulitis auricular, 228
 comparada con condritis auricular, 2204
 otitis externa, 228-229, 1045c, 1046-1047
 otitis media. Véase Otitis media
 P. aeruginosa, 1046-1047
 pericondritis, 228
 interno, 219
 nadador (otitis externa), 228-229, 1045c, 1046
 Ojo(s). Véase también Trastornos de ojos
 alineación, 197
 cámara anterior, 40e-1
 de gato, síndrome, 83e-6
 de pescado, enfermedad, 2445
 deficiencias nutricionales, 463c
 estructura, 40e-1
 lesión, 262e-3, 262e-3f, 262e-4-262e-5
 mancha de color "rojo cereza", 436e-7f
 melanoma, 206, 206f
 "movimiento equivocado", 1774
 movimientos. Véase Movimientos oculares
 rojo o doloroso, 199-200
 seco. Véase Queratoconjuntivitis, seca (ojo seco)
 tumores, 206-207
 "Ojos de muñeca", 1775
 Oka. Véase Varicela, vacuna
 OKT3, 253c, 372e-30, 2071
 Okuda, estadificación, carcinoma hepatocelular,
 546, 546c
 Olanzapina
 delirio, 64, 64c, 65
 efectos secundarios, 2721, 2722c
 esquizofrenia, 2721, 2722c
 intoxicación aguda por alcohol, 2727
 náusea y vómito, 61, 261
 sobredosis e intoxicación, 473e-8c
 trastorno bipolar, 2718
 Olfato, 211-212, 212f. Véase Olfatorios, trastornos
 Olfatorios, trastornos, 214
 deficiencia de gonadotropina, 2363, 2364c
 epidemiología, 214, 214f
 etiología, 214, 214c
 lesiones de la cabeza, 457e-2
 trastornos del gusto, 215
 trastornos y estados relacionados, 214-215,
 214c
 tratamiento, 216-217
 valoración, 215-216
 Olig 2, gen, 444e-5
 Oligoastrocitoma, 601
 Oligodendroglioma, 600-601
 Oligomenorrea, 335, 337f, 2355
 Oligómero(s), 444e-9
 Ollier, enfermedad (encondromatosis), 426e-7, 594
 Olmesartán, 269
 Olor a pescado, síndrome (trimetilaminuria), 96e-6
 Olsalazina, 1959, 1959c
 Omacetaxina, 691, 691c
 Omalizumab
 asma, 1678, 1680
 efectos secundarios, 372e-30, 377
 rinitis alérgica, 372e-30, 2124
 urticaria, 2119, 2120
 Omapatrilat, 1513
 Omecamtiv mecarbilo, 1510, 1510c
 Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
 actividad antiplaquetaria, 404
 efectos secundarios, 2447, 2448c
 fórmulas de nutrición enteral, 98e-5
 hipertrigliceridemia, 2447, 2448c
 insuficiencia cardíaca, 1513
 síndrome metabólico, 2454
 Omenn, síndrome, 2108-2109
 Omentectomía, 593
 Omeprazol
 acción, 1920
 erradicar *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c
 formulaciones, 1920
 gastrinoma, 2337
 GERD, 263
 metabolismo, 34c, 40
 tos de las grandes altitudes, 476e-4
 úlceras pépticas, 1920-1921, 1920c
 variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
 ZES, 1929
 OMGP (glucoproteína mielínica
 oligodendrocítica), 444e-8
 OmpA, proteína, 1036
 OMS (Organización Mundial de la Salud), 8, 12,
 12e-1, 13e-7
 Omsk, fiebre hemorrágica, virus, 1307c, 1322

- OMV (vesículas de la membrana externa), 1002, 1002f
- Onchocerca volvulus/oncocercosis*
características de las filarias, 1418c, 1420
diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1421
epidemiología, 765c, 1418c
etiología, 1420
manifestaciones clínicas
 ganglios linfáticos, 1421
 ocular, 1421
 oncocercomas, 1420-1421
 piel, 357, 357c, 829, 1420, 1421f
 sistémica, 1421
 patogenia, 1420
 prevención, 1421
 tratamiento, 246e-9, 1421
- Oncocíticos, nidos tumorales, 578, 578c
- Oncoestatina M (OSM), 372e-11c
- Oncogén(es)
 activación, 101e-2-101e-3, 101e-7f
 cáncer de seres humanos, 101e-1-101e-2, 101e-2c. Véase también Cáncer, genética
 definición, 101e-1-101e-2, 102e-1
 linfoides malignos, 699c
 vías de señalización, 102e-11f
- Oncolíticos, virus, 91e-4
- Oncología, 103e-2
- Onda
 Doppler continua, 270e-2, 270e-2f. Véase también Ecocardiografía
 épsilon, 1495
- Onda F, estudios, 442e-5
- Onda P, 273e-1
- Onda Q
 características, 1451
 infarto miocárdico, 1456
 anterior, 269e-4f, 269e-7f, 1456f
 anteroseptal, 269e-5f
 inferior, 269e-8f, 1456f
 variabilidad, 1457f, 1600
- Onda R, 269e-5f, 1451
- Onda S, 1451
- Onda T, 273e-1, 1453
- Ondansetrón
 ataxia/temblor, 2672
 envenenamiento por ciguatera, 2742
 escombroides, 2744
 náusea y vómito, 62, 103e-25, 109, 259, 260c, 474
 síndrome carcinoide, 566
- Ondas c y v, 51e-4
- Ondina, maldición, 1722
- Onicólisis, 348, 351, 380
- Onicomadesis*, 380
- Onicomocosis, 350, 1343, 1357, 1358c
- Onicorrotuliano, síndrome, 1835c, 1847
- Online Mendelian Inheritance in Man*, 425, 426c
- O'nyong-nyong, infección por virus, 837, 1306c, 1313
- Ooforectomía, 103e-3, 530c, 592, 594
- Opa, proteína, 1003
- Opacidades corneales, 1125
- OPC-31260, 1853
- OPC-67683 (delamanida), 205e-7
- Opérculo torácico, 122
 síndromes, 123, 1646-1647
- OPG. Véase Osteoprotegerina (OPG)
- Opioides(s)
 acción, 92, 444e-4, 465e-3, 465e-3f, 465e-5c
 administración intratecal, 92
 combinaciones e inhibidores de la COX, 92-93
 congelamiento, 478e-4
 desintoxicación, 468e-3
 disnea, 62
 dolor, 60-61, 91c, 92, 94, 94c
 de espalda, 119
 dosis, 60
 efectos en el sistema, 468e-2
 efectos secundarios, 61, 468e-1, 2232c
 delirio, 168
 depresión respiratoria, 92
 hipogonadismo, 2364
 prurito, 381
 tratamiento, 92
- endógenos, 89
 farmacología, 468e-1-468e-3
 migraña, 2592c, 2593
 neurobiología, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
 osteoartritis, 2232, 2232c
 receptores, 89, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
 síndrome de piernas inquietas, 192
 sobredosis e intoxicación, 468e-3, 468e-3c, 473e-3, 473e-13c, 1773
 tolerancia cruzada, 60
 ventilación mecánica, 1741
 vías de administración, 92
- Opisthorchis/opistorquiosis*, 552, 765c, 1428, 1428c.
 Véase también Trematodos biliares (hepáticos)
- Oppenheim, distonía, 2620
- Oprelvekina (IL-11), 103e-24
- "Opresión pectoral del lunes", 1691
- Opsoclon, 211
- Opsoclon-mioclon, síndrome, paraneoplásico, 372e-25c, 614c, 618
- Opsonización, 372e-3
- Oral-facial-digital tipo 1, síndrome, 1850c
- Orán, virus, 1308c
- Órbita, trastornos, 207
- Orbivirus, 1305, 1308c, 1319
- Orden de no reanimar (DNR), 67
- Órdenes del médico para emprender medidas para prolongar la vida (POLST), 58
- Orexina (hipocretina), 185, 186f, 189, 215
- Orf, 220e-1c, 829
- Orfenadrina, 473e-10c, 473e-13c
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 8, 12, 12e-1, 13e-7
- Organofosforados, 267, 473e-10c, 2688c
- Órganos, trasplante. Véase Trasplante de órgano sólido
- Oriboca, virus, 1309c
- Orientación espacial, 180-182, 180f
- Orientia tsutsugamushi*, 782, 1159. Véase también Tifo de los matorrales
- Orificio macular, 206
- Orina
 alteraciones, 289c, 293. Véase también Urinario, análisis
 cilindros, 62e-11f-62e-12f, 294
 cristales, 62e-12f, 435e-2
 hematuria. Véase Hematuria
 piuria, 294
 poliuria. Véase Poliuria
 proteinuria. Véase Proteinuria
 color té/cola, 279, 462e-1
 en jarabe de arce, enfermedad, 434e-3c
 negra, 434e-4
 osmolalidad, 291c, 294-295, 301, 304
 pérdida de sodio, 298, 301
 prueba con tira reactiva, 280, 864
 riesgo de nefrolitiasis y, 1867
- Oritavancina
 acción, 930, 931c
 efectos secundarios, 938c, 942
 embarazo o lactancia, 937c
 indicaciones, 940c, 942, 976
 interacciones farmacológicas, 939c
 resistencia, 931c, 933-934
- Orlistat, 96e-8, 2397, 2453
- Ornithodoros*, garrapata, 1146, 1147f
- Ornitina
 descarboxilasa, 246e-8
 trastornos del metabolismo, 434e-3c
- Ornitorrinco, 2740-2741
- Oro, efectos secundarios, 349, 361, 379, 727c, 2193, 2688c
- Oromandibular distonía, 2620
- Oropouche, virus, 1309c, 1318
- Oroya, fiebre, 1081c, 1083
- Orquidectomía
 cáncer de próstata, 103e-3, 103e-15, 585, 586
 cáncer testicular, 590
- Orquidopexia, 588
- Orquitis
 infección por parotiditis, 231e-2, 231e-3
 lepra lepromatosa, 1126
 viral, 2365
- ORS. Véase Soluciones de rehidratación oral (ORS)
- Orthobunyavirus*, 1305, 1308c-1309c
 infecciones, 1308-1309c, 1318
- Orthomyxoviridae*, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1305.
 Véase también Gripe (influenza)
- Orthopoxvirus, 220e-1c
- Ortodesoxia, 1992
- Ortopnea, 47e-3, 1503
- Ortostática, proteinuria, 1834
- Oruga, picaduras/dermatitis, 2750
- Orungo, virus, 1308c
- Orzuelo, 199
- OSAHs. Véase Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHs)
- Osborn, onda, 1457
- Oscilopsia, 148, 149
- Óseas, enfermedades
 calcificación y osificación extraesquelética, 426e-7-426e-8
 cirrosis, 2067
 displasia fibrosa, 426e-6, 426e-6f
 displasias, 426e-7
 enfermedad
 de Gaucher, 432e-5
 de Paget. Véase Paget, enfermedad ósea
 esclerosantes, 426e-4-426e-5
 IBD, 1958
 infecciones por bacterias anaeróbicas, 1099-1100
 inmunodeficiencia primaria, 375e-2
 metástasis de otros sitios, 102e-10, 119e-4
 mieloma múltiple. Véase Mieloma múltiple, manifestaciones clínicas
 mineralización defectuosa, 426e-5-426e-6
 nefropatía crónica, 1815
 osteogénesis imperfecta, 2508
 sarcoma. Véase Sarcomas óseos
 tuberculosis, 1110-1111
- Oseltamivir
 acción, 214e-5, 214e-9, 215e-1
 efectos secundarios, 215e-1, 1213
 farmacología, 215e-1, 215e-2c
 gripe, profilaxia, 215e-2c, 1213c, 1214, 1252c
 resistencia, 215e-1, 215e-2c
 tratamiento para la gripe, 215e-2c, 215e-5, 233, 1213, 1213c
- Osificación
 ectópica, 426e-7c, 426e-8
 extraesqueléticas, 426e-7-426e-8, 426e-7c
- Osler
 maniobra, 1625
 nódulos, 1443
- Osler-Weber-Rendu, enfermedad (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 angioma intestino delgado, 536
 hemorragia, 403
 hemorragia de tubo digestivo, 277
 malformaciones vasculares, 732, 2585
 manifestaciones clínicas, 357
 cutáneas, 356c, 357, 1442
- Oslo, estudio, 1134
- OSM (oncoestatina M), 372e-11c
- Osmolalidad, 295
- Osmoles ineficaces, 295
- Osmolitos, 301
- Osmorreceptores, 295, 332e-9-332e-10, 332e-10f, 2274-2275
- Osmorregulación, 332e-9-332e-10, 332e-10f, 2279f
- Oso polar, herida por mordida, 167e-1
- OspA, 1150
- OspC, 1150
- Ospemifeno, 2383
- Ossa, virus, 1309c
- Osteítis fibrosa quística, 1815, 2472, 2487
- Osteoartritis (OA), 2226
 acromegalia, 2240-2241
 articulaciones afectadas, 2226, 2226f
 cadera, 2228, 2230
 dedo del pie, 2229f
 mano, 2226, 2226f
 rodilla, 2226, 2228-2229, 2228f, 2230, 2230f
 causas del dolor, 2230
 consideraciones globales, 2228

- Osteoartritis (OA) (*Cont.*)
 definición, 2226
 diagnóstico, 2226, 2230, 2230f
 dolor
 boca, 237
 cuello, 122
 espalda, 117
 factores de riesgo, 2227-2229, 2228f
 manifestaciones clínicas, 2230
 patogenia, 2226-2227, 2227f
 patología, 2229-2230, 2229f
 prevalencia, 2226
 tratamiento, 2230, 2232c
 analgésicos opiáceos, 2232
 cirugía, 2233
 corrección de la alineación defectuosa, 2231
 ejercicio, 2231
 inhibidores de la COX-2, 2232
 inyecciones intraarticulares, 2232
 no farmacológico, 2230-2231
 NSAID, 2231-2232
 paracetamol, 2231
 regeneración de cartilago, 2233
 Osteoartropatía hipertrófica, 2244
 dedos hipocráticos, 250, 426e-7, 2244, 2244f, 2245
 diagnóstico, 250, 2245
 diferencial, 426e-7
 familiar, 2244-2245
 fisiopatología, 2245
 manifestaciones clínicas, 426e-7, 2244-2245
 patogenia, 250
 trastornos relacionados, 2245, 2245c
 tratamiento, 2246
 Osteoblasto(s), 426e-1f, 2455f, 2456f, 2467
 Osteoblastoma, 609c
 Osteocarcinoma, 101e-2c
 Osteocito(s), 2455
 Osteoclasto(s), 426e-1f, 2455-2456, 2455f, 2456f, 2467
 factores activadores, 713
 Osteocondrodisplasias, 426e-7
 Osteocondromas, 119e-3
 Osteocondromatosis (exostosis múltiples), 426e-7
 Osteodistrofia renal, 291, 2478
 Osteoesclerosis, 118, 426e-5, 675. *Véase también* Paget, enfermedad ósea
 Osteogénesis, 119e-4
 imperfecta, 2507
 clasificación, 2507-2508, 2508c
 consideraciones genéticas, 435, 2509
 diagnóstico, 2509
 incidencia, 2508
 manifestaciones clínicas, 219, 1443, 2508-2509
 tratamiento, 96e-5, 2509-2510
 Osteoma cutáneo, 363-364
 Osteomalacia
 axial, 426e-6
 después de la gastrectomía, 1927
 diagnóstico, 2465-2466
 hiperparatiroidismo secundario, 2478
 hipofosfatasa, 426e-5-426e-6
 hipofosfatemia, 2465
 inducida por tumores, 2459, 2460
 oncogénica (inducida por tumor), 609c, 612
 patogenia, 462e-19, 2465
 Osteomielitis, 838
 abscesos del psoas, 852
 actinomicosis, 1088, 1089f
 articulaciones protésicas. *Véase* Articulaciones protésicas, infecciones
 B. dermatitidis, 1338
 bacteria anaerobia, 1099-1100, 1102
 base del cráneo, 229
 clasificación, 838-839
 E. coli, 1028
 enterococos, 974
 espinal. *Véase* Osteomielitis, vertebral
 esternal, 844-845, 844f
 huesos largos
 complicaciones, 843
 diagnóstico, 842
 epidemiología, 842
 manifestaciones clínicas, 842, 842f
 patogenia, 841-842
 tratamiento, 840c, 841c, 842-843
 infecciones por mordeduras o lesiones, 167e-1
 manifestaciones clínicas, 152e-6c
 Nocardia, 1087c
 P. aeruginosa, 1045c, 1046
 patogenia, 194e-2, 838-839, 844
 pie, 845, 845f, 1046
 S. aureus, 957, 957f
 Salmonella no tifoídica, 1054
 tratamiento, 840c, 841c, 963, 1102, 2429
 tuberculosa, 836, 839, 844
 vertebral, 957, 957f, 1046
 complicaciones, 841
 diagnóstico, 117, 839-840, 842f
 epidemiología, 839
 manifestaciones clínicas, 117, 839
 microbiología, 839
 patogenia, 839
 tratamiento, 840-841, 840c, 841c
 veteranos de guerras, 152e-6c, 152e-9
 Osteonecrosis
 bucal, 46e-4f
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
 farmacoinducida, 2218c
 infección por VIH, 1261
 maxilar, 242, 623, 2481, 2501
 Osteopatía, 14e-1c, 14e-2
 marmórea (osteopetrosis), 426e-4
 Osteopenia, 2218c
 Osteopetrosis, 426e-4
 Osteopoiquiosis, 426e-5
 Osteopontina, 89e-2
 Osteoporosis, 2488
 artritis reumatoide, 2138
 biopsia ósea, 2494
 definición, 2488
 diagnóstico diferencial, 2494
 dieta, 95e-5
 dolor de espalda, 117
 enfermedad hepática, 2067
 epidemiología, 2488
 estudio del paciente, 2494-2495, 2495c
 factores de riesgo, 2489, 2490c
 actividad física, 2492
 consumo insuficiente de calcio, 2491
 deficiencia de vitamina D, 2491
 enfermedad crónica, 2492
 estado estrogénico, 2491-2492, 2492f
 medicación, 2492-2493
 tabaquismo, 2493
 valoración, 2495-2496, 2496f
 fisiopatología, 2489-2490, 2491f
 fractura de la columna vertebral, 117
 fracturas
 epidemiología, 2488-2489, 2488f
 factores de riesgo, 2489, 2490c
 prevención, 2499-2502, 2500f, 2502f
 tratamiento, 2495
 glucocorticoides, 2503-2504
 imagen, 28, 29c, 84, 2254c
 inducida por heparina, 752
 infección por VIH, 1261
 marcadores biomecánicos, 2494-2495, 2494c
 medición de la masa ósea, 2493, 2493c, 2493f
 mujeres, 6e-4
 prednisona, 2145
 prevalencia, 2254c
 prevención, 84, 2383, 2384c
 tratamiento, 117, 2495
 anabólicos, 2503
 bisfosfonatos, 2499-2501, 2500f
 calcio complementario, 2496-2497, 2496c, 2497c
 calcitonina, 2501
 denosumab, 2501, 2502f
 ejercicio, 2497
 estrógenos, 2497-2498, 2498f
 flúoruro, 2503
 hormona del crecimiento, 2503
 no farmacológico, 2503
 progestinas, 2498
 PTH, 2502-2503, 2503f
 ranelato de estroncio, 2503
 recomendaciones nutricionales, 2496
 reducción de los factores de riesgo, 2495-2496, 2496f
 SERM, 2498-2499
 vigilancia, 2503
 vitamina D, 2497
 Osteoprotegerina (OPG)
 metástasis ósea, 102e-10-102e-11
 mielofibrosis primaria, 675-676
 osteopetrosis, 426e-4
 remodelación ósea, 2490, 2492f
 Osteosarcoma, 101e-2c, 119e-3, 236
 Ostium
 primum, 51e-4, 1520
 secundum, 51e-4, 1520
 Otitis externa, 228-229, 1045c, 1046-1047, 1348
 necrosante, 229
 Otitis media, 229
 absceso cerebral, 901
 aguda, 229-230, 229c, 952, 953
 bacterias anaerobias, 1097
 C. auris, 981
 cáncer nasofaríngeo, 503
 crónica, 230, 1097
 gripe, 1212
 H. influenzae, 229-230, 1011
 hipoacusia, 217
 M. catarrhalis, 229-230, 1013
 manifestaciones clínicas, 230, 952
 recurrente, 230
 serosa, 230
 tratamiento, 229c, 230, 953
 Otoesclerosis, 219
 Otoscopia, 217
 OTU (unidades taxonómicas operacionales), 86e-2
 Ovalocitosis del sudeste asiático, 653, 653c
 Ovalocitosis, resistencia al paludismo, 1371
 Ovárica
 falla primaria, 437
 insuficiencia primaria, 336
 Ovario
 desarrollo, 2375-2376, 2375f, 2376f
 enfermedad metastásica, 593
 foliculo, 2376, 2376f
 función, 2376
 esteroides ováricos, 2377-2378, 2377f.
 Véase también Estrógeno(s); Progesterona
 péptidos ováricos, 2378
 secreción hipofisaria, 2376-2377, 2377f
 secreción hipotalámica, 2376-2377, 2377f
 valoración, 2379
 trastornos
 cáncer. *Véase* Cáncer ovárico
 disfunción/insuficiencia, 336-337, 437, 2388, 2389
 fármacos, 2132
 quiste, 106, 404
 teratoma. *Véase* Teratoma, ovárico
 tumores de cordones sexuales, 594
 Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS)
 apnea del sueño, 6e-5
 CAH, 2356
 detección/pruebas, 2254c
 hirsutismo, 331, 332
 infertilidad, 2389
 manifestaciones cutáneas, 352, 356c, 359
 obesidad y, 415e-6
 prevalencia, 2254c
 resistencia a insulina, 2406
 síndrome metabólico y, 337, 2452
 trastornos menstruales, 337
 tratamiento, 337
 Ovillos neurofibrilares, 76
 Ovogonio, 2375, 2375f
 Ovotesticular, trastornos del desarrollo sexual, 2351c, 2353
 Oxacilina
 artritis bacteriana no gonocócica, 835
 celulitis, 832c
 efectos secundarios, 306, 2023
 endocarditis infecciosa, 823
 indicaciones, 937, 940c

- infecciones
 estafilocócicas, 961, 962c
 por quemaduras, 166e-3
 osteomielitis, 840c, 841c
 resistencia, 933, 940c
- Oxalato, 318, 319, 1867
- de calcio
 cristales/cálculos
 intoxicación por etilenglicol, 64e-9, 1858-1859
 riñón, 62e-10f, 1866, 1868f, 1870. *Véase también* Nefrolitiasis
 enfermedad por depósito, 2237, 2237f
- Oxaliplatinato
 acción, 103e-12
 cáncer
 colon, 543
 pancreático, 557
 efectos secundarios, 103e-9c, 103e-12, 543, 1793
- Oxalosis, 62e-10f, 2237, 2237f
- Oxamniquina, 246e-5c, 246e-11
- Oxandrolona, 2371
- Oxazepam, 473e-10c, 1606, 2711c
- Oxazolidinonas, 931c, 932, 932f. *Véanse también* Linezolid; Tedizolida
- Oxcarbazepina
 dolor, 61, 91c
 efectos secundarios, 2554c, 2718c
 epilepsia, 2552, 2554c
 farmacología, 2554c, 2718
 fármacos, 2554c
 neuralgia del trigémino, 2646
 sobredosis e intoxicación, 473e-10c
 trastorno bipolar, 2718, 2718c
 trastornos de la ansiedad, 2711
- Oxibutinina, 192, 2660, 2672
- Oxicam, 383
- Oxicodona
 abuso. *Véase* Consumo de opioides, trastornos
 disnea, 62c
 dolor, 91c
- Óxido
 de cinc, exposición, 1692
 de etileno, 2688c
 de nitrógeno, terrorismo químico, 262e-1c
 de plomo, exposición, 472e-3
- Óxido nítrico
 asma, 1674, 1676
 choque, 1745, 1747
 cirrosis, 286
 congestión del clitoris, 330
 deglución, 255
 endotelial sintasa (eNOS)
 células en cepillo, 212
 cirrosis, 286
 función vascular, 291e-2
 respuesta sexual femenina, 330
 valvulopatía aórtica bicúspide, 1529
- erección, 324, 325f
 mucosa gástrica, 1912
 tratamiento, 1739, 1739c, 1743
 vasos sanguíneos, 265e-2, 265e-4
- Óxido nítrico
 crisis dolorosas, 634-635
 efectos secundarios, 635
 gases con efecto invernadero, 151e-2c, 151e-3f
 inhalación, deficiencia de cobalamina, 646
- Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
 ARDS, 1739, 1739c
 edema pulmonar, 1761, 1764
 procedimientos clínicos, 1742-1743
- Oxígeno
 concentración
 arterial, 1748c, 2762c
 de plasma, 1748c
 venosa, 1748c, 2762c
 consumo, 306e-3, 1748c
 máximo, 73, 74f
 índice
 de captación, 1748c
 de suministro, 1748c
 razón de extracción, 1748c
 suministro, 1733, 1748c
- toxicidad, 477e-2
- transporte en sangre, 631
- tratamiento
 acidosis respiratoria, 324
 cefalea en racimos, 2595
 choque hipovolémico, 1748
 disnea, 47e-4, 62
 edema pulmonar, 1763
 de las grandes altitudes, 476e-4
 EPOC, 1706, 1707
 exacerbación asmática, 1679
 hiperbárico. *Véase* Hiperbárico, oxígeno, tratamiento
 hiponatremia, 302
 hipotermia, 478e-2
 infarto del miocardio, 1603
- Oxígeno reactivo, especies (ROS)
 daño a DNA mitocondrial, 85e-8-85e-9, 85e-8f
 daño cutáneo causado por, 386
 endotelio, 265e-2
 envejecimiento, 85e-8
 generación, 386
 tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-1, 477e-2f
- Oxígeno-capacidad de la hemoglobina para descargar, 632, 1748c
- Oxígeno-hemoglobina curva de disociación, 247, 393, 632, 632f
- Oxihemoglobina, 632, 632f
- Oxima, tratamiento, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f
- Oximetazolina, 2122
- Oximetía de pulso, 1662, 1733
- Oxitocina, 2274, 2275, 2275f
- Oxiuro de mapache. *Véase* *Baylisascaris procyonis*, infecciones
- Oxiuros. *Véanse* *Baylisascaris procyonis*, infecciones; *Enterobius vermicularis*/enterobiasis (oxiuros)
- 5-Oxoprolina, 320
- 3-Oxotiolasa, deficiencia, 434e-3c
- Ozono, exposición, 1692c
- P**
 P, gen, mutaciones, 357
 P, sistema, grupo sanguíneo, 138e-2
- P1, síndrome, 2575
- P2, síndrome, 2575
- P2Y12, inhibidores reversibles, 749
- P5N (pirimidina-5'-nucleotidasa)
 deficiencia, 431e-5c, 431e-6f
 superactividad, 431e-5c
- p14ARF, 102e-2, 494
- p16, gen, mutaciones, 554, 2305c
 p16, proteína, 494
 p16/CDKN2A, gen, mutaciones, 554
 p16INK4a, 89e-3, 101e-6c, 102e-1, 102e-7
- p21, gen, mutaciones, 576
- p21, proteína, 102e-1
- p21/WAF, gen, mutaciones, 2305c
- p24, antígeno, prueba, 770, 771f, 1243f, 1246-1247, 1247c
- p27, proteína, 102e-1
- p53, gen, expresión mediante adenovirus, 91e-4
- p53, mutaciones del gen
 cáncer, 101e-8, 102e-2, 102e-2f, 431c
 cabeza y cuello, 503
 colorrectal, 101e-9f
 cutáneo, 387
 esofágico, 533
 mamario, 523, 528
 pancreático, 554
 pulmonar, 507
 tiroideo, 2304, 2305c
 vesical, 576
 reacción cutánea al sol, 386
 síndrome de Li-Fraumeni, 119e-1, 599c
- p53, proteína
 activación, 102e-2, 102e-2f
 cáncer colónico, 101e-1f
 células cancerosas, 102e-2, 102e-15, 372e-23, 372e-25c
 inhibición de VEGF y, 102e-16f
 melanoma, 494
 SLE, 372e-25c
- p62, 372e-25c
- p63, 508
- p70S6K, 102e-4f
- p-80-Collin, 372e-24c
- P450 oxidorreductasa, deficiencia, 2328c
- PA 824, 205e-7
- PA/PRA. *Véase* Aldosterona-renina, razón (ARR)
- Pabellón auditivo. *Véase* Oído
- PACE (*Program for All Inclusive Care the Elderly*), 82-83
- Paciente
 expectativas, 6-7
 experiencia hospitalaria, 5
 hospitalizado
 cuidado, 5
 muertes, 55, 56f
 principios de la atención del paciente, 3-4
 quemado
 acidosis respiratoria, 323
 complicaciones, 166e-1. *Véase también* Quemaduras, infecciones
 hipocalcemia, 315
 hipotermia, 478e-1
 hipovolemia, 298
 lesión renal aguda, 1803
 satisfacción, 16e-4-16e-5
 uso de Internet por, 6
- Paciente con enfermedad grave
 anemia, 1735
 apoyo nutricional especializado, 98e-3
 colestasis, 284-285
 control de la glucemia, 1734
 debilidad, 1734
 DVT, 1734. *Véase también* Trombosis venosa profunda (DVT)
- estado
 de choque, 1729-1731, 1731f. *Véase también* Estado de choque
 nutricional, 1734
- estudio, 1729
- hipoglucemia, 2433
- hipogonadismo, 2364
- insuficiencia
 de múltiples órganos y sistemas, 1733
 respiratoria, 1731-1732, 1732f. *Véase también* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
- interrupción/omisión de la atención médica, 1735-1736
- lesión renal aguda, 1735
- prevención de las complicaciones, 1734-1735
- septicemia, 1734
- trastornos neurológicos, 1777, 1778c. *Véase también* Coma
- apoplejía. *Véase* Apoplejía coma. *Véase* Coma
- delirio. *Véase* Delirio
- encefalopatía
 hipóxica-isquémica, 1735, 1773, 1781, 1781f
 relacionada con septicemia, 1782
 encefalopatías metabólicas, 1782
 enfermedad/encefalopatía de Wernicke. *Véase* Wernicke, enfermedad/encefalopatía
- estado epiléptico. *Véase* Estado epiléptico
- estudio del paciente, 1779
- estudios diagnósticos, 1779
- lesiones encefálicas secundarias, 1780-1781
- vigilancia del aumento de ICP y tratamiento, 1779-1780, 1780c. *Véase también* Presión intracraneal (ICP), aumento
- fisiopatología
 cascada isquémica y daño celular, 1777-1778, 2561f
 edema cerebral, 1777
 LCR y presión intracraneal, 1778-1779, 1779f
 perfusión y autorregulación cerebrales, 1778, 1778f
- hemorragia subaracnoidea. *Véase* Hemorragia subaracnoidea

- Paciente con enfermedad grave (*Cont.*)
 mielínolisis protuberancial central, 301, 1782, 1782f
 miopatía, 462e-19, 1784
 muerte cerebral, 1735
 polineuropatía, 1755, 1783-1784, 2684
 sistema nervioso periférico, 1778c, 1783-1784
 trastornos de la transmisión neuromuscular, 1784
 valoración respiratoria, 1783
 úlceras por estrés, 1734, 1930
 valoración de la gravedad de la enfermedad, 1729, 1730c, 1730f
 vigilancia, 1733-1734, 1734f
- Paciente quirúrgico
 asma, 1680-1681
 diabetes mellitus, 55
 estrategias de modificación del riesgo perioperatorio
 agonistas adrenérgicos α_2 , 54
 antagonistas adrenérgicos β , 53-54
 antiagregantes plaquetarios orales, 54
 bloqueadores de los conductos del calcio, 54
 estatinas, 54
 inhibidores de la ACE, 54
 pulmonar, 54-55, 55c
 revascularización coronaria, 53
 pérdida de sangre, 662
 profilaxia
 endocarditis infecciosa, 55
 VTE, 55, 1636-1637, 1637c
 valoración preoperatoria, 51
 anestesia, 54
 cuestionario preoperatorio, 51c
 estado funcional, 52c
 paciente de riesgo intermedio a alto, 51
 valoración de riesgo
 cardiaco, 51-53, 52f, 53c, 53f
 pulmonar, 54-55, 54c
- Paciente terminal, 55
 atención fútil, 67
 cargas económicas, 65
 comunicación de "malas nuevas", 57-58, 57c
 con cáncer, 475
 cuidado durante las últimas horas, 68-69, 69c
 delirio, 169
 depresión, 64-65
 eutanasia y suicidio asistido por el médico, 67-68, 67c
 evoluciones clínicas, 68f
 intervenciones en últimas etapas, 66-67
 necesidades
 existenciales, 66
 sociales, 65-66
 omisión/interrupción de atención, 66-67
 planificación de la atención médica
 anticipatoria, 58-59, 59c
 síntomas físicos, 59, 60c
 anorexia, 69c
 apnea, 69c
 delirio, 69c
 deshidratación, 69c
 disfagia, 69c
 disnea, 62, 62c
 dolor, 60-61
 estreñimiento, 61, 62c
 fatiga, 63-64, 69c
 incontinencia, 69c
 náusea y vómito, 61-62
 síntomas psicológicos, 60c, 63
 delirio, 64-65, 65c
 depresión, 64-65
 insomnio, 65
 valoración, 56-57
 continua de objetivos, 48
- Paciente-médico, relación. Véase Médico-paciente, relación
- Paciente-ventilador, sincronía, 1743
- Palitaxel
 acción, 103e-14-103e-15
 cáncer
 cabeza y cuello, 505
 mamario, 529, 530
 ovárico, 593
 pulmonar, 518c, 520c, 521c
 testicular, 591
 vesical, 577
 carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
 efectos secundarios, 103e-12c, 103e-15
 miopatía, 2218c
 neurológico, 1793, 2686c
 reacción de hipersensibilidad, 1798
 síndrome lúpico, 2218c
 trastornos ungueales, 380
 endoprótesis liberadora de fármaco, 296e-2
 melanoma, 499
 premedicación, 103e-12c, 103e-15
 PAD14, gen, mutaciones, 2140
 PAF (insuficiencia pura del sistema autónomo), 2642
- Paget
 enfermedad extramamaria, 502
 enfermedad juvenil, 426e-1
- Paget, enfermedad ósea, 426e-1
 complicaciones, 426e-2
 consideraciones
 genéticas, 426e-1
 globales, 426e-1
 diagnóstico, 426e-2-426e-3, 426e-2f, 426e-3f
 dolor lumbar, 118
 epidemiología, 426e-1
 etiología, 426e-1, 426e-1f
 fisiopatología, 426e-1-426e-2
 juvenil, 426e-1
 manifestaciones
 bucales, 236
 clínicas, 426e-2
 múltiples sitios, 436e-3f
 tibia, 436e-3f
 tratamiento, 426e-3-426e-4, 426e-3c
- Paget-Schroetter, síndrome, 1647
- Pago por rendimiento, sistema, 12e-4
- PAH. Véase Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- PAI-1. Véase Plasminógeno, activador, inhibidor I (PAI-1)
- Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
 atención primaria, 13e-1
 experiencias, 13e-6-13e-7, 13e-6f
 oportunidades para construir, 13e-7-13e-8
 revitalización, 13e-4-13e-6
 demográfico
 esperanza de vida, 93e-1c
 índice entre anciano, 93e-1c
 población ≥ 60 años, 93e-2, 93e-2f
 población ≥ 80 años, 93e-2-93e-3, 93e-3c
 retos a la salud
 cáncer, 16, 16f
 desempeño de los sistemas de salud, 13e-3-13e-4, 13e-4f
 diabetes, 15
 enfermedad, 9, 11c, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 93e-5, 93e-5f, 93e-5c
 cardiovascular, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-2f, 266e-3f
 esperanza de vida, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 13e-3f
 estratificación social, 13e-4
 fuga de cerebros, 13-14
 mortalidad infantil, 13e-3, 13e-3f
 paludismo, 14-15
 sesgos en la ciencia, 13e-4
 sida, VIH, 12, 12f, 13f, 1223-1225, 1224f
 tuberculosis, 12-13
 tabaquismo, 266e-4
 viaje, problemas de salud, 793-794, 794f, 800-801f, 802, 802c
- Palatino, tumor, 41e-1v
- PALB2, gen, mutaciones, 554
- Paliativos, cuidados, 56. Véase también Cuidados al final de la vida
 cáncer, 103e-3, 103e-7, 472, 473
 cobertura de seguros, 70
 paciente no indigente, 70
- Palifermin para mucositis, 103e-25, 139e-3
- Palilalia, 177, 2623
- Paliperidona, 2721, 2722c
- Palivizumab, 1206
- Palla, signo, 1633
- Pallister-Hall, síndrome, 2264
- Pallister-Killian, síndrome, 83e-6
- Palmar, pliegue, 393, 1442
- Palmomentoniano, reflejo, 2539
- Palonosetron, 62, 103e-25, 261
- Palpación
 abdomen, 106
 corazón, 1447
 hígado, 411
 tórax, 1662
- Palpitaciones, 254
 arritmia, 254, 273e-5
 estudio del paciente, 254
 etiología, 254
 fibrilación auricular, 254
 tratamiento, 254
- Paludismo, 1368
 alteraciones de los eritrocitos, 1371
 cambio climático, 151e-4, 151e-8, 151e-8f
 complicaciones, 1374, 1374c, 1381
 consideraciones globales, 14, 151e-4, 1370-1371, 1370f
 crónico, 1374-1375
 diagnóstico, 152e-2c, 245e-4c
 contra infección por *Brucella*, 194e-2
 datos de laboratorio, 1378
 parásitos en frotis de sangre, 245e-2, 245e-6c, 250e-2f-250e-4f, 1375-1377, 1375f-1377f, 1377c
 procedimientos alternativos, 1377c
 pruebas serológicas y moleculares, 245e-6c, 1377-1378, 1377c
 embarazo, 1374
 epidemiología, 151e-8, 151e-8f, 152e-2c, 245e-4c, 1370-1371, 1370f
 etiología. Véase *Plasmodium*
 fármacos, 13e-4
 infección por VIH, 798, 1268, 1374
 manifestaciones clínicas, 152e-2c, 1372-1374, 1372c
 acidosis, 318, 1373
 alteraciones hematológicas, 1374
 disfunción hepática, 1374
 edema pulmonar, 1374, 1381
 encefalopatía, 780c, 783-784, 1373, 1373f, 1374c
 fiebre, 1372
 hemorragia retiniana, 1373, 1373f
 hipoglucemia, 1373, 1381
 ictericia, 285
 insuficiencia renal, 1374, 1381, 1836c, 1849
 mecanismos de defensa del hospedador, 1371, 1672
 niños, 1374
 patogenia, 1368-1370, 1369f
 periodo de incubación, 152e-2c
 prevención, 152e-2c
 embarazo, 1382
 esfuerzos organizativos, 14-15, 1382
 fumigación en interiores, 14
 mosquiteros tratados con insecticida, 14
 niños, 1383c
 protección personal, 1382
 quimioprofilaxia, 796, 796c, 1382-1384, 1383c. Véase también fármacos específicos
 viajeros, 796, 796c, 1382-1384, 1383c
 pronóstico, 1373c
 resistencia
 anemia drepanocítica, 442, 1371
 deficiencia de G6PD, 656, 1371
 hemoglobinopatías, 633
 ovalocitosis, 1371
 talasemias, 1371
 transmisión, 1368-1370, 1369f
 transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6, 1374
 tratamiento
 antipalúdicos, 246e-1-246e-2c, 1380c. Véase también fármacos específicos
Medicines for Malaria venture, 13e-4
 paludismo
 grave, 1378c, 1379
 no complicado, 1378c, 1379, 1381

- regímenes, 14-15, 1378-1379, 1378c, 1379, 1381
resistencia farmacológica, 14-15, 1379, 1381f
veteranos de guerra, 152e-1, 152e-2c, 152e-7
viajeros, 801-802, 802c
- 2-PAM Cl (cloruro de 2-pralidoxima, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f)
- Pamidronato
dolor óseo, 61
enfermedad de Paget ósea, 426e-3-426e-4, 426e-3c
hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
metástasis óseas, 119e-4
mieloma múltiple, 717
- PAMP (patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos), 145e-5, 145e-8f, 372e-2, 1747
- Pan American Sanitary Bureau*, 8
- Panadizo herpético, 828, 1178, 1182c, 1263
- pANCA (ANCA perinuclear), 2180
- Pancitopenia, 662, 663c
- Pancoast, tumor
cáncer pulmonar, 510
dolor de cuello, 123
dolor de hombro, 2221
tratamiento, 519
- Páncreas
anular, 2102
biopsia, 2087c, 2089
células beta, 2403-2404
dividido, 2102
secreción exocrina, **2090**
autoprotección de páncreas, 2091
contenido de agua y electrolitos, 2090
eje enteropancreático e inhibición de enzimas, 2090-2091
esteatorrea, 1940
insuficiente, 2098, 2098c. *Véase también* Pancreatitis crónica
regulación, 2090
retroalimentación, 2091
valoración de laboratorio, 2087c, 2090
trasplante, 928, 2417, 2433
trastornos. *Véase* Pancreática, enfermedad
volumen y composición de secreciones corporales, 98e-4c
- Pancreatectomía, 2101
- Pancreática, enfermedad. *Véase también* Pancreatitis
ascitis, 288
cáncer. *Véase* Pancreático, cáncer
diagnóstico
biopsia, 2089
enzimas pancreáticas, 2087-2088, 2087c
imágenes, 2087c, 2088-2089, 2089c
pruebas de función pancreática, 2087c, 2090
dolor
abdominal, 103-104
lumbar, 118
estudio del paciente, **2086**
etiología, 2086
fibrosis quística, 1697. *Véase también* Fibrosis quística (CF)
macroamilasemia, 2102
manifestaciones cutáneas, 366
páncreas
anular, 2102
dividido, 2102
tumores endocrinos. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
- Pancreáticas enzimáticas, preparaciones, 272, 2100-2101, 2101c
- Pancreático, cáncer, 554
colestasis extrahepática, 285
consideraciones
genéticas, 101e-2c, 102e-7, 554
globales, 554
detección, 554
diagnóstico, 555, 555f
epidemiología, 554
estadificación, 555, 556f
factores de riesgo, 554
gastroparesia, 259
incidencia, 467c
lesiones precursoras, 554
manifestaciones clínicas, 366, 554-555
marcadores tumorales, 473c, 555
mortalidad, 467c, 468f, 470c
obstrucción por, 1892, 1894f
pronóstico, 556f
síndromes paraneoplásicos, 609c, 612c, 619
tratamiento, 102e-5c, 555, 556c, 557, 557c
- Pancreaticoduodenectomía, 553, 555
- Pancreáticos, tumores secretores de polipéptidos (PPomas), 559c, 2338
- Pancreatitis. *Véase también* Pancreatitis aguda; Pancreatitis crónica
ascitis, 287
autoinmunitaria, 391e-1, 391e-1c, 2099, 2099c
cálculos biliares, 1893-1894, 2096
coledocolitiasis y, 2084
derrames pleurales, 2092, 2095f
después de ERCP, 1891
diagnóstico, 107
diferencial, 2093
esclerosante linfoplasmocítica. *Véase* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
hallazgos endoscópicos, 1899-1900
hereditario, 554, 2101
hipocalcemia, 315
hipovolemia, 298
malabsorción de cobalamina, 645
marcadores tumorales, 473c
náusea y vómito, 259
necrosante. *Véase también* Pancreatitis aguda
absceso intraabdominal, 849
diagnóstico, 2093c, 2094f, 2095f
patogenia, 2092
tratamiento, 346e-1v
parotiditis, 231e-3
- Pancreatitis aguda, **2091**
activación de enzimas pancreáticas, 2092
cálculos biliares, 1893-1894
características clínicas, **2094**
dolor abdominal, 106, 106c, 2092
hipocalcemia, 2482
hipovolemia, 298
lesión aguda renal, 1803
náusea y vómito, 258
necrosis grasa, 366
complicaciones, 2096-2097, 2097c
consideraciones genéticas, 2092
diagnóstico
comparación de estudios de imagen, 2087c, 2088-2089, 2094-2095
CT, 2093c, 2094f, 2095f
endoscopia, 1899, 2087c
ERCP, 2095f
estudios de laboratorio, 2087, 2087c, 2092-2093
diagnóstico diferencial, 2093
epidemiología, 2086
estudio del paciente, 2086, 2092
etiología, 2091-2092, 2091c
evento centinela (SAPE), hipótesis, 2098
exploración física, 2092
fases, 2093-2094
grave, 2094, 2094f, 2095c, 2095f
incidencia, 2091
infección por VIH, 1258, 2097-2098
intersticial, 2092, 2093c, 2095
necrosante. *Véase* Pancreatitis aguda
patogenia, 2092
recidivante, 2097
relacionada con fármacos, 1273, 2092
signos morfológicos, 2093c
trastornos por consumo de alcohol, 2091, 2725
tratamiento, 2095-2096
- Pancreatitis crónica, **2098**
absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c
características clínicas, 269, 366, 2099-2100
complicaciones, 2100, 2100c
consideraciones genéticas, 2098-2099
diagnóstico
endoscópico, 1900
estudios, 2086, 2088f
imágenes, 2087c, 2088-2089, 2089c, 2099-2100, 2100f
prueba de Schilling, 1941c
epidemiología, 2086
estudio del paciente, 2088f
etiología, 2098-2099, 2098c
fisiopatología, 2098
tratamiento, 2100-2101, 2101c
- Pancuronio, 1784
- Panecillo de mora azul, síndrome, 230e-1, 230e-2c.
- Panencefalitis, 900
Véase también Rubeola (sarampión alemán), congénita
"Panecillo en cruz, signo", 2641, 2641f
- Paneles múltiple, 447
- Panencefalitis, 900
esclerosante subaguda (SSPE), 900, 1298
progresiva por rubeola, 900
- Paneth, células, 86e-8
- Pangenoma, 86e-1c, 86e-2
- Pánico/angustia, trastorno, 96c, 101, **2708**
- Paniculitis, 364c, 366
septal. *Véase* Eritema, nudoso
- PanIN (neoplasia intraepitelial pancreática), 554
- Panitumumab
acción y objetivo molecular, 102e-5c
cáncer colorrectal, 102e-5c, 543
efectos secundarios, 103e-26, 543
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
- Panton-Valentine, leucocidina (PVL), toxina, 807, 830, 956
- Pantoprazol, 263, 1920, 1920c, 1930
- Pantoténico, ácido (vitamina B₅), 95e-2c, **96e-5**, 98e-5c
- Panuveítis, 200
- PAP (proteinosis alveolar pulmonar), 1714
- PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso, y acné), síndrome, 372e-8c, 422
- "Papa caliente", voz, 233
- Papaína, 2739, 2740
- Papanicolaou, estudio, 28c, 29c, 480, 481c, 595
- Papilas
dérmicas, 827f
en empedrado, 199
gustativas, 212, 213f, 215
- Papiledema, 40e-5, 40e-5f, 203, 203f
- Papillon-Lefevre, síndrome, 236
- Papiloma cutáneo (acrocordón), 341c, 342f, 359, 1958
- Papiloma humano, virus (HPV)
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1197
expresión y regulación génicas, 214e-4, 1197
interacciones con membrana celular, 214e-3
tipos, 595, 1197
- Papiloma humano, virus (HPV), infecciones, **1197**
asesoría, 1201
cáncer anal, 544, 1198
cáncer bucofaringeo, 477, 502, 505, 1198
cáncer cervicouterino
factores de riesgo, 351, 595
mecanismos, 101e-7, 214e-7
tipos relacionados, 595, 1198
consideraciones globales, 595, 1198
diagnóstico, 150e-7
embarazo, 124e-2
epidemiología, 1198
incidencia, 869
infección por VIH, 1271-1272
manifestaciones clínicas, 1198-1199, 1199f
patogenia, 1197-1198
prevención, 1200, 1201. *Véase también* Papiloma humano, virus (HPV), vacuna
reacción inmunitaria, 1198
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 1200-1201, 1201c
verrugas, 240c, 351, 829, 1198, 1199f
VIH, infección, 1198
- Papiloma humano, virus (HPV), vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 787f, 788f, 883
infección por VIH, 1253c
niños y adolescentes, 883, 1200
receptor de trasplante, 929c
bivalente, 1199-1200

- Papiloma humano, virus (HPV), infecciones (*Cont.*)
 contraindicaciones, 789c
 cuadrivalente, 1200
 eficacia, 476-477
 partículas similares a virus, 1199
 precauciones, 789c
 prevención de cáncer cervicouterino, 595
 prevención de verruga anogenital, 351
 protección cruzada, 1200
 segunda generación, 1200
- Papilomavirus. Véase Papiloma humano, virus (HPV)
- Pápulas pretibiales pigmentadas, 2429
- Papuloescamosas, lesiones, 353, 353c
- Papulonodulares, lesiones cutáneas, 363
 amarillas, 364c, 365
 azulosas, 364c, 367
 blancas, 363-364, 364c
 color de la piel, 364-365, 364c
 etiología, 828c, 829
 pardas rojizas, 364c, 367
 púrpuras, 364c, 367
 rojas, 364c, 365-367
 rosas, 364c, 365
 violáceas, 364c, 367
- Papulosis linfomatoide, 710
- "Paquetes de urgencia", 261e-9
- Paquidermoperiostosis, 2244. Véase también Osteoartropatía hipertrófica
- Par olfatorio, 2537
- PARI (receptor de activación de proteasa 1), 276, 742
- Paraaminosalicílico, ácido, 205e-6-205e-7, 644c
- Parabacteroides distasonis*, 1094
- Paracentesis abdominal, 287, 288, 474, 483e-1v
- Paracetamol (Acetaminofeno)
 ácido acetilsalicílico y cafeína, 2590, 2592c
 cefalea tensional, 2594
 dolor, 60
 de espalda, 118, 119
 relacionado con SLE, 2132
 efectos secundarios
 acidosis metabólica, 320
 hepatotoxicidad, 2027
 biopsia hepática, 366e-4f
 características clínicas, 2025c
 dosis relacionada, 2028f
 patogenia, 43-44
 trombocitopenia, 727c
 estenosis espinal, 116
 fiebre, 126
 influenza, 1214
 interacciones farmacológicas, 103e-10c, 205e-3, 2232c
 límites terapéuticos, 2764c
 metabolismo, 2027
 migraña, 2592c
 osteoartritis, 2231, 2232c
 sobredosis/intoxicación, 2027, 2764c
- Paraclofenilalanina, 567
- Paracoccidiodomicosis, 1354, 1354c
- Paracrina, regulación, 400e-6
- Parafacial respiratorio, grupo, 1720
- Parafasia, 177
 fonémica, 177
 semántica, 177
- Parafibromina, 2337c, 2342
- Paraganglioma
 consideraciones genéticas, 1619, 2329, 2334-2335, 2334f
 definición, 2329
 diagnóstico, 2329-2330, 2330c
 hipertensión, 1619
 patogenia, 2329, 2330f
 síndromes, 2332, 2333f
 tratamiento, 2330-2331
- Paragonimus*. Véase Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
- Parainfluenza, virus, 1207
 infecciones, 1207
 diagnóstico, 1207
 epidemiología, 1207
 manifestaciones clínicas, 225, 226, 231, 234, 1202c, 1207
 paciente con cáncer, 489, 1207
 patogenia, 1207
 prevención, 1208
 receptor de trasplante, 923, 1207
 tratamiento, 214e-5, 1207-1208
- Parálisis
 Bell. Véase Bell, parálisis
 cerebral, 163
 de Todd, 2542
 definición, 154
 facial, 157, 1152
 laríngea, 2649
 lingual, 2649
 nervio
 craneal. Véase Craneales, pares, trastornos oculomotor, 195, 208
 periódica. Véase Parálisis periódica por picadura de garrapata, 989, 2745
 pseudobulbar, 154
 rabia, 1301-1302
 sueño, 188c, 189
- Parálisis periódica
 conductopatías, 444e-2c
 hiperpotasémica (HiperKPP)
 conductopatías, 444e-2c
 consideraciones genéticas, 444e-2c, 462e-17f, 462e-18
 diagnóstico, 462e-18
 intervenciones tempranas, 450c
 manifestaciones clínicas, 310, 462e-3, 462e-17-462e-18, 462e-17c
 prueba genética, 450c
 secundaria, 310
 tratamiento, 462e-18
- hipopotasémica (HipoKPP)
 conductopatías, 444e-2c
 consideraciones genéticas, 305, 444e-2c, 462e-17, 462e-17f
 etiología, 305
 familiar, 305
 manifestaciones clínicas, 305, 462e-16-462e-17, 462e-17c
 tirotoxicosis, 64e-7, 444e-2, 462e-16, 462e-18, 2294
 tratamiento, 307
 tiorotóxica (TPP), 462e-16, 462e-18. Véase también Parálisis periódica, hipopotasémica (HipoKPP)
- Parálisis supranuclear progresiva, síndrome
 caídas, 163, 165
 manifestaciones clínicas, 173, 2604, 2612c
 movimientos oculares, 41e-1v, 2604, 2610
 neuropatología, 2604-2605, 2604f, 2605f, 2610-2611
 trastornos de la marcha, 163, 2610
- Paramiotonía congénita, 444e-2c, 462e-3, 462e-17c, 462e-18
- Paramixovirus
 estructura, 214e-2c
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 metapneumovirus humano, 1206
 parotiditis. Véase Parotiditis sarampión. Véase Sarampión (rubeola)
- Paraneoplásicos, síndromes
 afectación articular, 2247
 ataxia, 2626
 cáncer pulmonar, 511
 carcinoma
 de células renales, 578
 hepatocelular, 545-546
 definición, 608
 endocrinológico, 608
 etiología, 608-609, 609c
 hipercalcemia. Véase Hipercalcemia, relacionada con tumor
 hipoglucemia inducida por tumor, 611-612
 osteomalacia oncológica, 612
 producción ectópica de ACTH. Véase Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), producción ectópica
 producción ectópica de hCG, 608, 612
 SIADH relacionado con tumor, 610. Véase también Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
- hematológico, 612, 612c
 inmunopatología, 372e-25c
 movimientos oculares, 41e-1v
 neurológico, 614, 614c
 cefalomielitis y encefalitis focal, 372e-25c, 616-617, 616f
 comparada con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-5
 conductopatías, 444e-2c
 degeneración/atrofia cerebelosas, 372e-25c, 614c, 617-618
 diagnóstico, 615-616, 615f
 encefalitis con anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas, 614c, 617, 617f, 2607
 estudio del paciente, 615-616
 ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, 2642
 ganglionopatía de la raíz dorsal, 618
 Lambert-Eaton, síndrome miasténico. Véase Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
 médula espinal, 618
 miopatía necrosante aguda, 619
 neuropatía/ganglionopatía sensitiva, 618, 2685
 neuropatía anti-Hu, 2700
 neuropatías periféricas, 618-619
 patogenia, 614, 614c
 síndrome de la persona rígida, 618
 síndrome de opoclonio-mioclonio, 372e-25c, 614c, 618
 síndromes visuales, 619
 péñfigo, 361, 361c, 370c, 372
- Paranoá, virus, 1308c
- Paraparesia, 156-157, 156f
 espástica tropical. Véase Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), infecciones, mielopatía
- Paraplegin*, gen, 2634c, 2636
- Paraplejía espástica familiar (FSP), 2636
 consideraciones genéticas, 2634-2635c, 2636, 2659
 manifestaciones clínicas, 163, 2636, 2659
- Parapneumónico, derrame, 951, 1717
- Parapoxvirus, 220e-1c, 220e-2
- Paraproteinemia, 404. Véase también Trastornos, células plasmáticas
- Parapsoriasis, 353, 353c
- Parasitarias, infecciones. Véanse también infecciones específicas
 afectación renal, 1849-1850
 artritis, 837-838
 como causa de fiebre de origen desconocido, 137c
 hepatobiliar, 2084
 miocarditis, 1560-1561
 polimiositis, 2198
 receptor de trasplante, 921
 transmitida por transfusión, 138e-6
 tratamiento, 246e-1
- Parásito(s)
 adherencia, 145e-2c, 145e-3
 identificación de laboratorio, 245e-1
 infecciones por
 nematodos, 245e-3c. Véase también Nematodos/infecciones por nematodos
 platelmintos, 245e-2c. Véase también Cestodos/infecciones por cestodos; Trematodos/infecciones por trematodos
 protozoarios, 245e-4c. Véase también Protozoarios
 métodos moleculares, 245e-6, 245e-6c
 parásitos
 intestinales, 245e-1
 sanguíneos e históricos, 245e-1-245e-4
 procedimientos
 alternativos, 245e-5c
 menores, 245e-5c
 pruebas inespecíficas, 245e-4, 245e-6
 incursión en el hospedador, 145e-1
 invasión hística, 145e-8

- Parásitos o sus huevos, examen, 267
- Parasomnias, 192-193
- Paratiroidea, hormona (PTH), **2466**
- acción cruzada de los receptores, 400e-1
 - acciones, 313, 313f, 2466-2467
 - contra PTHrP, 2468, 2468f
 - deficiencia, 314-315
 - enfermedad renal crónica, 333e-3, 1815, 1816
 - estructura, 2467, 2468f
 - exceso, 313
 - hipercalcemia, 2480
 - hiperparatiroidismo primario, 2473, 2473f
 - hipoparatiroidismo, 2484
 - homeostasia del calcio, 2457, 2476f
 - inyección exógena de. *Véase* Teriparatida
 - metabolismo, 2467-2468
 - producción ectópica, 314, 511, 608, 609c
 - proteína relacionada con (PTHrP), **2468**
 - acciones, 2468-2469, 2469f
 - contra PTH, 400e-1, 2468, 2468f
 - estructura, 2468, 2468f
 - producción ectópica, 609-610, 609c
 - regulación, 2467
 - resistencia, 2486f
 - semivida, 400e-2
 - síntesis, 2467
 - valoración, 400e-6
 - valores de referencia, 2762c
- Paratiroidea, hormona (PTH)/PTHrP, receptor, 400e-1, 2469, 2469f, 2476f
- Paratiroidectomía, 2473-2474, 2487
- Paratiroides, trastornos
- adenoma, 2470
 - carcinoma, 2471, 2473
 - consideraciones genéticas, 2471-2472, 2471f
 - hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo
 - con tumor mandibular, síndrome. *Véase* Hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT), síndrome
 - hiperplasia, 2470
 - hipoparatiroidismo. *Véase* Hipoparatiroidismo
 - síndromes MEN. *Véanse entradas en* Neoplasia endocrina múltiple
- Paratonia (*gegenhalten*), 154
- Parchado, gen, 387
- Parche (lesión cutánea), 339c
- Parches, pruebas con, 344
- PARD3B, gen, 1241c
- Parechovirus, 894, 1294-1295
- Pared
- abdominal, trastornos, 104-105
 - torácica
 - anormalidad, por restricción ventilatoria, 306e-5, 1721
 - curvas de presión-volumen, 306e-1f
 - palpación, 100
 - trastornos, 47e-2
 - traumatismo, 51e-2
 - vascular, 725, 732
- Pareja, tratamiento, 883
- Pares craneales
- exploración, 2537-2538
 - trastornos
 - botulismo, 988
 - debilidad del cuello, 2649
 - disfagia y disfonía, 2649
 - etiología, 2649c
 - hemorragia subaracnoidea, 1785
 - lesiones, 457e-2
 - múltiples, 2650
 - nervio del trigémino, 215, 2646-2647, 2647c. *Véase también* Trigémino, neuralgia
 - nervio facial, 2648-2649. *Véase también* Bell, parálisis
 - neuralgia del glossofaríngeo, 237, 2649
 - parálisis de la lengua, 2649
 - síndrome de Guillain-Barré, 2650, 2694
- Paresia, 1136. *Véase también* Parálisis periódica
- Parestesia, 158, 1946c
- Parietales, lesiones, 209
- Parinaud, síndrome/complejo
- etiología, 210
 - infecciones por *Bartonella*, 1079
 - manifestaciones clínicas, 195, 210
 - tularemia, 1067
- tumores de la región pineal, 602
- Parkes-Weber, síndrome, 1651, 1654
- Parkin, gen, mutaciones, 2609, 2613
- Parkinson, enfermedad (PD), **2609**
- AD y, 2599
 - ancianos, 82
 - caídas, 163
 - consideraciones genéticas, 444e-9-444e-10, 2611-2612, 2612c
 - contra parálisis supranuclear progresiva, 2605
 - diagnóstico diferencial, 2609-2611, 2610c, 2612c
 - ECG, 278e-5f
 - etiología, 2611-2613
 - familiar, 444e-9, 2611-2612
 - fisiopatología, 2609, 2610f, 2611f, 2612f, 2613, 2613f
 - fragilidad y, 77, 82
 - imágenes, 2609, 2611f
 - manifestaciones clínicas, 2609, 2609c
 - alteraciones autónomas, 2617-2618
 - cardinal, 2609, 2609c
 - delirio, 166
 - demencia, 171, 2599, 2605, 2617
 - dermatitis seborreica, 347
 - disfagia, 256, 257
 - disfunción olfatoria, 211, 214-215
 - estreñimiento, 274, 2618
 - motor, 33e-1v, 163, 2609, 2609c, 2618
 - no motor, 2609c, 2617-2618
 - psicosis, 2617
 - síndrome de lóbulo frontal, 184
 - trastornos del sueño, 191, 192, 2618
- muertes por, 6e-1c
- prevalencia, 2609
- priones, 453e-1, 2612
- tratamiento, **2613**
- agonistas de dopamina, 2615, 2616c, 2618
 - amantadina, 2616
 - anticolinérgicos, 2615
 - características no motoras y no dopaminérgicas, 2617-2618
 - con células madre, 90e-3, 444e-7, 2617
 - estimulación cerebral profunda, 2616, 2618
 - experimental, 2617
 - fármacos neuroprotectores, 2616
 - inhibidores COMT, 2615, 2616c
 - inhibidores de MAO-B, 2615, 2616c, 2618
 - levodopa, 2613-2614, 2614f, 2616c, 2618
 - no farmacológico, 2618
 - quirúrgico, 2616-2617
 - valoración, 2618, 2619f
- Parkinson, enfermedad con demencia (PDD), 171, 2605-2606, 2617
- Parkinsonismo
- ALS, 2633, 2635c
 - atípico, 2609-2611, 2612c
 - atrofia sistémica múltiple, 2641
 - cuerpo inferior, 163
 - diagnóstico diferencial, 2610c
 - enfermedad de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
 - inducido por fármacos, 2611, 2624
 - secundario, 2611, 2612c
 - trastornos de la marcha, 162c, 163
- Paro cardíaco, **1768**
- apoyo vital básico, 1768
 - características clínicas, 1768
 - causas, 1764, 1765c
 - compresión torácica, 1768
 - definición, 1764, 1765c
 - en hospitales, 1768, 1770
 - evolución a muerte biológica, 1768
 - extrahospitalario, 1768
 - hipotérmico, 478e-2
 - prevención, 1767
 - primario, 1768
 - pronóstico, 1768
 - secundario, 1768
- síntomas prodrómicos, 1768
- taquicardia ventricular, 1491
- tratamiento, **1768**
- a largo plazo después de sobrevivir, 1770
 - algoritmo, 1769f
 - apoyo
 - cardíaco vital avanzado, 1769-1770
 - vital básico, 1768-1769
 - cuidados después de la reanimación, 1770
 - desfibrilación externa automatizada, 1769
 - respuesta inicial, 1768
- Paro sinusal, 1468
- Paromomicina
- acción, 246e-11
 - amebosis, 246e-9, 1366
 - efectos secundarios, 246e-2c, 246e-11, 942, 1391
 - embarazo y lactancia, 246e-2c
 - farmacología, 246e-11
 - indicaciones, 246e-2c
 - infecciones por
 - D. fragilis*, 1409
 - por *Giardia*, 1406
 - leishmaniosis
 - cutánea, 1393
 - visceral, 1391
- Paroniquia, 351
- Candida*, 1343
 - inducida por fármacos, 380, 380f
 - P. aeruginosa*, 1047
- Parótida, glándula
- crecimiento bilateral, 2167c
 - tumores, 503
- Parotiditis, **231e-1**
- bacteriana aguda, 241
 - complicaciones, 231e-2-231e-3, 893
 - consideraciones globales, 231e-1, 231e-1f
 - diagnóstico, 231e-3
 - diferencial, 231e-3
 - epidemiología, 231e-1-231e-2
 - etiología, 231e-1, 231e-1f
 - incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c
 - infección, 231e-2, 231e-2f
 - inmunidad, 231e-4
 - manifestaciones clínicas, 231e-2-231e-3, 231e-2f
 - meningitis, 908c
 - orquitis, 2365
 - patogenia, 231e-2
 - prevención, 231e-3-231e-4. *Véase también* Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
 - transmisión, 231e-2
 - tratamiento, 231e-3
- Paroxetina
- bochornos, 623
 - depresión, 64, 473, 2710c, 2716
 - efectos secundarios, 2392, 2710c, 2716
 - farmacología, 2717
 - interacciones farmacológicas, 34c, 40
 - metabolismo, 34c
 - PTSD, 2712
 - síndrome de intestino irritable, 1969
 - síntomas menopáusicos, 2383
 - trastorno de pánico, 2709
 - trastornos de ansiedad, 2711
- PARP, inhibición, 102e-6f, 102e-7, 529
- Parpadeo
- corneal reflejo, 1774f, 1775
 - reflejos, 442e-6
- Párpados, trastornos, 199, 207-208
- Parrot, pseudoparálisis, 836
- Parsonage-Turner, síndrome, 2692
- "Parte superior de la basilar", síndrome, 2578
- Partículas semejantes a virus, 86e-4
- Parulis, 237
- PARV4/5, secuencias virales, 1197
- Parvovirus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1195
- Parvovirus B19, infecciones, **1195**
- anemia aplásica y, 664
 - aplasia eritrocítica pura, 668, 668f, 1196. *Véase también* Aplasia, eritrocítica pura
 - diagnóstico, 1196-1197, 1196c
 - embarazo, 50, 1196

- Parvovirus B19, infecciones (*Cont.*)
epidemiología, 1195
eritema infeccioso. *Véase* Eritema, infeccioso (quinta enfermedad)
hidropesía fetal. *Véase* Hidropesía, fetal
manifestaciones clínicas, 1195f, 1196
miocarditis, 1560
patogenia, 1195-1196, 1195f
prevención, 1197
receptor de trasplante, 923
transmitida por transfusión, 138e-6
tratamiento, 669, 1197
- Pasteur, efecto, 247
- Pasteurella*, infecciones
celulitis, 830
manifestaciones clínicas, 183e-3, 834
mordedura de gato, 167e-1, 183e-3, 830
mordedura de perro, 167e-1, 183e-3
tratamiento, 167e-3, 167e-3c, 183e-2c, 183e-3, 830
- Pastia, línea, 134, 966, 966f
- Paterson-Kelly, síndrome, 532
- Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) Depression Screen*, 471e-5c
- Pátina fecal, 916, 918
- Patogenia microbiana, **145e-1**
crecimiento, 145e-4
entrada y adherencia, 145e-1-145e-3
evasión de las defensas del hospedador, 145e-4-145e-7, 145e-4f, 145e-6f
invasión de los tejidos, 145e-7-145e-8
lesión histica y enfermedad, 145e-9-145e-10
receptores del hospedador, 145e-2c, 145e-3
respuesta del hospedador, 145e-10, 372e-23, 372e-26
transmisión a nuevos hospedadores, 145e-10
tropismo histico, 145e-8-145e-9
- Patrones moleculares relacionados con
lesión (DAMP), 145e-8f, 1747, 2227f
patógenos (PAMP), 145e-5, 145e-8f, 372e-2, 377e-1, 1747
- Pausa sinusal, 1468, 1468f
- “Pavimento loco”, 1690, 1690f
- Pavos, enfermedad por manipulación, 1681c
- PAX3, gen, mutaciones, 101e-3c, 359, 431c
- PAX7, gen, mutaciones, 101e-3c
- PAX8, gen, mutaciones, 2283, 2284c, 2304, 2305c
- Pazopanib
acción y objetivo molecular, 102e-17, 102e-18c, 103e-19
carcinoma de células renales, 579
efectos secundarios, 102e-18c, 103e-26
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
- PC-I, gen, mutaciones, 415e-4c, 2364c
- PCI. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
- PCNSL. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
- PCOS. *Véase* Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS)
- PCP. *Véanse* Fenciclidina (PCP); Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
- PCR. *Véase* Polimerasa, reacción en cadena (PCR)
- PCK9
deficiencia, 2445
inhibidores, 2442
mutaciones, 2442, 2445
- PCT (procalcitonina), 806
- PCV (ventilación controlada por presión), 1742.
Véase también Ventilación mecánica
- PD. *Véase* Parkinson, enfermedad (PD)
- PD-1, anticuerpos, 498, 499, 499f, 521
- PDGFR*, gen, mutaciones, 135e-7, 135e-7c
- PDK (piruvato deshidrogenasa cinasa), 102e-13
- PD-L1, 103e-21, 103e-22f
- PE. *Véase* Embolia pulmonar (PE)
- Pearson, síndrome, 85e-6, 85e-6c
- Pectoriloquia, 1662
cuando se susurra, 1662
- Pectus carinatum* (tórax en quilla), 1443, 2512
- Pectus excavatum* (tórax en embudo), 1443, 2512
- Pediculiasis, 2745-2746
- Pediculidas, 2746
- Pediculus capitis* (piojos en cabeza), 2745-2746, 2746f
- Pediculus humanus* (piojo corporal), 1146, 2745-2746. *Véase también* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
- PEEP (presión positiva al final de la espiración), 1738. *Véase también* Ventilación mecánica
- Pefloxacin, 379
- PEG IFN- α 2a. *Véase* Interferón α 2a, pegilado (PEG IFN- α 2a)
- PEG IFN- α 2b. *Véase* Interferón α 2b, pegilado (PEG IFN- α 2b)
- PEG-ADA, 91e-2
- Pegfilgrastim, 103e-24, 103e-24c
- Pegloticosa, 2235
- Pegvisomant, 2271
- Pelagra
consideraciones globales, 2690
contra enfermedad de Hartnup, 435e-2
factores de riesgo para, 96e-4
“en guante”, 436e-1f
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-4, 360, 463c, 2607, 2690
tratamiento, 96e-4, 2690
- PELD, sistema, en trasplante hepático, 1995
- Pel-Ebstein, fiebre, 126, 708
- Pelger-Hüet, anomalía, 81e-6f, 415, 415f
- Peliosis
bacilar, 1081c, 1082-1083
hepática, 2027
- Pelizaues-Merzbacher, enfermedad, 2636
- Pelos lúpicos, 354
- Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID), **876**
anaeróbica, 1099
C. trachomatis, 1169
diagnóstico, 877-878
dolor abdominal, 103, 106
dolor pélvico, 338, 338c
epidemiología, 877
etiología, 870c, 877
M. hominis, 1165
manifestaciones clínicas, 877
prevención, 879
pronóstico, 879
seguimiento, 879
tratamiento, 878-879, 878c
- Pélicas, fracturas, 2489
- Pélvico, dolor, **337**
agudo, 338
cáncer cervicouterino, 595
cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical, 60e-1-60e-2
crónico, 338
enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
estudio del paciente, 338
etiología, 337-338, 338c
- Pélvicos, ejercicios musculares (ejercicios de Kegel), 81
- Pelvis renal, carcinoma. *Véanse* Riñón, cáncer; Carcinoma de células renales (RCC)
- Pemberton, signo, 2301, 2302
- Pembroizumab, 102e-5c, 103e-21c, 103e-22
- Pemetrexed
acción, 103e-14
cáncer
ovárico, 594
pulmonar, 520, 520c, 521
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14
- Pemolina, 63
- Penciclovir, 215e-3c, 215e-8, 233, 1182c
- Pendred, síndrome, 220, 222c, 2284, 2284c
- Pendrina, 2284, 2284c
- Penetrancia incompleta, 437
- Pénfigo
foliáceo, **371**
histología, 370c
inducido por fármacos, 371-372
inmunopatología, 370c, 371, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 370c, 371
tratamiento, 372
inducido por fármacos, 379
neoplásico, 361, 361c, 370c, **372**
- vulgar, **370**
diagnóstico, 371
histología, 370c
inmunopatología, 370-371, 370c, 372e-24c, 377e-4
manifestaciones
bucales, 237, 239c
clínicas, 76e-15f, 370, 370c, 371f
relación con gen HLA, 373e-7, 373e-8c
tratamiento, 371
- Penfigoide
afectación esofágica/disfagia, 257
ampollosa, **372**
histología, 370c, 372
inmunopatología, 370c, 372, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 76e-15f, 370c, 372, 372d
tratamiento, 372
gestacional, 361c, 370c, 372-373
mucosa, 237, 239c, 370c, 372e-24c, **374**
- Peniana
prótesis, 329
tumescencia, 324
- Peniano, cáncer, 351, 1198
- d-Penicilamina
cistinuria, 435e-2
efectos secundarios
cutánea, 349, 371, 379
deficiencia de cinc, 96e-10
miastenia grave autoinmunitaria, 2702-2703
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
neuropatía óptica, 203
piridoxina y, 96e-4
síndrome lúpico, 2218c
vasculitis, 2218c
enfermedad de Wilson, 367e-2, 2519, 2520c, 2625
esclerosis sistémica, 2164
intoxicación por mercurio, 472e-3c
- Penicilina benzatínica
faringitis, 233, 965c
fiebre reumática, 2152
sífilis, 880c
treponematosis endémicas, 207e-3
- Penicilina G
artritis bacteriana no gonocócica, 835
difteria, 979
enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
faringitis, 965c
fiebre recurrente, 1148, 1148f
indicaciones, 937, 940c
infecciones
estafilocócicas, 962c
neumocócicas, 952
por *Streptococcus* del grupo B, 50, 970
meningitis, 887c, 889, 889c
sífilis, 899
neurosífilis, 1139, 1139c
osteomielitis, 840c, 841c
resistencia, 940c
sífilis, 1138-1139, 1139c
- Penicilina V, para difteria, 979
- Penicilina(s)
acción, 930, 931c, 937
actinomicosis, 1090-1091, 1091c
carbunco, 261e-3
efectos secundarios
anemia hemolítica, 44
convulsiones, 2547c, 2548
desensibilización a, 385
disfunción plaquetaria, 730
eritema nudoso, 366
eritrodermia, 353
exantema, 362
hipopotasemia, 306
inmunitarios cutáneos, 377
necrólisis epidérmica tóxica, 361
neutropenia, 418
pénfigo, 371
sensibilidad cruzada, 385
trastornos acidobásicos, 322
vasculitis, 2193
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis infecciosa, 821, 822c, 823

- erisipela, 965c
 faringitis, 232f, 233, 965c
 fascitis necrosante, 780c, 965c
 fiebre reumática, 2152
 gangrena gaseosa, 832c
 infecciones
 bacterianas anaerobias, 1101
 enterocólicas, 975c
 estreptocócicas de los grupos C o G, 969
 infecciones por
 Capnocytophaga, 183e-2c, 183e-3
 GAS, 965c
 HACEK, 183e-2c
 mordedura, 167e-3, 167e-3c
 Streptococcus del grupo B, 970
 interacciones farmacológicas, 42-43
 laringitis, 234
 leptospirosis, 1145c
 meningocemia, 780c
 mionecrosis por clostridios, 780c
 neumonía, 965c
 portación de GAS faríngeo asintomático, 966
 proteínas de unión, 930, 947f, 976
 resistencia
 bacterias anaerobias, 1101
 mecanismos, 931c, 933
 meningococos, 1000
 N. gonorrhoeae, 1004
 neumococos, 807
 síndrome de choque tóxico, 965c
 tétanos, 986
Penicillium marneffei, infección (peniciliosis),
 1252c, 1268, 1354-1355, 1354c
 Pensamiento abstracto, valoración, 2537
 Pentamidina
 acción, 246e-11, 332e-9
 efectos secundarios
 broncoespasmo, 1362c
 disfunción del nódulo SA, 1467c
 frecuentes, 246e-6c, 1398
 hiperpotasemia, 64e-2, 310
 hipotensión, 1361
 hipovolemia, 297
 nefrotoxicidad, 1804
 ocasional, 246e-6c, 1398
 pancreáticos, 1258
 poco comunes, 246e-6c
 trastornos acidobásicos, 321
 embarazo y lactancia, 246e-6c
 enfermedad del sueño, 1398, 1398c
 farmacología, 246e-11
 PCP, 1361c
 profilaxia de PCP, 1251c, 1253, 1362c
 Pentasa, 1959
 Pentastomiasis, 2747
 Pentastómidos, 2747
 Pentazocina, 462e-20, 2218c
 Pentobarbital, 473e-10c, 2558f
 Pentosán, polisulfato, 60e-3-60e-4
 Pentoxifilina
 claudicación intermitente, 1645
 enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2054f,
 2059
 Penumbra, 1777
 isquémica, 2560
 PEP. Véase Profilaxia después de exposición (PEP)
 PEPEAR (U.S. President's Emergency Plan for AIDS
 Relief), 8
 Pepino de mar, envenenamiento, 2740
 Pepsina, 1914
 Péptido C, 2402, 2434, 2758c
 Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
 acciones, 570
 deglución, 255
 producción ectópica, 609c
 regulación, 2090
 secreción de prolactina, 401e-2
 valores de referencia, 2764c
 Péptido natriurético auricular (ANP), 251, 310,
 332e-6f, 332e-9, 511
 acción, 332e-6f, 332e-9
 cáncer pulmonar, 511
 edema, 251
 hipoaldosteronismo hiporreninémico, 310
 Péptido natriurético tipo B (BNP)
 amiloidosis, 720
 edema pulmonar, 1763
 estado de choque, 1746
 hipertensión pulmonar, 1657, 2161
 insuficiencia cardiaca, 101, 1505
 valoración del dolor torácico, 101
 Péptido(s)
 amiloide beta (A β), 453e-6, 2600, 2600f
 antimicrobianos, 372e-1, 372e-2, 372e-4c
 inhibidor gástrico, producción ectópica, 609c, 611
 nanoestructuras, 92e-1
 natriurético
 cerebral. Véase Péptido natriurético tipo B
 (BNP)
 renal, 332e-9
 ováricos, 2378
 radiorreceptor, tratamiento (PRRT), 575
 similar a glucagon 1 (GLP-1), 559c, 572, 2402
 receptores agonistas, 2414c, 2416
 YY, 415e-2
 Peptidoglucano, 145e-5, 145e-6f, 930, 1752
Peptostreptococcus, infecciones, 167e-2, 1095, 1099,
 1100. Véase también
 Microorganismos anaerobios
 mixtos, infecciones
 Peramivir, 215e-5, 923, 1213
 Perclorato, 2300
 Percusión
 bazo, 411
 tórax, 47e-3, 1662
 Percutánea
 aspiración con aguja, en lesión pulmonar, 1667
 toma de muestras de sangre umbilical (PUBS),
 83e-4, 444
 rinitis perenne no alérgica, 2122
 síndrome de rinitis perenne no alérgica con
 eosinofilia (NARES), 2122
 Percutáneas, intervenciones. Véase también
 Trombectomía percutánea mecánica
 angioplastia transluminal renal, 1618
 arteria periférica, 296e-5, 296e-5f, 296e-6f, 1645
 aterosclerosis carotídea, 2571
 coronaria. Véase Percutáneas coronarias,
 intervenciones (PCI)
 embolia pulmonar, 296e-5
 hipertensión resistente, 296e-5
 Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI),
 296e-1, 297e-1
 alambre guía dirigible, 296e-1
 angioplastia
 con globo y endoprótesis, 296e-1-296e-2,
 296e-1f
 coronaria transluminal, 296e-1
 antiagregantes plaquetarios, 296e-1, 296e-2,
 1596
 apoyo circulatorio, 296e-5
 aterectomía, 296e-2
 cardiopatía valvular, 296e-4-296e-5
 choque cardiogénico, 1762
 complicaciones, 296e-2-296e-3, 1602c
 contra tratamiento médico en síndromes
 coronarios agudos, 296e-4
 desigualdades raciales/étnicas en remisión,
 16e-2
 dissección de la íntima, 296e-1, 296e-2f
 dispositivo
 de protección distal, 296e-2, 297e-3,
 297e-3f, 297e-3v
 de protección embólica, 296e-2
 Impella, 296e-5
 enfermedad cardiaca congénita en adultos,
 296e-4
 éxito, 296e-2-296e-3, 296e-3f
 globo intraaórtico para apoyo circulatorio,
 296e-5
 indicaciones y selección de paciente, 296e-3-
 296e-4
 infarto miocárdico
 NSTEMI-ACS
 izquierdo en paciente de alto riesgo,
 297e-3, 297e-3v
 múltiples vasos en paciente diabético,
 297e-4, 297e-4v
 rescate, 1605
 selección de paciente, 296e-3f, 296e-4
 STEMI. Véase Infarto miocárdico con
 elevación del segmento ST (STEMI),
 tratamiento
 tiempo desde inicio de síntomas hasta,
 1603, 1603f
 urgente, 1605
 infarto miocárdico relacionado, 296e-2
 perioperatorio, 52f, 53
 reemplazo de válvula aórtica. Véase Válvula
 aórtica, reemplazo transcáteter
 reparación de válvula mitral, 1546, 1546f
 revascularización en cardiopatía isquémica
 estable, 1590
 contra CABG, 296e-3-296e-4, 296e-3f,
 1592, 1593f
 eficacia, 1591
 indicaciones y selección de paciente,
 1590-1591
 injerto de vena safena con protección
 distal, 296e-2, 297e-3, 297e-3f,
 297e-3v
 lesiones de bifurcación, 297e-1-297e-2,
 297e-1f, 297e-2v-297e-3v
 oclusión total crónica, 297e-1, 297e-1v
 reestenosis posterior, 1591
 riesgos, 1591
 trombosis de endoprótesis en lesión LAD
 proximal posterior, 297e-5, 297e-5f,
 297e-5v
 técnicas, 296e-1-296e-2
 valvuloplastia aórtica, 1533
 valvulotomía mitral con globo, 1542, 1542f
 Pérdida
 alélica, 538
 capilar, síndrome, 46
 ósea. Véase Osteoporosis
 Pérdida de peso involuntaria, 274
 ancianos, 81, 274-275
 cáncer, 474
 esofágico, 533
 pulmonar, 511
 etiología, 275, 275c
 infección por VIH, 1268
 significado, 274
 síndromes de malabsorción, 1946c
 tirototoxicosis, 2294
 tratamiento, 275
 valoración, 275-276, 275c
 Perfenazina, 2721, 2722c
 Perfringolisina, 993
 Perfusión cerebral, presión, 1779, 1779f
 Perfusión miocárdica, imágenes
 anomalías de la contractilidad, 270e-4f
 cardiopatía isquémica, 1582, 1584f
 cuantificaciones de CAD, 270e-10, 270e-10f,
 270e-11f, 271e-2f, 271e-3f
 exposición a la radiación, 270e-8
 indicaciones, 270e-3
 infarto del miocardio, 1601
 infarto miocárdico, 270e-20, 270e-20f
 multidimensional, 270e-5f
 PET comparada con SPECT, 270e-3
 protocolos, 270e-3
 radiofármacos, 270e-3, 270e-3c
 valoración
 dolor retroesternal, 271e-3f, 271e-3v
 infarto del miocardio, 271e-5f
 Pergamino, virus, 1308c
 Pergolida, 473e-8c, 565, 1650
 Perianal, enfermedad. Véase Anorrectales, trastornos
 Periapendicitis, 877
 Periapical, enfermedad, 236, 1097
 Pericardio
 defectos congénitos, 1571
 estructura y función, 1571
 metástasis a, 1577, 1788
 quistes, 1577
 tumores, 1577
 Pericardiocentesis, 1574
 Pericarditis, 1571
 aguda
 CMR, 271e-8f

- Pericarditis (*Cont.*)
 diagnóstico diferencial, 1575
 ECG, 101, 269e-7f, 269e-8f, 1571, 1572f
 ecocardiografía, 1572, 1572f
 lesión poscardiaca, 1575
 manifestaciones clínicas, 1571-1572, 1580, 1600, 1610
 tratamiento, 1573
 viral/idiopático, 1574-1575
- artritis reumatoide, 2138
- causas infecciosas, 1085, 1100, 1212, 1292, 1575
 clasificación, 1571c
- constrictiva
 CMR, 270e-23f, 270e-27v, 271e-8f, 1576f
 con derrame subaguda, 1577
 diagnóstico diferencial, 1462, 1463c, 1573c, 1574, 1576
 disnea, 47e-2
 ECG, 1573c, 1576
 ecocardiografía, 1573c, 1576
 fisiopatología, 1574f, 1575-1576
 manifestaciones clínicas, 1573c, 1576
 perfil hemodinámico, 1576
 presión del pulso, 1576
 tratamiento, 1576-1577
- derrame pericárdico, 1571-1572, 1572f
 diagnóstico diferencial, 1575
- disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
- dolor
 abdominal, 105, 106c
 torácico, 96c, 97, 99, 1571
- enfermedad
 neoplásica, 1575
 renal crónica, 1575, 1817-1818
 vascular del colágeno, 1575
- etiología, 1571c
- frote pericárdico, 1450, 1571
 inducido por radiación, 103e-4, 621, 1575, 1788
- infarto miocárdico, 1610
- SLE, 1575, 2129, 2129c
- taponamiento cardiaco. *Véase* Taponamiento cardiaco
 tuberculoso, 1111-1112
- Pericitos, 265e-1, 265e-1f
- Pericondritis, 228
- Perifaringeo, espacio, infecciones, 1097
- Periféricos, nervio(s)
 campos cutáneos, 160f
 componentes, 87f
 mecanismos del dolor, 89-90
- Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), 877, 1169
- Perimenopausia, 2381-2382, 2381f
- Perímetro abdominal
 durante la vida calculada, 74f
 síndrome metabólico, 2450c, 2451
 valoración de la obesidad, 2392, 2394c
- Perineo descendido, síndrome, 273
- Periodoncio, 236
- Periodontal, enfermedad (periodontitis)
 absceso, 1097
 ancianos, 242
 etiología, 236, 1097
 factores de riesgo, 236
 juvenil localizada, 236
 manifestaciones clínicas, 46e-2f, 46e-5f, 236
 prevención, 236, 423
 relacionada con sida, 236
- Periostitis en cáncer pulmonar, 511
- Perisilviana, red, 177
- Peristalsis, 255
- Peritonitis, **846, 1989**
 aguda, 1989
 ascitis y, 287-288, 2065-2066
 aséptica, 1989
 bacteriana, 288, 846-847, 1099, 2065-2066
 diagnóstico, 288, 847
 diálisis peritoneal, 848, 1825
 dolor abdominal, 103, 106, 106c, 846
 etiología, 846, 1028, 1989, 1989c
 fisiopatología, 846, 846f
 hipovolemia, 298
 manifestaciones clínicas, 288, 846-847, 1989
 marcadores tumorales, 473c
- posoperatoria, 848
- prevención, 847
- primaria, 846-847, 1989
- prónico, 1989
- receptor de trasplante, 924c, 927
- recurrencia, 847, 945c
- secundaria, 847-848, 1989
- tratamiento, 288, 847, 848, 1989
- tuberculosa, 1111
- Perkinsus marinus*, 151e-4
- Permetrina, 2744-2745, 2746
- Peroxidasa tiroidea (TPO)
 anticuerpos, 2288, 2294
 desarrollo tiroideo, 2283, 2284c
 hipotiroidismo autoinmunitario, 372e-24c
 síntesis de hormona tiroidea, 2285
- Peroxido de benzoilo, 352
- Peroxisoma γ , receptor activado por proliferador de (PPAR γ), 96e-6, 415e-2, 1959, 2415
- PERRLA, 195
- Perro(s)
 garrapata, 1154
 infecciones por filarias, 1423
- mordeduras, **167e-1, 782**
 celulitis, 830
 estudio del paciente, 167e-2
 infecciones, 167e-1, 183e-3
 microbiología, 167e-1
 profilaxia
 con antibióticos, 167e-3
 contra rabia, 167e-3
 tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
- pulgas, 2750
- tenia, 1435
- Persistencia del conducto arterioso (PDA)
- Persona rígida, síndrome
 manifestaciones clínicas, 462e-3
 paraneoplásicos, 614c, 618
 patogenia, 372e-25c, 462e-3
 trastornos de la marcha, 16
- Personalidad, trastornos, **2720**
- Pertactina, 1021, 1022
- Perthes, prueba, 1651f
- Pertuzumab
 acción y objetivo molecular, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 103e-21c
 cáncer mamario, 529
- Peso
 aumento. *Véase* Obesidad
 edema, 251
 fisiología, 415e-2
 grasa abdominal, 285
 hipotiroidismo, 2291
- bajo, 2393c
 al nacer, 333e-1
- cambios en la vida, 74f
- pérdida
 formación de barro biliar, 2078
 formación de cálculos de colesterol, 2078
 hipertensión, 1622c
 involuntaria. *Véase* Pérdida de peso involuntaria
 síndrome metabólico, 2453
 tratamiento de la obesidad. *Véase* Obesidad, tratamiento
- punto de ajuste, 415e-5
- regulación, 275, 415e-2
- Peste, **1070**. *Véase también* *Yersinia pestis*
 bioterrorismo, 261e-3-261e-4
 bubónica, 261e-4, 1072, 1072f
 consideraciones globales, 1070-1071, 1071f, 1073
 definiciones de caso, 1073c
 diagnóstico, 150e-8, 261e-5c, 1073-1074, 1074f
 epidemiología, 151e-8f, 1070-1071, 1071f
 faringitis, 1072-1073
 manifestaciones clínicas, 261e-4-261e-5, 261e-5c
 meningea, 1072
 negra, 261e-5
 neumónica, 261e-4, 261e-5c, 1072, 1073f
 patogenia, 1071-1072
 prevención, 261e-5c, 261e-6, 1075-1076, 1075c
 pulmonar, 261e-3, 261e-5c, 1072, 1073f
 resistente a múltiples fármacos, 261e-6
- septicémica, 261e-4-5, 781, 1072
- tratamiento, 261e-5-261e-6, 261e-5c, 1074-1075, 1074c
- vacuna, 261e-6, 1075-1076
- PET. *Véase* Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Petequias. *Véase también* Púrpura anémica, 393
 deficiencia de vitamina C, 463c
 etiología, 999c
 fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 1155, 1156f
 meningococemia, 781, 998
 patogenia, 368
- Petroso, hueso, fracturas, 457e-2
- Petrus de Montagnana, 2f
- Peutz-Jeghers, síndrome
 distribución de pólipos, 536, 538c
 lesiones relacionadas con, 538c
 manifestaciones
 bucales, 240c
 cutáneas, 359, 360c
 riesgo de cáncer pancreático, 554
 tumores del cordón ovárico sexual, 594
- Peyer, parches, 372e-26-372e-27, 1049, 2696f
- Pez
 león, picadura, 2740
 loro, envenenamiento, 2742
 piedra, picadura, 2741-2742
- PF-4 (factor plaquetario 4), 372e-13c, 727, 750
- PFA-100, 405, 407
- Pfeiffer, síndrome (acrocefalopolisindactilia), 435
- PGA (poliglandular autoinmunitaria), insuficiencia, 2366, 2483
- PGC-1 α , 444e-10
- PGL-1 (glucolípidio fenólico), 1122, 1126
- P-glucoproteína (PGP), 33, 34c, 37f, 102e-10, 284
- pH
 arterial, 315
 esofágico, 262
 urinario, 1867
- Phalen, signo, 2221
- PHEX*, gen, mutaciones, 2458
- Phoneutria*, 2748
- PhoP/PhoQ*, genes, 145e-7
- PHP. *Véase* Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
- PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire-2*) *Depression Screen*, 471e-5c
- PI3K (fosfatidilinositol-3-cinasa), 102e-6
- PI3K/AKT, vía
 cáncer, 102e-10
 cabeza y cuello, 503
 endometrial, 596
 melanoma, 496, 496f
- PI3P, 1106
- Pian. *Véase* Frambresia
- PIC3CD*, gen, 2111
- Pica, 2719
- Picaduras verdaderas de insectos, 2750
- Pick, enfermedad, 444e-8f, 2604, 2604f, 2605f
- Picnodisostosis, 426e-4-426e-5
- Picobirnavirus, 1286f, 1289
- Picornavirus
 estructura, 214e-2c, 214e-3f
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 rinovirus, 1202-1203. *Véase también* Rinovirus, infecciones
 virus sincitial respiratorio humano, 1205. *Véase también* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
- PID. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
- Pie
 caída, 463e-4, 1124
 exploración, en diabetes mellitus, 2407
 por inmersión (trinchera), 478e-4
 "Pie en mecedora", 2244
- Piel
 biopsia
 lepra lepromatosa, 1126
 neuropatía periférica, 2677-2678
 síndromes vasculíticos, 386e-1, 386e-6f
 técnica, 340
 cambios relacionados con la edad, 387

- cianosis, 248
 clasificación de Fitzpatrick, 386, 386c
 color, 386
 componentes estructurales, 827, 827f
 corte, 245e-3
 de naranja, 967, 1654
 efectos de radiación ultravioleta en. *Véase* Sol, exposición
 exploración
 aparato cardiovascular, 1442-1443
 completa, 481, 482c
 ingeniería de tejidos para remplazo, 92e-1, 92e-3c
 lesiones actínicas, 356c, 357
 trastornos/lesiones. *Véase* Piel, trastornos/lesiones
 trastornos numulares, 340c
- Piel, cáncer, 493**
 autoexploración, 476
 consideraciones genéticas, 101e-2c
 detección, 481, 482c
 enfermedad de Paget extramamaria, 502
 exposición solar/UV, 387-388, 476, 477c, 500
 melanoma. *Véase* Melanoma
 no melanótico, 76e-1, 500, 502
 carcinoma
 células basales. *Véase* Células basales, carcinoma (BCC)
 células de Merkel, 502, 926, 928
 epidermoide. *Véase* Carcinoma espinocelular
 receptor de trasplante, 388, 928
 sarcoma de Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma
 prevención, 502
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 tratamiento con luz UV, 348
- Piel, trastornos/lesiones. Véanse también**
 Exantema; *enfermedades específicas*
 antecedentes, 340
 aspecto, 340
 cáncer. *Véase* Piel, cáncer
 costras, 827f, 828c, 829
 descripciones, 339c
 diagnóstico, 340-344
 distribución, 341c, 342f
 escaras, 828c, 829
 estudio del paciente, 339
 excavadas, 829
 exploración física, 340
 ganglios, 828c, 829
 inducido por luz solar. *Véase*
 Fotosensibilidad, enfermedades
 inducidos por fármacos. *Véase* Enfermedad inducida por fármacos; *fármacos específicos*
 induración, 2154, 2154c
 infecciones, 827. *Véanse también infecciones específicas*
 bacterianas anaeróbicas, 1099
 diagnóstico, 831
 fisiopatología, 827, 827f
 paciente con cáncer, 484
 tratamiento, 768c, 832-833, 832c
 lesiones papulonodulares. *Véase*
 Papulonodulares, lesiones cutáneas
 manifestaciones de enfermedad interna/sistémica, 76e-1, 76e-15, 353. *Véanse también enfermedades específicas*
 alopecia, 354-355, 355c. *Véase también*
 Alopecia
 eritroderma, 353-354, 353c, 354c
 erupciones acneiformes, 356, 356c
 exantemas, 362-363, 362c. *Véase también*
 Exantema
 hiperpigmentación, 359-361, 360c
 hipopigmentación, 357-359, 357c, 358c
 lesiones figuradas, 355-356, 356c
 lesiones papuloescamosas, 353, 353c
 lesiones pustulosas, 356
 púrpura, 127, 367-369
 telangiectasias, 356-357, 356c
 urticaria, 363, 363c
 viajeros que regresan, 802
 manifestaciones esofágicas, 1911
 mediación inmunológica, 76e-7, 370
- morfología, 341c
 pápulas, 828c
 púrpura. *Véase* Púrpura
 telangiectasias. *Véase* Telangiectasia(s)
 úlceras. *Véase* Úlceras cutáneas
 vacunación de viruela, 352
 vesículas/ampollas
 "Piel de cebolla", 1865
- Piel escaldada, síndrome estafilocócico**
 contra fiebre escarlatina, 134
 contra necrólisis epidérmica tóxica, 134, 362, 829
- epidemiología, 959
 manifestaciones clínicas, 131c, 959
 manifestaciones cutáneas
 descamación generalizada, 25e-7f, 959
 exantema, 131c, 134, 362c, 363
 progresión, 362
 signo de Nikolsky, 134, 959, 960f
 vesículas/ampollas, 361c, 362
- patogenia, 956
- Pielonefritis. Véase también Vías urinarias, infecciones (UTI)**
 actinomicóticos, 1089
 biopsia renal, 62e-10f
 definición, 861
 embarazo, 49-50
 enfisematosa, 863, 864f
 factores de riesgo, 862
M. hominis, 1165
 manifestaciones clínicas, 863, 864f
 pronóstico, 868
 tratamiento, 867
 xantogranulomatosa, 863, 864f
- Pierna**
 arqueada, 2221
 en extensión, maniobra de elevación, 113
 ocre, 1443
- Piernas inquietas, síndrome**
 consideraciones genéticas, 2625
 diagnóstico, 188c, 192
 embarazo, 49
 enfermedad renal crónica, 1819
 incidencia, 2625
 manifestaciones clínicas, 188c, 192, 2625
 tratamiento, 188c, 192, 2625
- PIEZO1**, gen, mutaciones, 653, 653c
PIG-A, gen, mutaciones, 664
Pigbel (enteritis necrosante), 991
 Pigmentación ocrónica, 436e-7f
PIK3A, gen, mutaciones, 101e-2c
PIK3CA, mutaciones del gen
 cáncer pulmonar, 507c, 509, 509c
 síndrome de Cowden, 2344
- Pili (fimbrias), bacterianas, 145e-2, 145e-2c**
B. pertussis, 1021
E. coli, 145e-2, 145e-2f
 enterococos, 972
N. gonorrhoeae, 1003
P. aeruginosa, 1043, 1043c
S. pneumoniae, 947, 947f
 tipo IV, 145e-2, 145e-8
- Pilocarpina**
 diagnóstico de pupila tónica, 197
 glaucoma agudo de ángulo cerrado, 200
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
 xerostomía, 241
- Pilosebácea, unidad, 331**
 Pimecrolimus, 345, 354c
 Pimozida, 246e-3c, 2751
 Pindolol, 473e-9c, 1589c
 Pineal, región, tumores, 602
 Pinguécula, 199
- PINK1**, gen, mutaciones, 444e-9, 2092, 2613
 Pinta, 207e-2-207e-3, 207e-2c, 207e-2f
 Píntides, 207e-3
- Pioderma. Véase Impétigo**
 gangrenoso
 diagnóstico diferencial, 366
 enfermedades relacionadas, 369
 IBD, 1957
 inducido por fármacos, 379
 manifestaciones clínicas, 76e-17f, 369, 369c
 vegetante, en IBD, 1958
- Pioestomatitis vegetante, en IBD, 1958
 Pioglitazona, 2057, 2414c, 2415
 Piojos
 cabeza (*Pediculus capitis*), 2745-2746, 2746f
 corporal (*Pediculus humanus*), 1146, 2745-2746
 enfermedades transmitidas
 fiebre recurrente. *Véase* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
 tífus epidémico. *Véase* Tífus epidémico (transmitido por piojos)
 púbico (*Phthirus pubis*), 2745-2746
 Piomiositis, 831, 958, 2198
- Piperacilina**
 efectos secundarios, 727c
 indicaciones, 938
 infecciones de herida por quemadura, 166e-3
 otitis externa, 229
 resistencia, 938
- Piperacilina-tazobactam**
 actinomicosis, 1091c
 choque séptico, 767c, 780c
 indicaciones, 938-939, 940c
 infección bacteriana gramnegativa, 1026
 infecciones
 bacterianas anaeróbicas, 1101c
 intraabdominales, 767c
 por *P. aeruginosa*, 808c, 1045c
 neumonía
 adquirida en la comunidad, 808c
 relacionada con cuidados de salud, 767c, 812c
 neutropenia febril, 491
 osteomielitis, 840c, 841c
 peritonitis, 847
 resistencia, 940c, 1101
 septicemia/choque séptico, 1757c
- Piperazina, 246e-6c, 246e-11-246e-12**
 Piracetam, 2623
 Piramidal (corticoespinal), sistema, 155f
 Piraña, mordedura, 167e-1
 Pirantel, pamoato, 246e-6c, 246e-12
- Pirazinamida**
 acción, 205e-4
 dosis, 205e-4
 efectos secundarios, 205e-4-205e-5, 1117
 embarazo, 205e-5
 farmacología, 205e-4
 meningitis tuberculosa, 898
 resistencia, 205e-5, 1118
 TB, 205e-2c, 205e-4-205e-5, 1115-1117, 1115c
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c
- Piretrinas, 2746**
- Pirfenidona, 2164**
- Piridostigmina**
 efectos secundarios, 2704
 gastroparesia, 260c, 261
 hipotensión ortostática, 146, 2644
 miastenia grave, 2704
 síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 2703
- Piridoxal 5'-fosfato (PLP), 426e-5**
- Piridoxina (vitamina B₆), 96e-4**
 acidosis inducida por alcohol, 64e-9, 319
 anemia sideroblástica, 2531
 consumo recomendado, 95e-2c
 deficiencia
 aterosclerosis, 290e-2
 manifestaciones clínicas, 96e-1c, 360
 neuropatía, 2690
 nivel alimenticio asociado con, 96e-1c, 96e-4
 eritema acral, 380
 estructura, 96e-2f
 fuentes alimentarias, 96e-4
 funciones, 96e-2f, 96e-4
 interacciones farmacológicas, 205e-3
 intervalo de referencia, 2766c
 meningitis tuberculosa, 899
 náusea y vómito en embarazo, 261
 necesidades parenterales, 98e-5c
 profilaxia de TB en infección por VIH, 1251c
 toxicidad, 96e-5, 463c, 2687-2688, 2687c
 por isoniazida, 473e-12c, 1116, 2690
- Pirilamina, 473e-8c**
- Pirimetamina**
 acción, 246e-12

- Pirimetamina (*Cont.*)
 efectos secundarios, 246e-4c, 246e-12, 647, 1380c, 1384
 embarazo y lactancia, 246e-4c
 farmacología, 246e-12, 1380c
 infecciones por *C. belli*, 1407
 interacciones farmacológicas, 246e-4c
 paludismo, 1378c, 1380c
 profilaxia
 de PCP, 1251c, 1362c
 de toxoplasmosis, 1251-1252c, 1404
 resistencia, 1384
 toxoplasmosis, 1404
 del SNC, 903
- Pirimidina, metabolismo
 efectos de medicación, 431e-6
 esquemático, 431e-6f
 metabolopatías, 431e-5c, 431e-6
- Pirimidina-5'-nucleotidasa (P5N)
 deficiencia, 431e-5c, 431e-6f, 654c, 657
 superactividad, 431e-5c
- Pirina, proteína, 372e-8c, 2212
- Pirofosfato de calcio, enfermedad por depósito (CPPD), 372e-8c, 2235-2236, 2235c, 2236f
- Pirógenos, 124
- Piroglutamato, ácido, 320
- Pironaridina, 246e-6c, 246e-12
- Piroptosis, 1234
- Pirosis, 261, 262, 1876, 1900. *Véanse también*
 Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD); Indigestión
- Piroxicam
 efectos secundarios, 356, 389c
 interacciones farmacológicas, 43
 prevención de cáncer colorrectal, 477
- Pirroles, 205e-7
- Δ -Pirrolina-5-carboxilato sintasa, deficiencia, 434e-3c
- Piruvato
 cinasa, deficiencia, 281, 433e-2c, 650f, 653-654, 654c
 deshidrogenasa
 cinasa (PDK), 102e-13
 complejo (PDC), 372e-24c, 2060
- 6-Piruvil-tetrahidropterina sintasa (PTPS), deficiencia, 434e-2c
- Piry, virus, 1310c
- Piso pélvico
 disfunción, 273-274
 reentrenamiento, 274
 relajación, 60e-3
- Pit-1
 deficiencia de hormona del crecimiento, 2258
 desarrollo hipofisario anterior, 401e-1, 401e-1c, 2256
 hipotiroidismo congénito, 2284c
- Pitavastatina, 2448c
- Pitiriasis rosada, 349
 características histológicas, 347c
 diagnóstico diferencial, 134
 manifestaciones clínicas, 347c
 características de la lesión, 349
 distribución, 341c, 342f, 347c
 eritroderma, 353c
 lesiones papuloescamosas, 353
 morfología, 341c
 parches en tronco, 76e-3f, 349f
 tratamiento, 349
- Pitiriasis rubra pilar, 354c
- Pitón africano, 2747
- Piuria, 294
- Pivmecilinam, 866, 867c, 1058c
- Pizotifén, 2594c
- PKAN (neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa), 2626
- PKD (discinesia cinesigénica paroxística), 2624-2625
 PKD-1, gen, mutaciones, 1850, 1851
 PKD-2, gen, mutaciones, 1850, 1851
 PKHD1, gen, mutaciones, 1853
- Placa
 aterosclerótica. *Véase* Aterosclerosis, patogenia
 dental, 46e-4f, 236, 1097
 neurítica, en AD, 2599, 2600f
- Placa (lesión cutánea), 127, 339c
- Placas
 amarillas, 457e-1
 amiloides
 AD, 76, 172c, 444e-8f, 444e-10
 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4
- Placebo, efecto, 89, 90f
- Placenta, células madre, 92e-1
- PLAID (deficiencia de anticuerpo relacionada con PLC γ y disregulación inmunitaria), 2113
- Plan de acción para evitar infecciones relacionadas con la atención a la salud, 912
- Plan dietético tipo DASH, 1622c, 1623
- Plancton, células, 145e-4
- Planear-hacer-revisar-actuar, ciclo, 12e-3f
- Plantar, reflejo, 2538
- Plaqueta(s), 725
 activación, 275f, 276, 400-401, 725, 741f, 742, 746f
 adhesión, 275-276, 400-401, 725, 741-742, 745, 746f
 agregación, 276, 725, 742, 746f
 agregometría, 407
 AML, 681, 685
 características, 275, 725, 741
 choque, 1747
 cifras elevadas, 677, 678
 diferenciación hematopoyética, 89e-3f
 factor activador, 372e-15c, 1746
 frotis de sangre periférica, 81e-1
 función anormal, 368
 gigantes, 81e-1, 81e-6f
 homeostasia, 400-401, 725
 inflamación, 276-277, 742
 tapón, 400-401, 725
 transfusión. *Véase* Plaquetas, transfusión
 trastornos, 403c, 725
 adquiridos, 730
 enfermedad de Von Willebrand. *Véase* Von Willebrand, enfermedad
 heredados, 730
 síndrome hemolítico-urémico. *Véase* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
 trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia
 trombocitosis. *Véase* Trombocitosis
 trombosis arterial, 275-276, 741-742
 valores de referencia, 2756c
- Plaquetaria, pruebas de función, 407
- Plaquetario
 factor 4 (PF-4), 372e-13c, 727, 750
 trastorno de acumulación, 730
- Plaquetarios, inhibidores. *Véase* Antiagregantes plaquetarios
- Plaquetas
 factor de crecimiento derivado de (PDGF), 102e-14, 102e-15f, 372e-14, 372e-14c
 receptores, 102e-15f, 119e-1, 599
- recuento
 DIC, 737
 normal, 404, 725
 valoración preoperatoria, 404
- transfusión
 aféresis de un solo donador, 138e-2
 anemia aplásica, 667
 características, 138e-2c, 138e-3
 DIC, 738
 recuento, incremento corregido, 138e-3
 resistencia a, 138e-3
 respuesta a, 138e-2c, 138e-3
 trastornos de coagulación en enfermedad hepática, 739
 trombocitopenia, 103e-24
- Plasma
 concentración de O $_2$, 1748c
 derivados, 138e-2, 138e-3
 fresco congelado, 138e-2, 138e-2c, 736, 738, 739
 rico en plaquetas, 138e-2
- Plasma, intercambio/plasmaféresis crónica, 2699
 degeneración cerebelosa, 618
 esclerosis múltiple, 2667
- gammapatía monoclonal de importancia incierta, 716
 macroglobulinemia de Waldenström, 718
 miastenia grave, 2705
 neuromielitis óptica, 2673
 neuromiotonía, 619
 pénfigo vulgar, 371
 polineuropatía desmielinizante inflamatoria
 púrpura trombocitopénica trombótica, 729-730, 1864
- síndrome
 de Guillain-Barré, 2697
 hemolítico-urémico, 1864
- Plasmática, célula, 81e-11f
- Plasmáticas, células, trastornos, 710
 amiloidosis. *Véase* Amiloidosis
 consideraciones genéticas, 710, 711f
 enfermedad de cadenas pesadas, 718-719
 fisiopatología, 710-712, 712f
 macroglobulinemia de Waldenström. *Véase* Waldenström, macroglobulinemia
 mieloma múltiple. *Véase* Mieloma múltiple
 proteinemia, 404
 proteinuria, 293
 trastornos acidobásicos, 317
- Plasmina, 402f, 403, 758, 758f
- Plasminógeno, 402, 402f, 758, 758f
 activador, 758, 758f
 inhibidor I (PAI-1)
 células endoteliales, 265e-2
 enfermedad trombótica arterial, 744
 fibrinólisis, 758, 758f
 síndrome metabólico, 744
 inhibidores, 402f, 403
 histórico activador (tPA)
 contraindicaciones, 1605
 enfermedad arterial trombótica, 744
 fibrinólisis, 402-403, 402f
 infarto miocárdico, 1605
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 recombinante. *Véase* Alteplasa (rtPA)
- Plasmocitoma, 715, 715c
- Plasmodium*. *Véase también* Paludismo
 características, 250e-1, 250e-1c, 1369c
 ciclo de transmisión, 145e-10, 1369f
 encuentro con el hospedador, 145e-1
 epidemiología, 245e-4c
 hospedadores durante el ciclo vital, 245e-4c
 identificación de laboratorio
 datos sanguíneos, 1375-1377, 1377c
 demostración del parásito, 245e-4c, 245e-6c, 250e-2f-250e-4f, 1375-1377f, 1375-1378, 1377c
 PCR, 245e-3
- P. falciparum*
 adherencia, 145e-2c
 cambios eritrocíticos causados por, 1371
 características, 250e-1c, 1369, 1369c
 distribución geográfica, 1370-1371
 identificación de laboratorio, 250e-2f, 250e-3f, 1375f, 1376, 1376f, 1377c
 interacciones ligando-receptor, 1371
 sensibilidad a la temperatura, 1371
- P. knowlesi*
 características, 1369
 distribución geográfica, 1370-1371
 identificación de laboratorio, 245e-3
- P. malariae*
 características, 250e-1c, 1369, 1369c
 distribución geográfica, 1370-1371
 identificación de laboratorio, 250e-3f, 250e-4f
- P. ovale*
 características, 250e-1c, 1369c
 distribución geográfica, 1370
 identificación de laboratorio, 250e-3f, 250e-4f, 1377f
- P. vivax*
 adherencia, 145e-2c, 145e-3
 características, 250e-1c, 1369c
 distribución geográfica, 1370-1371

- identificación de laboratorio, 250e-2f, 250e-3f, 1376f
 receptores del hospedador, 138e-2, 1369
 resistencia, 145e-3
 sensibilidad a temperatura, 1371
 resistencia farmacológica, 1370f, 1379, 1381f, 1384
 respuesta del hospedador, 1371-1672
- Plata, depósitos cutáneos, 361
- Platibasia, 426e-2
- Platipnea, 47e-3, 1992
- PLCy, deficiencia de anticuerpo relacionada con, y desregulación inmunitaria (PLAID), 2113
- Pleconarilo, 1203, 1293
- Pleiotropismo antagonista, 94e-2
- Pleistophora*, 1408
- Plerixafor, 139e-2
- Pletismografía corporal, 306e-6
- Pleuritis
 artritis reumatoide, 2138
 dolor
 abdominal, 105
 torácico, 96c, 98, 99
 SLE, 2129, 2129c
 tuberculosa, 1718
- Pleurodinia (enfermedad de Bornholm), 1291
- Plexo
 braquial, 122, 2692, 2694f
 lumbar, 2693, 2693f
 lumbosacro, 2693, 2694f
 mientérico, 264
 submucoso, 264
- Plexopatías
 braquial. Véase Braquial, plexopatía
 inducida por radiación, 2694
 lumbosacra, 462e-19, 2693-2694, 2694c
 perioperatoria, 2693
 valoración y tratamiento, 2694
- Plomo, envenenamiento
 anemia hemolítica, 658-659
 contra ALS, 2633
 diagnóstico, 472e-2c, 2689, 2766c
 frotis de sangre periférica, 81e-5f
 fuentes, 472e-2c
 hipertensión, 472e-1
 manifestaciones bucales, 240c
 manifestaciones clínicas, 472e-2c, 2607-2608
 metabolismo, 472e-2c
 nefropatía, 1856c, 1862
 neuropatía, 2688c, 2689
 óptica, 203
 riesgos relacionados en el embarazo, 472e-1
 tratamiento, 472e-2c, 2608
- PLP (piridoxal 5'-fosfato), 426e-5
- PLTP (proteína de transferencia de fosfolípidos), 2438
- Plummer-Vinson, síndrome, 237, 532
- Plutonio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
- PML. Véase Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
- PML, gen, 679
- PML-RAR, gen, mutaciones, 102e-7, 431c
- PML-RARA, 679, 687
- PMN (leucocitos polimorfonucleares), 150e-1, 1601
- PMP22, gen, mutaciones, 434
- PMS1, gen, mutaciones, 101e-6c, 596
- PMS2, gen, mutaciones, 101e-6c, 592, 596
- PNAd (adresina de ganglio periférico), 372e-26
- PNAG, 145e-10
- PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos), 119e-4. Véase también Ewing, sarcoma
- pNET. Véase Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
- Pneumocystis jiroveci*, 372e-26, 765c, 1358. Véase también Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
- PNKD (discinesia no cinesigénica paroxística), 2625
- Podagra, con inflamación gotosa, 436e-2f
- Población
 genética, 442
 migración, cambio climático y, 151e-3-151e-4
- Pobreza, salud, 9. Véase también Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
- Poderes duraderos de representante legal, cuidado de la salud, 59
- Podofilotoxina
 efectos secundarios, 2687c
 verrugas, 351, 1201, 1201c
- POEMS, síndrome (síndrome de Crow-Fukas), 718
 diagnóstico, 715c
 manifestaciones clínicas, 361, 715c, 718, 2348, 2700
 neoplásico, 619
 patogenia, 718, 2348
 tratamiento, 718, 2348
- Poiquilocitos, 81e-1, 627
- Poiquilocitosis, 81e-1, 394, 413, 637, 657
 infantil, 657
- Poiquiloderma, 340c, 356c, 357, 374-375
- Poiquiloterapia, 478e-3
- Pol, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1218, 1219f
- POLG, gen, 462e-16
- Poliangiitis
 con granulomatosis. Véase Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)
 microscópica, 2186
 biopsia de pulmón, 386e-5f, 1840
 definición, 2186
 diagnóstico, 1840, 2186
 incidencia y prevalencia, 2186
 manifestaciones clínicas, 1835c, 1840, 2186
 patogenia, 2186
 tratamiento, 2186
 síndromes superpuestos, 2193
- Poliarteritis nudosa, 2187
 definición, 2187
 diagnóstico, 386e-3f, 386e-4f, 386e-6f, 2188-2189
 incidencia y prevalencia, 2187
 manifestaciones
 clínicas, 2187, 2187c
 cutáneas, 364c, 366, 368-369
 neuropatía, 2700
 patología y patogenia, 2180, 2187
 tratamiento, 2188
- Poliartritis epidémica (infección por el virus del río de Ross), 837, 1313
- Poliartropatía, síndrome, 1196, 1196c
- Policarbofilato cálcico, síndrome de colon irritable, 1970c
- Policistina-1/2, 1850, 1851f
- Policitemia, 399
 adaptación a hipoxia, 248
 eritromelalgia, 1650
 espuria, 400
 fumador, 400
 manifestaciones clínicas, 399-400
 secundaria, 249
 valoración, 400f
- Policitemia vera, 672
 clasificación, 672, 672c
 complicaciones, 673-674
 consideraciones genéticas, 672-673
 contra cianosis, 248
 diagnóstico, 400, 673, 673c
 epidemiología, 672
 esplenomegalia, 411, 673-674
 etiología, 672-673
 manifestaciones clínicas, 399, 673
 tratamiento, 674
- Policomb, familia, 89e-4
- Policondritis recurrente, 2202
 aneurisma aórtico, 1638
 aortitis, 1638
 diagnóstico, 2204
 diferencial, 2204
 incidencia, 2202
 manifestaciones clínicas, 1443, 2193, 2203-2204, 2203c, 2203f
 patogenia, 2202-2203
 patología, 2202
 pronóstico, 2204
 trastornos relacionados con, 2202, 2202c
 tratamiento, 2204
- Policromasia, 394, 729
- Policromatofilia, 81e-1, 81e-3f
- Policronotropismo, 575
- Polidipsia
 dipsógena, 2276, 2279
 etiología, 295
 hiponatremia, 301
 primaria, 2276, 2277, 2279
 psicógena, 2276, 2279
 yatrógena, 2276, 2279
- Polidistrofia pseudo-Hurler, 432e-3c
- Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
 autoantígenos, 372e-24c, 2345
 características clínicas, 1343, 2113, 2323, 2324c, 2345, 2366
 comparado con APS-2, 2345c
 consideraciones genéticas, 377e-2, 2113, 2323, 2324c, 2345
 diagnóstico, 2345, 2346c
 enfermedades relacionadas, 2344c, 2346c
 etiología, 2113, 2323
 tratamiento, 2345
- Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 2, síndrome (APS-2)
 autoantígenos, 2347c
 características clínicas, 2323, 2324c
 comparado con APS-1, 2345c
 consideraciones genéticas, 2323, 2324c, 2346
 diagnóstico, 2346-2347, 2346c
 enfermedades relacionadas, 2344c, 2346, 2346c, 2347c
 tratamiento, 2347
- Poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria, síndrome (APECED). Véase Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
- Polieno lipídico, 1352c
- Polietilenglicol, 274, 1970c
- Polifarmacia en ancianos, 77-78
- Poligénicos, trastornos, 425, 438c, 440
- Poliglandular, insuficiencia autoinmunitaria (PGA), 2366, 2483
- Poliglicólico, ácido, 92e-1
- Polimerasa, reacción en cadena (PCR)
 definición, 769c
 diagnóstico de
 encefalitis viral, 894
 enfermedad infecciosa, 769c
 meningitis viral, 891
 neumonía, 806
 prueba genética, 444, 447
- Polímeros, humo, fiebre, 1692
- Polimialgia reumática, 2188
 como causa de fiebre de origen desconocido, 138
 definición, 2188
 diagnóstico, 2189
 manifestaciones clínicas, 202, 462e-2, 2188, 2199
 tratamiento, 141, 2189
- Polimiositis, 2194
 diagnóstico, 2199-2200, 2199c, 2200f
 diferencial, 2197-2199
 disfagia, 257
 enfermedad pulmonar intersticial, 1714
 fenómeno de Raynaud, 1649
 infecciones virales, 2197
 inmunopatología, 372e-24c, 2196, 2197f
 manifestaciones clínicas, 157, 2194-2196, 2195c
 pronóstico, 2202f
 tratamiento, 2200-2202
 tropical, 2198
- Polimixina B
 acción, 931c, 933, 934, 944
 efectos secundarios, 381, 938c, 944, 1037
 indicaciones, 944
 infección bacteriana por gramnegativos, 1026, 1027
 infecciones por *Acinetobacter*, 1037c
 otitis externa, 228
 resistencia, 931c, 934, 941c

- Polimixina E (colistina)
acción, 931c, 933, 934, 944
efectos secundarios, 938c, 944, 1027
indicaciones, 941c, 944
infección
 bacteriana por gramnegativos, 1026, 1027
 por *P. aeruginosa*, 1045c, 1047
infecciones por
 Acinetobacter, 1037c
 Klebsiella, 1033
 resistencia, 931c, 934
Polimixina-bacitracina, 199
Polimórficos, marcadores microsatélites, 441
Polimorfismo, 433. Véase también Polimorfismos
 de un solo nucleótido (SNP)
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
 análisis, 83e-2f, 83e-3, 83e-3c
 efectos, 441
 frecuencia, 427
 gen *CTFR*, 429f
Polineuropatía
 aguda tóxica, 157
 amiloidea familiar, 2681
 autoanticuerpos, 372e-24c
 criptógena sensitiva y sensitivomotora, 2691
 debilidad, 157
 déficits sensitivos, 161
 desmielinizante inflamatoria
 aguda (AIDP), 2695, 2695c, 2696c
 crónica (CIDP), 2696c, **2698**
 diabética. Véase Neuropatía diabética
 enfermedad crítica, 1755, 1783-1784, 2684
 fibras
 gran tamaño, 161
 pequeñas, 161
 gammapatía monoclonal de importancia
 hereditaria sensitiva y autónoma, 2680
 incierto, 2700
 infección por VIH. Véase VIH, infección,
 enfermedad neurológica
 mieloma múltiple, 2699-2700
 síndrome de Guillain-Barré. Véase Guillain-
 Barré, síndrome (GBS)
Poliomavirus. Véase también Virus BK,
 infecciones; JC virus, infección
 estructura, 214e-2c, 214e-3f
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 Merkel, célula, 926
 receptor de trasplante, 926
Poliomielitis. Véase Poliovirus, infección
 paralítica, 1290. Véase también Poliovirus,
 infección
Poliovirus, 214e-6, 1289-1290
 infección
 consideraciones globales, 786, 896, 1294,
 1294c
 debilidad, 156
 eliminación y erradicación, 785
 epidemiología, 1290
 incidencia antes y después de vacunación,
 Estados Unidos, 785c
 manifestaciones clínicas, 1290-1291
 patogenia, 1290
 poliomielitis paralítica, 1290
 prevención y erradicación, 1294, 1294c
 relacionado con vacuna, 1291
 síndrome pospolio, 1291, 2633
 vacuna
 administración recomendada
 adultos, 1295c
 paciente con cáncer, 485c
 receptor de trasplante, 929, 929c
 viajeros, 794
 efectividad, 1294
 poliomielitis relacionada con, 1291, 1294
 tipos, 1294
Polipéptido
 amiloide insular (IAPP), 2402
 pancreático (PP), 571
 vasointestinal, 330
Polipíldora, 266e-6
Pólipo(s)
 colorrectales
 hallazgos endoscópicos, 1881, 1882f, 1883f
 hemorragia por, 277
 patogenia del cáncer, 537-538. Véase también
 Cáncer colorrectal
 poliposis adenomatosa familiar, 1897f. Véase
 también Poliposis adenomatosa
 familiar (poliposis colónica)
 tratamiento endoscópico, 346e-1v
 hiperplásico, 537
 juveniles, 537
 vesícula biliar, 2083
Poliposis
 de colon. Véase Poliposis adenomatosa familiar
 (poliposis colónica)
 juvenil, 101e-6c, 538c
Poliposis adenomatosa familiar (poliposis
 colónica)
 consideraciones genéticas, 101e-5, 101e-6c,
 101e-7f, 538-539
 detección de cáncer colorrectal, 1898c
 intervenciones tempranas, 450c, 451
 manifestaciones clínicas, 539
 pólipo, características, 538c
 pólipos colónicos, 1897f
 prueba genética, 449, 450c
 pruebas, 539
 tratamiento, 539
Poliqueto, picadura, 2739f
Polirradiculopatía
 diabética. Véase Neuropatía diabética
 infección por VIH. Véase VIH, infección,
 enfermedad neurológica
Polirreactivos, anticuerpos naturales, 372e-2
Polisacárido
 cápsula, neumocócica, 947, 947f
 hierro, anemia ferropénica, 629c
Polisacárido A, formación de absceso, 849
Polisacáridos
 antígenos, anticuerpo selectivo, deficiencia,
 2112
 capsulares, complejo (CPC), 849
Polisomnografía, 184, 189f
Poliuria
 diuresis acuosa, 64e-3
 estudio del paciente, 294, 294f
 fisiopatología, 294-295
 hipopotasémica, 307
 obstrucción de vías urinarias, 1872
 septicemia/choque séptico, 1755
 tratamiento, 304
Polonio-210, exposición, 263e-3c
POLST (órdenes del médico para emprender
 medidas para prolongar la vida),
 58-59
Polvo de algodón, exposición, 1688c, 1691
Polvos
 inorgánicos, 1688c, 1691
 orgánicos, 1688c, 1691
Pomalidomida, 103e-19, 717
POMC, gen, 401e-1, 401e-4, 611
 mutaciones, 415e-3, 2325c
POMC. Véase Proopiomelanocortina (POMC)
Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α -1,4
 glucosidasa)
 consideraciones genéticas, 462e-14
 diagnóstico, 433e-5, 462e-14
 enzima, deficiencia, 432e-4c
 inicio tardío, 432e-4c
 manifestaciones clínicas, 432e-4c, 432e-6,
 433e-2c, 433e-4-433e-5, 462e-14
 prevalencia, 432e-6
 tratamiento, 432e-6, 462e-14
Ponatinib
 acción y objetivo molecular, 102e-3, 102e-5c,
 103e-16, 103e-17c
 CML, 691-692, 691c
 efectos secundarios, 103e-16, 103e-17c, 621, 692
Poncet, enfermedad, 836
Pongola, virus, 1308c
Pontiac, fiebre, 1015, 1016
Pontina, hemorragia, 41e-1v
Poplítea, arteria
 aneurisma, 1647
 atrapamiento, 1647
 pulso, 1446f
Poplítea, quiste (de Baker), 2222
POR, gen, mutaciones, 2354c, 2356c
Porción dorsal del mesencéfalo, síndrome
 (síndrome de Parinaud). Véase
 Parinaud, síndrome/complejo
Porfiria cutánea tarda (PCT), **2530**
 carcinoma hepatocelular y, 545, 545c, 2530
 consideraciones genéticas, 367e-7, 390, 2530
 diagnóstico, 2523c, 2530
 diferencial, 362
 factores de riesgo, 2530
 fotosensibilidad, 390
 infección por HCV y, 367e-3, 2041
 manifestaciones clínicas, 436e-5f, 2523c, 2530,
 2530f
 manifestaciones cutáneas
 hiperpigmentación, 360, 360c, 390, 436e-5f
 lesiones ampollas, 2530, 2530f
 vesículas/ampollas, 361c, 362, 367e-3, 390,
 436e-5f
 patogenia, 2522f
 tratamiento, 367e-3, 390, 2530-2531
Porfiria intermitente aguda (AIP), **2526**
 características clínicas, 2522c, 2526, 2529,
 2681
 consideraciones
 genéticas, 2681
 mundiales, 2521
 diagnóstico, 2522c, 2529
 fármacos riesgosos, 2526, 2527c-2529c
 fisiopatología, 2522f, 2681
 tratamiento, 367e-3, 2529-2530
Porfiria variegada (VP)
 consideraciones globales, 2521, 2531, 2681
 diagnóstico, 2522c, 2531
 fármacos riesgosos, 2527c-2529c
 fisiopatología, 2522f, 2681
 manifestaciones clínicas, 362, 2522c, 2531,
 2681
 porfiria cutánea tardía, 362
 tratamiento, 2531, 2681
Porfiria(s), **2521**
 aguda, 367e-3, 2523c, 2525
 clasificación, 2521, 2522c, 2525
 consideraciones globales, 2521
 cutánea (crónica), 367e-3, 2523c, 2525-2526
 deficiencia ALA deshidratasa, 2521, 2522c,
 2522f, 2523c, **2526**
 diagnóstico, 2521, 2522c, 2523c
 diferencial, 2525-2526
 eritropoyética
 anemia sideroblástica ligada al cromosoma
 X, 2531-2532
 congénita (CEP), 2521, 2522c, **2532**
 diagnóstico, 2522c
 fisiopatología, 2522f
 manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2525
 protoporfiria. Véase Protoporfiria
 eritropoyética (EPP)
 hepática
 coproporfiria hereditaria. Véase
 Coproporfiria hereditaria (HCP)
 deficiente en ALA-deshidratasa, 2521, 2526
 diagnóstico, 2522c
 fármacos inseguros, 2526, 2527c-2529c
 fisiopatología, 2522f
 manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2526
 porfiria
 cutánea tardía. Véase Porfiria cutánea
 tarda (PCT)
 intermitente aguda. Véase Porfiria
 intermitente aguda (AIP)
 variegada. Véase Porfiria variegada (VP)
 manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2525
 bucal, 236
 cutáneas, 362
 disfunción autónoma, 2642
 dolor abdominal, 105, 2681
 enfermedad hepática, 367e-3
 fotosensibilidad, 386, 390
 neurológica, 2681
Porfirinas, 103e-5, 390
Porfirinógenos, 2524
Porinas, 930, 1004

- Porphyromonas*, 1094
infecciones. Véase también Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
- mordeduras de perros, 167e-1
mordeduras humanas, 167e-2
óseas, 1099
- Posaconazol
indicaciones, 1331
infección por *Fusarium*, 1356
infecciones micóticas en paciente con cáncer, 491
infecciones por
Aspergillus, 1349c
Blastomyces, 1339
Coccidioides, 1336
mucormicosis, 1353
profilaxia para *Candida*, 1253c, 1345
- Posantibiótico, efecto, 935
- Poscardiaca, lesión, síndrome, 1575
- Poscarga, 265e-8, 265e-9c, 265e-10f
- Posconmoción, síndrome, 457e-5, 471e-3, 471e-5-471e-6
- Posdespolarizaciones, 273e-3-273e-4, 273e-3f
precoces (EAD), 273e-3-273e-4, 273e-3f
tardías (DAD), 273e-3, 273e-3f
- Posextrasistólico
latido, 254
potenciación, 254
- Posguerra, síntomas. Véase Veteranos de guerra
- Posictal, estado, 1773
- Posmenopáusico, tratamiento hormonal, **2382**
beneficios, 2383, 2383c
cambios en el estado de salud después de
descontinuación, 2386
- cáncer
endometrial, 596, 2383, 2386
ovárico, 2386
- coronariopatía, 6e-3, 291e-7-291e-8, 2385, 2498f
efectos secundarios, 744, 2498, 2498f
enfermedad vesicular, 2385
estudio del paciente, 2386, 2387f
función cognitiva, 6e-2, 2386-2387
perfil riesgo-beneficio, 2384c, 2386
reducción de fractura por, 2498, 2498f
riesgo de
apoplejía, 2498f
cáncer colorrectal, 478, 539, 2385
cáncer mamario y, 524, 2383, 2498f
trastornos lipoproteínicos, 2443-2444
uso por corto o largo plazo, 2386
VTE, 2383, 2498f
- Posoperatorio, periodo
lesión renal aguda, 1802-1803
náusea y vómito, 259
- Posparalítico, síndrome, 1733
- Posparto, periodo
depresión, 6e-5
DVT, 47
hemorragia, 403-404
infecciones, 50, 1165
tiroiditis, 2299
- Pospolio, síndrome, 1291
- Postrombótico, síndrome, 1631, 1631f, 1634
- Postural, control, 162
- Potasio, **304**
agotamiento, 305-306, 322
bicarbonato, para hipopotasemia, 307
citrato, 307, 431e-5
consumo
excesivo, 35, 310
recomendado, 95e-2c
contracción cardiaca, 265e-6
diuréticos ahorradores, 332e-9, 1815
enfermedad renal crónica, 333e-2-333e-3, 1814
equilibrio, 304-305
fórmulas de apoyo nutricional especializado, 98e-5
fosfato, 64e-2
gradiente de la concentración transtubular (TTKG), 64e-7, 307, 311, 311f
hidróxido (KOH), preparación húmeda, 150e-1, 341
necesidades parenterales, 98e-5c
perclorato, 2300
transporte
renal, 332e-5f, 332e-9
y reabsorción, 296-297, 297f, 304-305
- Potasio, cloruro (KCl)
cetoacidosis diabética, 64e-1
efectos secundarios, 308, 310, 644c
guías de administración, 308
hipopotasemia, 64e-7, 307-308
parálisis hipopotasémica periódica, 462e-17
- Potasio, conductos
cardíaco, 273e-1f, 273e-2, 273e-2f
inicio de convulsión, 2547
sensible a ATP, 2402, 2402f
trastornos musculares, 462e-17c, 462e-18
- Potasio, yoduro (KI)
efectos secundarios, 1354
exposición a yodo radiactivo, 263e-6c, 263e-7
infecciones por *Sporothrix*, 1354, 1354c
tormenta tiroidea, 2297
- Potencial
electroquímico, 332e-6
metastásico, 102e-10, 102e-11f
miógeno evocado vestibular, prueba, 223
- Potenciales de acción cardíacos
diferencias regionales, 1466, 1466f, 1467f
electrofisiología, 273e-1-273e-2, 273e-1f
fases, 265e-6
- Potenciales evocados, 442e-3-442e-4, 2665, 2665c
auditivos del tallo del encéfalo (BAEP), 223, 442e-3
cognitivos, 442e-3
motores, 442e-3-442e-4
somatosensitivos (SSEP), 442e-3-442e-4, 1781
visuales (VEP), 442e-3
multifocales, 442e-3
- Potenciales transitorios del receptor (TRP), 444e-9
- Potencias, ley, 86e-6-86e-7
distribución, 87e-1-87e-2, 87e-2f
- Potomanía por cerveza, 300, 301, 302
- POTS (síndrome de taquicardia ortostática postural), 1477, 2642-2643
- Pott
enfermedad, 117, 836, 852, 1110, 1111f
tumor, 227
- Pou5f1* (*Oct4*), gen, 454, 455
- Powassan, virus, 1307c, 1315
encefalitis, 1152
- Poxvirus. Véase también virus específicos
causadas por infecciones humanas por, 220e-1-220e-2, 220e-1c
estructura, 214e-2c, 214e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-4-214e-5
funciones proteínicas, 214e-6
inhibición de la defensa del hospedador por, 214e-8
- PPAR-alfa, agonistas, 291e-6
- PPAR γ (receptor γ activado del proliferador de peroxisoma), 96e-6, 415e-2, 1959
- PPD. Véase Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
- PPHP (pseudopseudohipoparatiroidismo), 430, 2485, 2486c
- PPI. Véase Protones, bomba, inhibidores (PPI)
- PPKARIA, gen, mutaciones, 2344
- PPNAD (enfermedad nodular pigmentada primaria suprarrenal), 2314, 2343
- PPomas (tumores pancreáticos secretores de polipéptido), 559c, 2338
- PPOX, gen, 2523c
- PPV (valor predictivo positivo), 479, 479c
- PR, intervalo, 273e-1
- Práctica de la medicina, 1, 2f
aspectos humanos, 5
asuntos legales. Véase Aspectos legales
ética médica. Véase Aspectos éticos
expansión de fronteras, 5-7
expectativas del público, 6-7
globalización, 6. Véase también Salud global
guías para el ejercicio, 3
habilidades clínicas, 1-3
Internet, 6
investigaciones, 7
responsabilidad, 6-7
- tendencias en la atención de la salud, 5
valoración de resultados, 3
- PRAD 1, 2471f
- Prader-Willi, síndrome
consideraciones genéticas
disomía uniparental, 439
impronta, 83e-7, 415e-5c, 439, 444e-2, 2256, 2364
inactivación de X, 439
manifestaciones clínicas, 415e-4, 415e-5c, 439, 2256, 2364
- Pragmática, 179
- Pralatrexato, 103e-11c
- 2-Pralidoxima, cloruro (2-PAM Cl), 262e-5c, 262e-6, 262e-6f, 473e-10c
- Pramipexol
efectos secundarios, 2615
PD, 2615, 2616c
síndrome de piernas inquietas, 188c, 192, 2625
- Pramlintida, 2412-2413, 2414c
- Prasugrel
acción, 747
cardiopatía isquémica, 1590
contra clopidogrel, 747
contraindicaciones, 1596
dosis, 747
efectos secundarios, 404, 747
infarto miocárdico, 1596, 1598, 1598c, 1606
PCI, 296e-1, 296e-2, 1596
pretratamiento para cateterización cardiaca, 1461
resistencia, 747
tratamiento antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
variación genética en respuesta a, 277c, 743c
- Prausnitz-Küstner, reacción, 2116
- Pravastatina, 2199, 2218c, 2448c
- Prazicuantel
acción, 246e-12
cisticercosis, 1432
difilobotriasis, 1434
efectos secundarios, 246e-6c, 246e-12
embarazo y lactancia, 246e-6c
equinococosis, 1434
esquistosomiasis, 246e-12, 1428, 1428c
farmacología, 246e-12
fasciolas
bilíares, 1428c
intestinales, 1428c
pulmonares, 1428c
indicaciones, 246e-6c
infección por
T. asiatica, 1430
T. saginata, 1430
T. solium, 1432
infecciones por *H. nana*, 1434
neurocisticercosis, 903
- Prazosina
efectos secundarios, 2640c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión, 1624c
PTSD, 471e-5, 2712
sobredosis/intoxicación por alcaloide del cornezuelo del centeno, 473e-8c
- Preacondicionamiento renal, 333e-3-333e-4, 333e-4c
- Prealbúmina. Véase Transtiretina (TTR)
- Pre-Bötzinger, complejo, 1720
- Prealcalcreína, deficiencia, 733c
- Precarga, 265e-7, 265e-9c, 265e-10f
- Precauciones estándar, 916
- Precipitación, patrones, 151e-3-151e-4
- Precipitados corneales, 200
- Precocidad
heterosexual, 2380
sexual heterosexual, 2362
- Precordial, golpe, 1768
- Precusores endoteliales circulantes, 102e-14f
- Predisposición, prueba, 448
- Prednisolona
asma, 1677
corea, 2153
enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2054f
exacerbación de COPD, 1707

- Prednisona (*Cont.*)
fiebre reumática, 2153
neuritis óptica, 202
- Prednisona
anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
arteritis de células gigantes, 2189
artritis reumatoide, 2145
asma, 1677
CAH, 334
corea, 2153
deficiencia de ACTH, 2260
dermatitis por contacto, 345
distrofia muscular de Duchenne, 462e-8
efectos secundarios, 462e-19, 2129, 2145, 2200-2201. *Véase también*
Glucocorticoides, efectos secundarios
- enfermedad
de cambios mínimos, 1842
hepática alcohólica, 2053, 2054f
relacionada con IgG4, 391e-3
suero, 2737
- enfermedades pulmonares intersticiales, 1711
- esclerosis múltiple, 2667
- fascitis eosinofílica, 376
- fibrosis pulmonar idiopática, 1712
- fiebre Q, 1162
- fiebre reumática, 2153
- gota, 2234
- hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052
- hipercalcemia, 314
de neoplasia maligna, 610
- hipertrofia amigdalina, 1189
- hipopituitarismo del adulto, 2259c
- IBD, 1960
- inmunodepresión, 1828
- linfoma gástrico, 536
- loiasis, 1422
- miastenia grave, 2705
- mieloma múltiple, 716-717
- miopatías inflamatorias, 2200
- neumonitis
inducida por tratamiento de cáncer, 622
por hipersensibilidad, 1683
- neuralgia posherpética, 1186
- neurocisticercosis, 903
- neuropatía vasculítica, 2700
- oftalmopatía de Graves, 207
- pancreatitis autoinmunitaria, 2099
- parálisis de Bell, 2648
- PCR, 1361c
- pénfigo vulgar, 371
- penfigoide
ampolloso, 372
gestacional, 373
mucoso, 374
- pericarditis idiopática aguda, 1573
- policondritis recurrente, 2204
- polimialgia reumática, 2189
- polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2699
- prevención de cefalea en racimo, 2595, 2595c
- púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
- reacciones leprosas, 1127
- rinitis alérgica, 2124
- sarcoidosis, 2211, 2212c
- síndrome
de Behçet, 2194
hipereosinofílico, 135e-8
hipersensibilidad inducida por fármacos, 382
- sinusitis con hiposmia, 216
- SJS y TEN, 383
- SLE, 2132
- timoma, 123e-2
- tiroiditis subaguda, 2299
- triquinelosis, 1411c
- vasculitis
cutánea idiopática, 2192
por IgA, 2190
- VIPOma, 571
- Preclampsia, 45
definición, 45
diagnóstico, 46
en enfermedad trofoblástica gestacional, 597
- factores de riesgo, 45
- fisiopatología, 46
- KIR con, 372e-15c
- manifestaciones clínicas, 46
- tratamiento, 46, 1626c
- Prefrontal, red, 183
- Pregabalina
bochornos, 623
dolor, 61, 91c, 94, 2101, 2672
efectos secundarios, 2682c
estado epiléptico, 2558f
fibromialgia, 2240, 2240c
neuropatía, 2427, 2682c
trastornos de ansiedad, 2711
- Pregnenolona, 2309f, 2311
- Prehipertensión, 1616, 1616c, 1622, 2454
- Prejuicios, 16e-4
- Premalignos, cambios, 102e-1
- Premonición, 1372
- Prenatal, diagnóstico, 83e-3-83e-4, 83e-4c, 85e-9, 444
- Presión, reflejo, 2539
- Preosteoclastos, 2143
- Preparado húmedo, 150e-1, 245e-1
- Pre-S, genes, de HBV, 2005f, 2006
- Presbiacusia, 219, 219f
- Presbiopía, 195
- Presbiopsia, 214
- Prescripciones médicas, introducción por computadora (CPOE), 12e-2
- Presenil, 2601
- Preservativos, 1009, 1285
- Presíncope, 142
- Presión
auricular derecha, en choque, 1729, 1731f
estable, 1733
- Presión arterial. *Véase también* Hipertensión
cambios relacionados con la edad, 1611
control, 265e-3
detección, 29c
diastólica, 1617c
embarazo, 45
media, choque, 1729, 1744, 1757
medición, 1444-1445, 1616, 1621-1622
metas, 1616, 1616c, 1626
regulación, **1612**
mecanismos vasculares, 1614-1615
presión arterial, 1612f
sistema de renina-angiotensina-aldosterona, 1613-1614, 1614f
sistema nervioso autónomo, 1613
volumen intravascular, 1612-1613
respuesta a la maniobra de Valsalva, 2640, 2640c
- sistólica, 1616c, 1622
- Presión capilar pulmonar de enclavamiento
choque, 1746, 1748c
cardiígeno, 1759
hipertensión pulmonar, 1657
septicemia/choque séptico, 1755
- Presión intracraneal (ICP), aumento
cefalea con, 110
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
fisiopatología, 1778-1779, 1779f
hemorragia subaracnoidea, 1785
manifestaciones oculares, 40e-4f, 203, 203f, 209
meningitis
bacterianas, 887, 890
intracraneales, 906
metástasis cerebrales, 1792
náusea y vómito, 259
signos, 1780
tratamiento, 1779-1780, 1780c, 1786
vigilancia, 1779, 1780f
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP), 1738. *Véase también* Ventilación mecánica
- Presión venosa, 253
central, 1443, 1748c, 1757
yugular
choque, 1729
hipovolémica, 298
insuficiencia cardiaca, 286, 1504
medición, 1443-1444, 1444f
- Preventivos, cuidados. *Véanse también* enfermedades específicas
asesoría, 30, 30c-31c, 30c
pruebas de detección, 26-27, 29c
trastornos genéticos de inicio en el adulto, 450-451, 450c
- Prevotella, 1094
infecciones. *Véase también* Microorganismos
anaerobios mixtos, infecciones
cabeza, cuello, y boca, 1097
herida por mordedura de perro, 167e-1
mordedura humana, 167e-2
óseas, 1099
- Priapismo, 325, 634
- Primaquina
acción, 246e-12
contraindicaciones, 246e-1c, 1378c, 1381, 1384
efectos secundarios, 40, 246e-1c, 246e-12, 1380c, 1384
farmacología, 246e-12, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-1c, 246e-6c
paludismo, 1378c, 1380c, 1381
PCR, 1361c
profilaxia de paludismo, 1383-1384, 1383c
sobredosis/intoxicación con, 473e-11c
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Primate, virus de inmunodeficiencia, 1216, 1216f, 1219. *Véase también* VIH
- Primates no humanos, mordeduras-lesiones, 167e-2, 167e-3c
- Primidona
ataxia/temblor, 2620
efectos secundarios, 646c, 2554c
epilepsia, 2554c
interacciones farmacológicas, 2554c
mioclono, 2623
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
vigilancia terapéutica, 2765c
- Principio ALARA, 263e-4
- Prinzmetal, angina, 1456, 1579, 1588, **1598**
- Prion, enfermedad(es), **453e-1**
clasificación, 444e-10, 444e-12c
consideraciones
genéticas, 451e-2c
globales, 453e-1-453e-2, 453e-1c
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
epidemiología, 453e-1c, 453e-2
esporádica, 453e-3
hereditarias, 453e-3
investigación, 453e-6
manifestaciones clínicas, 451e-2c
neurodegenerativas, 444e-12c, 453e-6
patogenia, 444e-8f, 444e-10-444e-11, 453e-1c, 453e-2-453e-3, 453e-2f
tipos, 453e-1-453e-2, 453e-1c
trastornos similares a enfermedad de Huntington, 2622
- Prion(es)
bacilo, 453e-1c
características, 214e-1
cepas, 453e-2-453e-3, 453e-2c
definición, 453e-1, 453e-1c
descontaminación de, 453e-5-453e-6
estructura, 453e-1f
proteínas, 453e-1, 453e-1f, 453e-2c
terminología relacionada con, 453e-1c
transmisibilidad, 453e-1-453e-2
- Pritelivir, 215e-9
- Privacidad genética, 445
- PRKAG2, deficiencia, 433e-2c, 433e-5
- PRKAG2, gen, mutaciones, 1566
- PRKARIA, gen, 289e-1, 2266, 2314
- PRNP, gen, 172c, 453e-1c, 453e-3, 2622
- Probabilidad de enfermedad
antes de la prueba, 21-22, 23f
después de la prueba, 22, 23f
- Probencid
acción, 332e-8
efectos secundarios, 282
gota, 2234
infecciones gonocócicas, 1009c

- interacciones farmacológicas, 3, 42c, 103e-14, 246e-6c
 meningitis sífilítica, 899
 neurosífilis, 1139c
 profilaxia de infección por CMV en infección por VIH, 1252c
- Probióticos, 263, 1970
- Procainamida
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1479c
 ventriculares, 1498
 dosis, 1479c
 efectos secundarios
 aplasia eritrocítica pura, 668c
 miastenia grave, 2703
 miopatía, 462e-20, 2199
 no arritmicos, 1480c
 proarrítmicos, 1480c
 síndrome lúpico, 40, 44, 2218c
 trombocitopenia, 727c
 farmacología, 1479c
 metabolismo, 34c, 35
 paro cardíaco, 1769f, 1770
 PSVT, 1483f
 taquicardia ventricular, 1608
 taquicardias preexcitadas, 1482
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
 vigilancia terapéutica, 2765c
- Procalcitonina, 806
- Procarbazina
 acción, 103e-8, 103e-9c
 efectos secundarios, 103e-9c
 disfunción gonadal, 103e-25, 2365
 mielosupresión, 103e-23
 neurológicos, 607c
 interacciones farmacológicas, 103e-9c
 oligodendroglioma, 601
- Procaspasa-9, 102e-9f
- Procesamiento postraduccional, 427, 428f
- Procesos (teoría de la calidad), 12e-2
- Procidencia. Véase Prolapso rectal
- Procinéticos, 260c, 263
- Proclorperazina
 efectos secundarios, 284
 intoxicación escombroida, 2744
 migraña, 2592, 2592c
 náusea y vómito, 61-62, 103e-25, 260c, 261, 474
 parenteral, 2592c
- Proctitis
 adquirida por contacto sexual, 870c, 881-882, 1005, 1168, 1169
 C. trachomatis, 1168, 1169, 1170c
 colitis ulcerativa, 1952
 HSV, 1178, 1182c, 1956
- Proctocolitis adquirida por contacto sexual, 881-882
- Proctopatía, radiación, 346e-1v
- Proctosigmoidoscopia. Véase Sigmoidoscopia
- Profagos, 86e-4
- Profármacos, 35
- Profilaxia después de exposición (PEP)
 HBV, 2021-2022
 rabia, 1303-1304, 1304f
 sarampión, 1298
 VIH, 918, 1222, 1283
 VZV, 917, 1186, 1186c
- Progeria, 435, 436c
- Progeroides, síndromes, 94e-4
- Progestágenos, 530c
- Progesterona, 324, 2378, 2762c
 receptores, 120e-2c, 528
- Progestinas
 anticonceptivos orales, 2390-2391
 con estrógenos, 2498
 efectos secundarios, 253c
 perimenopausia, 2382
 síndrome de ovarios poliquísticos, 337
 tratamiento hormonal posmenopáusico. Véase Posmenopáusico, tratamiento hormonal
- Proglótidios, 255e-1
- Prognatismo, 237
- Program for All Inclusive Care the Elderly (PACE), 82-83
- Progranulina, 2603
- Progresiva, leucoencefalopatía multifocal (PML). Véase Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
- Proguanilo
 acción, 246e-12
 efectos secundarios, 246e-4c, 1380c, 1384
 embarazo y lactancia, 246e-4c, 1384
 farmacología, 246e-12, 1380c
 interacciones farmacológicas, 246e-4c
 paludismo, 1380c
 profilaxia para paludismo, 1382, 1383, 1383c, 1384
 resistencia, 1384
- Proinsulina, 2434
- Proyecto BioShield, 261e-10
- PROK2, gen, mutaciones, 2363, 2364c
- PROK2R, gen, mutaciones, 2363, 2364c
- Prolactina, **401e-1**
 acción, 401e-3
 expresión y regulación, 401e-1c
 secreción, 401e-2
 síntesis, 401e-1-401e-2
 valoración de laboratorio, 2258c, 2762c
- Prolactinoma, **2267**
 diagnóstico, 2267
 durante embarazo, 2268-2269
 etiología, 2267
 manifestaciones clínicas, 2267
 MEN 1, 2336c, 2339
 prevalencia, 2267
 pruebas de detección, 2262c
 tratamiento, 2267-2268, 2268f
- Prolapso de la válvula mitral, **1546**
 ECG, 1547-1548
 ecocardiografía, 270e-16
 enfermedad renal poliquística, 1853
 etiología, 1546
 fisiopatología, 1546
 imágenes, 1547-1548
 manifestaciones clínicas, 254, 1443, 1546
 prevención, 2566c
 ruido cardíaco/soplo, 51e-2, 51e-3f, 51e-7, 1449, 1449f, 1546
 tratamiento, 1547
- Prolapso rectal, **1973**
 epidemiología, 1973-1974
 fisiopatología, 1974
 manifestaciones clínicas, 1974, 1974f
 tratamiento, 1974-1975, 1975f
- Prolidasa, deficiencia, 434e-2c
- Proliferación bacteriana, síndrome, **1944**
 absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c
 diagnóstico, 271, 1941c, 1944
 diarrea, 1944
 esclerosis sistémica, 2162, 2164
 esteatorrea, 1944
 etiología, 1944
 intestino delgado, 263, 1940c
 patogenia, 1944
 tratamiento, 1944
- Prolina, trastornos del metabolismo, 434e-2c, 434e-3c
- Prometazina, 151c, 389c
- Promielocitos, 414f, 415
- PROMM (miopatía miotónica proximal), 462e-3, 462e-9, 462e-10
- Promonocitos, 421
- Promotor (carcinogenia), 476
- Pronador, desviación, 2538
- Pronormoblasto, 392
- Pronormoblastos gigantes, 668, 668f
- Proopiomelanocortina (POMC)
 deficiencia, 2325c
 obesidad, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
- PROP-1
 deficiencia de GH, 2258
 desarrollo de la hipófisis anterior, 401e-1, 401e-1c, 2256
 hipotiroidismo congénito, 2284c
- PROPI, mutaciones del gen
 hipogonadismo hipogonadotrópico, 2364, 2364c
 insuficiencia suprarrenal, 2256, 2325c
- Propafenona
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1480c
 ventriculares, 1498
 dosis, 1480c
 efectos secundarios, 1480c, 1489
 farmacología, 1480c
 fibrilación auricular, 1489
 metabolismo, 34c
 taquicardia auricular focal, 1479
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Propantelina, bromuro, 2672
- Propilenglicol, intoxicación, 64e-9, 319
- Propiltiouracilo
 efectos secundarios, 354, 382, 462e-20, 2218c, 2296
 enfermedad de Graves, 2296
 exposición a yodo radiactivo, 263e-7
 hipertiroidismo en embarazo, 48
 tormenta tiroidea, 2297
- Propiocepción, 158
- Propionibacterium acnes*, 1095
 acné vulgar, 351. Véase también Acné, vulgar
 osteomielitis, 839, 841c
- Proplaquetas, 275, 741
- Propofol
 delirio, 64c, 65
 efectos secundarios, 85e-9
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
 ventilación mecánica, 1741
- Proporciones eunocoides, 2360
- Propoxifeno, 473e-13c
- Propranolol
 ataxia/temblor, 2619-2620
 cardiopatía isquémica, 1589c
 disección aórtica, 1641
 efectos secundarios, 2286c, 2594c, 2640c
 feocromocitoma, 2331
 hipertensión, 1624c
 parálisis hipopotasémica, 305, 307
 prevención
 cefalea sexual, 2597
 migraña, 2594c
 síndrome de QT largo, 1497
 síntomas adrenérgicos en enfermedad de Graves, 2296
 sobredosis/intoxicación, 473e-9c
 por metilxantina, 473e-8c
 simpatomimética, 473e-8c
 tiroiditis posparto, 2299
 toxicidad por cocaína, 469e-2
 trastornos fóbicos, 2712
- Proptosis, 207, 386e-2f. Véase también Graves, oftalmopatía
- Prosodia, 179
- Prosopagnosia, 182, 197
 asociativa, 182
- Prostaciclina
 choque, 1745
 funciones, 265e-2, 265e-4, 745
 hipertensión pulmonar, 1659
 síntesis, 1914f
- Prostaglandina, análogos
 efectos secundarios, 272, 1921
 enfermedad por úlcera péptica, 1920c, 1921
 glaucoma, 200, 205
- Prostaglandina E2
 defensa y reparación de epitelio gástrico, 1913
 eritema por quemadura solar, 386
 producción ectópica, 609c
 síntesis, 1914f
 termorregulación, 126
- Prostaglandina(s)
 choque, 1745, 1746
 defensa y reparación de mucosa gastroduodenal, 1912, 1913f
 dismenorrea, 338
 dolor, 87, 88f
 respuesta sexual masculina, 324
 síntesis, 1912
- Próstata
 anatomía, 579-580
 enfermedad proliferativa benigna. Véase Hipertrofia, prostática benigna (BPH)

- Prostatectomía, 583, 587
- Próstático, antígeno específico (PSA)
cáncer de próstata, 581, 583
carcinoma primario desconocido, 120e-1, 120e-2c, 120e-4
detección de cáncer de próstata, 482-483, 482c, 581
libre, 581
marcador tumoral, 473c
tratamiento con testosterona, 2373
valores de referencia, 2762c
- Protástico, cáncer, 579
antígeno prostático específico, 581, 583
carcinoma primario desconocido, 120e-4
consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 580
detección, 28, 29, 482-483, 482c, 580-581
detectado en necropsia, 580
diagnóstico, 580-582
disfunción eréctil después de tratamiento, 326
dolor lumbar, 118
epidemiología, 580
estadificación, 582, 582c, 582f
incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 580
lesiones óseas, 582, 586
linfedema, 1654
marcadores tumorales, 473c
metastásico, 119e-4, 604, 604c
modelo de estados clínicos, 580, 581f
muertes por, 467c, 469f, 470c, 471c, 580
patología, 581-582
prevención, 96e-7, 478, 580
recurrente, 103e-15-103e-16
síndromes paraneoplásicos, 609c, 612, 612c, 619
tratamiento
consecuencias tardías, 623, 624c
control de dolor, 587
efectos secundarios, 7e-4-7e-5, 583
elevación de PSA posterior a, 584
enfermedad localizada, 582-584
enfermedad metastásica, 586-587
fármacos dirigidos al receptor hormonal, 103e-15, 585-586, 585f
nomogramas, 583
prostatectomía, 583
radioterapia, 583-584
testosterona, 2373
varones con antecedentes, 7e-5
vacunas tumorales, 103e-20
vigilancia activa, 483, 584
- Prostatitis. Véase también Vías urinarias, infecciones (UTI)
C. glucuronolyticum, 981
diagnóstico, 60e-1
disuria, 60e-1
dolor lumbar, 118
enterocócica, 973
manifestaciones clínicas, 863-864
marcadores tumorales, 473c
tratamiento, 867
- Protamina, sulfato, 751, 1635
- Proteasa
inhibidores. Véase Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
leucocítica secretora, inhibidor (SLPI), 1223
receptor activado tipo 1 (PAR1), 276, 742
inhibidores, 749
- Proteasoma, 372e-19
inhibidores, 102e-6, 102e-9f, 103e-18c, 103e-19, 214e-5
- Proteína 1 activadora, asma, 1674
- Proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1), 38, 2000
- Proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2), 372e-12c
- Proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2), 2000
- Proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP3), 2000
- Proteína 10 (IP-10) inducible por IFN- γ , 372e-12c
- Proteína 70 vinculada con zeta (ZAP70), deficiencia, 2109
- Proteína A de la superficie neumocócica, 947f
- Proteína A β /tau, 172c, 175
- Proteína C
activada recombinante, 1758
anticoagulante, 402, 402f
concentrado, 738
deficiencia
DIC, 737
necrosis cutánea inducida por warfarina, 368, 379, 756
riesgo de trombosis, 402, 744
síntomas de grandes altitudes, 476e-4
elevada, 407
superficie neumocócica, 947, 947f
valores de referencia, 2756c
- Proteína C reactiva (CRP)
alta sensibilidad (hs-CRP), 1249c, 2758c
en infección por VIH, 1249c
cambios en niveles relacionados con la edad, 75, 75f
colitis ulcerosa, 1952
enfermedad cardiovascular, 291e-9, 291e-9f
enfermedades infecciosas, 764
nefropatías crónicas, 1816
neumonía extrahospitalaria, 806
respuesta inmunitaria al neumococo, 950
septicemia/choque séptico, 1752
valoración de la fiebre, 125
valores de referencia, 2758c
- Proteína G, 400e-3, 400e-3f
- Proteína inflamatoria
macrófago-1 α (MIP-1 α), 372e-12c
macrófago-1 β (MIP-1 β), 372e-12c
macrófagos, 416
- Proteína M, 964
- Proteína precursora amiloide (APP)
AD, 444e-10, 453e-6, 2600, 2600f
amiloidosis, 719
enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
- Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
diagnóstico de TB, 1107
fiebre de origen desconocido, 138
infección TB latente, 1114, 1121
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1131
limitaciones, 770
- Proteína quimiotáctica
monocitos-1 (MCP-1), 372e-11c
monocitos-2 (MCP-2), 372e-11c
monocitos-3 (MCP-3), 372e-12c
monocitos-4 (MCP-4), 372e-12c
- Proteína R, de unión, 350e-1
- Proteína S
anticoagulante, 402, 402f
deficiencia, 744, 756
elevada, 407
valores de referencia, 2756c
- Proteína(s)
adherencia extracelular (EAP), 956
agregación, en enfermedad neurológica, 444e-9-444e-10
APAF-1, 102e-9f
APOBEC, 1217
apoptósicas, 372e-27c
bactericida/que incrementa la permeabilidad (Bpi), 372e-24c
BCL2, 102e-9-102e-10, 102e-9f, 103e-6, 444e-9
CagA, 1038
catabolismo, 461
cero de mielina (MPZ), 2678
choque de calor, 372e-24c
CFTR
fibrosis quística, 1697, 1698f, 1700v
P. aeruginosa, 145e-4f, 145e-5, 1043
potenciación, 1699
- cinasa A
esteroidogénesis, 2311
función de músculos blandos vasculares, 265e-4
tolerancia y abstinencia de opioides, 468e-1, 468e-2f
- cinasa activada por 5'-monofosfato de adenosina (AMPK), 94e-5, 102e-13
- cinasa C, 2424
- cinasa G, 265e-4
- circulantes, 462
- compartida por tiroides y músculos oculares, 372e-24c
- CTLA-4, 372e-31
deficiencia, 463c
desacoplamiento, 415e-2
digestión y absorción, 1937
emerina, 1554
envoltura, VIH, 1216, 1219
equilibrio, 98e-5, 463
excretora de sal biliar (P-glucoproteína hermana), 2004
fibrosa de la enfermedad quística macroscópica, 120e-2, 120e-2c
fijadora-Duff, 145e-3
fórmulas de apoyo nutricional especializadas, 98e-5
hemidesmosómica, 372e-24c
hormona tiroidea de unión, 2286
lamina, 1564
necesidades, 95e-1
no histona, 427f
plasmáticas, unión, 35
precursor amiloide. Véase Proteína precursora amiloide (APP)
prion, 453e-1, 453e-1f
reconocimiento de señales (SRP54), 372e-24c
reguladora aguda de esteroides (StAR), 400e-2, 2353, 2354c
relacionada con
distrofia muscular, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
lipoproteína, 2436-2437
sarcoméricas, 1553, 1555c, 1556f
secretora, 372e-22
señalización, 372e-27c
sérica de unión, 400e-2, 2285-2286
séricas, electroforesis, 710-712, 712f
síntesis, inhibidores, 930-932, 931c, 932f
TAP, 372e-19
tirosina fosfatasa, 102e-3
transferencia de fosfolípidos (PLTP), 2438
transporte de ésteres de colesterol (CETP), 2438, 2438f
deficiencia, 2446
inhibidores, 291e-6
unión con ácido graso de tipo L, 1808
viral U (Vpu), 145e-9
Wnt, 2143
Yo, 372e-25c
- Proteinasas 3, 372e-24c, 2180
- Proteinosis
alveolar primaria, 375e-2
pulmonar alveolar (PAP), 1714
- Proteinuria, 293
enfermedad glomerular, 1834, 1834c, 1835c-1836c
estudio del paciente, 293-294, 293f
fisiopatología, 293-294, 1834
lesión renal aguda, 1805
nefropatía diabética, 1844
preeclampsia, 45
septicemia/choque séptico, 1755
- Proteobacteria, en bioma humano, 86e-7, 86e-10
- Proteoglicanos, 2507
- Proteólisis, 460
- Proteómicos, 6, 426, 455
- Prótesis
auditiva anclada en hueso, 223
dental, 46e-1f, 46e-2f, 242
- Proteus*, 1033
infecciones, 1033
absceso renal, 851
diagnóstico, 1033
epidemiología, 1025
manifestaciones clínicas, 1033
resistencia antibiótica, 934, 1033-1034
tratamiento, 1033-1034
vías urinarias, 862, 1033, 1871

- Protones, bomba, inhibidores (PPI)
 alcalosis metabólica, 322
 diarrea, 272
 efectos secundarios, 263, 568, 644c, 1857, 1920-1921, 2218c
 enfermedad de úlcera péptica, 276-277, 1920-1921, 1920c, 1924
 erradicación de *H. pylori*, 263, 1041, 1042c
 farmacología, 1921
 GERD, 263, 1908
 hipergastrinemia, 568
 interacciones farmacológicas, 42c, 246e-3c, 1921
 lesión de mucosa relacionada con estrés, 1930
 mastocitosis sistémica, 2121
 profilaxia de úlcera inducida por NSAID, 1924, 1924c
 ZES, 568, 1929
- Protooncogenes, 101e-2
- Protoporfiria eritropoyética (EPP)
 características clínicas, 363, 390, 2522c, 2532-2533, 2533f
 consideraciones globales, 2521
 diagnóstico, 390, 2522c, 2533
 fisiopatología, 2522f
 tratamiento, 390, 2533
- Protoporfirinas, 390
 eritrocito, 627f, 628
 libre, 2525
- Prototheca wickerhamii*, infección, 926
- Protozoarios
 adherencia, 145e-2c, 145e-3
 amibas de vida libre
Acanthamoeba. Véase *Acanthamoeba*
Balamuthia. Véase *Balamuthia*
Naegleria. Véase *Naegleria*, infecciones
 contra parásitos helmínticos, 255e-1
 entrada en hospedador, 145e-1
 identificación de laboratorio, 245e-4c, 245e-6c
 intestinales
Cryptosporidium. Véase *Cryptosporidium*/
 criptosporidiosis
Cyclospora cayetanensis. Véase *Cyclospora*
cayetanensis/ciclosporiosis
Cystoisospora belli. Véase *Cystoisospora belli*/
 cistoisosporiasis
Entamoeba histolytica. Véase *Entamoeba*
histolytica
Giardia. Véase *Giardia*
 microsporidios. Véase Microsporidios/
 microsporidiosis
 invasión hística por, 145e-8
 sangre y tejido
Babesia. Véase *Babesia*
Leishmania. Véase *Leishmania*
Plasmodium. Véase *Plasmodium*
Toxoplasma gondii. Véase *Toxoplasma gondii*
Trypanosoma. Véase *Trypanosoma*
- Protriptilina, 190
- Protrombina, 402f
 concentrado, complejo, 735, 739
 deficiencia, 404, 733c
 gen, mutaciones, 47, 404-405, 745
 inhibidores, 740
- Protrombina, tiempo (PT), 732
 causas de valores anormales, 406c, 464c
 determinación de factores de coagulación, 405, 406f, 733f
 enfermedades hepatobiliares, 1998, 1998c
 hepatitis viral aguda, 2016
 prolongado, 283, 406c
 sensibilidad, 405
 trastornos de la coagulación, 733c
 tratamiento de vigilancia de warfarina, 755
 valoración nutricional, 464c
- Protuberancia, 441e-6f, 2577-2578f
- Providencia*, infecciones, 1035, 1871
- Provirus, 225e-1
- Provisión de la atención, índices, 93e-4-93e-5
- PROXI, gen, 1241c
- Proyecto Vaccine Safety Datalink, 792
- PrP, amiloide, 453e-1c, 453e-1c, 453e-1f, 453e-2f. Véase también Prion, enfermedad(es)
- PRPP (fosforribosil pirofosfato), 431e-2
 sobreactividad de sintetasa, 431e-3c, 431e-5
- PrPSc, 172c, 453e-1, 453e-1f, 453e-1c, 453e-2f.
 Véase también Prion enfermedad(es)
- PRR. Véase Receptores de reconocimiento de patrón (PRR)
- PRRT (tratamiento con péptido radioreceptor), 575
- PRSSI, gen, mutaciones, 554, 2092, 2098
- Prucaloprida, 274
- Prueba E, 150e-9
- Pruebas
 cruzadas, 138e-2
 de susceptibilidad, 150e-8
 diagnósticas. Véase Laboratorio clínico, pruebas
 laboratorio. Véase Laboratorio clínico, pruebas;
 Infecciosas, enfermedades,
 diagnóstico de laboratorio
 Pruebas de detección, 2, 26. Véase también
 enfermedades y pruebas específicas
 beneficios sobre la salud, 27-28, 28c
 principios, 27c, 29
 recomendaciones
 basadas en evidencias, 28-30, 29c
 específicas de la edad, 30-31c
 resultados adversos, 28
 "Pruebas de tipificación", 138e-2
- Prurito
 cirrosis biliar, 2061
 definición, 340c
 dermatitis atópica, 345
 enfermedad hepática, 1991
 inducido por fármacos, 381
 sarna, 2744
 tratamiento, 345
- Prusia, azul, 81e-8f, 263e-6, 263e-6c, 472e-3
- PS-1, gen, mutaciones, 2601
- PS-2, gen, mutaciones, 2601
- PSA. Véase Prostático, antígeno específico (PSA)
- PSC. Véase Colangitis esclerosante primaria (PSC)
- P-selectina, 276, 742
- Pseudallescheria boydii*, 491
- Pseudoacalasia, 1904
- Pseudoaldosteronismo. Véase Liddle, síndrome
 (pseudoaldosteronismo)
- Pseudoalérgica, intoxicación por pescado, 2743
- Pseudoanemia, 636
- Pseudoaneurisma(s)
 aórtico, 289e-3, 1637
 pancreático, 2095f, 2097
 pericárdico, 1610
- Pseudoapendicitis, 1077
- Pseudoartrosis, 2171
- Pseudoatetosis, 158
- Pseudocolinesterasa, 34c
- Pseudodemencia, 2608, 2715
- Pseudodiarrea, 265
- Pseudodiverticulosis esofágica, 1903, 1903f
- Pseudodominancia, 438
- Pseudoefedrina
 contraindicaciones, 2122
 disfunción vesical, 2672
 efectos secundarios, 305
 hipotensión ortostática, 146
 rinitis alérgica, 2122, 2123f
- Pseudogota, 372e-8c, 2235
- Pseudoalcalosis, 242
- Pseudohermafroditismo
 femenino. Véase 46,XX, trastornos del
 desarrollo sexual
 varones. Véase 46,XY, trastornos del desarrollo
 sexual
- Pseudohiperpotasemia, 309, 309c, 653, 1795
- Pseudohipertensión, 1626
- Pseudohipoaldosteronismo tipo I, 310, 332e-7c
- Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de
 Gordon)
 consideraciones genéticas, 310, 332e-7c, 332e-8,
 1620c
 manifestaciones clínicas, 310, 1620c
 tratamiento, 310
- Pseudohipoglucemia, 2430
- Pseudohiponatremia, 301
- Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
 clasificación, 2485, 2486c
 consideraciones genéticas, 430-431, 2476f,
 2486-2487, 2486f
 hipocalcemia, 2485
 tratamiento, 2487
- Pseudohipopotasemia, 305
- Pseudolinfoma (hiperplasia cutánea linfoide), 353,
 364c, 365, 366
- Pseudomembrana(s)
 difteria, 978, 978f
 exposición a mostaza de azufre, 262e-3,
 262e-3f
 tularemia, 1068
- Pseudomónico, ácido. Véase Mupirocina
- Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
 diagnóstico, 1892, 1894f
 etiología, 1982
 manifestaciones clínicas, 258-259, 305, 1892
 tratamiento, 260c, 261, 1885, 1892, 1894f
- Pseudopapiledema, 203, 203f
- Pseudoporfiria, 361c, 362, 379, 379f
- Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), 430,
 2486c, 2486f
- Pseudoquistes, pancreáticos, 2093c, 2097
- Pseudotrombocitopenia, 725, 726f
- Pseudotumor(es)
 artropatía hemofílica, 2241
 cerebral, 49, 203, 2293
 enfermedad relacionada con IgG4, 391e-2
 orbitario, 207, 391e-1c
 síndrome, 733
- Pseudoviruela, vacuna, 220e-1c
- Pseudoxantoma elástico, 364c, 365, 732, 1442
- Pseudomonas aeruginosa*, 1042
 adherencia, 145e-2-145e-3, 145e-2c
 consideraciones globales, 1043
 crecimiento después de entrada, 145e-4
 CTFR, proteína, 145e-4f, 145e-5, 1043
 epidemiología, 1043
 estructuras de superficie, 145e-2f, 1043
 evitación de defensas del hospedador por,
 145e-3, 145e-4f, 1043
 factores de virulencia, 1043, 1043c
 identificación de laboratorio, 150e-2c, 1043
 lesión hística por, 1043
 motilidad, 1043
 resistencia a antibióticos, 811, 934, 941c, 1047
 respuesta inflamatoria a, 1043
- Pseudomonas aeruginosa*, infecciones, 1044
 absceso pulmonar, 814
 artritis, 834, 835
 bacteriemia, 1044, 1045c
 bronquiectasia, 1695
 celulitis, 830
 consideraciones globales, 1045
 diagnóstico, 343, 1043
 ectima gangrenoso, 76e-12f, 135, 369, 830
 endovascular, 1045c, 1046
 epidemiología, 1043
 factores de riesgo, 805
 fibrosis quística, 145e-4f, 145e-5, 1044, 1697
 foliculitis, 131c, 134, 356, 829, 1047
 hueso y articulación, 1045c, 1046
 infección por VIH, 1047
 lesión por quemadura, 166e-1, 166e-2f,
 166e-3, 1043
 mastoiditis, 231
 neumonía, 1044-1045, 1045c
 relacionada con cuidados de la salud,
 803c
 relacionada con el ventilador, 811, 812,
 915
 neutropenia febril, 1045c, 1047
 ocular, 1045c, 1046
 oído, 228-229, 1045c, 1046-1047
 osteomielitis, 839, 840c, 841c, 844
 paciente con cáncer, 486c, 487, 492
 patogenia, 1043-1044, 1043c
 pericondritis, 228
 prevención, 492
 receptor de trasplante, 926
 resistente a múltiples fármacos, 1045c, 1047

- Pseudomonas aeruginosa*, (Cont.)
respiratoria crónica, 1044, 1045-1046
sinusitis, 226
SNC, 1045c, 1046
tratamiento, 808c, 830, 940c, 1045c
ungueal, 1047
vías urinarias, 862, 1045c, 1047
- Pseudoterranova decipiens*, 1416
- PSI (Índice de gravedad de la neumonía), 806
- Psicoestimulantes, 63, 65, 465e-5c
- Psicosis. *Véase también* Esquizofrenia
enfermedad de Huntington, 2622
inducida por alcohol, 2725
inducida por PCR, 469e-4
PD, 2617
posictal, 2558
- Psicoterapia
depresión, 2716
enfermedad por estrés, 2712
PTSD, 2713
referencia, 2708
trastorno de pánico, 2709
trastornos
ansiedad, 2709-2710
fóbicos, 2712
- Psilio, 1969, 1970c
- Psiquiátricos/psicológicos, trastornos, 2708
biología, 465e-1
clasificación, 2708
consideraciones
genéticas, 465e-1-465e-2, 465e-2c
globales, 17, 2708
contra demencia, 2608
deficiencia
cobalamina, 643
folato, 643
depresión. *Véase* Depresión/trastornos
depresivos
dolor abdominal, 106c
enfermedad de Wilson, 2519
esquizofrenia. *Véase* Esquizofrenia
fatiga, 152
fibromialgia, 2239
grandes altitudes, 476e-5
indigentes, 2723
insomnio, 190
mecanismos inflamatorios, 465e-4-465e-5
mujeres, 6e-5
palpitaciones, 254
prevalencia, 2708
responsabilidad del médico de atención
primaria, 2708
síncopa, 147, 148
síndrome de intestino irritable, 1966
sistemas de neurociencia, 465e-3-465e-4,
465e-4f, 465e-5c
transducción de señal, 465e-2-465e-3,
465e-3f
- trastorno
bipolar. *Véase* Bipolar, trastorno
por consumo de alcohol, 2724-2725
somático sintomático, 2718
- trastornos
alimentación, 2719
ánimo. *Véase* Estado de ánimo,
trastornos
ansiedad. *Véase* Ansiedad, trastornos
de la marcha, 164
gusto, 215
personalidad, 2720
veteranos de guerra. *Véase* Veteranos de
guerra, enfermedades
neuropsiquiátricas
- Psitacosis, 1172-1173
- Psoas, absceso, 852
- Psoralenos, 361, 380, 389c, 391, 2177
- Psoriasis, 347
características histológicas, 347c
consideraciones genéticas, 348
diagnóstico, 354c
espondilitis anquilosante, 2171
etiología, 347
fármacos que la exacerban, 378
gotas, 347
- hipotermia, 478e-1
- IBD, 1958
- infección por VIH, 1263
- inversa, 347
- KIR con, 372e-15c
- manifestaciones clínicas, 354c
distribución de lesiones cutáneas, 340, 341c,
342f, 347c, 354c
eritroderma, 353c, 354c
morfología de lesiones cutáneas, 341c,
354c
pápulas y placas, 76e-1, 76e-1f, 343f, 347c,
353c
- mediadores inflamatorios, 372e-29c
- postular
contra AGEp, 382
fármacos que lo exacerban, 378
manifestaciones clínicas, 76e-1f, 347, 353,
356
relación con el gen HLA, 373e-8c
tipo placa, 347
tratamiento, 96e-7, 348, 348c, 354c, 387, 391
- PSORS1C3, gen, 1240c, 1241
- P-SPIKES para comunicar malas noticias, 57-58,
57c
- PSTPITI, gen, 372e-8c, 2215
- PSV (ventilación con apoyo de presión), 1742,
1743c. *Véase también* Ventilación
mecánica
- PSVT. *Véase* Taquicardia supraventricular
paroxística (PSVT)
- PT. *Véase* Protrombina, tiempo (PT)
- PTCH, gen, mutaciones, 101e-6c, 500, 500f, 602
- PTEN, 89e-4
mutaciones del gen
cáncer
endometrial, 596
mamario, 523
pulmonar, 507c
tiroideo, 2305c
cánceres relacionados con, 101e-6c
melanoma, 496
síndrome de Cowden, 365, 2344
trastornos del espectro autista, 465e-1,
465e-2c
tumores cerebrales, 599, 599c
- Pterigión, 199
- PTH. *Véase* Paratiroidea, hormona (PTH)
- PTH, péptido relacionado, 313
- Pthirus pubis* (piojo púbico), 2745-2746
- PTHrP. *Véase* Paratiroidea, hormona (PTH)/
PTHrP, receptor
- Ptíriasis palpebral, 2746
- PTNP22, gen, mutaciones, 377e-3, 2140
- Ptosis, 41e-1v, 207-208, 462e-2c
aponeurótica, 207
mecánica, 207
miógena, 207
neurógena, 208
- PTPS (6-piruvoyl-tetrahydropterina sintasa),
deficiencia, 434e-2c
- PTSD. *Véase* Estrés, trastorno postraumático
(PTSD)
- Pubertad
definición, 2357
desarrollo normal
femenino, 2379, 2379c
masculino, 2357-2358, 2357f
precoz. *Véase* Pubertad precoz
tardía
anosmia, 215, 2380
hombres, 2361c, 2362-2363
mujeres, 2380-2381, 2381c
- Pubertad precoz
central, 2361
femenina
definición, 2380
diagnóstico, 2380c
diferencial, 2380c
etiología, 2380
tumores ováricos de células germinales,
594
masculina, 2361
consideraciones genéticas, 437, 2252
- crecimiento mamario, 2362
definición, 2361
dependiente de gonadotropina, 2361
estudio del paciente, 2362
etiología, 2361c
familiar limitada a varones, 2362
hiperplasia suprarrenal congénita, 2362
independiente de gonadotropina, 2361
síndrome de McCune-Albright, 2362.
Véase también McCune-Albright,
síndrome
tratamiento, 2362
- Puborrectal, músculo, 265f
- PUBS (muestra percutánea de sangre del cordón
umbilical), 83e-4, 444
- Pudendo, nervio, latencia terminal motora, en
incontinencia fecal, 1975
- Puesta de sol, signo, 210
- Pulga(s)
de arena, 2750
gato, 1078, 2750
perro, 2750
peste, 261e-4
picaduras, 2750
rata, 2750
tifo endémico. *Véase* Tifus endémico
(murino)
- Pulmón
aire acondicionado, 1681c
bañeras calientes, 1129, 1681, 1681c
cafetalero, 1681c
capacidad de difusión, 306e-6
complicación, 306e-1-306e-2, 1734
cortocircuito, 306e-4, 306e-4f
criador
de aves de corral, 1681, 1681c
de pájaros, 1681, 1681c, 1682
cultivador
de setas, 1681c
de tabaco, 1681c
flujo sanguíneo, 306e-1
granjero, 1681, 1681c, 1682, 1688c, 1691
lavador de quesos, 1681c
maderero, 1681c
operador de aparatos, 1681c
presión de recuperación elástica, 306e-1
propiedades
mecánicas relacionadas con el volumen, 306e-1-
306e-2, 306e-1f, 306e-2f, 306e-6
relacionadas con el flujo, 306e-2, 306e-2f,
306e-3f, 306e-6
recolector de patatas, 1681c
resistencia de las vías respiratorias, 306e-6
trabajador
de detergentes, 1681c
de harina de pescado, 1681c
de la industria química, 1681, 1681c
de laboratorio, 1681c
de malta, 1681c
vitivinicultor, 1681c
- Pulmón, cáncer, 506
adenocarcinoma, 507, 507f
carcinoma de origen primario desconocido,
120e-2, 120e-2c
célula, 507, 507f
células
escamosas, 507, 507f
madre, 508
células no pequeñas
estadificación, 512-513, 514f, 516c
metastásico, 519-521, 520c, 523f, 604f
patología, 507-508, 507f
pronóstico, 516c
tratamiento, 102e-3, 102e-5c, 512, 512f,
515-519, 523f
células pequeñas
estadificación, 513-514
hipopotasemia, 64e-7-64e-8
inmunohistoquímica, 508
patología, 507-508, 507f
pseudoostrucción intestinal, 259-260
SIAD, 64e-4-64e-5, 300
síndrome miasténico de Lambert-Eaton,
511, 616, 2703

- síndromes paraneoplásicos, 608-609, 609c, 616, 617
 tratamiento, 515f, 522, 522f
 clasificación, 507-508, 507f
 consideraciones genéticas, 101e-2c, 507-509, 507c, 509f
 desigualdades raciales y étnicas, 16e-1
 diagnóstico, 308e-15-16f, 511-512
 epidemiología, 506
 estadificación, 512-515, 514f, 516c, 1664
 exposición
 al radón, 1693
 laboral, 1692-1693
 factores de riesgo, 506-507
 hemoptisis, 245-246
 imágenes, 482, 509-510, 510c
 incidencia, 467-468, 467c, 468f, 471c, 506
 inmunohistoquímica, 508
 linfadenopatía, 409
 manifestaciones clínicas, 510-511, 510c
 marcadores tumorales, 473c
 metastásico
 corazón, 271e-9f, 271e-9v, 289e-2
 hueso, 119e-4
 incidencia, 511
 manifestaciones clínicas, 511c
 ocular, 206
 sistema nervioso central, 604c, 604f
 tratamiento, 519-521, 520c, 523f
 muertes, 467c, 468f, 470c, 471c, 506
 oculto, 515
 patogenia, 508-509
 patología, 507-508, 507f
 prevención, 477
 pronóstico, 516c
 relacionado con el asbesto, 1689
 segundo cáncer, 623
 síndrome de vena cava superior, 510c, 511, 1788, 1789f
 síndromes paraneoplásicos, 511, 609c, 612c
 tabaquismo, 475-476, 506-507, 2730c
 tratamiento
 ausencia de enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos o enfermedad no voluminosa, 518-519
 cuidados, 521
 enfermedad metastásica, 519-520, 520c
 ganglios linfáticos mediastínicos, 519
 genoterapia, 91e-4
 inhibidores EGFR, 521, 521c
 quimioterapia, 102e-3, 102e-5c, 102e-16, 102e-19, 103e-17c, 521, 517-519, 518c, 520-521, 520c, 522
 neoadyuvante, 518
 radiación craneal profiláctica, 522
 radioterapia, 517, 522
 resección quirúrgica, 514, 516-517, 522
 terapia biológica, 520, 521
 tumores de Pancoast, 519
- Pulmonar**
 capacidad total (TLC), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
 insuficiencia, **1550**
 etiología, 1547c, 1550
 manifestaciones clínicas, 1550
 ruidos/soplos cardiacos, 51e-6-51e-7, 1449, 1550
 tratamiento, 1550
 masa/ganglio. *Véase también* Pulmón, cáncer hamartoma, 515
 solitario, 515-516, 516c, 517f, 1666
 rehabilitación, 47e-4, 1706
 valoración del riesgo preoperatorio, 54-55, 54c
- Pulmonar, pruebas de función**
 alteraciones comunes, 306e-5f
 asma, 1675, 1675f
 enfermedad pulmonar ocupacional, 1687
 enfermedades pulmonares intersticiales, 1710
 EPOC, 1704, 1704c
 hipertensión pulmonar, 1656-1657
 neumonitis por hipersensibilidad, 1682
 valoración de enfermedad respiratoria, 1662, 1693
- Pulmonares, venas, drenaje anómalo**, 271e-10f
- Pulpa**
 blanca, bazo, 409, 410f
 dental, 236
- Pulpitis**, 236, 1097
- Pulpo**
 australiano de anillos azules, envenenamiento, 2740
 envenenamiento, 2740
- Pulso**
 alternante, 1446
 bífido, 1445
 enfermedad arterial periférica, 1447, 1447f, 1643
 paradójico, 1574
 choque cardiogénico, 1750
 ecocardiografía, 271e-8f, 271e-8v
 enfermedad pulmonar obstructiva, 1662
 etiología, 1445
 medida, 1445
 taponamiento pericárdico, 1450
 valoración de disnea, 47e-3
 pequeño y tardío, 1445, 1531
 presión, 292e-1v, 1611, 1729, 1732f
 valoración, 1445-1446, 1445f, 1446f
- Pulsos arteriales periféricos**, 1445
- Punción lumbar**, **443e-1**
 agravación neurológica, 1779-1780
 agujas, 443e-3, 443e-3f
 analgesia, 443e-1-443e-2
 cefalea, 111, 443e-3, 443e-3c, 443e-3f
 colocación del paciente, 443e-2, 443e-2f
 coma, 1775
 hemorragia subaracnoidea, 1786
 imagen y estudios de laboratorio, 443e-1
 meningitis, 887-888
 obtención y transporte de muestras, 150e-4c
 pacientes que reciben anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, 443e-1
 técnica, 443e-2-443e-3, 486e-1v
 valores normales, 443e-3c, 443e-4
 "Punción seca", aspirar médula ósea, 135e-1, 135e-2c
- Punta Toro, virus**, 1309c, 1318
- Punteado basófilo**, 657, 659
- Punto**
 ciego, 197
 sensible, valoración, en fibromialgia, 2238, 2238f
- Puntos de control de oncogenes**, 102e-2f
- Puntuación expandida del estado de discapacidad (EDSS)**, 2668c
- Puntuación Z**, 2493, 2493f
- Paño cerrado, lesiones**, 167e-2, 167e-3c
- Pupila(s)**
 coma, 1774, 1774f
 desigualdad en tamaño, 196
 tónica, 196
 valoración, 195-197, 196f
- Pupilar, defecto aferente relativo**, 196, 196f
- Purina, metabolismo**, 431e-2, 431e-3
 trastornos, **431e-5**
 innatos, 431e-3c, 431e-5-431e-6
 SCID, 375e-1, 2108
- Purina nucleósido fosforilasa, deficiencia**, 431e-3c, 2108
- Purkinje, fibras**, 265e-12, 273e-1
- Púrpura**, 127, 135, **367**
 esteroidea, 367
 fulminante
 epidemiología, 133c
 etiología, 780c, 782
 consideraciones genéticas, 368, 737, 744
 meningocócica, 998
 manifestaciones clínicas, 133c
 tratamiento, 738, 780c, 782
 húmeda, 727, 728
 no palpable, 127, 367-368
 palpable, 127, 364c, 368-369
 pellizco, 365
 postransfusional, 138e-5
 senil, 403-404, 732
 solar, 367
- trombocitopénica**
 autoinmunitaria, 377e-4
 infección por *H. pylori* y, 1040
 inmunitaria, 413, 728-729
 trombótica. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
- Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)**, **729**
 compromiso renal, 1806c, 1848
 consideraciones genéticas, 1848
 contra síndrome hemolítico-urémico, 729, 1863
 diagnóstico, 729
 epidemiología, 133c
 factores de riesgo para, 1848
 frotis de sangre periférica, 729
 hereditaria, 729
 idiopática, 729, 1863-1864
 inducida por fármacos, 1864
 infección por VIH, 1262
 lupus eritematoso sistémico, 2133-2134
 manifestaciones cutáneas, 133c, 135, 368
 patología y patogenia, 265e-2, 729, 729f, 1848, 1863
 tratamiento, 729-730, 1848, 1864
- Purupuru. Véase** Pinta
- Pus**, 416
- Pustular, psoriasis. Véase** Psoriasis, pustular
- Pustulares, lesiones**, 339c, **356**, 382
- Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)**
 características clínicas, 132c, 384c
 erupciones, 25e-12f, 132c
 lesiones pustulosas, 356, 382, 382f
 causas no vinculadas con fármacos, 384c
 diagnóstico diferencial, 134, 382
 relacionada con fármacos, 382
 vías inmunitarias, 378c
- Put Prevención into Practice*, programa, 30
- Puumala, virus**, 1307c
- PVC. Véase** Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
- pVHL (elongina)**, 2343
- PVL (leucocidina de Pantón-Valentine), toxina**, 807, 830, 956
- PVNS (sinovitis villonodular pigmentada)**, 2246, 2247f
- PYRIN, dominios**, 422, 2212-2213
- Q**
- QRS**
 complejo, 273e-1, 1451, 1452-1453, 1453f
 voltaje, bajo, 1457, 1459f
- QT, intervalo**
 acortamiento, 1457
 prolongación, 41, 307, 313, 315, 1457, 1458f
 variabilidad, 273e-5
- QT corto, síndrome**, 1497
- QT largo, síndrome**
 arritmia, 273e-4
 congénito, 41, 273e-4, 278e-12f, 1497
 consideraciones genéticas, 147, 1496c, 1497
 ECG, 278e-12f, 1497f
 manifestaciones clínicas, 147, 1497
 pruebas genéticas, 450c
 tratamiento, 273e-4, 450, 450c
- Quarantín, virus**, 1310c
- Quarantínavirus**, 1305, 1310c
- Queilitis**, 46e-2f, 501
- Queilosis**, 237, 627, 1945
- Quelación, tratamiento**, 263e-6c, 263e-7
- Queloides**, 76e-4f, 341c
- Quemadura solar**, 386, 386c, 476
- Quemaduras, infecciones**, **166e-1**
 características clínicas, 166e-1-166e-2
 causadas por inmunodepresión, 166e-2
 clasificación, 166e-2
 diagnóstico, 166e-2
 epidemiología, 166e-1
 fisiopatología, 166e-1
P. aeruginosa, 166e-1, 166e-2f, 1043
 tratamiento, 166e-3
- Queratina**, 372e-24c
- Queratinas 8 y 18 (K8/18)**, 2056
- Queratinocito(s)**, 386

- Queratitis, 200-201
Acanthamoeba, 1368, 1368f
Aspergillus, 1348
Fusarium, 1355-1356
 HSV, 200, 215e-9, 1178, 1182c
 moho pigmentado, 1355
Nocardia, 1086, 1087, 1087c
Onchocerca, 1421
P. aeruginosa, 1045c, 1046
Scedosporium, 1356
 Queratoacantoma, 76e-6f, 501, 501f
 Queratoconjuntivitis, 199-200, 1208
 seca (ojo seco)
 diagnóstico, 2166
 diferencial, 2167c
 esclerosis sistémica, 2162
 etiología, 199
 manifestaciones clínicas, 199
 sarcoïdosis, 2207
 síndrome de Sjogren, 2166, 2167c
 SLE, 2129c, 2131
 tratamiento, 199, 2168f, 2169
 Queratodermia blenorragica, 2174
 Queratolíticos, 351
 Queratomalacia, 96e-6
 Queratosis
 actínicas
 características clínicas, 76e-6f, 341c, 342f, 501f
 conversión maligna, 387, 501
 protección contra la luz solar, 476
 tratamiento, 386
 pilar, 341c, 342f
 seboreica, 76e-3f, 341c, 342f, 359, 360c
 Querion, 350, 355c
 Quetiapina
 delirio, 64, 64c
 demencia, 175-176
 efectos secundarios, 2722c
 esquizofrenia, 2721, 2722c
 psicosis
 en enfermedad de Huntington, 2622
 en PD, 2617
 sobredosis/intoxicación, 473e-8c
 trastorno bipolar, 2718
 Quiasma óptico, 197
 Quiasmas, 428
 Quilomicrón(es), 1241c, 1936, 2437, 2437f
 Quilomicronemia familiar, síndromes, 2439-2440, 2440c
 Quilitórax, 1718
 Quimiocina(s)
 asma, 1674
 C-C, familia, 372e-14, 372e-14c
 conexión con la enfermedad, 372e-13c
 CXC, familia, 372e-14, 372e-14c
 definición, 372e-1
 expresada por el timo (TECK), 372e-12c
 funciones, 416-417
 infecciones por VIH, 1240c. *Véase también*
 CCR5, receptor
 neumonía, 804
 receptores, 372e-13c
 timo y activación regulada. *Véase* TARC (CCL17)
 tipos celulares, 372e-13c
 Quimioembolización arterial a través de catéter (TACE), 549, 550
 Quimiorreceptores, 47e-1
 zona de estimulación (CTZ), 61, 103e-25, 258
 Quimiotáctica del monocito, proteína (MCP), 1242
 Quimioterapia
 respuesta completa, 103e-5
 respuesta parcial, 103e-5
 Quimioterapia, cáncer, **103e-5**. *Véanse también*
 fármaco y cáncer específicos
 acción, 103e-6-103e-7, 103e-7f
 adyuvante, 103e-7
 citotoxicidad
 antibióticos antineoplásicos, 103e-9-103e-10c, 103e-13
 antimetabolitos, 103e-10c-103e-11c, 103e-13-103e-14
 antimitóticos, 103e-11c-103e-12c, 103e-14-103e-15
 fármacos de interacción con el DNA, 103e-9, 103e-9c, 103e-12
 inhibidores de la topoisomerasa, 103e-9-103e-10c, 103e-13
 complicaciones, 489
 cardiovasculares, 270e-21-270e-22
 neurológicas, 607, 607c
 neuropatías, 2686, 2686c
 curación del cáncer, 103e-6-103e-7, 103e-8c
 desarrollo, 103e-5-103e-6, 103e-6f
 dirigido, 102e-5c, **103e-15**, 103e-17c-103e-19c
 acción, 103e-3-103e-4, 103e-5c, 103e-6, 103e-7f, 103e-16f
 combinación, 102e-4, 102e-6
 desarrollo, 103e-6
 dirigido al receptor hormonal, 103e-5, 103e-15-103e-16
 efectos adversos, 103e-25-103e-26
 guiado por el diagnóstico, 101e-8-101e-9, 103e-16, 103e-17c
 inhibidor de la histona desacetilasa, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-18c, 103e-19-103e-20
 inhibidores de la DNA metiltransferasa, 103e-20
 inhibidores de mTOR, 102e-3, 103e-18c
 inhibidores de proteasoma, 102e-6, 102e-9f, 103e-18c, 103e-19
 no guiados por el diagnóstico, 103e-17c
 principios, 103e-5
 trióxido de arsénico, 103e-19c
 vismodegib, 102e-5c, 103e-19c
 dosis tolerada máxima, 103e-5
 durante el embarazo, 103e-26, 124e-1, 124e-2
 efectos tardíos, 620c
 cardiovasculares, 270e-21-270e-22, 621, 1562-1563
 fenómeno de Raynaud, 623
 hematológicos, 678
 hepáticos, 622
 neurológicos, 622
 oculares, 623
 pulmonares, 621-622
 renales/urinarios, 622-623
 reproductivos/endocrinos, 623, 2365
 intraperitoneal, 593
 moduladores del metabolismo, 102e-12
 náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia
 neoadyuvante, 103e-6
 paliativo, 103e-7, 103e-8c
 principios de uso, 103e-5-103e-8
 regímenes de dosis alta, 103e-7, 103e-8c
 resistencia, 102e-12, 103e-23
 respuesta, 103e-5-103e-6
 completa, 103e-5
 parcial, 103e-5
 tumor/células, 103e-6-103e-7
 terapia génica, 91e-3-91e-4
 tiempo, 194
 toxicidad limitante de la dosis, 103e-5
 tratamiento complementario, **103e-23**
 alopecia, 103e-25
 diarrea, 103e-25
 disfunción gonadal, 103e-25-103e-26
 mielospresión, 103e-23-103e-25, 103e-24c
 mucositis, 103e-25
 náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia
 Quinacrina
 acción, 246e-12
 efectos secundarios, 246e-6c, 279, 379
 embarazo y lactancia, 246e-6c
 farmacología, 246e-12
 interacciones farmacológicas, 246e-1c, 246e-6c
 SLE, 2132
 Quincke, pulsaciones de lechos ungueales, 51e-5, 1535
 Quinidina
 acción, 273e-6c
 arritmias, 1479c, 1480c, 1498
 dosis, 1479c, 1480c
 efectos secundarios
 artralgias, 2218c
 cardíacos, 246e-13
 comunes, 246e-6c, 1379, 1380c
 cutáneos, 353
 fiebre, 138
 no arrítmicos, 1480c
 ocasionales, 246e-6c
 proarrítmicos, 1379, 1480c
 raros, 1380c
 renales, 246e-13
 síndrome lúpico, 2218c
 trombocitopenia, 44, 727c
 en embarazo y lactancia, 246e-6c
 farmacología, 246e-13, 1380c, 1479c, 1480c
 interacciones farmacológicas, 34c, 42, 42c, 43, 246e-6c
 azoles, 246e-3c
 mefloquina, 246e-10
 SSRI, 2711c
 metabolismo, 34c
 paludismo, 780c, 1378c, 1379, 1380c
 vigilancia terapéutica, 2765c
 Quinina
 acción, 246e-13
 efectos secundarios
 comunes, 246e-6c, 1380c
 ocasionales, 246e-6c
 pigmentación bucal, 240c
 púrpura trombocitopénica trombótica, 1864
 raros, 1380c
 renales, 246e-13
 trombocitopenia, 44, 727, 727c, 729
 en embarazo y lactancia, 246e-6c
 farmacología, 246e-13
 infección por *Babesia*, 780c, 1386-1387, 1386c
 interacciones farmacológicas, 246e-6c, 246e-10, 246e-13
 paludismo, 780c, 1380c
 sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
 Quinolonas
 acción, 931c, 932, 932f
 diarrea del viajero, 796-797
 efectos secundarios, 2218c
 resistencia, 931c, 934, 962, 1004
 sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
 Quinta, enfermedad. *Véase* Eritema, infeccioso (quinta enfermedad)
 Quintana, fiebre. *Véase* Trincheras, fiebre 3-Quinuclidinilo benzilato, 262e-1c
 Quinupristina-dalfopristina
 acción, 931-932, 931c, 944, 961
 efectos secundarios, 938c, 944, 976
 en embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 941c, 944
 infecciones
 enterocócicas, 975c, 976
 por MRSA, 961, 962c
 interacciones farmacológicas, 939c, 944
 metabolismo, 935
 resistencia, 931c, 934, 941c
 Quiropráctica, 14e-1c, 14e-2-14e-3
 Quiste(s), 340c
 aracnoideos, 2264
 coloides, 603
 dermoide, 594, 603
 duplicación, 277
 epidermoide, 76e-4f, 603
 gas intestinales, 991
 inclusión epidermoide, 342f, 364, 364c, 366
 pericárdicos, 1577
 renal. *Véase* Renal poliquística, enfermedad retención mucosa, boca, 240c
 Quórum, percepción, 1062

R
 R0 (número de reproducción), 778
 R5, virus, 1235
 R5X4, virus, 1235
 R207910 (bedaquilina), 205e-7
 RA. *Véase* Artritis reumatoide (RA)
 RAA, sistema. *Véase* Renina-angiotensina-aldosterona(RAA), sistema
 Rabdomiólisis
 gripe, 1212
 hipernatémica, 303

- hiperpotasemia, 310
hipocalcemia, 315
hipopotasemia, 307
inducida por hipofosfatemia, 2459-2460
lesión renal aguda, 1804, 1805, 1806c, 1810
tratamiento, 1810
- Rabdomioma cardíaco, 289e-2
Rabdomiosarcoma, 101e-3c, 119e-1, 119e-2.
Véase también Sarcoma de tejidos blandos
- Rabeprazol
efectos secundarios, 1921
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
GERD, 263
ZES, 1929
- Rabia, **1299**
consideraciones globales, 1300
diagnóstico, 152e-2c, 896, 1302, 1302f
diferencial, 896, 1303
epidemiología, 1300, 1300f
manifestaciones clínicas, 896, 1301-1302, 1302c, 1302f
patogenia, 145e-1, 1300-1301, 1301f
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 152e-2c
profilaxia después de exposición, 167e-3, 167e-3c, 1303-1304, 1303f
pronóstico, 1303
tratamiento, 1303
vacuna
antes de exposición, 1304
después de exposición, 1304
después de mordedura, 167e-3
síndrome de Guillain-Barré, 2695
viajeros, 795c, 796, 1304
veteranos que regresan de la guerra, 152e-2c, 152e-7
virus, 1299
- Ración alimenticia recomendada, 95e-1
- Racionamiento, 12e-3
- Racismo, 16e-4
- Rad, 103e-4, 263e-1
- Radiación, 263e-1
alfa (α), 263e-1
beta (β), 263e-1
dosis, 103e-4
estereotáctica, tratamiento, 517
ionizante
AML, 678
anemia aplásica, 663
cáncer
mamario, 524
pulmonar, 506
daño cutáneo, 357
imágenes cardíacas, 270e-7-270e-9
penetrante, 263e-1
sensibilizadores, 103e-4
síndrome agudo, 263e-2-263e-4, 263e-4f
solar, 385
- Radial, arteria, para acceso PCI, 296e-1
- Radiculopatía, 111, 2692, 2692c
agujeros neurales, 116, 116f
- Radio, exposición, 263e-3c
- Radio-233, cloruro (alfaradina), 119e-4, 586, 587
- Radiocirugía estereotáctica, 1792, 2263
- Radiocntraste, medio. *Véase* Medios de contraste
- Radiografía, 426e-2-426e-3, 582
- Radionúclidos, contaminación, 263e-6-263e-7, 263e-6c
- Radioterapia, **103e-4**
acromegalia, 2271
braquiterapia. *Véase* Braquiterapia
cáncer
anal, 544
cabeza y cuello, 505
colorrectal, 543
cutáneo, 501-502
esofágico, 533
gástrico, 535
mamario, 527-528
próstata, 583
pulmonar, 517, 518-519, 522
testicular, 590
vesical, 576
- carcinoma
ductal *in situ*, 531
hepatocelular, 551
colangiocarcinoma, 553
craneales, profilaxia en cáncer pulmonar, 522
cuantificación, 103e-4
curativo, 103e-4
dolor óseo, 61
dosis, 103e-4
efectos biológicos, 103e-4
efectos secundarios, 103e-4
bucales, 623
cabeza y cuello, 505
cáncer mamario, 103e-4, 524
cáncer tiroideo, 2304
cardiovasculares, 621, 1567, 1575
catarata, 204
complicaciones intestinales, 270, 583
disfagia, 256
disfunción testicular, 2365
eosinofilia pulmonar, 1687
gastrointestinales, 1957
hepáticos, 622
hipofisarios, 2324c
hipopituitarismo, 2256, 2263-2264
infección por VIH, 1270
linfedema, 1654
malabsorción de cobalamina, 646
mielofibrosis, 672
nefropatía, 1864
neumonitis, 489
neurológicos, 606-607, 622
oculares, 623
pericarditis, 621, 1575, 1788
plexopatía, 2694
proctopatía, 346e-1v
pulmonares, 621, 1797
sarcoma de tejido blando, 119e-1
tardíos, 620c, 621-623
tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-3, 477e-4c
vasculares, 103e-4
embarazo, 124e-1-124e-2, 124e-1c
haz externo, 119e-2, 583
intensidad modulada, 583
- linfoma
de Hodgkin, 709
primario de sistema nervioso central, 602
- metástasis
cerebrales, 605
epidural, 606
modalidades, 103e-4f
propiedades físicas, 103e-4
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
segunda neoplasia, 103e-4, 623, 709, 2264
selectiva interna, 574
sistémica, 103e-22-103e-23
tratamiento con oxígeno hiperbárico para reforzamiento, 477e-4c
tumores hipofisarios, 2263
volumen de tránsito, 103e-4
- Radón, exposición, 506, 1693
- Raf, cinasa, inhibidores, 102e-4f, 102e-17
- RAI, sistema de estadificación, para neoplasias linfoides, 700c
- Raíces, conductos, tratamiento, 237
- Raíz cuadrada, signo, 1576
- Raíz dorsal, ganglionopatía, 618
- Raloxifeno
ginecomastia, 2367
prevención de cáncer mamario, 478, 531
prevención/tratamiento de osteoporosis, 2383, 2499
- Raltegravir
acción, 1281
efectos secundarios, 1275c
estructura, 1276f
infección por VIH, 214e-9, 1275c, 1281
resistencia, 1280f, 1281
- Rama derecha del haz de His, 1471
- Ramiprilo, 1624c
- Ramsay-Hunt, síndrome, 149, 237, 1185, 2648
- Ramucirumab, 535
- RAND, *Health Insurance Experiment*, 15e-2
- Randall, placa, 1866
- Ranibizumab, 205
- Ranitidina
bismuto, 1922, 1922c
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
gastrinoma, 2337
GERD, 263
síndrome carcinoide, 566
- RANK (receptor activador de NF κ B)
artritis reumatoide, 2142f
diferenciación de osteoclastos y osteoblastos, 426e-1f
enfermedad ósea de Paget, 426e-1
metástasis ósea, 102e-10-102e-11
remodelación ósea, 2490, 2492f
- RANKL (ligando RANK), 102e-10
artritis reumatoide, 2142f, 2143
remodelación ósea, 2455, 2490, 2492f
- Ranolazina, 1590
- RANTES, 372e-12c
- Rapamicina
acción, 102e-4f, 465e-1
enfermedades neurodegenerativas, 444e-9
estructura, 94e-6f
insulinoma, 569
prolongar la vida independiente, 85, 94e-7
sarcoma de Kaposi, 925
- Raquitismo
dependiente de vitamina D tipo I (deficiencia de pseudovitamina D), 2465, 2485
dependiente de vitamina D tipo II, 2485
diagnóstico, 2465-2466
hipofosfatasa, 426e-5
hipofosfatémico, 332e-7c, 2458
manifestaciones clínicas, 96e-1c
patogenia, 96e-1c, 2465
resistencia de vitamina D hereditaria, 2465
- RARA, gen, 679
- Rarefacción, 86e-1c
- RAS, mutaciones del gen
cáncer tiroideo, 2304, 2305c
cánceres relacionados con, 101e-2
hipercalcemia de neoplasia, 609
leucemia mielomonocítica juvenil, 135e-6
melanoma, 496
- Ras, protooncogén, 102e-4f
- RAS (sistema activador reticular), 1771
- Rasagilina, 2615, 2616c
- Rasburicasa
efectos secundarios, 1795
nefropatía por ácido úrico, 681-682
tratamiento/profilaxia de síndrome de lisis tumoral, 431e-5, 1795
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Rasmussen
aneurisma, 245, 1108
encefalitis, 372e-24c
- Rata, mordedura
fiebre (fiebre de Haverhill), 130c, 167e-1-167e-2
fiebre (sodoku), 129c, 167e-1-167e-2
herida por, 167e-1-167e-2
- Rathke, quistes, 2264
- Ratones. *Véase también* Roedor, virus transmitidos por
bloqueo génico, activación génica, 432
células madre embrionarias, 454
genotóxicos, 86e-7. *Véase también*
Microbiota, intestinal
mordeduras-lesiones, 167e-2
transgénicos, modelo de enfermedades genéticas, 432
- Ravn, virus, enfermedad, 1323, 1325f, 1326f
- Raw. *Véase* Vías respiratorias, resistencia (R_{aw})
- Raxibacumab, 261e-3
- Raynaud, fenómeno, **1647**
causas secundarias, 1648c, 1649
cianosis, 249
eritema pernio, 478e-4
esclerosis sistémica, 376, 1649, 2155, 2155c, 2159, 2160f
fisiopatología, 372e-24c, 1648
hipoxia localizada, 248
inducido por fármacos, 590, 623, 1649
manifestaciones clínicas, 1647-1649, 1648f

- Raynaud (*Cont.*)
 miopatías inflamatorias, 2196
 primario (enfermedad de Raynaud), 47e-3, 1648-1649
 síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
 tratamiento, 1649, 2164, 2168f
- Rayos X, 103e-4, 263e-1
- Razón de probabilidad, 22, 23f
- Razón Internacional Normalizada (INR), 405, 755
- Razonamiento clínico, 18
 ajustes de la práctica, 21
 atajos cognitivos, 19
 diagnóstico comparado con tratamiento, 20
 estilo de práctica, 20-21
 experiencia clínica, 18
 herramientas de apoyo para la toma de decisiones, 24
 incentivos económicos, 21
 influencias, 20-21
 interpretación de pruebas diagnósticas, 21-24.
Véase también Laboratorio clínico, pruebas
 intuitivo comparado con analítico, 18-20
 medicina basada en evidencias, 24-26
 modelo hipotético-deductivo, 20
 patrón de reconocimiento, 18-19
- Rb, mutaciones del gen
 cáncer
 pulmonar, 507, 509
 vesical, 576
 cánceres relacionados con, 101e-6c
 carcinoma paratiroideo, 2472
 retinoblastoma, 440
 sarcoma de tejido blando, 119e-1
- Rb. *Véase* Retinoblastoma (Rb), proteína
- RCC. *Véase* Carcinoma de células renales (RCC)
- RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*), 52, 53c, 53f
- RDW (amplitud de la distribución del volumen eritrocítico), 81e-1, 393
- Reacción
 farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
 leucemoide, 418-419
 lumínica persistente, 389
 no hemolítica febril, transfusional, 138e-4-138e-5
- Reacción inmunitaria/sistema inmunitario, 372e-1.
Véase también Inmunidad celular adaptativa. *Véase* Sistema inmunitario adaptativo
 componentes, 2103
 defectos moleculares, 372e-27c
 desencadenante exógeno, 377e-1-377e-2
 disfunción intestinal, 1876
 efectos antitumorales, 103e-20
 endotelio, 265e-2
 enfermedad celiaca, 1940-1941
 envejecimiento y, 94e-4
 IBD, 1949-1950
 infección por VIH. *Véase* VIH, infección, respuesta inmunitaria
 innata. *Véase* Innato, sistema inmunitario
 interacciones celulares en regulación, 372e-22-372e-23
 microbiota intestinal y, 86e-8
 migración celular, 372e-28f
 mujeres, 6e-4
 reconocimiento de patrones. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrón (PRR)
 superficies de mucosas, 372e-23, 372e-25f
 supresión por células cancerosas, 102e-17-102e-18, 102e-18f
 terminología relacionada con, 372e-1-372e-2
 trastornos endógenos, 377e-2. *Véase también* Autoinmunidad
 valoración
 clínica, 372e-30
 de laboratorio, 2757-2764c
- Reacciones
 alérgicas. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas. *Véase también* Hipersensibilidad, reacciones
 dializador, 1824
 inducidas por fármacos, 381
 picaduras de insectos, 2749
 transfusión, 138e-5
- Reagina plasmática rápida (RPR), prueba, 1137, 1137f
- Realimentación
 edema, 253
 síndrome, 460
- Reanimación cardiopulmonar, 66, 478e-2, 1768
- Rebote, dolor, 106
- Rebuck, prueba de ventana cutánea, 423
- Recalentamiento
 choque, 1751
 congelación, 478e-4, 478e-4c
 hipotermia, 478e-3, 478e-3c
- Recaptación de serotonina, inhibidores selectivos (SSRI)
 demencia, 175
 depresión, 2710c, 2716, 2716f
 en AD, 2602
 en paciente enfermo terminal, 64
 dolor, 94
 efectos secundarios, 2710c, 2716
 disfunción sexual, 327, 2716
 SIADH, 300
 síndrome de serotonina. *Véase* Serotonina, síndrome
 eyacuación precoz, 325
 farmacología, 2716-2717
 interacciones farmacológicas, 40, 2711c, 2717
 PTSD, 471e-4-471e-5, 2712
 síndrome de intestino irritable, 1969, 1970c
 sobredosis/intoxicación, 473e-13c
 taquicardia sinusal inapropiada, 1477
 variaciones genéticas en respuesta a, 40
 vértigo, 151, 151c
- Receptor
 ADP, antagonistas, 747-748. *Véanse también* Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor
 adrenérgico β , 37f, 40, 1613, 1745
 antigénico quimérico (CAR), 91e-4
 de CysLT₁, antagonistas. *Véanse* Montelukast; Zafirlukast
 vitamina D (VDR), 2464-2465
- Receptores
 adrenérgicos α , 1613, 1745
 androgénicos, 102e-7, 431c, 2354c, 2359
 de citotoxicidad natural (NCR), 372e-7, 1238
 estrogénicos
 acción, 2378, 2498
 cáncer de mama, 102e-7, 526, 528
 carcinoma de origen primario, 120e-2c
 metabólicos, 47e-1
 nucleares, 400e-3, 400e-4, 400e-4f, 431c
- Receptores de reconocimiento de patrón (PRR).
Véase también Toll, receptores tipo (TLR)
 autoinmunidad, 377e-1-377e-2
 definición, 372e-2
 ligandos, 372e-5c
 modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, 372e-6c
 sistema inmunitario innato, 372e-2, 372e-4, 372e-4c
 vías de señalización, 372e-5f
- Recesión gingival, 46e-4f
- Recesivos, trastornos, 438-439, 438f
- Rechazo
 de atención médica, 17e-2, 66
 hiperagudo, 1827
 HLA, 373e-5-373e-6
 mediadores inflamatorios, 372e-29c
 trasplante
 hepático, 366e-3f, 2071-2072, 2073
 pulmonar, 320e-3
 renal, 1827, 1829
 tratamiento, 372e-30, 372e-31
- Recién nacido(s)
 convulsiones, 2545, 2546c
 familiares benignas, 2545c
 deficiencia de vitamina K, 96e-8
 diabetes, 2406
 ictericia, 653, 654, 2001
 infecciones
C. perfringens, 991
C. trachomatis, 1169, 1170c, 1171
Candida, 441e-8f
 CMV, 50, 1191, 1191c
 enterococos, 974
 enterovirus (enfermedad generalizada del recién nacido), 1291, 1291c
 estreptococos del grupo b, 970
 gonocócica, 1006, 1009c
 HSV, 215e-3c, 1180
L. monocytogenes, 983
 rubeola. *Véase* Rubeola (sarampión alemán), congénita
 sífilis congénita. *Véase* Sífilis, congénita
T. gondii, 1398, 1399-1400, 1402, 1404
 tétanos, 984
 varicela, 1184
 VIH, 1226
 virus del herpes, 50
- RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid tumors*), 103e-5, 472, 552
- Reclutas, infecciones por adenovirus, 1208
- Recombinación genética, 428, 429f
- Reconocimiento de objetos, 182
- Reconstitución inmunitaria, síndrome inflamatorio (IRIS)
 enfermedad de Whipple, 1093
 histoplasmosis, 1334
 infección por VIH, 205e-1, 900, 1112-1113, 1234, 1254, 1261, 1261c
 patogenia, 1234, 1261
- Recordatorios, sistemas, 30
- Recoverina, 372e-25c, 614c
- Rectal
 cáncer, 543. *Véase también* Cáncer colorrectal
 corte, 245e-3-245e-4
 hemorragia
 cáncer colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
 colitis ulcerativa, 1952, 1952c
 enfermedad hemorroidal. *Véase* Hemorroidal, enfermedad
 prolapso rectal, 1974
 Recto, fascia, hematoma, 105
 Rectoanal (anorrectal), ángulo, 265, 265f
 Rectocele, 274
 Rectopexia, 1974-1975, 1975f
 ventral laparoscópica (LVR), prolapso rectal, 1974, 1975f
- Recuento, incremento corregido (CCI), 138e-3
- Recursos económicos
 atención médica, 15e-1, 21
 precios administrados, 15e-3
 seguro médico y uso de servicios, 15e-2-15e-3
 selección, 15e-1-15e-2
 toma de decisiones clínicas, 15e-2-15e-3, 21
 población por edad, 93e-4
 salud, 9
- Red
 frontal, síndrome, 184
 libre de escala, 87e-1, 87e-2f
 occipitotemporal, 182
 parietofrontal, 180, 180f
- Redes
 enfermedad, 87e-3-87e-4, 87e-5f, 87e-6f
 gen, 87e-3, 87e-6f, 87e-7f
 neurales, 177
 organización, 87e-2, 87e-2f
 sociales, 17e-3
- Reduccionismo, 87e-1, 87e-3
- 5 α -Reductasa, 332
 inhibidores, 478, 587
 tipo 2, deficiencia, 2353
- Reductasa de biliverdina, 280
- Redundancia funcional, 86e-6
- Redúvidos, 1560, 2750
- REE (gasto energético en reposo), 98e-4
- Reed-Sternberg, células, 81e-11f, 709f
- Reentrada, 273e-4, 273e-4f
 AV, antidrómica, 1482
 brecha excitable, 273e-3, 273e-4, 273e-4f
 rama de haz, 1495
- Reestenosis, 296e-1-296e-3, 296e-2f, 1591
- Reflejo(s)
 abdominales, 2539

- acústico, 222
deterioro, 222
axónico sudomotor, prueba cuantitativa, 2640, 2641c
cremasteriano, 2539
cutáneos, 154, 2538
hepatoyugular, 1444
luminoso corneal, 197
miógeno, 332e-2, 1800
nauseoso, 2538
oculocefálicos, 1775, 2604
optocinético, 195
primitivos, 2539
prueba, 2538-2539. *Véanse también reflejos específicos*
vestibuloocular, 149
- Reflexología, 14e-1c
- Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD), **1906**
asma y, 1671
complicaciones, 1907-1908, 1907f. *Véase también Barrett, esófago/metaplasia*
diagnóstico, 1894, 1896f, 1901-1902
diferencial, 261, 1907
epidemiología, 261, 1906
esclerosis sistémica, 2161, 2164
esofagitis eosinofílica y, 1908
estudio del paciente, 261-262
fisiopatología, 1906-1907
H. pylori y, 1040
manifestaciones clínicas
bucales, 236
disfagia, 256
dolor torácico, 96c, 98, 99
esofagitis, 1894, 1907f
extraesofágicas, 1907
indigestión/pirosis, 262, 1900, 1907
náusea y vómito, 259
síntomas de alarma, 262, 262c, 1894
tos, 244
mecanismos, 261
tratamiento, 263, 1908
- Reflujo vesicoureteral, 1859-1860, 1860f, 1871
- Reformas de cobertura universal, 13e-4-13e-5, 13e-5f
- Refracción, estado, 195
- Refsum, enfermedad, 206, 451e-4c, 2681
- Regaliz, 306, 307
- Región de control de *locus*, 428
- Registros, 25
médicos electrónicos, 3, 30
"Regla animal", 261e-10
- Regorafenib
acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-18c
cáncer colorrectal, 103e-19
efectos secundarios, 103e-18c
tumor estromal gastrointestinal, 536
- Regulación autocrina, señales, 102e-3, 400e-6
- Regulaciones sanitarias internacionales, 8
- Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. *Véase* Proteína(s), CFTR
- Reguladora, deficiencia, 15e-1
- Regurgitación
acalasia, 1904
definición, 258
enfermedad esofágica, 1901
GERD, 1907
nasal, 256
- Rehabilitación
pulmonar, 47e-4, 1706
trastorno por consumo de alcohol, 2728
trastornos
de médula espinal, 2660-2661, 2660c
por consumo de opiáceos, 468e-3-468e-4
tratamiento de apoplejía isquémica, 2563
vestibular, terapia, 151
- Reifenstein, síndrome (síndrome de insensibilidad parcial a andrógenos), 2355
- Reite, síndrome. *Véase* Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
- REL, gen, mutaciones, 101e-2c, 101e-3c
- Relación de los equivalentes metabólicos (MET), 1585c, 1587, 1587c
- Relaxina, 2378
- REM, sueño, 184-185, 185f
trastorno conductual, 192-193, 194v, 214-215, 2618
- Remodelación eléctrica, 273e-4
- Renal, insuficiencia
aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
enfermedades tubulointersticiales. *Véase* Tubulointersticiales, enfermedades glomerular. *Véase* Glomerulares, enfermedades
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis vascular. *Véase* Renovascular, enfermedad
- Renal, lesión aguda (AKI), **1799**
características clínicas, 1805, 1806c
hiperpotasemia, 304
causas y fisiopatología
hipopotasemia, 307
intrínseca, 292, 1800, 1800f, 1802f
isquemia, 292, 1801-1802, 1803f, 1806c
nefropatía por ácido úrico, 431e-4
nefrotóxicas, 292, 1803-1804, 1806c
posrenal, 291-292, 1804-1805, 1804f, 1806c
prerrenal, 291, 1800-1801, 1800f, 1801f, 1806c
septicemia, 1755, 1806c
complicaciones, 1808-1809
acidosis metabólica, 1808, 1810
anemia y hemorragia, 1809, 1810
desnutrición, 1809, 1810
hiperfosfatemia, 1807, 1808-1809, 1810
hiperpotasemia, 1808
hipocalcemia, 1807
trastornos del volumen de líquidos, 1808, 1810
uremia, 1808
consideraciones globales, 1799
después del trasplante hepático, 2072
diagnóstico
anamnesis y exploración física, 1805
biomarcadores, 1808
biopsia de riñón, 62e-10f, 1808
hallazgos en orina, 291c, 1805, 1806c, 1807f
imágenes, 1808
índices de insuficiencia renal, 1807-1808
resultados de las pruebas de sangre de laboratorio, 291c, 1805, 1806c, 1807
- epidemiología, 1799
estudio del paciente, 292
incidencia, 1799
leptospirosis, 1144
paciente con enfermedad grave, 1735
paludismo, 1374, 1374c, 1381
preacondicionamiento, 333e-3-333e-4, 333e-4c
prevención, 1809
pronóstico, 1811
respuesta adaptativa, 333e-5
anómala, 333e-4
- tratamiento
cirrosis y síndrome hepatorenal, 1809-1810
hiperazoemia prerrenal, 1809
indicaciones y modalidades de diálisis, 1810-1811
intrínseca, 1810
medidas de sostén, 1809c, 1810
posrenal, 1810
principios, 1809, 1809c
- Renal, trasplante
anemia, 636
desigualdades raciales y étnicas, 16e-1, 16e-2f
nefritis lúpica, 2134
rechazo, 372e-30, 1827, 1828f
resultados, 1825-1826, 1826c
selección
donador, 1826-1827, 1826c
receptor, 1821, 1826
sensibilización previa, 1827
supervivencia de los injertos, 1826, 1826c
tasas de mortalidad, 1826, 1826c
- tipificación
hística e inmunogenética, 1826-1827, 1828f
HLA, 1826-1827
tratamiento de riñones trasplantados
atención temprana, 1829, 1830f
complicaciones, 1831
episodio de rechazo, 1829
infecciones, 924-926, 924c, 1829-1831, 1830c
inmunodepresor de mantenimiento, 1828-1829, 1829c, 2764c, 2766c
lesiones crónicas, 1831
maligno, 1831
tratamiento de inducción, 1828
- Renal poliquistica, enfermedad
autosómica dominante, **1850**
consideraciones genéticas, 436c, 1621c, 1850-1851, 1850c
diagnóstico, 1622, 1852-1853
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 1621c, 1851-1852, 1852f
patogenia, 1850-1851, 1851f
prueba genética, 450c
tratamiento, 1853
autosómica recesiva, 1850c, **1853**
- Renales, defectos tubulares, 289c
- Renina
actividad plasmática, 306
choque, 1745
pNET secretor, 559c, 571
producción ectópica, 609c
relación renina-vena renal, 1618
síntesis y secreción, 1614
- Renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sistema edema, 250, 252
patogenia de insuficiencia cardíaca, 1502, 1502f
regulación
potasio, 304-305, 310
presión arterial, 1613-1614, 1614f
sodio, 332e-10-11
tasa de filtración glomerular, 332e-2-332e-3, 332e-2f
síntesis de mineralocorticoides, 2311, 2311f
valoración, 2311
- Renovascular, enfermedad, **1627**
ateroembólica, 1629, 1806c
diagnóstico, 1628, 1628c, 1628f
estenosis de arteria renal. *Véase* Arteria renal, estenosis
hipertensión, 1614, 1617-1618, 1622, 1630
microangiopática trombótica. *Véase* Microangiopatía trombótica renal
nefroesclerosis hipertensiva, 62e-9f, 1617, 1630, 1835c, 1847-1848
tromboembólica, 1629-1630, 1630f, 1866
- Reovirus
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1295
expresión y replicación génicas, 214e-4
infecciones, 1311c-1312c, 1319
reservorios y vectores, 1305
- Repaglinida, 2413, 2414c
- Repeticiones
cortas en tándem, 441
en tándem, número variable (VNTR), 441
terminales largas (LTR), 225e-1, 1218-1219, 1219f
- Repolarización precoz, síndrome, 1498
- Reportes de caso, 25
- Representante legal para atención de salud, 59
- Representantes para decisiones de atención de salud, 17e-1-17e-2
- Representatividad heurística, 19
- Reproducción asistida, tecnología, 2360, 2389
- Reproductivo, aparato, trastornos. *Véanse* Aparato reproductor femenino, trastornos; Aparato reproductor masculino, trastornos
- Reprogramación nuclear, 454
- Reptilasa, tiempo, 407
- Reptiles, mordeduras. *Véase* Serpientes, mordeduras

- Resección ileal, 645
 Resección intestinal, 268, 1943
 Reserpina, 1624c
 Reserva
 de flujo fraccional (FFR), 296e-4, 1465
 ovárica, 2388
 Resfriado común, 225-226
 adenovirus, 1208
 características clínicas, 1202c
 coronavirus, 1204
 HMPV, 1206
 HRSV, 1205
 rinovirus, 1203
 tratamiento, 1203
 virus de parainfluenza, 1207
 Residentes, médicos, horas laborando, 7
 Resiliencia, 86e-1c, 86e-3, 86e-7
 Resina de unión con potasio, para hiperpotasemia,
 64e-3, 1815
 Resinas de intercambio catiónico, hiperpotasemia,
 312
 Resincronización cardiaca, tratamiento, 273e-7,
 1514
 Resistencia a múltiples fármacos (MDR), fenotipo,
 102e-10
 Resistencia vascular, 1463
 pulmonar, 1746, 1748c
 sistémica, 1729
 choque, 1744, 1748c
 efecto en soplos, 51e-7
 embarazo, 45
 septicemia/choque séptico, 1755
 Resonancia magnética (MRI)
 artritis reumatoide, 2144, 2144f
 CAH, 2328f
 cáncer de mama, 480, 481c
 compresión de la médula espinal, 1791
 contraindicaciones, 440e-8c
 ecoplanar, 440e-8
 encefalitis viral, 440e-6f, 895, 895c, 895f
 enfermedad
 cardiaca. Véase Resonancia magnética
 cardiaca (CMR)
 de Crohn, 1954, 1955f
 de Ménière, 219
 de Wernicke, 1783f
 enfermedad neurológica. Véase también
 Neuroimágenes, MRI
 absceso
 cerebral, 440e-5f, 901, 902f
 epidural espinal, 2655
 abscesos epidurales craneales, 905
 apoplejía, 2580, 2582f
 aspergilosis
 sinonasal, 441e-10f-441e-11f
 sistema nervioso central, 441e-9f-441e-10f
 astrocitoma intramedular, 2654f
 atrofia múltiple, 441e-22, 2641, 2641f
 CADASIL, 441e-18f
 candidosis, 441e-8f
 cavernomas, 441e-38f
 convulsiones, 2550
 demencia, 174, 174f
 frontotemporal, 2603f
 encefalitis límbica, 441e-1f
 encefalomiélitis aguda diseminada, 441e-25f
 encefalopatía
 de Hashimoto, 441e-29f
 hepática, 441e-42f
 hipóxica-isquémica, 1781f
 enfermedad
 de Huntington, 441e-23f, 2622f
 de Krabbe, 441e-41f
 de Leigh, 441e-40f
 moyamoya, 441e-41f
 epilepsia del lóbulo temporal mesial, 2546f
 esclerosis
 lateral amiotrófica, 2632f
 múltiple, 441e-27f-441e-28f, 441e-35f,
 2664-2665, 2666f
 tuberosa, 441e-36f
 hematoma subdural, 441e-34f
 hemorragia intracerebral, 2584
 histiocitosis, 441e-16f
 histoplasmosis de la protuberancia, 441e-6f
 infarto de la médula espinal, 441e-25f
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899
 linfoma primario del sistema nervioso
 central, 601, 602f
 malformación
 arteriovenosa, 2658f
 cavernosa, 440e-7f
 melanosis neurocutánea, 441e-37f
 MELAS, 441e-40f
 meningioma, 603f
 dorsal, 2654f
 meningitis, 888
 por coccidioidomicosis, 441e-7f
 metástasis
 cerebrales, 604f
 epidural, 606f, 2653f
 leptomenínea, 606f
 mielínolisis protuberancial central, 1782,
 1782f
 mielitis transversal aguda, 441e-25f
 migraña hemipléjica, 441e-42f
 neurofibromatosis tipo 2, 441e-36f
 neurosífilis, 441e-3-441e-5f
 parálisis de Bell, 441e-24f, 2648f
 plexopatía braquial, 441e-30f-441e-31f
 síndrome
 de Guillain-Barré, 441e-42f
 de Sturge-Weber, 441e-38f
 síndrome y enfermedad de Von Hippel-
 Lindau, 441e-37f
 siringomielia, 2658f
 suprarrenoleucodistrofia, 441e-40f
 trombosis del seno sagital superior, 441e-20f-
 441e-22f
 tuberculosis del sistema nervioso central,
 441e-2f
 tumoración retrofaríngea de tejidos blandos,
 441e-32f
 tumores del cerebro, 441e-39f, 598, 600f, 601f
 espondilitis anquilosante, 2171-2172, 2172f
 FLAIR. Véase MRI, recuperación de inversión
 atenuada por líquido (FLAIR)
 hepatopatía, 1993
 NET, 572
 osteomielitis, 840
 perfusión, 440e-8
 polidipsia, 2278
 sarcoidosis, 2209
 schwannoma vestibular, 603
 síndrome de Cushing, 2317, 2317f
 trastornos de columna, 114f, 116f
 tumor suprarrenal, 2323f
 tumoración selar, 2262
 tumorales hipofisarias, 2262, 2262f, 2278
 valoración
 enfermedad respiratoria, 1666, 1667f
 enfermedades musculoesqueléticas, 2224c,
 2225, 2225f
 pérdida auditiva, 223
 Resonancia magnética cardiaca (CMR)
 amiloidosis cardiaca, 270e-21, 270e-21f, 271e-6f
 bloqueo cardiaco completo, 271e-7f
 cáncer pulmonar metastásico, 271e-9f, 271e-9v
 cardiopatías congénitas, 270e-25, 270e-26f
 corazón pulmonar, 1506
 después del infarto del miocardio, 270e-19-
 270e-20, 270e-20f
 disfunción del ventrículo derecho, 270e-7,
 270e-26v
 insuficiencia mitral, 270e-19
 miocardiopatía hipertrófica, 270e-21, 270e-21f,
 271e-7f, 271e-7v
 miocarditis, 1559f
 mixoma auricular, 289e-2f
 pacientes con marcapasos/desfibriladores,
 270e-9
 pericarditis, 270e-23, 270e-23f, 270e-27v, 271e-
 8f, 1576f
 principios, 270e-4, 270e-6
 prueba de esfuerzo, 51e-8, 271e-3f, 271e-3v,
 1585
 reflujo aórtico, 270e-18, 270e-18f, 270e-27v,
 1536
 secuencia de pulsos, 270e-6, 270e-6c
 sobrecarga de hierro, 270e-21, 270e-27v
 taquicardia ventricular, 1492, 1493f
 tumoraciones cardiacas, 270e-23-270e-24,
 270e-23f, 270e-24f
 valoración
 de CAD, 270e-12-270e-13, 270e-13f,
 270e-26v
 disfunción ventricular izquierda, 270e-6,
 270e-6v
 dolor torácico, 102, 270e-15, 270e-15f,
 270e-26v
 infarto del miocardio, 271e-4f, 271e-4v,
 1601-1602
 valvulopatía cardiaca, 270e-6
 Respiración
 boca a boca, 1769
 choque, 1730c, 1746
 espontánea, 1743-1744, 1744f
 frecuencia respiratoria, 47e-3
 hipotermia, 478e-2c
 profunda, ejercicios preoperatorios, 55
 Respiratoria, insuficiencia
 ARDS. Véase Insuficiencia respiratoria
 aguda, síndrome (ARDS)
 choque, 1731
 fisiopatología, 1731-1732
 hipercárbico, 1740
 hiponatremia, 300
 hipoxia, 247
 paciente
 críticamente enfermo, 1731-1732
 hipoxémico, 1740
 perioperatoria, 1732
 Respiratorias
 enfermedades crónicas, cuestionario, 47e-2
 vías bajas, enfermedad. Véase EPOC (Enfermedad
 pulmonar obstructiva crónica)
 Respiratorio, síndrome agudo grave (SARS)
 agente de bioterrorismo, 261e-9
 diagnóstico, 772, 1204
 epidemiología, 916, 1204
 manifestaciones clínicas, 1204
 patogenia, 1204
 prácticas para control de infección, 1205
 secuencia genómica, 772
 vigilancia, 1205
 Respiratorios, trastornos. Véanse también
 Neumopatía; Vías respiratorias,
 infecciones
 agentes inhalados relacionados con, 1662
 antecedentes, 1661-1662
 categorías, 1661, 1661c
 diagnóstico, 1663
 análisis de esputo. Véase Esputo, análisis
 angiografía pulmonar, 1667-1668
 aspiración percutánea con aguja, 1667
 aspiración transbronquial con aguja, 1669
 broncoscopia, 1663, 1667, 1668
 fibroóptica flexible, 1667
 virtual, 1666, 1666f
 cirugía torácica asistida con video, 1668-
 1669
 CT, 1663, 1664-1666, 1664f, 1665f
 ecografía, 1663-1664
 mediastinoscopia, 1668
 mediastinotomía, 1668
 medición de función ventilatoria, 306e-6
 medición de intercambio gaseoso, 306e-6
 MRI/MRA, 1666, 1667f
 PET, 1667
 pruebas de función pulmonar, 1662-1663
 radiografía de tórax, 1663, 1664f
 técnicas de medicina nuclear, 1664
 técnicas emergentes, 1668
 toracocentesis, 1667
 toracoscopia, 1668
 toracotomía, 1669
 ultrasonido endobronquial, 1668
 disnea, 47e-1c, 47e-2, 1661
 estudio del paciente, 1661
 exploración física, 1662
 factores de riesgo, 1662

- fisiopatología, **306e-1**
 hemoptisis, 1661
 hipocratismo, 1662
 manifestaciones clínicas, 1661-1662
 morbilidad, 6e-1c
 mujeres, 6e-2f
 obesidad, 415e-6
 patrones
 obstructivos, 306e-5-306e-6
 restrictivos, 306e-5-306e-6, 306e-5f
 tabaquismo, 1662, 2729, 2730c
 tos, 1661
 valores de función pulmonar, 306e-5-306e-6, 306e-5f
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), 103e-5, 472, 552
- Respuesta
 a fármacos, 103e-5
 plantar extensoria, 2539
- REST, 444e-4
- Restan, virus, 1309c
- Restitución, 1912
- Restricción calórica, efectos de la edad, 85, 94e-4-94e-6
- Restricciones físicas, en delirio, 65, 166, 170
- Resveratrol, 85, 94e-6-94e-7, 94e-6f
- RET, mutaciones del gen
 acción, 2329
 cáncer
 pulmonar, 508, 509f, 521
 tiroideo, 2304, 2305c, 2341
 cánceres relacionados con, 101e-3c
 feocromocitoma/paranglioma, 2334f, 2335, 2342
 MEN 2, 101e-6c, 2251-2252, 2307, 2332, 2336c, 2342, 2472
 objetivo farmacológico, 101e-8
 prueba genética, 2342
 pruebas de detección, 2341c, 2342
 tiroidectomía profiláctica, 2341, 2341c
- Reteplasa
 acción, 759
 contraindicaciones, 1605
 estructura de dominio, 759, 759f
 indicaciones, 759
 infarto miocárdico, 1605
 isquemia de extremidades aguda, 1646
- Retículo, cuerpo, 1166, 1166f
- Reticular activador, sistema (RAS), 1771
- Reticulina, tinción, 81e-5f
- Reticulo, sarcoma de célula en (sarcoma de células dendríticas intercaladas), 135e-9
- Reticulo sarcoplásmico, 265e-6, 265e-8f, 1503
- Reticulocito(s), 396f
 índice de producción, 396-397, 396c, 396f, 397c
 recuento, 81e-2f
 anemia, 394, 396-397
 hemolítica, 649c, 650
 corrección, 396f, 397
 valores de referencia, 2756c
- Reticuloendotelial, sistema, 626
- Reticuloespinal, vía, 155f
- Reticulohistiocitosis multicéntrica, 365
- Reticulosis polimórfica. Véase Linfoma, extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
- Retina, 195
 atrofia girada, 434e-3c
 cambios relacionados con la edad, 40e-2
 daño inducido por radiación, 103e-4
 depósitos cristalinos, 40e-4
 desprendimiento, 40e-5, 197, 204, 204f
 émbolos, 40e-4, 41e-1v
 exploración, **40e-1**, 40e-2, 40e-2c
 exudados duros, 40e-3
 hemorragias, **40e-2-40e-3**
 endocarditis infecciosa, 200, 201f
 enfermedad por grandes altitudes, 476e-1
 enfermedades relacionadas con, 40e-3c
 paludismo, 1373, 1373f
 profunda, 40e-3f
 superficial, 40e-2f
 hipertensión, 1622
 lesiones, 197
- manchas algodonosas, 40e-3, 40e-3f
 manguito alrededor de vasos de la, 40e-4-40e-5, 40e-4f
- microaneurismas, 40e-3
 neovascularización, 40e-3-40e-4, 40e-4f
- Retinaldehído, 96e-5
- Retinitis
 CMV
 infección por VIH, 1267
 manifestaciones clínicas, 1192, 1192f
 tratamiento, 215e-7-215e-8, 1193-1194
 pigmentosa, 206, 206f, 431c, 1855
T. gondii, 1402, 1403c
- Retinoblastoma (RB)
 esporádico, 440
 hereditario (familiar), 101e-2c, 101e-5f, 101e-6, 101e-6c, 440
 proteína, 102e-1
 supresora tumoral, 494
 sarcomas, 119e-1
- Retinoico, ácido, 96e-5, 96e-6. Véase también Ácido, holo-trans retinoico (ATRA)
 acné vulgar, 352
 carcinoma espinocelular, 502
 embarazo, 96e-7
 leucemia promielocítica, 96e-6, 400e-4
 receptores, 96e-6, 444e-5, 477
- Retinoide, ácido, receptores X (RXR), 2287, 2287f
- Retinoides, 96e-5, 216, 348
- Retinol, 477
 proteína de unión, 462
- Retinopatía
 CMV, 1192, 1192f
 diabética
 avanzada, 206
 características clínicas, 40e-2f, 40e-4f, 2424, 2424f
 control glucémico, 2423, 2423f
 tratamiento, 206, 2424
 enfermedades relacionadas con, 40e-2-40e-3, 40e-3c
 hipertensiva, 201, 201f, 1622
 relacionada con cáncer (paraneoplásico), 614c, 619
 similar a la del síndrome de Purtscher, 40e-4
- Retrolimentación, control, 400e-5-400e-6, 400e-5f
- Retrobulbar, tumor, de nervio óptico, 206
- Retrocilo, 2620
- Retrofaringea, masa de tejido blando, 441e-32f
- Retrofaringeo, espacio, infecciones, 235
- Retromer, complejo, 444e-10
- Retroperitoneal, hemorragia, 733
- Retrovirus, **225e-1**
 ciclo de vida, 225e-1, 225e-2f
 clasificación, 225e-1, 225e-1c
 desarrollo de cáncer, 101e-2, 101e-7
 estructura, 214e-2c, 214e-3f, 225e-1, 225e-3f
 expresión y replicación génicas, 214e-5, 225e-1-225e-2, 225e-2f, 225e-3f
 HLTV-1. Véase Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1)
- miopatías
 inflamatorias, 2197
 relacionadas con, 2657
 tratamiento de inserción génica, 91e-1c, 214e-9, 225e-2
 VIH. Véase VIH
- Rett, síndrome, 431, 444e-1, 444e-4
- Reumática, enfermedad cardíaca. Véase Fiebre reumática, manifestaciones clínicas
- Reumatológicas, enfermedades. Véase Musculoesqueléticos, trastornos
- Rev, gen, 225e-3f, 1219f
- Rev, proteína, 225e-2
- Revascularización
 coronaria. Véanse Derivación arterial coronaria con injerto (CABG); Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
 de lesión de referencia, 296e-3
- Reversión sexual, 431c, 435, 437
- Revisones sistemáticas, 26
- Rex, proteínas, 214e-5, 214e-7, 225e-2
- Reye, síndrome, 126, 1184, 1185, 1212-1213
- Rh, grupo sanguíneo, sistema, 138e-1, 138e-1c
- Rh0(D), inmunoglobulina, para púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
- Rhabdovirus
 estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1305
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 infecciones
 distribución geográfica, 1311-1312c
 infección por virus
 Chandipura, 1316
 de estomatitis vesicular, 1299, 1304
 rabia. Véase Rabia
 síndromes clínicos, 1312c
 lyssavirus, 1299, 1304
RHAG, gen, mutaciones, 653, 653c
RHC (color rojo de cabello), fenotipo, 494
Rhizobium radiobacter, 183e-2c, 183e-3
Rhizopus, 1350, 1351f. Véase también Mucormicosis
- Rho cinasa, 324, 325f
- Rhodococcus*, infecciones, 924, 981, 1254
- Ri, proteína, 372e-25c
- Rianodina, receptor, 40-41
- Ribavirina
 acción, 215e-6
 adenovirus, 1208
 efectos secundarios, 215e-6, 381, 897, 2042-2043
 encefalitis viral, 897
 fiebres virales hemorrágicas, 215e-6, 261e-5c, 261e-8, 783, 1320
 gripe, 1214
 infección
 crónica por HCV, 215e-4c, 215e-6, 215e-10, 927, 2041-2042
 por HRSV, 215e-2c, 215e-6
 por virus de la parainfluenza, 1208
 interacciones farmacológicas, 2030
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c
- Riboflavina (vitamina B₂), **96e-3**
 complementos, efectos secundarios, 216
 consumo recomendado, 95e-2c
 deficiencia, 96e-1c, 96e-4, 463c
 estructura, 96e-2f
 funciones, 96e-2f, 96e-3-96e-4
 intervalo de referencia, 2766c
 necesidad parenteral, 98e-5c
- Rickettsia africana*, 1157
Rickettsia akari. Véase Rickettsiosis exantemática
Rickettsia australis, 128c, 1157
Rickettsia conorii, 782. Véase también Fiebre, exantemática, mediterránea
Rickettsia felis, 1158
Rickettsia honei, 1157
Rickettsia japonica, 1157
Rickettsia prowazekii, 782, 1154. Véase también Tifus epidémico (transmitido por piojos)
Rickettsia rickettsii, 782. Véase también Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
Rickettsia sibirica, 128c
Rickettsia typhi. Véase Tifus endémico (murino)
 Rickettsiales, enfermedades, **1154**
 anaplasmosis granulocítica humana, 1152, 1159f, 1160-1161
 consideraciones globales, 782
 diagnóstico, 150e-8
 ehrlichiosis, 1159-1160, 1159f
 epidemiología, 1154, 1155c
 etiología, 1154, 1155c
 fiebre manchada
 de las Montañas Rocosas. Véase Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
 transmitida por pulgas, 1158
 fiebre Q. Véase Fiebre Q
 fiebres manchadas transmitidas por garrapatas, 1157
 manifestaciones clínicas, 127, 128c, 1154, 1155c, 2193
 mediterránea, fiebre manchada (botonosa), 128c, 782, 1157
 rickettsiosis exantemática. Véase Rickettsiosis exantemática

- Rickettsiales (*Cont.*)
- tifo
 - de los matorrales. *Véase* Tifo de los matorrales
 - endémico. *Véase* Tifus endémico (murino) epidémico. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
 - viajeros, 802c
 - Rickettsiosis exantemática
 - contra varicela, 135, 1185
 - diagnóstico, 1158
 - epidemiología, 132c, 1155c, 1157
 - etiología, 132c
 - exantema
 - evolución, 132c, 829, 1157-1158, 1157f, 1158f
 - pápulas y placas, 25e-9f, 132c, 134-135, 362
 - manifestaciones clínicas, 132c, 1155c, 1157-1158
 - transmisión, 1155c
 - tratamiento, 1158
 - Riedel, tiroiditis, 2299
 - Riesgo
 - cardiaco, valoración, 51-53, 52c, 52f, 53c, 53f
 - moral, 15e-2-15e-3
 - reducción absoluta, 26
 - relativo, 373e-7
 - Rifabutina
 - acción, 205e-5, 931c, 932, 936
 - efectos secundarios, 205e-5
 - farmacología, 205e-5
 - infecciones micobacterianas no tuberculosas, 205e-8
 - interacciones farmacológicas, 246e-3c
 - profilaxia
 - infección por MAC en infección por VIH, 1251c
 - TB en infección por VIH, 1251c
 - resistencia, 931c, 934
 - TB, 205e-5
 - Rifamicinas, 931c, 933, 943
 - Rifampicina
 - acción, 205e-3-205e-4, 931c, 932f, 933
 - artritis reactiva, 2175
 - carbunco, 261e-3, 261e-5c
 - dosis, 205e-4
 - efectos secundarios, 205e-4
 - gastrointestinal, 944
 - hepatotoxicidad, 938c, 944
 - hiperbilirrubinemia, 282
 - nefritis alérgica intersticial, 1857
 - trombocitopenia, 727c
 - endocarditis infectiva, 822c, 823, 963
 - enfermedad por arañazo de gato, 1081c
 - farmacología, 205e-4
 - fiebre Q, 1162
 - indicaciones, 941c, 943-944
 - infecciones
 - de articulación prostésica, 963
 - micobacterianas no tuberculosas, 205e-8, 1131-1132, 1696
 - infecciones por
 - Brucella*, 194e-4
 - Legionella*, 1020, 1020c
 - interacciones farmacológicas, 42c, 205e-4, 939c, 1126
 - atovacuna, 246e-2c
 - dapsona, 246e-4c
 - quinidina, 246e-6c
 - tratamiento antirretroviral, 205e-1
 - lepra, 1126-1127, 1127c
 - meningitis, 889, 952
 - tuberculosa, 898
 - metabolismo, 935
 - osteomielitis, 840c, 841c, 843
 - portador asintomático de GAS, 966
 - profiláctica
 - H. influenzae*, 235
 - meningitis, 889, 945c
 - TB en infección por VIH, 1251c
 - resistencia
 - detección, 778
 - mecanismos, 931c, 934
 - micobacterias, 205e-4, 774, 1118
 - prevalencia, 941c
 - Rimantadina
 - acción, 214e-9, 215e-5-215e-6
 - efectos secundarios, 215e-7
 - farmacología, 215e-6-215e-7
 - profilaxia de gripe, 215e-2c, 215e-6, 1213c, 1214, 1252c
 - resistencia, 215e-1, 215e-5
 - tratamiento de gripe, 215e-2c, 1213-1214, 1213c
 - Ringer, lactato, 1749
 - Rinitis
 - alérgica, 2121, 2123f
 - atrófica crónica, 1032
 - no alérgica perenne, 2122
 - vasomotora, 2122
 - Rinne, prueba, 221, 2538
 - Rinoescleroma, 1032
 - Rinofima, 352
 - Rinorrea, LCR, 457e-2
 - Rinosinusitis. *Véase* Sinusitis
 - Rinovirus, 1202-1203
 - infecciones, 145e-4, 225-226, 923, 1202c, 1203
 - vacuna, 1203
 - Riñón. *Véase también* Nefrona(s)
 - absorción y excreción
 - agua, 64e-2f, 295-296, 296f, 332e-3f-332e-6f, 332e-9-332e-10, 332e-10f
 - calcio, 2457
 - fosfato, 2458
 - potasio, 64e-2f, 304-305, 332e-5f, 332e-9
 - sodio, 64e-2f, 296-297, 296f, 297f, 332e-3f-332e-6f, 332e-10-332e-11, 332e-10f
 - anomalías congénitas, 333e-1, 1855
 - biopsia. *Véase* Biopsia renal
 - desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 333e-1
 - eliminación de fármacos, 935
 - enfermedad/insuficiencia
 - aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI) crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
 - enfermedades tubulointersticiales. *Véase* Tubulointersticiales, enfermedades glomerular. *Véase* Glomerulares, enfermedades nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis vascular. *Véase* Renovascular, enfermedad
 - esponjoso medular, 1850c, 1855, 1866
 - hipoplásico, 333e-1
 - hipotermia, 478e-2c
 - médula quística, 1850c, 1854
 - metabolismo
 - ácido úrico, 431e-1, 431e-2
 - vitamina D, 2464, 2464f
 - mieloma, 62e-7f, 1859, 1859f
 - preacondicionamiento isquémico, 333e-3-333e-4, 333e-4c
 - producción eritropoyetina, 392, 392f
 - tumores que secretan renina, 1614
 - vasculatura, 332e-2, 332e-2f, 1627
 - Riñón, cáncer. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
 - consideraciones genéticas, 101e-2c
 - incidencia, 467c, 471c, 577, 578
 - infecciones, 484c
 - muerdes, 467c, 471c, 578
 - papilar hereditario, 101e-5, 101e-6c
 - síndromes paraneoplásicos, 609c, 612c
 - Río
 - Mamóré, virus, 1308c
 - Ross, virus, infección (poliartritis epidémica), 837, 1306c, 1313
 - Salmón, virus, 1306c
 - Riociguat, 1660, 1660c
 - Risedronato
 - efectos secundarios, 2499
 - enfermedad de Paget ósea, 426e-3, 426e-3c
 - tratamiento/prevención de osteoporosis, 2383, 2499, 2500f, 2504
 - Risperidona
 - delirio, 64, 64c
 - efectos secundarios, 2722c
 - esquizofrenia, 2721, 2722c
 - psicosis en enfermedad de Huntington, 2622
 - sobredosis/intoxicación con, 473e-9c
 - trastorno bipolar, 2718
 - Ritmo
 - acelerado de unión, 1480-1481, 1609
 - circadiano, 186-187, 194, 2310, 2310f
 - del sueño, trastornos, 193-194
 - idioventricular, 1489, 1490f, 1494. *Véase también* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
 - acelerado, 278e-12f, 1609
 - sinusal, 1476
 - Ritodrina, 305
 - Ritonavir
 - acción, 1278
 - efectos secundarios, 1275c, 1278, 2030
 - estructura molecular, 1276f
 - infección por VIH, 1275c, 1278
 - interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 798, 1278
 - metabolismo, 34c, 42
 - resistencia, 1280f
 - Rituximab
 - acción, 2147
 - y blanco molecular, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
 - anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
 - artritis reumatoide, 2146c, 2147
 - CLL, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 703
 - degeneración cerebelosa, 618
 - durante embarazo, 124e-4
 - efectos secundarios, 2130c
 - comunes, 2146c, 2147
 - cutáneos, 377
 - graves, 2146c, 2182c, 2187
 - infecciones, 485, 488, 490, 2149
 - leucoencefalopatía progresiva multifocal, 372e-31, 2147
 - pénfigo paraneoplásico, 372
 - reacción de hipersensibilidad, 1798
 - síndrome
 - de liberación de citocina, 1796
 - de lisis tumoral, 1795
 - encefalitis paraneoplásica, 617
 - enfermedad
 - por aglutininas frías, 658
 - relacionada con IgG4, 391e-3
 - enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
 - esclerosis
 - múltiple, 2671-2672
 - sistémica, 2164
 - glomerulonefritis membranosa, 1844
 - granulomatosis con poliangiitis, 2185
 - inhibidores de factores de coagulación, 735
 - leucemia, 102e-5c
 - linfoma
 - de células del manto, 704
 - difuso de linfocitos B grandes, 705-706

- folicular, 705
 gástrico, 536
 no Hodgkin, 372e-30
 primario de sistema nervioso central, 602
 macroglobulinemia de Waldenström, 718
 miastenia grave, 2705
 miopatías inflamatorias, 2201
 neuromielitis óptica, 2673
 pénfigo vulgar, 371
 pénfigoide de mucosas, 374
 púrpura trombocitopénica
 inmunitaria, 728
 trombótica, 730
 rechazo de trasplante renal, 372e-30, 1829
 síndrome
 de Sjögren, 64e-7
 hemolítico-urémico, 1797
 SLE, 2130c, 2133
 vasculitis crioglobulinémica relacionada con
 hepatitis C, 2191
 vigilancia durante tratamiento con, 2146c
- Rivaroxabán
 dosis, 757
 DVT/PE, 1635
 efectos secundarios, 757, 1488
 embarazo, 757
 farmacología, 756c
 indicaciones, 756-757
 prevención de apoplejía en fibrilación/flúter
 auriculares, 1485c, 1488, 2570
 profilaxia de VTE, 1637c
 síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2136
 tratamiento
 antes de procedimientos endoscópicos,
 1889c
 antes de punción lumbar, 443e-1
 vigilancia de tratamiento con, 757
- Rivastigmina, 176, 2601, 2617
 Rizatriptán, 2591, 2592c, 2593c
 Rizotomía térmica con radiofrecuencia, 2646
 RLR (receptores similares a gen 1 inducible por
 ácido retinoico), 372e-2, 372e-4,
 372e-4c
- Rmp, proteína, 1004
 RMRP, gen, 375e-2
 RMSF. Véase Fiebre manchada de las Montañas
 Rocosas (RMSF)
- RNA polimerasa (RNP), 372e-24c, 2157c
 RNA, virus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4. Véanse
 también virus específicos
- Roble venenoso, 345
 ROC (curva de eficacia diagnóstica), 21, 22f
 Rocio, virus, 1307c
 Rodilla(s), 2220-2221
 artropatía por CPPD, 2235
 bursitis, 2248
 dolor, 2221-2222, 2230
 gota, 436e-2f
 osteoartritis, 2226, 2228-2229, 2228f, 2230,
 2230f
- reemplazo
 osteoartritis, 2233
 desigualdades raciales y étnicas, 16e-2, 16e-3f
 saltarín, 2248
 síndrome de banda iliotibial, 2248-2249
 valga, 2221, 2228, 2228f
- Roedor
 mordedura, 167e-1-167e-2, 167e-3c
 virus transmitido por, 1304. Véanse también
 virus específicos
 diagnóstico, 1310
 distribución geográfica, 1311c-1312c
 epidemiología, 1304
 síndromes de enfermedades, 1306c-1310c,
 1310, 1313. Véanse también
 enfermedades específicas
 artritis y exantema, 1312c, 1313-1314
 encefalitis, 1312c, 1314-1317
 enfermedad pulmonar, 1312c
 fiebre y mialgia, 1312c, 1317-1319
 fiebres hemorrágicas. Véase Fiebres
 hemorrágicas virales
 transmisión, 1305
- Roedores, en plaga, 261e-4
- Rofecoxib, 43, 2232
 Roflumilast, 1706
 Roger, enfermedad, 51e-5
 Rolfing/integración estructural, 14e-1c
 Roll Back Malaria, campaña, 14
 Romaña, signo, 1395
 Romberg
 maniobra, 2539
 signo, 158, 164
 Rombo, síndrome, 500
 Romidepsina, 102e-5c, 103e-18c, 103e-20
 Romiplostim, 729
 Ronchas, 127, 339c
 Roncus, 1662
 Ronquido
 cáncer laríngeo, 503
 cáncer pulmonar, 510
 con disfagia, 256
 GERD, 262
 laringitis, 234
- Ropinirol
 efectos secundarios, 2615
 PD, 2615, 2616c
 síndrome de piernas inquietas, 188c, 192, 2625
- ROS. Véase Oxígeno reactivo, especies (ROS)
 ROSI, gen, mutaciones, 508, 508f
 Rosácea. Véase Acné, rosáceo
 Rosai-Dorfman, enfermedad (histiocitosis sinusal
 con linfadenopatía masiva), 710
- Rosenbaum, tarjeta, 195, 196f
 Roséola (exantema súbito), 25e-2f, 127, 128c, 1194
- Rosiglitazona
 acción, 96e-6, 2415
 contraindicaciones, 2414c
 diabetes mellitus tipo 2, 2414c, 2415
 efectos secundarios, 2414c, 2415
 NALFD, 2057
- Ross, procedimiento, 1532
 Rosuvastatina, 2448c
- Rotavirus, 1286c, 1286f, 1287
 infecciones
 consideraciones globales, 1287, 1288f
 diagnóstico, 267, 1286c, 1289
 epidemiología, 855, 1287-1288, 1288f
 inmunidad a, 1288-1289
 manifestaciones clínicas, 258, 266c, 855c, 1288
 patogenia, 1288
 prevención, 1289
 receptor de trasplante, 923
 tratamiento, 1289
 vacuna, 1289
- Roth, manchas, 40e-4, 200, 201f
 Rotigotina, 2615, 2616c
 Rotor, síndrome, 282, 2003c, 2004
- Rouleaux, formación, 81e-1, 81e-3f
 Rous, sarcoma, virus, 101e-2, 225e-1c
- Rousette egipcio, 1324
 Roussetus aegyptiacus, 1324
- Roux, derivación gástrica en Y, 2398, 2398f, 2434
 RPE65, gen, 91e-3
 RPR (reagina plasmática rápida), prueba, 1137,
 1137f
- rRNA, subunidades pequeñas (SSU rRNA), genes,
 86e-2
 16S rRNA, genes bacterianos, 86e-2-86e-4
 18S rRNA, genes eucarióticos, 86e-4
- RSDL (loción cutánea reactiva descontaminante),
 262e-6
- RSPO1, gen, mutaciones, 2356c
- RSV, infecciones. Véase Sincitial respiratorio, virus
 humano (HRSV), infecciones
- rT3 (T3 inversa), 2283f
 RTA. Véase Acidosis tubular renal (RTA)
 RTH (resistencia a hormona tiroidea), 435, 2286c,
 2287
- rtPA (activador del plasminógeno tipo histórico
 recombinante). Véase Alteplasa
 (rtPA)
- RT-PCR (transcriptasa inversa, reacción en cadena
 de la polimerasa), 1247, 1247c
- Rubefacción facial, 352
 Rubeola. Véase Sarampión (rubeola)
 congénita, síndrome. Véase Rubeola (sarampión
 alemán), congénita
- vacuna, 50, 230e-2-230e-3, 230e-3f. Véase
 también Sarampión-parotiditis-
 rubeola, vacuna MMR)
- virus, 230e-1
- Rubeola (sarampión alemán), 230e-1
 congénita, 50, 230e-1, 230e-2, 230e-2c, 785c,
 900, 1525
 consideraciones globales, 230e-1, 230e-2-
 230e-3, 230e-3f
 diagnóstico, 230e-1-230e-2, 1190c
 embarazo, 50, 127, 230e-2
 epidemiología, 230e-1
 incidencia antes y después de vacunación,
 Estados Unidos, 785c
 manifestaciones clínicas, 128c, 230e-1, 362
 bucales, 236
 cutáneas, 25e-2f, 127, 128c, 230e-1f, 362, 362c
 patogenia, 230e-1
 prevención, 230e-2-230e-3
 tratamiento, 230e-2
- Rubidio-82, 270e-3, 270e-3c
 Rubinstein-Taybi, síndrome, 431c
 Rubivirus, 230e-1. Véase también Rubeola
 (sarampión alemán)
- Rubor, 414f, 1643, 1753
 acné rosáceo, 352
 diagnóstico diferencial, 566
 síndrome carcinóide, 564, 565
 tratamiento con ácido nicotínico y, 96e-4
- Rubroespinal, vía, 155f
- Rufinamida, 2555c
- Ruidos cardíacos. Véase también Soplos cardíacos
 cardiopatía isquémica, 1581-1582
 comunicación interauricular, 1446f, 1447, 1521
 diastólica, 1447-1448
 enfermedad pericárdica, 1450
 estenosis
 aórtica, 1531
 mitral, 1540
 pulmonar, 1525
 tricuspídea, 1547
- hipertensión, 1622
 pulmonar, 1655
- infarto miocárdico, 1600
- insuficiencia
 aórtica, 1536
 cardíaca, 1504
 mitral, 1545
 tricuspídea, 1548
- mixoma, 51e-6, 289e-1
 normal, 1446f, 1447
 prolapso de válvula mitral, 1546
 segundo, desdoblamiento, 51e-7, 51e-7f, 1446f,
 1447
- sistólico, 1447
 válvulas protésicas, 1450
- Ruidos peristálticos, 106
- Rumiación, 256, 1901
 trastorno/síndrome, 259, 2719
- RUNX1, gen, mutaciones, 135e-6, 680, 680c
- Runx2, 2455
- Russell
 cuerpos, gastritis, 1932
 serpiente, mordedura, 2734, 2734f, 2738. Véase
 también Serpientes, mordeduras
 veneno diluido de serpiente, prueba, 406, 2131
- Russell-Silver, síndrome, 83e-7
- Ruxolitinib
 acción, 102e-5c, 103e-19
 efectos secundarios, 674, 676
 mielofibrosis primaria, 676
 policitemia vera, 674
- RV (volumen residual), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f,
 306e-5f
- RYR1, gen, 462e-12
 RYR3, gen, 1241, 1241c
- S
- S. aureus resistente a meticilina (MRSA),
 infecciones
 aparición, 918
 celulitis, 830
 control, 918

- S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) (Cont.)
dermatitis atópica, 345
diagnóstico, 150e-8, 774
endocarditis, 822c, 823
extrahospitalario, 805, 807, 808c, 955, 956, 958
factores de riesgo, 805
genómica, 769c, 774, 776, 807
meningitis. Véase Meningitis
osteomielitis, 840c
prevalencia, 961
quemaduras, 166e-3
sinusitis, 226
tratamiento, 345, 808c, 832c, 961-963, 962c
vinculada con la atención de la salud, 803c, 918
- S-100, proteína, en carcinoma primario
desconocido, 120e-2c
- SA (sinoauricular), nódulo, 273e-1, 1451, 1451f, 1466-1467, 1466f
enfermedad/disfunción. Véase Nódulo sinoauricular (SA), enfermedad/trastornos
- Saaremaa, virus, 1307c
- Sabañón, 478e-4, 1648f, 1649
- Sabiá, virus, 1306c
- Sabio místico (*Salvia divinorum*), 469e-4
- Sabor
amargo, sensación, 212
intensificadores, 216
- Sacádicos, movimientos, 197
- Sacadomanía, 211
- Sacaropinuria, 434e-3c
- Sacarosa de hierro, 629
- Saccharomyces boulardii*, 860, 860c
- Saco amniótico, tumores, ovario, 594-595
- Sacras, lesiones espinales, 2651-2652
- Sacro, dolor, 118
- Sacroileítis
artritis reactiva, 2174, 2175
espondilitis anquilosante, 2169, 2171, 2172f
IBD, 1958
- SACT (tiempo de conducción sinoauricular), 1469
- Safena, vena, injerto de derivación, 296e-2, 297e-3, 297e-3f, 297e-3v, 1645
- Saguridad, teoría, 12e-1
- Sal
pérdida, trastornos, 295, 299, 1612-1613
tratamiento
alcalosis metabólica, 322
SIAD, 302
síncope, 145
- Sales biliares
bomba de exportación, 2075
proteína excretora, 2004
- Sales de baño (catinonas sintéticas), 469e-3-469e-4
- Salicilatos
efectos secundarios, 319, 324, 2130c
fiebre reumática, 2152-2153
interacciones farmacológicas, 42c, 103e-14
SLE, 2130c
sobredosis/intoxicación con, 319, 473e-12c
vigilancia terapéutica, 319
- Salicílico, ácido
acné vulgar, 352
miliaria, 479e-1
sarna, 2745
tiña versicolor, 350
verrugas, 351
- Salina
hipertónica, 302, 303, 309, 1780c
hipotónica, 304
infusión, prueba, 1749, 2319
isotónica, 298, 302, 2735
normal
hiperpotasemia, 312
hiponatremia, 301
hipovolemia, 298
septicemia/choque séptico, 1757
SIADH, 610
seminormal, para hipovolemia, 298
- Saliva
artificial, 216
características, 239
sustitutos, 241
- transmisión de VIH, 1223
volumen y contenido electrolítico, 98e-4c
- Salival, conducto, obstrucción, 241
- Salmeterol, 205e-3, 1705
- Salmonella*
identificación de laboratorio, 150e-2c
portador crónico, 1052
resistencia a antibióticos, 941c, 1052, 1053, 1054
subespecies/serotipos, 1049
supervivencia intracelular, 145e-7
- Salmonella*, infecciones, 1049. Véase también Fiebre entérica (tifoidea)
absceso esplénico, 851
aortitis, 1642
bacteriemia, 1054
diagnóstico, 150e-2, 856, 1054
endovascular, 1054
epidemiología, 1053
gastroenteritis
contra apendicitis, 1987
contra IBD, 1956
manifestaciones clínicas, 266, 266c, 856c, 1053
patogenia, 1050
tratamiento, 857, 857c, 1054-1055, 1054c
- genitales, 1054
hueso, articulación, y tejidos blandos, 1054
infección por VIH, 1252c, 1256-1257
intraabdominales, 1054
paciente con cáncer, 486c
prevención y control, 1055
pulmonar, 1054
relacionadas con alimento, 266
resistencia a antibióticos, 1053, 1054
SNC, 1054
tratamiento, 940c, 1054-1055, 1054c
viajero que regresa, 802c
vías urinarias, 1054
- Salmonella enteritidis*, 1053
- Salmonella typhi*. Véase también Fiebre entérica (tifoidea)
agente de bioterrorismo, 261e-9
patogenia, 1049
receptores de hospedador para, 145e-3
resistencia a múltiples fármacos, 1050
- Salmonelosis no tifoidea. Véase *Salmonella*, infecciones
- Salp15, 1150
- Salpingitis
C. trachomatis, 1169, 1170c
diagnóstico, 877
dolor abdominal, 106c, 107, 877
manifestaciones clínicas, 877
- Salpingo-ooferectomía, 593, 594, 597
- Salsalato, 2232c
- Salud, cuidado
calidad. Véase Atención de la salud, calidad
costos, 15e-3
como aspecto global, 9
financiamiento, 15e-1-15e-2
paciente terminal, 65
desigualdades. Véase Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas
representante, 59-60
seguridad. Véase Seguridad en atención de salud
- Salud, cuidado, infecciones relacionadas, 911
A. baumannii, 1037
C. difficile, 858, 913. Véase también *Clostridium difficile*, enfermedades relacionadas
diarrea, 855
endocarditis, 819
enterocócica, 973
epidemiología, 913
HRSV, 1205
Klebsiella, 1031
Medicare, cobertura, 912c
micótica, 917
neumonía, 767c, 803, 803c, 809, 914-915, 958
paciente con cáncer, 492
paciente críticamente enfermo, 1734
- prevención, 12e-3, 492, 913, 913c, 914c, 916, 1734
relacionadas con catéter venoso central. Véase Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
resistente a antibióticos, 918
S. aureus, 955
sarampión, 1296
sinusitis, 226
sitio quirúrgico. Véase Sitio quirúrgico, infecciones
varicela, 913
vías urinarias, 868, 913-914, 914c
vigilancia, 911-912
VIH, 1223
- Salud, cuidado, trabajadores
carga global de enfermedad, 13e-3, 13e-4f
drenaje cerebral, 13-14
errores, 12e-1
inmunizaciones, 918
minorías, 16e-6
prácticas de higiene de manos, 913
riesgos de salud, 17e-4
aspectos del servicio de salud de los trabajadores, 918
HBV, exposición/transmisión, 1284
mordeduras humanas, 167e-2
trastorno por cambio de turno laboral, 193-194
tuberculosis, 1284
VIH, exposición/transmisión, 918, 1222-1223, 1283-1284
- Salud de la mujer, 6e-1
abuso de sustancias, 6e-5
AD, 6e-1-6e-2, 6e-2f
aterosclerosis, 291e-7-291e-8
cáncer, 6e-2f
mama. Véase Cáncer de mama
diabetes mellitus, 6e-3-6e-4
disuria, 60e-1
enfermedades cardiovasculares, 6e-2-6e-3, 6e-3f, 1588
epilepsia, 2559
esperanza de vida, 6e-1
farmacología, 6e-4-6e-5
hipertensión, 6e-4
hirsutismo. Véase Hirsutismo
infección por VIH, 6e-4
obesidad, 6e-4
osteoporosis, 6e-4
principales
causas de muerte, 6e-1, 6e-1c, 6e-2f
problemas de salud percibidos, por año, 6e-2f
principios, 4
riesgo de enfermedad, 6e-1
tabaquismo, 6e-5
trastornos
autoinmunitarios, 6e-4
psicológicos, 6e-5
sueño, 6e-5
variaciones en la temperatura corporal, 124
violencia familiar. Véase Violencia/abuso intrafamiliar
- Salud del varón, 7e-1
cáncer
mama, 523, 532
prostático. Véase Prostático, cáncer
esteroides andrógenos anabólicos, abuso. Véase Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
función reproductiva, 7e-1-7e-2. Véanse también Disfunción eréctil (ED); Aparato reproductor masculino, trastornos
privación de andrógenos, tratamiento. Véase Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
síndrome de dismorfia muscular, 7e-2
síntomas de las vías urinarias bajas, 7e-4, 60e-1. Véase también Hipertrofia, prostática benigna (BPH)
testosterona, 7e-1, 7e-1f, 7e-2f. Véanse también Testosterona; Testosterona, tratamiento

- Salud global, 7. Véase también Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
- A. baumannii*, infecciones, 1036, 1037
- absceso
 cerebral, 900
 hepático, 850
- adenocarcinoma gástrico, 534
- amebosis, 1363
- anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1160
- anemia
 aplásica, 663
 ferropénica, 626
- artritis
 reumatoide, 1304, 2139, 2139f, 2149
 viral, 837
- aspectos nutricionales, 461
- aspergilosis, 1345, 1346c
- ataxias, 2631
- bioterrorismo, 918
- blastomycosis, 1337
- borreliosis de Lyme, 1151
- botulismo, 987
- bronquiectasia, 1695
- cabeza y cáncer, 502
- cambio climático y. Véase Cambio climático
- cáncer, 16, 16f, 467-468, 472f, 490
 cervicouterino, 595, 1198
 esofágico, 532
 testicular, 588
- Candidatus Neohrlchia mikurensis*, infección, 1160
- carcinoma hepatocelular, 544-545, 544c
- cardiopatía
 isquémica, 1578
 reumática, 964f, 1501, 1528-1529, 2149
- carga de enfermedad
 causas, 10f, 11c
 factores de riesgo, 9-10
 mortalidad y, 9, 11c, 266e-2f
 personal de salud y, 13e-4f
 por ingresos, 13e-2f, 93e-5c, 93e-5f
 por región, 11c, 93e-5c, 93e-5f
- cirrosis, 2059-2060
- cólera, 1061-1062, 1062f
- consumo de tabaco, 17
- criptococosis, 1339, 1341
- criptosporidiosis, 1407
- cuidado de mordeduras de serpiente, 2738
- deficiencia, 655, 655f
 selenio, 96e-10
 vitamina A, 96e-6
 vitamina D, 315
 yodo, 2285, 2285f
- diabetes mellitus, 15, 266e-4, 2400, 2400f
- difteria, 977, 979
- donovanosis, 198e-1
- drenaje cerebral, 13-14
- eficacia de aciclovir, 1183
- encefalitis, 896
- enfermedad
 cardiovascular, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-3f, 266e-3c
 de Carrión, 1083
 hepática alcohólica, 2052
 inducida por humo de la biomasa, 1693-1694, 1694f
 inflamatoria intestinal, 1947
 meningocócica, 995-996, 997f
 neurológica, 2535, 2535c
 por almacenamiento de glucógeno, 433e-5
 prevenible con vacunas, 785, 786
 pulmonar intersticial, 1716
 renal, 1799, 1862-1863
 crónica, 1821, 1822, 1825
 de Whipple, 1091
 de Wilson, 2521
 del sueño, 1397
- enfermedades
 por priones, 453e-1-453e-2, 453e-1c
 rickettsiales, 782, 1157
- enteritis necrosante, 991
- eosinofilia pulmonar tropical, 1420
- equidad, 10, 13e-4-13e-5, 17
- erradicación de enfermedad, 785
- esprúe tropical, 1942
- esquistosomiasis, 1424, 1425, 1425f
- experiencias de campo, aspectos éticos, 17e-3
- factores económicos, 8, 9
- fatiga, 152
- fibrosis quística, 1700
- fiebre
 entérica (tifoidea), 1050, 1050f, 1052
 manchada de las Montañas Rocosas, 1154
 manchada del Mediterráneo, 1157
 manchada transmitida por pulgas, 1158
 origen desconocido, 136, 136c
 Q, 1161
 recurrente, 1146
 reumática, 2149
- fiebres hemorrágicas virales, 782-783
- filariasis linfática, 1417, 1420
- genómica y, 445, 778
- glomerulonefritis relacionada con enfermedad infecciosa, 1847-1850
- glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- gripe, 1209, 1210
- hemoglobinopatías, 633
- HFE, gen, mutaciones, 2519
- hígado graso no alcohólico, 2057
- hipercolesterolemia familiar, 2441
- hiperlipidemia, 266e-4
- hiperparatiroidismo, 315
- hipersensibilidad
 a neumonitis, 1683
 farmacológica, 378
- hipertensión, 266e-4
- hiponatremia, 2283
- histoplasmosis, 1332
- ictericia, 285
- infección por
H. pylori, 1042
 HBV, 2060
 HCV, 2059-2060
 HPV, 1198
 HSV, 1176
Spirillum, 167e-2
 VIH, 12, 12f, 13f, 1219-1220, 1220f, 1223-1225, 1224f
- infecciones
 enterocócicas, 973
 enterovirales, 1290, 1292
 gonocócicas, 1003, 1004
 helmínticas, 255e-2
 micobacterianas no tuberculosas, 1128-1129, 1132
 neumocócicas, 949
 transmisión sexual, 869, 879
- infecciones por
B. mallei, 1049
B. pseudomallei, 1048
Babesia, 1384, 1385f
 bacterias gramnegativas, 1026-1027
Bartonella, 1082
Brucella, 194e-1
C. difficile, 859
C. jejuni, 1059
C. trachomatis, 1167
 Clostridios, 990
 EBV, 1187
H. influenzae, 1010, 1012
 hepatitis E, 1991
 HHV-6, 1194
 HHV-8, 1194
 HTLV-1, 225e-4, 225e-4f
 HTLV-2, 225e-5-225e-6
K. pneumoniae, 1031-1032
Legionella, 1014, 1015
M. pneumoniae, 1164
 MRSA, 918
 norovirus, 1285
P. aeruginosa, 1043, 1045
 parvovirus B19, 1196
 rotavirus, 1287, 1288f, 1289
Salmonella, no tifoideas, 1053
Shigella, 1055, 1057
Streptococcus del grupo A, 233, 964, 964f
- T. cruzi*, 1396
T. gondii, 1404
 tenias, 1430
 trematodos, 1424
Vibrio, 1065, 1065c
 virus de la poliomiéltis, 896, 1294, 1294c
Yersinia, 1076, 1077, 1078
- infiltrados pulmonares con eosinofilia, 1687
- instituciones para, 8
- insuficiencia cardiaca, 1500-1501, 1516
- intoxicación por metales pesados, 472e-1, 472e-3
- laringitis, 234
- lepra, 1123, 1124, 2684
- leptospirosis, 1141
- leucemia mieloide crónica, 694-695, 694f
- linfogranuloma venéreo, 1169
- lupus eritematoso sistémico, 2134
- Lyssa virus, 1304
- mastoiditis, 230
- medicina en viajeros, 793, 855
- meningitis micótica, 898
- meningococemia, 781-782
- mieloma múltiple, 713
- miopatías inflamatorias, 2197
- mortalidad materna, 51
- nefropatía mesoamericana, 1855-1856
- nocardiosis, 1084
- noma, 1097
- nutrición parenteral, 98e-9
- obesidad, 17, 266e-4
- osteoartritis, 2228
- Paget, enfermedad ósea, 426e-1
- paludismo, 14-15, 151e-4, 1370-1371, 1370f
- paragonimiasis pulmonar, 245
- parotiditis, 231e-1, 231e-1f, 231e-3
- PCP, neumonía, 1358
- pelagra, 2690
- peste, 1070-1071, 1071f, 1073
- porfirias, 2521, 2531
- rabia, 1300
- resistencia a
 antibióticos, 966, 1101
 azitromicina, 233
 rubeola, 230e-1, 230e-2-230e-3, 230e-3f
- sarampión, 1295
- sarcoidosis, 2205
- sífilis, 1133
 congénita, 1136
- síndrome por fatiga crónica, 464e-1
- solución de problemas, 17-18
- tasas de resistencia a vancomicina, 973
- tétanos, 984, 986-987
- tifo
 de los matorrales, 1159
 endémico, 1158-1159
 epidémico, 1158
- tos ferina, 1021, 1021f, 1024
- tracoma, 1172
- transición epidemiológica, 266e-1-266e-2
- trasplante de corazón, 1516
- trastorno por consumo de alcohol, 2726, 2728
- trastornos
 consumo de opioides, 468e-1
 del desarrollo sexual, 2357
 mentales, 17, 2708
- treponematosis endémica, 207e-1, 207e-1f
- triquinelosis, 1410
- tuberculosis, 12-13, 205e-1, 778, 1103-1105, 1104f
- tularemia, 1067
- úlceras pépticas, 1042
- vacuna neumocócica, 947
- vacunas meningocócicas, 1001, 1002
- valoración dietaria, 95e-6
- valvulopatía cardiaca, 1528-1529
- vías urinarias, infecciones, 862, 866
- viruela del mono, 220e-1-220e-2
- Salud, sistemas, reforma
 cobertura universal, 13e-4-13e-5, 13e-5f
 cuidado primario, 13e-1
 liderazgo, 13e-5-13e-6
 política pública, 13e-5
 prestación de servicios, 13e-5
- Salvia (*Salvia divinorum*), 469e-4

- Salvinorina A (*Salvia divinorum*), 469e-4
 153Samario, tratamiento, 61, 103e-22, 119e-4, 474
- SAME. Véase Mineralocorticoides, síndrome de exceso aparente (SAME; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
- San Juan, hierba, 14e-4, 42, 42c, 44, 389c
- San Luis, encefalitis, virus, 1307c, 1315
- San Vito, mal. Véase Sydenham, corea
- SANDO (oftalmoparesia y neuropatía sensitiva atáctica), 451e-2c
- Sandostatina-LAR, 2271
- Sanfilippo, síndromes, 432e-2c
- Sangre
 donación, dirigida/designada, 138e-6
 entera, 138e-2
 oculta en heces
 detección de cáncer colorrectal, 28, 29c, 279, 481c, 482, 540
 valoración endoscópica, 1896-1897, 1897f
 sustitutos, 662
 transfusiones. Véase Transfusiones
 valoración de laboratorio
 detección automatizada de microbios, 150e-3
 detección de parásitos, 245e-1-245e-5, 245e-6c
 frotis de sangre periférica. Véase Sangre periférica, frotis
 patógenos por cultivo, 150e-3, 150e-4c
 volumen, 332e-10, 332e-10f
- Sangre arterial, gases
 anormal, 317
 neumopatía intersticial, 1710
 tutorial del procedimiento clínico, 485e-1v
 valoración de la enfermedad respiratoria, 306e-7, 1663
 valores de referencia, 2757c
- Sangre periférica, frotis, **81e-1**. Véase también *trastornos específicos*
 acantocito, 396f
 alteraciones eritrocíticas, 394
 células blanco, 81e-4f, 395f
 cuerpos de Howell-Jolly. Véase Howell-Jolly, cuerpos
 fragmentación eritrocítica, 395f
 normal, 81e-2f, 81e-6f, 394f, 726f
 reticulocitos, 81e-2f, 396f
- Sanguijuelas, fiebre entérica (tifoidea)
 infestaciones, 2747
 medicinales, 2747
- Sanjad-Sakati, síndrome, 2483
- SAPE (evento centinela de pancreatitis aguda), hipótesis, 2098
- SAPHO, síndrome, 844, 2179
- Sapo (*Bufo marinus*), 310
- Sapovirus, 1286c, 1286f
- SAPS, sistemas de clasificación, 1729
- Saquinavir
 estructura molecular, 1276f
 interacciones farmacológicas, 246e-3c
 metabolismo, 34c
 resistencia, 1280f
- sar, gen, 955
- Sarampión
 alemán. Véase Rubeola (sarampión alemán)
 vacuna, 794, 1298-1299
 virus, 145e-1, 145e-2c, 1295. Véase también Sarampión (rubeola)
- Sarampión (rubeola), **1295**. Véase también Rubeola (sarampión alemán)
 atípico, 25e-5f, 362
 complicaciones, 900, 1298, 2673
 consideraciones globales, 786, 1295
 deficiencia de vitamina A, 96e-7
 diagnóstico, 1297-1298
 diferencial, 1297
 epidemiología, 1295-1296
 erradicación, 1299
 estudio del paciente, 1297
 etiología, 1295
 incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c
 manifestaciones clínicas, 128c, 1296, 1296f, 1297
 erupción
 atípica, 25e-5f
 características, 25e-1f, 128c, 362, 362c, 1297
 etapas, 127, 362, 1297
 inmunidad, 1297
 manchas de Koplik, 25e-1f, 127, 362, 1297
 patogenia, 1296, 1296f
 prevención, 1298-1299. Véase también Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
 profilaxia, 1298
 pronóstico, 1298
 respuesta inmunitaria, 1296f, 1297
 transmisión, 1296
 tratamiento, 1299
- Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
 administración recomendada
 adultos, 29c, 50-51, 230e-3, 787f-788f
 infección por VIH, 798
 niños, 230e-3, 230e-3f, 231e-4, 1298-1299
 paciente con cáncer, 485c
 personal de salud, 231e-4
 receptor de trasplante, 929, 929c
 almacenamiento y manejo, 791
 cobertura, en Estados Unidos, 231e-1
 contraindicaciones, 789c
 efectos secundarios, 231e-4, 1299
 precauciones, 789c
- Sarcoglucanos, 462e-8, 462e-8f
- Sarcoidosis, **2205**
 complicaciones, 2209
 consideraciones globales, 2205
 contra enfermedad pulmonar ocupacional, 1691
 definición, 2205
 diagnóstico
 CT, 308e-8f, 308e-9f, 2206f
 datos de laboratorio, 2209-2210
 examen general de orina, 62e-11f
 lavado broncoalveolar, 1711c
 MRI, 441e-11f-441e-15f, 2209
 PET, 2209, 2209f
 procedimientos de Kveim-Siltzbach, 2210
 radiografía de tórax, 308e-8f, 308e-9f, 2206f, 2209
 valoración, 2209-2210, 2210f
 diagnóstico diferencial, 367, 2167c, 2208
 etiología, 2205
 incidencia, 2205
 inmunopatogenia, 2205-2206, 2205f
 manifestaciones clínicas, **2206**, 2206c
 afectación de médula ósea, 2208
 alopecia, 355, 355c
 bucales, 241
 cardiacas, 290e-1c, 2208
 bloqueo de conducción AV, 271e-7f, 1471, 1471c
 miocarditis, 1561, 1562f
 taquicardia ventricular, 1495
 colestasis extrahepáticas, 284
 cutáneas
 características, 367, 1443, 2207
 hipopigmentación, 357c
 lesiones figuradas, 356, 356c
 lesiones maculopapulares, 76e-17f, 2207, 2207f
 lupus pernio, 364c, 367, 2207, 2207f
 debilidad, 156
 esplénicas, 2208, 2208f
 hepáticas, 2207-2208
 hiperazoemia, 292
 hipercalcemia, 313, 2208, 2477
 hipertensión pulmonar, 1659
 hipocalcemia, 314
 hipopituitarismo, 2256
 lesiones mamarias, 2209
 linfadenopatía, 409
 musculoesqueléticas, 2209, 2209f
 neurológicas, **2208**
 meningitis, 909c
 mielitis, 2656
 neuropatía, 2683
 oculares, 40e-4f, 199, 2207
 parálisis facial, 2648
 pulmonares, 308e-8f-308e-9f, 2206-2207, 2206f
 renales, 2208
 tos, 244
 pronóstico, 2210
 tratamiento, 1560, 2210-2212, 2211f, 2212c
- Sarcoma, **119e-1**
 cardiaco, 289e-2
 célula
 de Langerhans, 135e-9
 dendrítica folicular, 135e-9
 células dendríticas intercaladas (sarcoma de células en retículo), 135e-9
 consideraciones genéticas, 101e-3
 definición, 102e-1, 103e-1
 gástrico, 536
 granulocítico (cloroma cutáneo), 365, 366
 histiocítico, 135e-9
 metastásico, 308e-16f, 604c
 muertes por, 470c
 óseo, **119e-3**
 pseudo-Kaposi, 367
 síndromes paraneoplásicos, 609c
 sinovial, 2247. Véase también Sarcoma de tejidos blandos
 tejido blando, **119e-1**
 uterino, 596, 597
 virus, tratamiento de transferencia génica, 91e-1c
- Sarcoma de tejidos blandos, **119e-1**
 clasificación, 119e-1
 consideraciones genéticas, 119e-1
 diagnóstico, 119e-1-119e-2
 epidemiología, 119e-1
 estadificación, 119e-2, 119e-2c
 incidencia, 119e-1
 metastásico, 119e-2
 muertes, 470c
 pronóstico, 119e-2
 tratamiento, 103e-19, 119e-2
- Sarcomas óseos, **119e-3**
 clasificación, 119e-3
 condrosarcoma, 101e-6c, **119e-3**
 epidemiología, 119e-3
 estadificación, 119e-3, 119e-3c
 incidencia, 119e-3
 osteosarcoma, 101e-2c, **119e-3**, 236
 sarcoma de Ewing. Véase Ewing, sarcoma
- Sarcómero, 265e-4
- Sarcopenia, 82, 94e-4
- Sarcoptes scabiei*, 2744. Véase también Sarna
- Sarcosinemia, 434e-2c
- Sarín. Véase Neurotóxicas, sustancias
- Sarna, **2744**
 diagnóstico, 2744
 epidemiología, 2744
 manifestaciones clínicas, 76e-10f, 341c, 2744
 noruega (costrosa), 1263, 2744
 tratamiento, 246e-9, 2744-2745
- SARS. Véase Respiratorio, síndrome agudo grave (SARS)
- Saturación de oxígeno, venosa mixta, 1733-1734
- Sauce, 404c
- Sauna, pulmón del usuario, 1681c
- Saxagliptina, 291e-7, 2414c
- Saxitoxina, 2743
- SCA. Véase Ataxia espinocerebelosa (SCA)
- SCAMPS, 1914
- SCAN1 (ataxia espinocerebelosa con neuropatía), 451e-4c
- SCCmec, 961
- Scedosporium*, 1355, 1356
 infecciones, 1356
- SCF (factor de células madre), 372e-11c
- Schatzki, anillo, 256, 1895, 1896f, 1902, 1910f
- Scheie, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
- Schiff, ácido periyódico, tinción, 350
- Schilling, prueba, 350e-1, 350e-1c, 1938
- Schimke, displasia inmunoóssea, 375e-2
- Schinzel-Giedion, síndrome, 135e-5
- Schirmer, tira, 199
- Schistosoma*. Véase también Esquistosomiasis
 adherencia, 145e-3

- ciclo de vida, 245e-2c, 1424, 1424f
distribución geográfica, 245e-2c, 765c, 1423c, 1425f
identificación de laboratorio, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c
transmisión, 1423c, 1425
- Schmid, condrodysplasia metafisaria, 2512
Schnitzler, síndrome, 141, 372e-8c, 2215
Schober, prueba modificada, 2170
Schwann, célula, tumor benigno (neurofibroma), 364
- Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
diagnóstico, 149, 150, 220, 603
imágenes, 223
nervio facial, 2648
neurofibromatosis, 603, 603f, 604, 2343
pérdida auditiva, 150, 220, 222
- Schwannomas, 364c, 602-603. *Véase también*
Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
- Schwannomatosis familiar, 599c
SCID. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
- Scl-70 (topoisomerasa I), 103e-13, 372e-24c
SCN (neutropenia congénita grave), 375e-1, 2104, 2105f
- SCN1A, gen, mutaciones, 2545c, 2589
SCN4A, gen, mutaciones, 310, 462e-18
SCN5A, gen, mutaciones, 1472, 1496c, 1498, 1554
SCN9A, gen, mutaciones, 1650
SDF (factor derivado de células estromales), 372e-12c, 1235
- SDH (succinato deshidrogenasa), enzima, 2329, 2332
- SDHB, gen, mutaciones, 2332, 2334f, 2335, 2344
SDHC, gen, mutaciones, 2334f
SDHD, gen, mutaciones, 2332, 2334-2335, 2334f
- Seadornavirus, 1305, 1310c
Sebáceo, carcinoma, 365
Sebastian, síndrome, 729
Sebopsoriasis, 347
Secobarbital, 473e-10c
Secreción, defectos, 730
Secretina
endoscópica, prueba, 2087c
prueba, 2087c, 2100
- Secucinumab, 2173, 2177
Secuenciación
escopeta, 86e-1c, 86e-4, 772
masiva en paralelo. *Véase* Secuenciación, siguiente generación
múltiple, 86e-2, 86e-3f
siguiente generación, 83e-3, 85e-4, 447, 769c
- Secuestro esplénico, crisis, en anemia drepanocítica, 634
- Sed
activación, 295
ancianos, 303
defectos en la regulación, 2280
mecanismo, 332e-9, 332e-10f, 2275
- Sedación
infarto miocárdico, 1606
paciente
con ventilación mecánica, 1732-1733, 1741, 1743
críticamente enfermo, 1782
- Segregación mitótica, 85e-2
Segunda enfermedad. *Véase* Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
Segundo impacto, síndrome, 457e-4, 471e-5-471e-6
- Seguridad en atención de salud, 12e-1
factores que incrementan posibilidad de errores, 12e-1
frecuencia de episodios adversos, 12e-1-12e-2
medición, 12e-2
países en desarrollo, 12e-1
panorama nacional, 12e-2
prevención de hechos adversos, 12e-2
teoría de los sistemas y, 12e-1, 12e-1f
- Selectinas, 139e-1, 416, 417f
Selegilina
depresión, 2710c, 2717
efectos secundarios, 2710c
- PD, 2615, 2616c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
- Selenio, **96e-10**
complementos parenterales, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c, 96e-10, 533, 1563
fuentes alimentarias, 96e-10
nivel superior de consumo, 96e-9c
prevención de cáncer de próstata, 478
sulfuro
tiña de la cabeza, 355c
tiña versicolor, 350, 350c, 358c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10
valores de referencia para, 2766c
- Selenosis, 96e-10
Seligman, enfermedad (enfermedad de cadena pesada alfa), 537, 718-719
- Sellado (impronta)
definición, 83e-7, 444e-2
genómico, 430, 432f
penetrancia y, 437
síndromes, 83e-7, 101e-4
trastornos por, 430, 439
- Selva Tai, virus, 1323, 1325f, 1326f
Semen, análisis, 2361, 2388
Seminoma. *Véase* Testicular, cáncer
Semivida
de fármacos, 34, 35f, 935
hormona circulante, 400e-2
- Semliki Forest, virus, 1306c
Sen, 61, 62c, 273
Senectud. *Véase también* Envejecimiento
adaptadora, 94e-3
carcinogénesis y, 102e-1c, 102e-3
definición, 102e-8
insignificante, 94e-2, 94e-2f
Senescencia celular, 102e-3, 102e-8
Senior-Løken, síndrome, 1850c, 1855
Sennetsu, fiebre, 1159
Seno
carotídeo
estimulación, 1625
hipersensibilidad, 1467c, 1469, 1470
masaje, 148
presión, PSVT, 1484
cavernoso
síndrome, 2650, 2650f
trombosis séptica, 783, 906
de Valsalva, aneurisma, 1523
endodérmico, tumor, testicular, 588
enfermo, síndrome, 278e-3f, 1467, 1467c
venoso, 1520
- Senos
durales, trombosis, 2572
paranasales, cáncer. *Véase* Cabeza y cuello, cáncer
venosos cerebrales, 905-906, 905f
- Sensaciones saladas, 212
Sensenbrenner, síndrome (displasia craneoectodérmica), 1850c
- Sensibilidad
alteraciones, **158**
caídas y, 165
convulsiones focales, 162
lesiones
corticales, 161-162
medulares, 161
nerviosas y radiculares, 161
talámicas, 161
tronco encefálico, 161
localización, 160-161
analítica, 480e-2
anatomía, 158, 159f, 160f, 161f
cardíaca, en esclerosis múltiple, 2663
cruzada, fármacos, 384-385
exploración, **158**
cortical, 159-160
primaria, 159, 160c
sensitiva cuantitativa, 159
fenómenos positivo y negativo, 158
por contacto, 2119
pruebas, 21, 22, 479, 479c
terminología, 158
- Sensibilidad protectora, pérdida de (LOPS), 2407
- Sensibilización, 87, 2114
inmunológica, 372e-16
periférica, 87
- Sensitiva, neuropatía. *Véase* Neuropatía periférica
Sentido de vibración, 159, 160c, 2539
Señal biológica, 150e-1
- Septicemia
alcalosis respiratoria, 324
hemólisis, 657c
meningocócica. *Véase* Meningococemia
morbilidad, 6e-1c
peste, 1072
posanginosa. *Véase* Lemierre, enfermedad/síndrome
- Septicemia/choque séptico, **1751**
bacteriemia anaeróbica y, 1100
características fisiológicas, **1748c**
clostridios, 991c, 994
complicaciones
cardiopulmonar, 1746, 1755
coagulopatía, 1755
encefalopatía, 1782
hemorragia intracraneal, 2584
hipoglucemia, 2433
hipotermia, 478e-1
hipovolemia, 298
inmunodepresión, 1755
insuficiencia suprarrenal, 1755
neurológica, 169, 1755
renal, 1755, 1801, 1806c
consumidor de fármacos IV, 1757c
definición, 1751, 1751c
diagnóstico, 1755-1756
epidemiología, 1752
etiología, 780c, 781, 1751, 1752c, 1756
fisiopatología, **1753**
citocinas, 1753
disfunción orgánica, 1754
factores de coagulación, 1753
lesión endotelial, 1754
mecanismos de control, 1753-1754
mecanismos del hospedador y, 1752-1753
grave, 1754
infección por VIH, 1757c
manifestaciones clínicas, 780c, 781-783, 1754-1755
paciente críticamente enfermo, 1734
patrones hemodinámicos, 1762c
posesplenectomía, 484, 1757c
prevención, 1759
pronóstico, 1758-1759
puerperal, 968
resistente, 1751c
sin foco evidente, 780c, 781
tratamiento, 780c, **1756**, 1757c
antimicrobianos, 1756, 1757c
apoyo general, 1757-1758
apoyo hemodinámico, respiratorio, y metabólico, 1757
eliminación de fuente infecciosa, 1756-1757
empírico, 780c
investigación, 1758
- Septum
primum, 1520
secundum, 1520
- SERCA2a, 91e-4, 1503, 1515
Serelaxina, 1509, 1510c
Serina cinasa, receptores, 400e-1c, 400e-3f, 400e-4
Serina, metabolismo, trastornos, 434e-2c
SERM. *Véase* Moduladores, selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM)
- Serotonina
pruebas de liberación, 752
síndrome
con SSRI, 2716
etiología, 473e-13c, 2624
manifestaciones clínicas, 473e-13c
mecanismo, 473e-13c
tratamiento, 473e-6, 473e-13c
- Serotonina (5-HT)
acción, 444e-3c
aspectos clínicos, 444e-3c
coordinación de emesis, 103e-25
dolor, 88f

- Serotonina (5-HT) (*Cont.*)
 estructura, 444e-3c, 566f
 migraña, 2588
 síndrome carcinoide, 565
 síntesis, secreción y metabolismo, 560f, 561
 valoración de laboratorio, 566
- Serotonina (5-HT_{1B/1D}), agonistas
 efectos secundarios, 2591
 migraña, 2590-2591, 2592c
 nasal, 2591, 2592c
 parenteral, 2591, 2592c
- Serotonina (5-HT₃)
 antagonistas
 efectos secundarios, 261
 náusea y vómito, 109, 260, 260c
 síndrome de intestino irritable, 1970
 antagonistas de los receptores
 estructura, 566f
 náusea y vómito, 62, 103e-25
 síndrome carcinoide, 565, 566-567
- Serotonina (5-HT₄), agonistas
 gastroparesia, 260, 260c
 síndrome de intestino irritable, 1970
- Serotonina-noradrenalina, inhibidores de recaptación (SNRI)
 demencia, 175
 depresión, 64, 2710c
 efectos secundarios, 2710c
 PTSD, 471e-5
- Serpiente
 cabeza de cobre, mordedura, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
- marina, envenenamiento, 2734
 mordedura
 inmovilización por presión, 2735
 torniquete, 2735
 venenosa, mordedura. *Véase* Serpientes, mordeduras
- Serpientes, mordeduras, 2733
 complicaciones, 2738
 consideraciones globales, 2738
 epidemiología, 2733
 identificación de serpiente, 2733
 infección de la herida después, 167e-2, 167e-3c
 manifestaciones clínicas, 2733-2734, 2734f
 morbilidad y mortalidad, 2738
 tratamiento
 en campo, 2734-2735
 en hospital, 2735-2738, 2736c-2737c
- Serpientes tigre, 2734. *Véase también* Serpientes, mordeduras
- Serra Norte, virus, 1309c
- Serratia, infecciones, 1034
 diagnóstico, 1034
 ectima gangrenoso, 369
 epidemiología, 1025, 1034
 manifestaciones clínicas, 1034
 paciente con cáncer, 486c
 resistencia antibiótica, 1034
 sinusitis, 226
 tratamiento, 1034
- Sertoli-Leydig, tumor, 594
- Sertralina
 depresión, 64, 473, 2672, 2710c, 2712, 2716
 efectos secundarios, 2710c, 2716
 PTSD, 2712
 trastorno
 obsesivo-compulsivo, 2714
 pánico, 2709
- Servicio de salud al empleado, 918
- Servicios integrales, 14
- Servoventilación adaptativa, 1727
- Sesgo
 de género, 16e-4
 pruebas de detección, 479-480
 selección, 480
- Setas, venenosas, 267, 283, 473e-9c, 473e-10c
- Seúl, virus, 1307c
- Sevelamer, 1816, 2458
- Sexo
 cromosómico, 2349, 2349f
 fenotípico, 2349, 2352f
 gonadal, 2349, 2349f
 oral, transmisión de VIH, 1220f, 1221, 1285
- Sexta enfermedad. *Véase* Exantema, súbito (roséola)
- Sexto par craneal, parálisis, 1785
- Sexual
 desarrollo
 componentes, 2349, 2349f, 2352f
 regulación genética, 2350f
 trastornos. *Véase* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
- disfunción, mujeres, 330
 dolor, trastorno, 330
 respuesta fisiológica
 femenina, 330
 masculina, 324-325, 325f
- Sexuales, diferencias, 6e-1, 7e-1. *Véanse también* Salud del varón; Salud de la mujer
- Sexuales, transmisión de infecciones (STI), 869. *Véanse también* infecciones específicas
 cáncer cervicouterino, 594
 clasificación, 869-870
 consideraciones globales, 869, 879
 detección, 882-883
 disuria, 60e-1
 embarazo, 50
 epidemiología, 869-870, 869c
 etiología, 869c, 870c
 niños, 1006
 notificación a la pareja, 883
 prevención y control, 882-883, 882f
 transmisión de VIH, 1221
 valoración de riesgo, 870, 871c
 viajeros, 797
- Sézary, síndrome, 81e-10f, 354, 391, 707
- SF1 (factor esteroideogénico 1), 2310, 2349
- SFI, gen, mutaciones
 hipogonadismo hipogonadotrópico, 2364c
 trastornos de desarrollo sexual, 2349, 2353, 2354c
- SF3B1, gen, mutaciones, 135e-6
- SH3cC2, gen, mutaciones, 444e-1
- Shah-Waardenburg, síndrome, 359, 431c
- Shaking rigors, 478e-3
- Shannon, índice, 86e-4
- Shapiro, síndrome, 478e-1
- SHBG, gen, mutaciones, 2360
- Sheehan, síndrome, 2257
- Shewanella, infecciones, 183e-2c, 183e-3
- Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC). *Véase también* *Escherichia coli*, infecciones, intestinales
 características, 1028c, 1030
 consideraciones globales, 1030
 epidemiología, 853, 855c, 857, 1028c, 1030
- Shigella
 características, 1055
 firmas genómicas, 1055
 identificación de laboratorio, 150e-2c, 1057
 infectividad, 145e-4, 145e-7, 1056, 1056f
 resistencia a antibióticos, 1057
- Shigella, infecciones, 1055
 complicaciones, 267, 1056-1057, 1058
 consideraciones globales, 1055, 1057
 contra IBD, 1057
 diagnóstico, 150e-2, 856, 1057
 epidemiología, 1055
 etiología, 856c
 infección por VIH, 1257
 manifestaciones clínicas, 266c, 855c, 856c, 1056-1057
 patogenia, 1056, 1056f
 prevención, 1058
 tratamiento, 1057-1058, 1058c
- Shohl (citrato de sodio), solución, 64e-6, 318, 320
- Shokwe, virus, 1308c
- Shone, complejo, 1529
- Shortened Fatigue Questionnaire, 464e-2, 464e-2f
- Shwachman, síndrome, 375e-1
- Shwachman-Diamond, síndrome, 418, 664
- Shy-Drager, síndrome. *Véase* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
- SIADH. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
- Sialadenitis, 215, 231e-2, 241
- Sialico, ácido, 145e-8
- Sialidosis, 432e-3c
- Sialolitiasis, 46e-5f, 241
- Sibilancias, 1661, 1676
- Sida. *Véase también* VIH, infección
 complejo de demencia asociado (encefalopatía por VIH), 1263, 1264c, 1265f
 definición, 1215-1216, 1216c, 1217c
 incidencia, 1223-1225, 1227f
 morbilidad, 16e-1f, 1224f, 1227f
- Siddha, medicina, 14e-1c
- Sideroblasto(s), 397
 anillado, 81e-9f, 399, 628, 668f
 medular, 627f
- Sievert (Sv), 263e-1
- Sífilis, 1132
 afectación del SNC. *Véase* Neurosífilis
 congénita
 consideraciones globales, 1136
 incidencia, 1133, 1136
 manifestaciones bucales, 236, 238c, 1137
 manifestaciones clínicas, 836, 1136-1137
 tratamiento, 1139
 consideraciones globales, 1133
 curso natural sin tratamiento, 1134
 diagnóstico
 identificación de microorganismo, 113
 infección por VIH, 1138, 1138c
 neurosífilis, 1138, 1138c
 pruebas serológicas, 770, 1137-1138, 1137f
 endémica, 207e-2, 207e-2c, 207e-2f, 207e-3
 epidemiología, 879, 1133, 1133f
 etiología, 1132-1133
 incidencia, 869-870, 1133f
 infección por VIH, 1259
 inmunidad a, 1140
 latente, 1135
 meníngea, 1136
 meningovascular, 1136
 patogenia, 113
 prevención, 1138
 primaria
 curso natural, 1134
 diagnóstico diferencial, 1135
 manifestaciones clínicas, 1134-1135
 manifestaciones cutáneas, 25e-4f, 76e-9f, 880c, 881, 1134, 1134f
 tratamiento, 1138-1139, 1139c
 secundaria, 76e-10f, 1136, 1259
 afectación ocular, 1135
 afectación renal, 1836c, 1849
 curso natural, 1134
 epidemiología, 1133, 1133f
 faringitis, 231
 hepatitis, 1135
 linfadenopatía, 408
 manifestaciones articulares, 836
 manifestaciones bucales, 237, 238c
 manifestaciones cardiovasculares
 aneurisma aórtico, 1638
 aortitis, 1134, 1136, 1643
 bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c
 manifestaciones cutáneas, 130c, 134, 353, 362, 1135
 alopecia, 354-355, 355c
 condiloma plano, 25e-5f
 contra pitiriasis rosada, 134, 347c, 349
 exantema papuloescamoso, 25e-5f, 76e-10f, 1135f
 histopatología, 1134
 lesiones "figuradas", 356, 356c
 lingual, 25e-5f
 palmas y plantas, 25e-5f, 76e-10f, 1135f
 parche mucoso, 1135
 manifestaciones neurológicas. *Véase* Neurosífilis
 tratamiento, 1139, 1139c
- terciaria
 manifestaciones clínicas, 238c, 1134, 1136
 tratamiento, 1139, 1139c
 transmisión, 1133
 tratamiento, 1138-1140, 1139c
- Sigmoidea, resección, 1973, 1973f
- Sigmoidoscopia
 colitis ulcerativa, 1952

- detección de cáncer colorrectal, 29c, 30, 481c, 482, 540-541
- diarrea, 267
- estreñimiento, 273
- hemorragia gastrointestinal, 279
- indicaciones, 1881
- “Signo del abultamiento”, 2219
- Signo del cajón, 2222
- “Signo de la cuerda”, 1953, 1954
- Sildenafil
- acción, 43, 324, 325f, 326f
 - características, 329c
 - contraindicaciones, 328, 329c
 - desarrollo, 43
 - disfunción eréctil, 328, 2672
 - efectos secundarios, 328, 329c
 - fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
 - hipertensión arterial pulmonar, 1659, 1660, 1660c, 2164
 - insuficiencia cardiaca, 1507
 - interacción con nitratos, 43, 1596, 1603
 - síntomas de vías urinarias inferiores, 587
- Silibinina, 2025
- Sílice, 1688c, 1689
- exposición, 1689-1690, 1690f, 1840, 2126
- Sillares, lesiones, **2261**. *Véase también lesiones específicas*
- hipogonadismo hipogonadotrópico y, 2365
 - investigación de laboratorio, 2262
 - investigación histológica, 2262
 - manifestaciones clínicas, 2261-2262, 2261c
 - MRI, 2262, 2262f
 - valoración oftalmológica, 2262
- “Silueta”, signo, 308e-10f
- Simbiosis, 86e-9
- Simbióticos, 86e-9
- Simeprevir, 215e-5c, 215e-11, 2047
- Simeticona, 263, 1969
- Simio, virus de inmunodeficiencia (SIV), 1216f
- Simpatectomía, 1649
- Simpaticolíticos, 473e-3, 473e-9c, 1624c, 1625
- Simpaticomiméticos, 473e-8c, 2320c
- Simplicidad heurística, 19
- Simportador (cotransportador), 332e-6
- Simulación, 2719
- Simultanagnosia, 181, 181f, 209, 2575
- SIMV (ventilación obligatoria intermitente sincronizada), 1742. *Véase también Ventilación mecánica*
- Simvastatina
- efectos secundarios, 727c, 2199, 2218c, 2448c
 - interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c, 2447
 - trastornos de lipoproteína, 2448c
 - variaciones genéticas en respuesta a, 38, 39c
- Sin Nombre, virus, 1308c, 1319
- Sin pulso
- actividad eléctrica, 1764, 1769-1770, 1769f
 - enfermedad. *Véase* Takayasu, arteritis
- Sinapsis inmunológica, 372e-19
- Sinaptobrevina (VAMP2), 985
- Sinaptofisina, 120e-2c
- Sinaptotagmina, 372e-25c
- Sincinesia, 2647
- Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), 1205
- infecciones, **1205**
 - diagnóstico, 1206
 - epidemiología, 1205
 - manifestaciones clínicas, 225, 229, 234, 1202c, 1206
 - paciente con cáncer, 489, 492
 - paciente inmunodeprimido, 1205
 - patogenia, 1205-1206
 - prevención, 1206
 - receptor de trasplante, 923
 - relacionado con cuidados de la salud, 1205
 - tratamiento, 215e-2c, 1206
- Síncope, **142**
- características de alto riesgo, 142c
 - cardiaco
 - arritmias, 145c, 146-147, 273e-4, 273e-5
 - cardiopatía estructural, 145c, 147
 - ECG, 148
 - patrón, 1439
 - tratamiento, 147
- comparado con convulsión, 147, 2550-2551, 2551c
- definición, 142
- después de vacunación, 791
- diagnóstico, 147-148
- diferencial, 147
- ECG, 148
- epidemiología, 142
- estenosis aórtica, 1531
- estudio del paciente, 146-147
- evolución natural, 142
- fisiopatología, 142-143
- hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
- mediación neural (reflejo; vasovagal)
- bloqueo de conducción AV, 1471
 - causas, 145c
 - clasificación, 144-14
 - fisiopatología, 143-144, 144f
 - manifestaciones clínicas, 145
 - marcapasos, 1470
 - tratamiento, 145
 - relacionado con calor, 479e-1
 - taquicardia ventricular, 1491
 - trastornos psiquiátricos, 148
 - vasovagal. *Véase* Síncope, mediación neural (reflejo; vasovagal)
- Sindbis, virus, infección, 1306c, 1314
- Síndrome
- apoplejía pontina inferior, 2577f
 - hipoventilación por obesidad, 415e-6, 1722
 - proliferativo ligado al cromosoma X (XLP), 2112
 - respiratorio del Oriente Medio (MERS), 261e-9, 1204-1205
 - uno y medio, 210
- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTEMI-ACS), **1593**
- diagnóstico, 1594-1595, 1594f, 1595f
 - dolor torácico, 96, 96c
 - ECG, 297e-4f, 1457f, 1594
 - estratificación, 1595, 1596f
 - fisiopatología, 1593-1594, 1594f
 - incidencia, 1593, 1594f
 - manifestaciones clínicas, 1594
 - pronóstico, 1596c
 - tratamiento, **1595**
 - antagonistas β , 1596, 1597c
 - antagonistas de los conductos del calcio, 1596, 1597c
 - antitrombótico, 747, 1596-1597, 1598c
 - estatinas, 1596
 - estrategias penetrante y conservadora, 1597, 1598c
 - inhibidores de la ACE, 1596
 - nitratos, 1595-1596, 1597c
 - PCI, 297e-3-297e-4, 297e-3v-297e-4v, 1597. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
 - sulfato de morfina, 1597c
 - tratamiento a largo plazo, 1597-1598
 - vigilancia, 1595
- Síndromes nefróticos agudos, 1835, 1835c, **1837**
- biopsia renal, 62e-1f-62e-6f
 - crioglobulinemia. *Véase* Crioglobulinemia
 - endocarditis relacionada con glomerulonefritis, 1835c, 1837-1838
 - enfermedad de la membrana basal glomerular. *Véase* Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad glomerulonefritis
 - membranoproliferativa. *Véase* Glomerulonefritis, membranoproliferativa
 - posestreptocócica. *Véase* Glomerulonefritis, posestreptocócica
 - inflamación de vasos pequeños por ANCA, 1835c, 1840. *Véanse también* Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss); Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener); Poliangiitis microscópica
 - nefritis por lupus. *Véase* Nefritis, lúpica
 - nefropatía por IgA. *Véase* Nefropatía por IgA
- síndrome de Goodpasture. *Véase* Goodpasture, síndrome
- vasculitis por IgA. *Véase* Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
- Síndromes que incorporan la distonía, 2620
- Sinecatequinas, 351, 1201, 1201c
- Sinostosis craneofacial (síndrome de Crouzon), 435
- Sinovectomía, 2241-2242, 2246
- Sinovitis
- patogenia, 2227, 2227f
 - periférica, 2169
 - villonodular pigmentada (PVNS), 2246, 2247f
- Sintróficas, relaciones, 86e-5
- α -Sinucleína, 172c, 444e-10, 453e-6, 2612
- Sinusitis, **226**
- absceso cerebral, 900-901
 - actinomictótica, 1088
 - aguda, 226-227, 227c
 - apoplejía, 783
 - Aspergillus*, 489, 1346c, 1347
 - bacteriana anaeróbica, 1097
 - crónica, 227-228, 1097
 - disfunción olfatoria, 216
 - empiema subdural, 903
 - fibrosis quística, 226, 1697
 - gripe, 1212
 - H. influenzae*, 1011
 - hospitalaria, 226
 - infección por VIH, 1250
 - M. catarrhalis*, 226, 1013
 - maxilar, 239
 - micótica, 226, 228
 - alérgica, 228, 1347
 - neumocócica, 226, 952
 - Nocardia*, 1087c
 - paciente inmunodeprimido, 226
 - rinovirus, 1203
 - viral, 226
- Sinusoidal obstructivo, síndrome, 139e-3, 286f
- Sipuleucel-T, 103e-20, 586, 587
- Siringocavidades, 2658f
- Siringomielia, 2658, 2658f
- Sirolimús
- acción, 1829, 1829c
 - cáncer cutáneo en receptores de trasplante, 388
 - efectos secundarios, 1715, 1829c, 1831, 1864, 2071
 - endoprótesis liberadoras de fármaco, 296e-2, 296e-3f
 - enfermedad poliúística renal, 1853
 - inmunodepresión, 1829, 1829c, 2071
 - interacciones farmacológicas, 246e-3c
 - linfangioleiomiomatosis pulmonar, 1715
 - vigilancia terapéutica, 2765c
- SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), 98e-3, 98e-4
- SIRT1, 94e-3, 94e-5
- Sistema
- autónomo, insuficiencia pura del (PAF), 2642
 - cuantificación APACHE II, 1729, 1730c, 1730f
 - límbico, 182
 - microsómico oxidante de etanol (MEOS), 2058
 - nervioso entérico, 264
 - óptico accesorio del tronco encefálico, 195
- Sistema de complemento
- deficiencias, 372e-28, 372e-29c, 2106-2107
 - definición, 372e-1
 - estado de choque, 1746
 - infección por VIH, 1244
 - sistema inmunario innato, 372e-4c, 372e-9
 - vías, 372e-9, 372e-16f
- Sistema inmunitario adaptativo, 372e-2, **372e-16**. *Véase también* Reacción inmunitaria/sistema inmunitario
- definición, 372e-1
 - inmunodeficiencias primarias
 - deficiencia de linfocitos B. *Véase* Linfocitos B, deficiencia
 - deficiencia de linfocitos T. *Véase* Linfocito T, deficiencia
 - inmunoglobulina. *Véase* Inmunoglobulina(s)
 - interacciones intercelulares, 372e-9f
 - linfocitos T. *Véase* Linfocitos T

- PRR en la modulación, 372e-6c
 respuesta a microbios, 372e-23, 372e-26
 sistema inmunitario innato, 372e-2
- Sistema nervioso autónomo
 activación normal, 2638c
 anatomía, 2637, 2637f
 regulación de la presión sanguínea, 1613
 trastornos. *Véase* Disfunción autonómica
- Sistema nervioso central (SNC)
 cáncer. *Véase también tipos y sitios específicos*
 incidencia, 467c
 linfoma. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
 metástasis, 1792-1793
 muertes, 467c, 470c
 tumores cerebrales. *Véase* Tumores cerebrales
- hipotermia, 478e-2c
 hipoxia, 247
 producción de citocinas, 124
 trastornos paraneoplásicos. *Véase*
 Paraneoplásicos, síndromes,
 neurológico
- vasculitis. *Véase* Vasculitis, sistema nervioso central
- Sistema nervioso central (SNC), infecciones
 absceso
 cerebral. *Véase* Abscesos cerebrales
 epidural craneal, 904-905, 904f
 actinomicosis, 1089
Aspergillus, 441e-9f-441e-10f, 1346-1347
 bacteria anaerobia, 1098, 1102
Candida, 441e-8f
 demencia causada por, 2606
 empiema. *Véase* Empiema subdural
 encefalitis. *Véase* Encefalitis
 esporotricosis, 1354, 1354c
 intracraneal, 780c, 784
L. monocytogenes, 983
M. tuberculosis, 1111
 meningitis. *Véase* Meningitis
 mucormicosis, 1351, 1351f
 neurocisticercosis. *Véase* Neurocisticercosis
Nocardia, 1085
P. aeruginosa, 1045c, 1046
 paciente con cáncer, 488, 488c
 parotiditis, 231e-2-231e-3
 posterior a trasplante de órgano sólido,
 463e-3
 rabia. *Véase* Rabia
Salmonella no tifoidica, 1054
 sarcoidosis, 909c
T. gondii, 1401-1402, 1402f, 1403c
T. whipplei, 1092
 tratamiento, 884f-885f, 1102
 VZV, 1183. *Véase también* Herpes zóster
- Sistemas
 complejos, 87e-1
 neuronales en espejo, 444e-12
- Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
 afectación ocular, 196
 diagnóstico, 2610, 2612c
 epidemiología, 2641
 imagen, 441e-22f, 2641, 2641f
 manifestaciones clínicas, 2612c, 2641
 parkinsonismo, 163, 2610, 2612c
 priones, 444e-10, 453e-6
 tratamiento, 2641
- Sistémica, mastocitosis. *Véase* Mastocitosis,
 sistémica
- Sistólica, insuficiencia. *Véase* Insuficiencia cardíaca
 (HF)
- Sitagliptina, 2414c
- Sitio quirúrgico, infecciones
 diagnóstico, 915
 esternales, 844-845, 926
 estreptocólicas, 968
 factores de riesgo, 915
 prevención, 914c, 915, 945, 945c
 tratamiento, 915
- Sitosterolemia, 2440c, 2442
- SIV (virus de inmunodeficiencia de simio), 1216f
- Sjögren, síndrome, **2166**
 artritis reumatoide, 2138
 clasificación, 2168c
- definición, 2166
 diagnóstico, 2167, 2167c
 diferencial, 2167, 2167c
 enfermedades autoinmunitarias relacionadas
 con, 2166, 2166c
 epidemiología, 2166
 infección por
 HCV, 2041
 VIH, 1260-1261
 manifestaciones clínicas, 2166-2167, 2167c
 cutáneas, 363
 extraglandulares, 2167c
 linfoma, 2167
 mielopatía, 2656
 neuropatía, 2683
 trigeminal, 2646
 oculares, 199, 2166
 pulmonares, 1714
 renales, 64e-6, 1857, 1857c
 vasculitis, 2167, 2193
 xerostomía, 241, 2166
 patogenia, 372e-24c-372e-25c, 2166
 relación con el gen HLA, 373e-8c
 SLE, 2131
 tratamiento, 2167-2169, 2168f
- SJS. *Véase* Stevens-Johnson, síndrome (SJS)
- Skerljevo. *Véase* Sífilis, endémica
- SLC/TCA-4/Exodus 2, 372e-12c
SLC01B1, gen, 38, 39c
SLC2A1, gen, mutaciones, 653
SLC12A3, gen, mutaciones, 332e-8
SLC3A1, gen, mutaciones, 332e-8
SLC4A1, gen, mutaciones, 309, 653, 653c
SLC6A19, gen, 435e-2
SLC7A7, gen, 435e-2
SLC7A9, gen, mutaciones, 332e-8
SLC22A12, gen, 431e-5
SLC25A13, gen, 435e-2
SLC35C1, gen, mutaciones, 419
 SLE. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (SLE)
- SLED (diálisis lenta de poca eficiencia), 1811
 SLGT2 (cotransportador de sodio-glucosa 2)
 inhibidores, 2414c, 2415, 2416f
- SLPI (inhibidor de la proteasa leucocítica
 secretora), 1223
- SMA (atrofia muscular espinal), 2631, 2634c,
 2636
- SMAC, 102e-8-102e-9
- SMAD4, gen, mutaciones, 101e-1f, 101e-6c, 533
- SM-AHNMD (mastocitosis sistémica relacionada
 con enfermedad hematológica de la
 estirpe no mastocítica), 2120, 2120c
- Smith-Lemli-Opitz, síndrome, 2324c, 2354c
- SMO, gen, mutaciones, 500, 500f
- Snellen, tabla, 195, 196f
- SNP. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido
 (SNP)
- SNRI. *Véase* Serotonina-noradrenalina, inhibidores
 de recaptación (SNRI)
- SNRPN, gen, 439, 2256
- SNRT (tiempo de recuperación del nódulo
 sinusal), 1469
- Sobrecarga auricular derecha, ECG, 1454f
- Sobrediagnóstico, 479, 509
- Sobredosis. *Véase* Intoxicación/sobredosis
 farmacológica
- Sobrepeso, 98e-1c, 415e-1, 2393c. *Véase también*
 Obesidad
- Sobs, 86e-4
- Sochi, virus, 1307c
- Sociedad Médicos sin fronteras, 12
- SOD1, 2633, 2635
- Sodio
 absorción intestinal, 88
 absorción/excreción renal, 64e-2f, 296-297,
 296f, 297f, 332e-3f-332e-6f, 332e-10-
 332e-11, 332e-10f
 citrato, solución (de Shohl), 64e-6, 318, 320
 concentraciones urinarias, en lesión renal
 aguda, 291, 291c
 consumo
 adecuado, 95e-2c
 hipertensión, 1612
 contracción cardíaca, 265e-6
- corriente, en potencial de acción cardíaco,
 273e-1f
- docusato, 62c
- enfermedad renal crónica, 333e-3, 1814
- estibogluconato, 246e-7, 1390, 1393
- excreción fraccional (FeNA), 291c, 1807
- férrico, gluconato, 629
- fórmulas nutricionales de apoyo especiales,
 98e-5
- fosfato, enema, 62c
- hipoclorito
 exposición a mostaza de azufre, 262e-4
 infecciones cutáneas estafilocólicas, 345
 RSDL, 262e-6
- hipurato, 969
- ipodato, 2286c, 2297, 2300
- necesidades parenterales, 98e-5c
- nitrito, 262e-7, 262e-8c
- poliestireno sulfonato (SPS), 312
- prueba de carga, 2319
- regulación
 hormonal, 332e-10-332e-11, 332e-10f
 presión arterial, 1612-1613
- restricción
 ascitis, 288
 hipertensión, 1622c, 1623
- retención, 250, 251f
- sulfacetamida, 352
- tiosulfato, 262e-7, 262e-8c
- tioproanoato, 2286c
- valproato. *Véase* Valproato/ácido valproico
 yoduro, 2297
- Sodio, bicarbonato
 acidosis después de paro cardíaco, 1769-
 1770, 1769f
 acidosis inducida por alcohol, 64e-9
 arritmias ventriculares en sobredosis/
 intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
 efectos secundarios, 1920
 hiperpotasemia, 312
 nefropatía por ácido úrico, 431e-5
 prevención de nefropatía inducida por
 contraste, 1461
- Sodio, conductos
 cardíacos, 273e-2, 273e-2f
 inicio de convulsiones, 2547
 trastornos musculares, 462e-17-462e-18,
 462e-17c, 462e-17f
- Sodio-yoduro, transportador paralelo
 (simpotador) (NIS), 372e-24c,
 2284, 2284c
- Sudoku (fiebre por mordedura de rata), 129c,
 167e-1-167e-2
- Sofosbuvir, 215e-5c, 215e-6, 215e-10, 2047, 2049
- SOI (gravedad de la enfermedad), sistemas de
 calificación, 1729, 1730c
- SOJIA (artritis idiopática juvenil de inicio
 sistémico), 372e-8c
- Sol, exposición, 30c, **385**
 cáncer cutáneo no melanomatoso, 387, 476,
 477c, 500
 efectos cutáneos
 agudos, 386-387, 386c
 crónicos no malignos, 387
 inmunodepresores, 388
 inmunológicos, 388
 malignos crónicos, 387-388, 477c
 objetivo molecular, 386
 eritema cutáneo en SLE, 2126
 melanoma, 387-388, 476, 477c, 493, 494
 síntesis de vitamina D, 387
- Solifenacina, 81
- Solitaria, infección. *Véase* *Taenia solium* (tenia
 porcina), infección
- Solución salina. *Véase* Salina
- Soluciones de rehidratación oral (ORS)
 cólera, 1063-1064, 1064c
 composición, 856, 1058, 1063, 1064c
 diarrea infecciosa, 267, 855, 857c
 infecciones por *Shigella*, 1058
- Somalí, hambruna, 151e-3
- Somán. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
- Somáticos, síndromes funcionales, 60e-2
- Somatización, 254

- Somatomorfo, trastornos, **2718**
- Somatosensitivas, vías, 159f
- Somatostatina
acciones, 401e-2, 570, 1912
análogos
acromegalia, 2270f, 2271
adenomas secretores de TSH, 2274
efectos secundarios, 574, 1853, 2271
enfermedad renal poliquística, 1853
náusea y vómito, 260c
síndrome carcinoide, 272, 567
síndrome de Cushing, 2272-2273
VIPoma, 571
estructura, 566f
receptor, gammagrafía (SRS), 571-572, 572f
semivida, 400e-2
síntesis, 401e-3
- Somatostatina, 269, 559c, 561, **570**
- Somatotropina, 2258c
- Somnolencia, 61, 1771
diurna, 188, 188c, 1726
- Sonambulismo, 192
"Sopladores rosados", 1704
- Soplo-chasquido sistólico, síndrome. *Véase*
Prolapso de la válvula mitral
- Soplo(s)
diastólicos. *Véase* Soplos cardiacos
mamario, 51e-6, 1449
sistólicos. *Véase* Soplos cardiacos
en vaivén, 51e-6, 51e-7f
venoso
cervical, 1449
umbilical, 286
- Soplos cardiacos
auscultación, 51e-6-51e-8, 51e-7c, 51e-7f, 1448-1449, 1448f
benignos, 1449
carácter, 51e-1
comunicación
interauricular, 51e-1, 51e-3-51e-4, 51e-6, 1448, 1521
interventricular, 51e-1f, 51e-2-51e-5, 51e-2f, 1449
conducto arterioso persistente, 51e-2f, 1449
contexto clínico, 51e-8
continuo, 51e-1f, 51e-2c, 51e-6, 51e-7f, 1449
cortocircuitos de la raíz aórtica a cavidades derechas del corazón, 1523
diastólico, 51e-1f, 51e-2c, 51e-5-51e-6, 51e-6f, 1449
duración, 51e-1
ecocardiografía, 51e-8, 1440
endocarditis infecciosa, 818
estenosis
aórtica, 51e-1, 51e-2f, 51e-3, 51e-7, 1448, 1448f, 1531
mitral, 51e-1, 51e-1f, 51e-6, 51e-6f, 1448f, 1449, 1540
pulmonar, 51e-1f, 51e-2f, 51e-3, 51e-4f, 1448, 1525
tricuspídea, 51e-1f, 1449, 1547
estudio del paciente, **51e-1**, 1441, 1441f
etiología, 51e-1, 51e-2c
insuficiencia
aórtica, 51e-1, 51e-1f, 51e-7, 1448f, 1449, 1536
mitral, 51e-1-51e-5, 51e-1f, 51e-2f, 1448, 1448f, 1545
pulmonar, 51e-5-51e-6, 1449, 1550
tricuspídea, 1448, 1548
intensidad, 51e-2, 1450, 1450c
miocardiopatía hipertrofica, 1448, 1569
prolapso de válvula mitral, 51e-2, 51e-3, 51e-3f, 51e-4, 51e-7, 1449, 1449f, 1546
sistólico, 51e-1f, 51e-2-51e-5, 51e-2c
holosistólico, 51e-1f, 51e-4-51e-5, 51e-5f
mesosistólico, 51e-3-51e-4, 51e-3f
tardío, 51e-4
temprano, 51e-2-51e-3
ubicación y radiación, 51e-1-51e-2, 51e-2f
valoración dinámica, 51e-6-51e-8, 51e-6f, 1449-1450, 1450c
válvulas protésicas, 1450
- Sorafenib
acción y objetivo molecular, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-16f, 103e-18c, 103e-19
cáncer tiroideo, 2307
carcinoma
de células renales, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 579
hepatocelular, 102e-3, 102e-17, 550, 551, 551c, 552
colangiocarcinoma, 553
efectos secundarios, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 380, 381f, 551
- Sorbitol, 1970c, 2743
- Sordera pura a palabras, 177c, 178
- Sotalol
acción, 273e-6
arritmias, 1480c
ventriculares, 1498
dosis en enfermedad renal, 37
efectos secundarios, 1480c, 1498
farmacología, 1480c
fibrilación auricular, 1489
flúter auricular, 1485
interacciones farmacológicas, 43
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
taquicardia auricular focal, 1479
vigilancia de dosis, 36
- Sowdah, 1420
- Sox2, gen, 454, 455
- SOX3, gen, mutaciones, 2325c
- SOX9, gen, 2349, 2351f
mutaciones
trastornos del desarrollo testicular, 2353, 2354c
trastornos testiculares/ovotesticulares del desarrollo sexual, 2355, 2356c
- SOX-10, 372e-24c
gen, mutaciones, 359
- SOX18, gen, mutaciones, 1654
- Sp110, deficiencia, 375e-2, 2110
- SPARC, 554
- Spastin, gen, 2634c, 2636
- SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)
cirugía paratiroidea, 2474
imágenes de perfusión miocárdica. *Véase*
Perfusión miocárdica, imágenes
radiofarmacéutica, 270e-3, 270e-3c
- SPINK1, gen, mutaciones, 2092, 2099, 2101
- Spirillum, infección, 167e-1, 167e-2
- Spirillum minus, 129c
- Spirometra, 1435
- Sporothrix, infecciones, **1353**
diagnóstico, 1354
etiología, 1353
manifestaciones clínicas, 1353-1354
articulares, 836
cutáneas, 364c, 366, 829, 1353, 1353f
meningitis crónica, 908c
patogenia, 1353
tratamiento, 1354, 1354c
- Sporothrix schenckii, 1353, 1354
- SPS (sulfonato poliestireno sódico), 312
- SPTA1, gen, mutaciones, 653c
- SPTB, gen, mutaciones, 653c
- SPTLC1, gen, mutaciones, 2643
- Spurling, signo, 122
- SQ109, 205e-7
- SQSTM1, gen, 426e-1
- SQUID (aparato de interferencia cuántica superconductor), 639
- SRD5A2, gen, mutaciones, 2353, 2354c, 2366
- SRSA (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia), 372e-15c
- SRY, mutaciones del gen
factor de transcripción, 431c
trastornos
del desarrollo testicular, 437, 439, 2349, 2353, 2354c
testiculares/ovotesticulares del desarrollo sexual, 2355, 2356c
- SSEP (potenciales evocados somatosensitivos), 442e-3-442e-4
- SSKI (solución saturada de yoduro de potasio), 1354, 1354c
- SSPE (panencefalitis esclerosante subaguda), 900, 1298
- SSRI. *Véase* Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación (SSRI)
- SSU rRNA (subunidad pequeña del rRNA), genes, 86e-2
- ST, segmento, elevación, 1456, 1457, 1457c, 1457f
- Stanford V, régimen, para linfoma de Hodgkin, 709
- Staphylococcus aureus
adherencia, 145e-3
evasión de defensas del hospedador por, 956
genoma, 955
identificación de laboratorio, 954, 954f, 956
interacción fagocítica, 145e-7
invasión hística por, 145e-7
pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, 150e-8
regulación de virulencia, 955
resistencia a antibióticos, 941c
resistente a
daptomicina, 934
lactámico β , 933
vancomicina, 933, 961
respuesta patológica, 954
- Staphylococcus aureus, infecciones
absceso del psoas, 852
absceso esplénico, 851
deficiencia de adhesión leucocítica, 419
dermatitis atópica, 345
diabetes mellitus, 2429
diagnóstico, 150e-8
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estafilocócica
epidemiología, 954-955
epiglotitis, 234
factores de riesgo, 955
mastoiditis, 231
meningitis. *Véase* Meningitis, bacteriana
mordeduras humanas, 167e-2
musculo-esquelética, 957-958
artritis séptica, 834, 957-958. *Véase también* Artritis infecciosa (séptica)
osteomielitis, 839, 844, 845, 957, 957f
piomiositis, 831, 958
náusea y vómito, 258
neumonía relacionada con el ventilador, 915
otitis externa, 228
paciente con cáncer, 486, 486c, 487c
parotiditis, 241
patogenia, 955-956
pericondritis, 228
peritonitis por CAPD, 848
piel y tejidos blandos, 956-957
celulitis, 830
foliculitis, 356, 829, 957
furunculosis, 349, 957
impétigo, 349, 350c, 967. *Véase también* Impétigo
mastitis, 957
síndrome estafilocócico de piel escaldada. *Véase* Piel escaldada, síndrome estafilocócico
prevención, 959-960
profundas de cuello, 235
quemaduras, 166e-1
receptor de trasplante, 919, 926
relacionadas con dispositivo protésico, 959
resistente a metilicina. *Véase* S. aureus resistente a metilicina (MRSA), infecciones
respuesta del hospedador, 956
sanguíneas relacionadas con catéter, 915-916
síndrome de choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estafilocócico
síndromes clínicos, 957c
sinusitis, 226
sitio quirúrgico, 915
transmitidas por alimentos
diagnóstico, 959
diferencial, 266c, 959
manifestaciones clínicas, 266c, 856, 856c

- Staphylococcus aureus* (Cont.)
origen, 266, 856c, 959
patogenia, 956
tratamiento
duración de tratamiento, 961
empírico, 963
endocarditis, 962
osteomielitis/artritis séptica, 962
principios, 960
selección de antibiótico, 940c, 961-963, 962c
síndrome de choque tóxico, 962
vías respiratorias
absceso pulmonar, 814
adquirida en la comunidad, 958
después de gripe, 1212
hemoptisis, 245
relacionada con atención a la salud, 958
vías urinarias, 914, 959
Staphylococcus epidermidis, 960
infecciones, 98e-7-98e-8, 229, 960
Staphylococcus lugdunensis, infecciones, 817, 960
Staphylococcus saprophyticus, infecciones, 862, 960
Staphylococcus schleiferi, infecciones, 960
Staphylococcus suis, 971
STAR (proteína reguladora aguda de esteroides), 400e-2, 2353, 2354c
STARI (enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur), 129c, 134, 1152
Starling, fuerzas, 250, 295
STARR (resección rectal transanal con engrapadora) procedimiento, 1974, 1975f
STAT, factores, 102e-4f, 145e-7, 372e-16, 401e-3
STAT1, gen, mutaciones, 1129
STAT3, deficiencia. Véase Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
STAT4, gen, mutaciones, 2125
STAT5, 89e-4
STAT5b, gen, 375e-2
Stauffer, síndrome, 284, 578
STEBP1, gen, mutaciones, 135e-5
STEC. Véase Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)
Steele-Richardson-Olszewski, síndrome. Véase Parálisis supranuclear progresiva, síndrome
Steinert, enfermedad, 375e-2
STEMI. Véase Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI)
Stemmer, signo, 1654
Stenotrophomonas maltophilia, infecciones
diagnóstico, 150e-2c
infecciones relacionadas
con catéter, 487, 1048
con el ventilador, 1048
manifestaciones clínicas, 1048
patogenia, 1042, 1048
resistencia antibiótica, 811
tratamiento, 1045c, 1048
Stevens-Johnson, síndrome (SJS)
causas no farmacológicas, 384c
consideraciones genéticas, 378
diagnóstico diferencial, 382-383
epidemiología, 131c
etiología, 131c, 362
infección por *M. pneumoniae*, 1164
infección por VIH, 1263
manifestaciones
bucales, 46e-1f, 239c
clínicas, 131c, 361c, 362, 382-383, 384c
paciente con cáncer, 487
prevención de episodios futuros, 384
relacionado con fármacos, 383
tratamiento, 383
vías inmunitarias, 378c
Stevens-Johnson, síndrome/necrólisis tóxica epidérmica superpuesta, 382
STG11, genes, 102e-7
STI. Véase Sexuales, transmisión de infecciones (STI)
Stickler, síndrome, 2511
Still, enfermedad
inicio en el adulto, 372e-8c
manifestaciones clínicas, 25e-3f, 129c, 134, 364
tratamiento, 141
Still, soplo, 51e-4
STK11, gen, mutaciones, 554
Stokes-Adams, ataque, 146
STOP-Bang, encuesta, 1721
Strategic National Stockpile, 261e-9
Streptobacillus moniliformis, 130c, 167e-1-167e-2
Streptococcus agalactiae, 963, 964c, 969. Véase también Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
Streptococcus bovis, infecciones. Véase Estreptococos, grupo D, infecciones
Streptococcus iniae, 971
Streptococcus milleri, 971
Streptococcus mutans, 236
Streptococcus pneumoniae. Véase también Neumocóccicas, infecciones
distribución de serotipo, 947-948, 948f
factores de virulencia, 947, 947f
identificación de laboratorio, 946, 946f
invasión histica por, 145e-9
portador nasofaríngeo, 948, 948f
resistencia antibiótica, 807, 933, 941c, 949, 952
respuesta inmunitaria a, 949-950
tipificación molecular, 947
Streptococcus pyogenes
componentes de superficie celular, 964
infecciones. Véase Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones
interacción fagocítica, 145e-7, 965
productos extracelulares, 965
tipos de proteina M, 964
Streptococcus suis, 971
Strongyloides stercoralis/estrongiloidiasis
ciclo de vida del parásito, 245e-3c, 1414c, 1415, 1415f
diagnóstico, 152e-5c, 245e-1, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 1416
eosinofilia, 245e-6c, 765c, 1687
epidemiología, 152e-8, 245e-3c, 765c, 1415
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-4
manifestaciones clínicas, 152e-5c, 1414c, 1415
periodo de incubación, 152e-5c
tratamiento, 152e-5c, 246e-9, 1414c, 1416
veteranos que regresan de la guerra, 152e-5c, 152e-8
viajeros, 797
Sturge-Weber, síndrome, 441e-38f
STW 5, 263
Subclavia, arteria, oclusión, 2576
Subconjuntival, hemorragia, 199
Suberosis, 1681c
Sublingual, espacio, infecciones, 235
Subluxación, 2219, 2219c
Submandibular, espacio, infecciones, 233, 235, 236, 1097
Subsalicilato de bismuto
diarrea, 268
del viajero, 797, 857c
efectos adversos, 268, 1921
erradicación de *H. pylori*, 263, 1042c, 1922c, 1923
profilaxia de la diarrea del viajero, 268, 857
Succímico (DMSA), 472e-2c-472e-3c
Succinato deshidrogenasa (SDH), enzima, 2329, 2332
Succinilcolina, 34c, 310
Succión, respuesta, 2539
Sucesión, 86e-1c
Sucralfato, 263, 1920c, 1921, 1930
Sudán, virus, enfermedad, 1323, 1325f, 1326f
Sudeck, punto, 1979, 1979f
Sudomotor, función, 2640-2641, 2641c
Sudor/transpiración
exceso, 2643
feocromocitoma, 2329
fibrosis quística, 1699
inicio, 479e-1
pérdida de
agua, 95e-1, 298
potasio, 305
sodio, 298
Sueño, 184
cambios
conductuales, 187
relacionados con la edad, 185, 185f
estados y etapas, 184-185, 187
fisiología, 184-187
higiene, 65, 191, 191c
insuficiente, 188-189, 415e-3
neuroanatomía, 185-186
neuroquímica, 185-186
NREM, 184-185
organización, 185
prueba múltiple de latencia, 188
REM, 184-185, 185f
trastornos del ritmo de, y vigilia no de 24 h, 193
Sueño, enfermedad (tripanosomosis africana humana), 1396
diagnóstico, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1397-1398
epidemiología, 245e-4c, 1397
manifestaciones
cardíacas, 1560
clínicas, 129c, 1397
cutáneas, 25e-12f, 129c, 1397
parásitos causantes, 245e-4c, 1396, 1396c, 1397f
patogenia, 1398
prevención, 1398
tratamiento, 1398, 1398c
eflornitina, 246e-8-246e-9
melarsoprol, 246e-10
suramina, 246e-13
Sueño, trastornos, 187
a grandes altitudes, 476e-4
conducción de vehículos, 188
estudio del paciente, 187
fatiga, 152
fibromialgia, 2239
insomnio. Véase Insomnio
mujeres, 6e-5
narcolepsia. Véase Narcolepsia
parasomnias, 192-193
PD, 2618
ritmo circadiano, 193-194
síndrome de piernas inquietas, 192
somnolencia diurna, 188, 188c
trastorno por movimiento periódico de las extremidades, 192
veteranos de guerra, 471e-5
Sueño-vigilia, ciclo, 185-186, 185f
Sueño y vigilia, trastornos, 193
Suero, enfermedad
antiveneno, 2737
enfermedad similar a, 363, 377, 2193
erupciones similares a urticaria, 132c, 135
manifestaciones clínicas, 377, 384c, 2193, 2737
mecanismos inmunológicos, 44, 2180
patogenia, 377
tratamiento, 667, 2737
de ATG, 667
urticaria/angioedema, 363, 363c, 2118
Suero materno, detección, 83e-4
Sufentanilo, 1741
Suicidio
asistido por el médico, 67-68, 67c
en el mundo, 17
muertes por, 6e-1c, 56c
Sulbactam, 933, 938, 1037, 1037c. Véase también Ampicilina-sulbactam
Sulfacetamida, 199
Sulfadiazina
acción, 931c, 932
de plata, 166e-3, 262e-4
efectos secundarios, 246e-4c
embarazo y lactancia, 246e-4c
enfermedad de Whipple, 1094
interacciones farmacológicas, 246e-4c
profilaxia de toxoplasmosis, 1251c-1252c
resistencia, 931c
toxoplasmosis, 903, 1404
Sulfadoxina, 246e-4c, 1378c, 1384
Sulfahemoglobina, 249
Sulfametoxazol
acción, 931c, 932

- efectos secundarios, 246e-4c, 377, 382, 656c
embarazo y lactancia, 246e-4c
infecciones por *Nocardia*, 1087
interacciones farmacológicas, 246e-4c
resistencia, 931c
- Sulfasalazina**
artritis
psoriásica, 2177
reactiva, 2175
reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 138, 646c, 1857, 1959, 2146c
espondilitis anquilosante, 2173
IBD, 1959, 1959c
vigilancia durante tratamiento con, 2146c
- Sulfatasa, deficiencia múltiple**, 432e-4c
- Sulfato de magnesio**
convulsiones eclámpticas, 46
exacerbación asmática, 1679
paro cardíaco, 1769f
tétanos, 986
- Sulfisoxazol**, 931c, 932
- Sulfocistinuria**, 434e-2c
- S-sulfo-L-cisteína**, trastornos del metabolismo, 434e-2c
- Sulfonamidas**
acción, 931c, 932, 932f
efectos secundarios
consideraciones genéticas, 385
cutáneos, 25e-6f, 353, 360, 361, 366
deficiencia de G6PD, 656c
desensibilización a, 384, 385
eosinofilia, 422
fiebre, 138
fototoxicidad, 389c
hepatotoxicidad, 2023
hipersensibilidad, 382. *Véase también*
Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
nefrototoxicidad, 1857
neuropatía óptica, 203
sensibilidad cruzada, 385
síndrome de hipersensibilidad, 382
SJS o TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
trombocitopenia, 727, 727c
vasculitis, 382, 2193
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 941c
infecciones por *Nocardia*, 1087
interacciones farmacológicas, 246e-4c
metabolismo, 34c
resistencia, 931c, 934, 941c
sobredosis/intoxicación con, 473e-11c
- Sulfonilureas**
acción, 2413, 2414c
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus tipo 2, 2413, 2414c
efectos secundarios, 389c, 2392, 2413
interacciones farmacológicas, 2413
- Sulforafano**, 580
- Sulindac**, 284, 477, 539
- Sumatriptán**
aerosol nasal, 2591, 2592c
cefalea en brotes, 2595
migraña, 2591, 2592c, 2593c
parenteral, 2591, 2592c
síndrome de vómito cíclico, 261
- SUNCT/SUNA**, 109c, 2595c, 2596
- Sunitinib**
acción y objetivo molecular, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-18c, 103e-19
carcinoma
de células renales, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-19, 579
hepatocelular, 102e-3
efectos secundarios, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 575, 579, 621
feocromocitoma maligno, 2331
leiomiomas de intestino delgado, 537
pNET, 102e-3, 575
tumor estromal gastrointestinal, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 536
- Superantígenos**, 124, 145e-9, 372e-19
- Superóxido dismutasa**, 291e-2
- Supersaturación**, 1866
- Supinación de Yergason**, signo, 2248
- Suplementos dietéticos**, 14e-4c, 95e-3
- Supraespinoso, tendón**, 2248, 2248f
- Supraglotis**. *Véase* Epiglotitis
- Supraquiásmico, núcleo**, 195
- Suprarrenal, enfermedad nodular pigmentada primaria (PPNAD)**, 2314, 2343
- Suprarrenalectomía**
adenoma, 1619
cáncer de mama, 103e-3, 530c
exceso de mineralocorticoides, 2319
feocromocitoma, 2330
laparoscópica, 2319
síndrome
de Cushing, 2273, 2318
ectópico de ACTH, 611
- Suprarrenomielopatía**, 2659, 2680-2681
- Suramina**
acción, 246e-13
efectos secundarios, 246e-7c, 607c, 1398, 2686c
enfermedad del sueño, 1398, 1398c
farmacología, 246e-13
- Surfactante, tratamiento de remplazo**, 1739, 1739c
- Susceptibilidad**
hereditaria a la parálisis por presión, 434
mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), 2106
- Sustancia**
blanca, enfermedad difusa (leucoaraiosis), 174f, 2568, 2602
inhibidora mülleriana. *Véase* Hormona(s), antimülleriana (AMH)
reacción lenta de la anafilaxia (SRSA), 372e-15c
- Sustancia 15 (BZ)**, 262e-1c
- Sustancia P**
control neural de sistema gastrointestinal, 264
deglución, 255
dolor, 88, 88f
- Sustancias, consumo, trastornos**. *Véanse también*
Fármacos inyectados, consumidores; sustancias específicas
consideraciones genéticas, 465e-1
delirio, 168-169
demencia, 2608
mujeres, 6e-5
múltiples fármacos, 469e-5
prevalencia, 2708
neuropatología, 444e-4, 465e-4, 465e-5c
patogenia, 465e-3, 465e-3f
- Sustancias químicas, quemaduras, orales**, 239c
- Sustrato, tratamiento de reducción**, 432e-5
- Sv (sievert)**, 263e-1
- Sweet, síndrome**
diagnóstico diferencial, 366
epidemiología, 132c
etiología, 132c
IBD, 1958
inducido por fármacos, 379
manifestaciones clínicas, 132c, 135, 366, 487
manifestaciones cutáneas, 135
lesiones papulonodulares, 132c, 364c, 366
placa, 25e-10f, 76e-16f
úlceras mucocutáneas, 369
mielodisplasia, 670
paciente con cáncer, 487
trastornos relacionados, 366
- Swyer, síndrome (disgenesia gonadal pura)**, 2353
- Sydenham, corea**, 49, 377e-1, 2151, 2622
- Syhoff, enfermedad**, 432e-1, 432e-3c, 2634c
- SYT, gen, mutaciones**, 119e-1
- T**
T₃. *Véase* Triyodotironina (T₃)
T₃, inversa (rT₃), 2283f
T₃, prueba de captación con resina, 2288
T₃ libre, 2288
T₄. *Véase* Tiroxina (T₄)
T₄ libre, 2288
TAB1/2, 145e-6f
- Tabaco**
consumo. *Véase también* Tabaquismo
carga global de enfermedad causada por, 17
mujeres, 6e-5
tipos, 2730-2731
goma de mascar, 476
humo ambiental. *Véase* Tabaquismo, exposición pasiva
sin humo, 237, 240c, 476, 502
- Tabano**, 2746
- Tabaquismo**. *Véase también* Tabaquismo, interrupción
artritis reumatoide, 2140, 2141
cáncer, 2730, 2730c
bucal, 237
cabeza y cuello, 502
carcinoma de células renales, 578
cervicouterino, 594
colorrectal, 539
cutáneo, 500
esofágico, 475, 532-533
pancreático, 554
pulmonar, 475, 506-507
vesical, 575
cigarros bajos en alquitrán y nicotina, 2731
consideraciones globales, 17, 2729
disfunción eréctil, 326
elevación de hemoglobina, 393
embarazo, 2730, 2730c
enfermedad cardiovascular, 2729-2730, 2730c
cardiopatía isquémica, 1587
consideraciones globales, 266e-4
enfermedad arterial periférica, 1644
riesgo de apoplejía, 2567c
enfermedad por úlcera péptica, 1917
enfermedad respiratoria, 1662, 2730, 2730c
asma, 1680
enfermedades pulmonares intersticiales, 1713
EPOC, 1701, 1702, 1702f
exposición pasiva
cáncer pulmonar, 475, 506, 2730
enfermedad respiratoria, 1662, 1693
EPOC, 1703
niños, 2730
IBD, 1947
infecciones meningocócicas, 997
interacciones farmacológicas con, 2730, 2731c
leucoplaquia, 240c
mortalidad relacionada, 2729
mujeres, 6e-5
neuropatía óptica hereditaria de Leber, 85e-9
osteoporosis, 2493
policitemia, 400
prevalencia, 2729
prevención, 2732
recuentos neutrofilos, 418
segundos cánceres, 477
- Tabaquismo, interrupción**, 2731
consideraciones globales, 17, 266e-4
después de diagnóstico de cáncer pulmonar, 506-507
enfermedad arterial periférica, 1644
EPOC, 1705
etapas, 476
incremento de la esperanza de vida, 28c
intervención del médico, 2731-2732, 2731c
preoperatoria, 55c
tasas de éxito, 475
tratamiento
de cardiopatía isquémica, 1587
farmacológico, 507, 1705
tromboangiitis obliterante, 1646
- Tabes dorsal**, 1136, 2658f
- Tabique vaginal**, 335
- Tabún**. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
TAC3, gen, mutaciones, 2364c, 2377
TAC3R, gen, mutaciones, 2364c
- Tacaiuma, virus**, 1308c
- Tâche noire (punto negro)**, 1157, 2745
- Tacrina**, 473e-10c, 2601
- Tacrolímús**
acción, 1829c, 2071
dermatitis
atópica, 345, 354c
lúpica, 2134
efectos secundarios, 1829, 1829c, 2071
cáncer cutáneo, 388

- Tacrolímús (*Cont.*)
 convulsiones, 1793, 2547c
 hipopotasemia, 310
 miopatía, 2218c
 nefrotoxicidad, 1856c, 1862, 1864, 2071
 osteoporosis, 2492
 púrpura trombocitopénica, 729
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1961
 inmunodepresión
 después de trasplante hepático, 2071
 después de trasplante renal, 1829, 1829c
 interacciones farmacológicas, 246e-3c, 2071
 lupus eritematoso sistémico, 2133
 metabolismo, 34c, 2071
 miastenia grave, 2705
 polimiositis, 2201
 variaciones genéticas en respuesta, 39c
 vigilancia terapéutica, 2766c
- Tacto
 localización, 159
 sensibilidad, 159, 160c, 2539
- Tadalafilo
 acción, 324, 325f, 326f
 características, 329c
 contraindicaciones, 328, 329c
 disfunción eréctil, 328, 2672
 edema pulmonar de alturas elevadas, 476e-3
 efectos secundarios, 328, 329c
 fenómeno de Raynaud, 1649
 hipertensión arterial pulmonar, 1660, 1660c
 síntomas de vía urinaria inferior, 587
- Taenia asiatica*, 1430
Taenia multiceps, 1435
Taenia saginata (tenia bovina), infección
 ciclo de vida, 245e-2c, 1430
 diagnóstico, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1430
 distribución geográfica, 245e-2c, 1430
 manifestaciones clínicas, 1430
 patogenia, 1430
 prevención, 1430
 tratamiento, 1430
- Taenia serialis*, 1435
Taenia solium (tenia porcina), infección
 ciclo de vida, 245e-2c, 1430
 diagnóstico, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1431-1432, 1431c
 distribución geográfica, 245e-2c, 1430
 manifestaciones clínicas, 1430-1431. *Véase también* Cisticercosis
 patogenia, 1430
 prevención, 1432
 tratamiento, 1432
- Tafamidis, 724
 Tafenoquina, 246e-1c, 246e-13
 Tag, polimorfismos de nucleótido individual, 442
 Tahyña, virus, 1309c, 1315
 Taichi, 14e-1c
 TAK-1, 145e-6f
 Takayasu, arteritis, **2189**
 aneurisma aórtico, 1638
 aortitis, 1642
 compromiso arterial, 386e-5f, 2189, 2189c
 definición, 2189
 diagnóstico, 386e-5f, 1642, 2190
 epidemiología, 1642
 incidencia y prevalencia, 2189
 manifestaciones clínicas, 1642, 2189-2190
 oclusión de arteria carótida o vertebral, 2567, 2574
 patogenia, 1642, 2189
 tratamiento, 1642, 2190
- TAL1, gen, mutaciones, 101e-3c
 Tálamo, 161, 211
 Talasemia, síndromes, 633, 633c, **637**
 artropatía, 2242
 asintomática, 638c
 consideraciones genéticas, 633
 diagnóstico diferencial, 628, 628c
 diagnóstico y tratamiento, 638
 epidemiología, 633
 esplenomegalia, 411
 frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-4f
 HSCT para, 139e-2, 139e-5, 139e-5c
 ictericia, 281
 índice de producción de reticulocitos, 399
 prevención, 638
 rasgo de
 talasemia α -1, 638, 638c
 talasemia α -2, 638, 638c
 talasemia β , 637
 resistencia al paludismo, 633, 1372
 talasemia α , 633, 637-638, 638c
 talasemia β
 artropatía, 2242
 consideraciones genéticas, 433f, 435, 633
 intermedia, 637
 manifestaciones clínicas, 637
 mayor, 637
 menor, 637, 2242
 tratamiento, 638
 Talasemia drepanocítica, síndrome, 634c, 635
 Talasémicas, variantes estructurales, 638-639
 Talco, 1690
 embolia, 40e-4
 intrapleural, 474
 Talidomida
 acción y objetivos moleculares, 103e-19
 dermatitis lúpica, 2134
 ectasias vasculares, 277
 efectos secundarios, 103e-19, 716-717
 embarazo, 1128
 neuropatía, 607, 2687c, 2688
 eritema leproso nudoso, 1128
 espondilitis anquilosante, 2173
 feocromocitoma maligno, 2331
 mielofibrosis primaria, 676
 mieloma múltiple, 103e-19, 716-717
 síndrome de Behçet, 2194
 tos en fibrosis pulmonar idiopática, 1712
 Talio, intoxicación, 203, 472e-3, 2688c, 2689
 Talio-201, 270e-3, 270e-3c
 Talla corta
 etiología, 2257
 investigación de laboratorio, 2259
 manifestaciones clínicas, 2259-2260
 nutrición, 2258
 psicosocial, 2258
 síndrome de Turner, 2352
 tratamiento, 2259
- Talón
 bursitis, 2247
 fascitis plantar, 2249-2250
 Tamm-Horsfall, proteína, 293, 294, 1804, 1854, 1859
- Tamoxifeno
 acción, 102e-4f, 102e-7, 103e-15
 carcinoma ductal *in situ*, 531
 efectos secundarios
 cáncer endometrial, 103e-15
 cáncer uterino, 531, 596, 623
 cataratas, 531, 623
 depresión, 63
 hepatotoxicidad, 2025
 pérdida visual, 607c
 síndrome de lisis tumoral, 1795
 trombocitopenia, 727c
 tromboembolia, 103e-15
 ginecomastia, 585, 2367
 interacciones farmacológicas, 40, 205e-3
 metabolismo, 35
 prevención de cáncer mamario, 29c, 478, 531, 2498-2499
 tratamiento de cáncer mamario, 102e-7, 103e-15, 528-529, 529c, 530c
 tratamiento/prevención de osteoporosis, 2498
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Taponamiento con globo, 2064
 Tanapox, 220e-1c, 220e-2
 Tandem Heart, 296e-5
 Tangier, enfermedad (deficiencia de ABCA1), 1443, 2445, 2681
- TAP (transportadores asociados a procesamiento de antígenos), proteínas, 372e-19, 373e-3-372e-4
- Taponamiento cardiaco, **1573**
 características clínicas, 1573, 1573c
 choque cardiogénico. *Véase* Cardiogénico, choque diagnóstico, 1574
 diferencial, 1462, 1573c, 1762c
 disnea, 47e-2
 ECG, 1457, 1459f, 1573, 1573c
 fisiopatología, 1573
 hipotensión, 1574
 maligno, 1788-1789
 pulso paradójico, 1574
 tratamiento, 1574
- Taponamiento pericárdico, 1450, 1750, 1788-1789
- Taquiarritmias supraventriculares, **1476**
 embarazo, 47
 fibrilación auricular. *Véase* Fibrilación auricular (AF)
 flúter auricular. *Véase* Flúter-aleteo auricular
 infarto miocárdico, 1609
 mecanismos, 1476, 1477c
 paroxísmica. *Véase* Taquicardia supraventricular paroxísmica (PSVT)
 sobredosis/intoxicación, 473e-5
 taquicardia
 auricular. *Véase* Taquicardia auricular
 sinusal. *Véase* Taquicardia sinusal
- Taquicardia
 hipovolemia, 298
 ortostática, 298
 postural, síndrome (POTS), 1477, 2642-2643
 por preexcitación, 1482, 1483f
 recíproca paroxísmica de unión, 1481
 reentrada del nódulo auriculoventricular (AV), 278e-7f, 1478f, 1479-1480, 1481f
 síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
 sobredosis/intoxicación, 473e-3
 supraventricular. *Véase* Taquiarritmias supraventriculares
 tratamiento, 1479c
 unión, 1480-1481
 ventricular polimórfica catecolaminérgica, 147, 1498
- Taquicardia auricular (AT)
 ECG, 278e-5f, 278e-6f, 278e-7f, 1479f
 focal, 1477, 1478f, 1479, 1479f
 macrorreentrada, 1485-1486
 mecanismos, 273e-3
 multifocal, 278e-5f, 1485, 1486f
 tratamiento, 1485
- Taquicardia sinusal, **1476**
 ECG, 269e-3f, 269e-11f, 269e-17f, 278e-2f
 edema pulmonar, 1763
 embolia pulmonar, 100
 fisiológica, 1476, 1478c
 inapropiada, 1476-1477
 infarto miocárdico, 1609
 mecanismo, 3, 273e-3c
 tirotoxicosis, 2294
- Taquicardia supraventricular paroxísmica (PSVT). *Véase también* Taquiarritmias supraventriculares
 comparada con taquicardia ventricular, 1494
 mecanismos, 1478f
 taquicardia por reentrada
 AV, 1478f, 1481
 nódulo AV, 278e-7f, 1478f, 1479-1480, 1481f
 reentrada ortodrómica AV, 1481
 tratamiento, 1483-1484, 1483f
 vías accesorias y, 1481
- Taquicardia-bradicardia, síndrome, 146, 1468, 1469
- Taquicininas, 565
 Taquipnea, 1746, 1757
 Tarántulas, 2748
 chilena rosada, 2748
 TARC (CCL17), 372e-12c, 1674, 1674f
 TARDP, gen, mutaciones, 444e-1, 2603
 Tartrazina, 1671
 Tarui, enfermedad (deficiencia de fosofrucofructosasa), 433e-2c, 462e-14, 654c
- Tasa metabólica en reposo (basal), 73, 74f, 415e-2, 461
- Tasas de mortalidad, 93e-2. *Véanse también enfermedades específicas*
- tat, gen, 225e-3f, 1219f
 Tat, proteína, 225e-2

- TATA, proteína de unión con, 431c
 Tataguine, virus, 1306c
 Tatuaje con amalgama, 240c
 Tau, proteína, 172c, 175, 453e-6
 TAVR (reemplazo valvular aórtico transcáteter). Véase Válvula aórtica, reemplazo, transcáteter
 Tax, proteínas, 214e-5, 214e-7, 225e-2, 225e-3-225e-4
 Taxanos. Véanse también fármacos específicos
 cáncer
 mama, 529, 530
 ovárico, 593
 características, 103e-12c, 103e-14-103e-15
 efectos secundarios, 620c, 1798, 2686c
 interacciones farmacológicas, 1793
 melanoma, 499
 resistencia, 103e-15
 sarcoma de tejido blando, 119e-2
 Tay-Sachs, enfermedad, 432e-1
 adulto, 432e-1, 432e-3c, 2634c, 2636
 deficiencia enzimática, 432e-3c
 detección genética para, 432e-1, 443
 infantil, 432e-1
 juvenil, 432e-1, 432e-3c
 mancha en "cereza" en el ojo, 436e-7f
 TAZ, gen, mutaciones, 1564
 Tazaroteno, 348
 Tazobactam, 933
 TB. Véase Tuberculosis (TB)
 TBG (globulina transportadora de tiroxina), 2285, 2286, 2286c, 2288
 TBI (lesión cerebral traumática). Véase Cefálica, lesión
 TBII (inmunoglobulina inhibidora de la unión a tirotrina), 2290, 2294
 TBX, gen, mutaciones, 431c
 3TC. Véase Lamivudina (3TC)
 TCA. Véase Antidepresivos tricíclicos (TCA)
 T-calificaciones, 2488, 2493, 2493f
 TCIRG1, gen, 426e-4
 TCLI, gen, mutaciones, 135e-3
 Td, vacuna. Véase Tétanos-difteria (Td), vacuna
 Tdap, vacuna. Véase Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
 TDF (factor determinante testicular), 439
 TDP-43, gen, mutaciones, 444e-9, 2633
 TDP-43, proteína, 172c, 2633
 Té
 de Jamaica, 283
 verde, extractos, 351
 TECK (quimiocina expresada por el timo), 372e-12c
 Tecnecio-99m, 263e-3c, 270e-3, 270e-3c
 Tecoma, ovárico, 594
 Tecovirimat, 261e-6
 Tedizolida
 acción, 931c, 932, 961
 efectos secundarios, 938c
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 941c, 944
 infecciones
 estafilocócicas, 961, 962c
 por *S. aureus* resistente a meticilina, 962c
 interacciones farmacológicas, 939c
 resistencia, 931c, 934, 941c
 Teduglutida, 1944
 TEE. Véase Ecocardiografía transesofágica (TEE)
 Tegaserod, 1970
 Teicoplanina, 930, 931c
 Tejido adiposo, 415e-2
 pardo, 415e-2
 Tejido conjuntivo, trastornos, 2504, 2505-2506, 2505c, 2507f
 clasificación, 2504-2505
 condrodisplasia. Véase Condrodisplasia(s) enfermedades relacionadas con la elastina, 2513
 epidermolísis ampollosa, 257, 434, 2513
 neumopatías intersticiales, 1713-1714
 osteogénesis imperfecta. Véase Osteogénesis, imperfecta
 síndrome
 de Alport. Véase Alport, síndrome
 de Ehlers-Danlos. Véase Ehlers-Danlos, síndrome
 de Marfan. Véase Marfan, síndrome
 Tejido conjuntivo, trastornos mixtos (MCTD)
 bloqueo aurículoventricular, 1471, 1471c
 características clínicas, 2165
 diagnóstico, 2165
 disfunción del nódulo SA, 1467
 linfadenopatía, 408
 neuropatía, 2683
 Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 372e-23, 372e-25f
 linfoma, 703
 consideraciones genéticas, 699c, 703
 diagnóstico, 703
H. pylori, 536, 697, 703, 1038
 manifestaciones clínicas, 535-536, 702c, 703
 timo, 123e-1
 tratamiento, 536, 703-704
 Tejidos
 ingeniería, 92e-1
 aislamiento y crecimiento de las células, 92e-1
 andamiaje, 92e-1
 dirección a futuro, 92e-3-92e-4
 estrategias, 92e-2, 92e-3v
 nivel de complejidad, 92e-1-92e-2, 92e-2f
 vascularización e inervación, 92e-1
 trasplante compuesto, 928
 Tejidos blandos, 827f
 infecciones. Véase también Celulitis
 actinomicóticas, 1090
 bacterianas anaeróbicas, 1099
 enterocócicas, 974
 profunda. Véase Miositis; Fascitis, necrosante
 tratamiento, 832-833, 832c
 veteranos que regresan de la guerra, 152e-9
 Telangiectasia(s), 356, 356c, 357. Véase también Ataxia telangiectasia (AT)
 capilares, 2586
 definición, 339c, 1650
 "deshilachadas", 357
 en enfermedad cardiovascular, 1442
 esclerosis sistémica, 2160, 2160f
 etiología, 356c
 hemorrágica hereditaria. Véase Osler-Weber-Rendu, enfermedad (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 intestinal, 536
 lineal, 356-357
 periungueal, 357
 tratamiento, 2165
 Telaprevir
 acción, 215e-11
 efectos secundarios, 381, 2046-2047
 infección crónica por HCV, 2044, 2045c-2046c, 2046-2047
 interacciones farmacológicas, 2047
 Telarca, 2379, 2379c
 Telavancina
 acción, 930, 931c, 961
 efectos secundarios, 938c, 942
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 940c, 942
 infecciones
 enterocócicas, 976
 estafilocócicas, 961
 resistencia, 931c, 933-934
 Telbivudina
 acción, 215e-10
 efectos secundarios, 2036
 farmacología, 215e-10
 infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-10, 2036, 2037c, 2038f
 resistencia, 215e-10, 2040c
 Teleterapia, 103e-4
 Telitromicina
 acción, 931, 931c, 943
 efectos secundarios, 943
 indicaciones, 943
 infecciones por *Legionella*, 1020c
 interacciones farmacológicas, 943
 resistencia, 931c, 934
 Telmisartán, 2570
 Telógeno, 331
 efluvo, 354, 355c, 379
 Telomerasa, en células de cáncer, 102e-3, 440
 Telómero, 83e-1, 94e-3, 102e-3, 440
 leucocítico, longitud (LTL), 94e-3
 Telotristat etiprato, 566
 Temazepam
 farmacología, 2711c
 insomnio, 191
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
 trastorno del sueño a grandes altitudes, 476e-4
 trastornos por ansiedad, 2711c
 Tembladera, 453e-1c, 453e-2
 Temblor, 2618
 enfermedad
 de Parkinson, 2618
 de Wilson, 2625
 esencial, 2619-2620
 etiología, 2619
 manifestaciones clínicas, 2618, 2619c
 tratamiento, 2619-2620
 Temozolomida
 acción, 103e-12
 astrocitoma, 600
 efectos secundarios, 103e-9c, 574
 feocromocitoma maligno, 2331
 glioblastoma, 600
 melanoma, 499
 oligodendroglioma, 601
 tumores neuroendocrinos pancreáticos, 574
 Temperatura
 corporal, 123-124
 rectal, 124
 sensibilidad, 159, 160c
 Temporomandibular, articulación, trastorno, 237
 Tensiolimús
 acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-16f, 103e-19, 103e-19c
 carcinoma de células renales, 102e-5c, 579
 efectos secundarios, 102e-5c, 103e-19, 103e-19c, 103e-26, 1797
 linfoma de células en manto, 704
 tumores neuroendocrinos, 574
 TEN. Véase Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
 Tenatoprazol, 1921
 Tendinitis
 bicipital, 2248
 calcificada, 2248
 inducida por fármacos, 2218c
 manguito de los rotadores, 2221, 2248, 2248f
 rotuliana, 2220-2221, 2248
 Tendón del biceps, tendinitis y rotura, 2248
 Tenecteplasa
 acción, 759
 contraindicaciones, 1605
 embolia pulmonar, 1636
 estructuras de dominio, 759, 759f
 indicaciones, 759
 infarto miocárdico, 1605
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 Tenelegtina, 2414c
 Tenia
 bovina. Véase *Taenia saginata* (tenia bovina), infección
 enana (*Hymenolepis nana*), 245e-2c, 765c, 1434
 Tenias/infecciones. Véase Cestodos/infecciones por cestodos
 Tenista, codo, 2249
 Tenofovir
 acción, 215e-9, 1278
 efectos secundarios, 215e-9, 1274c, 1278
 estructura molecular, 1276f, 1278
 infección crónica por HBV, 2037
 comparado con otros antivirales, 2037c, 2038f
 dosis, 215e-4c, 215e-9
 vigilancia terapéutica, 215e-4c, 2039, 2074
 infección por VIH, 215e-9, 1274c, 1278
 interacciones farmacológicas, 1278
 resistencia, 215e-9, 1279f, 2040c
 Tenosinovitis, 2248
 Tensión oxidativa
 asma, 1674
 deficiencia de P450 oxidorreductasa, 2328c
 envejecimiento, 75, 94e-3, 94e-7, 2450
 síndrome metabólico, 2450

- Teofilina
asma, 1677, 1677c
disfunción del nódulo SA, 1469
dosis, 36
efectos secundarios, 305, 324, 1677, 1706, 2547c
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1706
interacciones farmacológicas, 42c, 1677, 1677c
carbapenémicos, 939c
ciprofloxacina, 246e-6c
fluoroquinolonas, 939c
inhibidores de la bomba de protones, 1921
tiabendazol, 246e-3c, 246e-13
metabolismo, 1677, 1677c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
vigilancia terapéutica, 2766c
- Teoría
envejecimiento, 94e-2
neutral del ensamblaje de la comunidad, 86e-6
sistemas, 12e-1, 12e-1f
- Teoría de la calidad, 12e-2-12e-3
resultado, 12e-2
- Terapéutico, índice/cociente/ventana, 32, 32f
- Terapia
conductual. Véase Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
dialéctica (DBT), 2720
electroconvulsiva, 2717
- Teratoma
ovárico
benigno, 594
consideraciones genéticas, 439
encefalitis anti-NDMA, 615f, 617, 617f
manifestaciones clínicas, 594
síndrome paraneoplásico de opsoclono-mioclono, 618
tirotoxicosis, 2298
parasillar, 2264
pineal, 603
testicular, 588, 591
- Terazosina
disinergia urinaria, 2660, 2672
fenómeno de Raynaud, 1649
hipertensión, 1624c
- Terbinafina
efectos secundarios, 215, 2218c
infecciones por *Sporothrix*, 1354c
onicomicosis, 350, 1331, 1358, 1358c
tiña, 1331, 1358, 1358c
de la cabeza, 355c
- Terbutalina, 473e-8c
- TERT, gen, mutaciones, 664-665
- Tercer espacio, 298, 462
- Tercer par craneal, parálisis, 41e-1v, 1785
- Tercera enfermedad. Véase Rubeola
- Terfenadina, 42c
- Teriflunomida, 2669c, 2670, 2671
- Teriparatida, 2383, 2502-2503, 2502f, 2503f
- Terlipresina, 278, 1810
- Termogénesis, actividad distinta al ejercicio, 415e-5
- Termorregulación, 124, 187, 478e-1, 479e-1
- Terrores nocturnos, 192
- Terrorismo
microbiano/biológico. Véase Bioterrorismo
productos químicos, 262e-1
agentes nerviosos. Véase Neurotóxicas, sustancias
características y efectos, 262e-1c
descontaminación y tratamiento, 262e-2c
vesicantes. Véase Mostaza, de azufre
- radiación, 263e-1
análisis médico de paciente expuesto a radiación, 263e-7
armas nucleares, 263e-2
episodios de dispersión radiológica, 263e-2
propiedades y tratamiento de radionúclidos, 263e-3c
seguimiento de paciente expuesto, 263e-7
síndrome agudo por radiación, 263e-2-263e-4, 263e-4f
tipos de exposición, 263e-1-263e-2
tratamiento
hospitalario, 263e-5-263e-6, 263e-5f
inicial, 263e-4-263e-5, 263e-4f, 263e-5f
- Terson, síndrome, 40e-3
- TERT, gen, mutaciones, 664-665
- Testamento en vida, 58-59
- Testicular, cáncer, 588
clasificación de riesgo, 590-591, 591c
consideraciones
genéticas, 588
mundiales, 588
epidemiología, 588
estadificación, 588, 589f
etiología, 588
incidencia, 588
manifestaciones clínicas, 588
marcadores tumorales, 588
metastásico, 408
patología, 588
síndromes paraneoplásicos, 609c, 614c, 619
tratamiento
cirugía posterior a quimioterapia, 591
consecuencias tardías, 623, 624c
HSCT, 139e-6
infertilidad después, 592
no seminomatoso, 589f, 590
quimioterapia
de salvamento, 591
dirigida por riesgo, 590-591, 591c
enfermedad avanzada, 590
seminoma, 589f, 590
- Testicular, factor determinante (TDF), 439
- Testículos, 2357
ausentes (evanescentes), síndrome, 2353
biopsia, 2361
desarrollo, 2357-2358, 2357f
disgenesia, 2353, 2354c
dolor referido, 105
estructura, 2357-2358
exploración física, 2360
infección por parotiditis, 231e-2, 231e-3
lepra lepromatosa, 1125
regulación de la función
andrógenos, 2358-2359, 2358f, 2359c, 2359f
eje hipotálamo-hipófisis-testículo, 2358, 2358f
túbulos seminíferos, 2359-2360
trastornos. Véase también Aparato reproductor masculino, trastornos
cáncer. Véase Testicular, cáncer
complejo de Carney, 2343
criptorquidia, 588, 2355, 2365
defectos adquiridos, 2365-2366
síndrome de Klinefelter, 2365. Véase también Klinefelter, síndrome
torsión, 871-872, 2365
trastorno por consumo de alcohol, 2725
trastornos del desarrollo sexual. Véase 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
tumoración, 588
tumores
neuroendocrinos, 564
suprarrenales de restos, 2328, 2328f, 2356
- Testosterona
biodisponibilidad, 2361
cambios relacionados con la edad en la concentración, 7e-1, 7e-1f, 75, 75f
cipionato, 2370c, 2371
enantato, 2370c, 2371
fármacos reductores. Véase Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
hirsutismo, 332-333
libre, medición, 2361
pruebas, 2360-2361
síntesis, 2309f, 2359f
total, pruebas, 2360
transporte y metabolismo, 2358-2359, 2359f
undecanoato, 2370c, 2371
valores de referencia, 2763c
varones con cáncer de próstata, 7e-4-7e-5
- Testosterona, tratamiento
abuso. Véase Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
ancianos, 7e-1, 7e-2c, 7e-2f
anticoncepción masculina, 2372
contraindicaciones, 2372, 2372c
deficiencia de andrógeno, 2370-2371
- disfunción eréctil, 328
efectos secundarios, 2371, 2372, 2372c
eficacia, 2372
formulaciones, 2370c
adhesivo bucal, 2371
desarrollo, 2371
gel, 2370c, 2371
implantes, 2371
inyectables, 2370c, 2371
no disponible en Estados Unidos, 2371
oral, 2370c, 2371
parche transdérmico, 2370c, 2371
hipopituitarismo del adulto, 2259c
indicaciones, 2371-2372
inhibidores de gonadotropina, 2372
parahipogonadismo, 2261
pubertad tardía, 2363
régimenes, 2372
varón con antecedente de cáncer prostático, 7e-5, 2372
vigilancia, 329, 2372-2374, 2373c
- Testostoxicosis, 2362
- TET2, gen, mutaciones, 135e-6, 670, 680, 680c
- Tetania
por hiperventilación, 479e-1
síndromes por malabsorción, 1946c
- Tétanos, 984
complicaciones, 986
consideraciones mundiales, 984, 986-987
definición, 984
diagnóstico, 985-986
epidemiología, 984
etiología, 984
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 984
inmunoglobulina (TIG), 167e-3, 986
manifestaciones clínicas, 985, 985f
patogenia, 984-985
prevención, 29c, 787f-788f, 986-987
profilaxia, para heridas por mordedura, 167e-3
pronóstico, 986, 986c
recién nacidos, 984, 986-987
refuerzo, en heridas por mordedura, 167e-3
tratamiento, 986
vacuna
paciente quemado, 166e-3
viajeros, 794
valoración del paciente, 985, 985f
- Tétanos-difteria (Td), vacuna
administración recomendada adultos, 29c, 787c-788c, 980
paciente con cáncer, 485c
contraindicaciones, 789c
- Tétanos-difteria-pertuisis acelular (Tdap), vacuna
administración recomendada adultos, 787f-788f, 980
embarazo, 51, 788f, 987
niños, 980
viajeros, 794
contraindicaciones, 789c
precauciones, 789c
- Tetanospasmina, 984
- Teterina, 1218
- Tetrabenazina, 2611, 2621, 2622, 2624
- Tetraciclina(s)
acción, 930-931, 931c, 932f, 943
acné
rosáceo, 352
vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
balantidiosis, 1409
cólera, 1064
contraindicaciones, 1148
donovanosis, 198e-2c
efectos secundarios, 938c, 943
cambio de coloración de los dientes, 236
cutáneos, 246e-7c, 360, 362, 379
deficiencia de folato, 646c
fototoxicidad, 389c
frecuentes, 246e-7c, 1380c
insuficiencia renal, 1380c
papiledema, 203f
raros, 246e-7c

- síndrome lúpico, 2218c
trastornos ungueales, 380
ehrlichiosis, 1160
embarazo y lactancia, 246e-7c, 937c
erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c
esprúe tropical, 1943
farmacología, 1380c
fiebre
 manchada de las Montañas Rocosas, 1157
 recidivante, 1148, 1148f
indicaciones, 943
infección por
 C. pneumoniae, 1174
 C. trachomatis, 1171
 Legionella, 1020c
 M. hominis, 926
infecciones
 parasitarias, 246e-7c
 por *M. pneumoniae*, 1164
interacciones farmacológicas, 42c, 246e-2c,
 246e-7c, 939c
meibomitis, 199
paludismo, 1378c, 1380c
profilaxia de peste, 1075c
psittacosis, 1173
resistencia, 931c, 934, 1064
sífilis, 1139, 1139c
tratamiento de peste, 1074c
treponematosi endémica, 207e-2
Tetracloruro de carbono, 2023, 2025c
Tetrahidrocanabinol (THC), 103e-25, 260c, 444e-
 4, 469e-2
Tetrahidrofolato, 641, 641c
Tetrahidrozolina, 473e-9c
Tetralogía de Fallot
 diagnóstico, 1527
 fisiopatología, 1526
 hipoxia, 248
 manifestaciones clínicas, 400, 1526-1527
 reparada, arritmias ventriculares, 1495, 1495c
 soplo, 51e-4f
 tratamiento, 1527
Tetramolibdato, 2520, 2520c, 2625
TF (factor histórico), 401, 401f
Tg. Véase Tiroglobulina (Tg)
TGF- α . Véase Factor transformador del
 crecimiento α (TGF- α)
TGF- β . Véase Factor transformador del
 crecimiento β (TGF- β)
THAPI, gen, mutaciones, 2620
THBR (cociente de unión con hormona tiroidea),
 2288
THC (tetrahidrocanabinol), 103e-25, 260c, 444e-4,
 469e-2
THF, inanición, 641
Thomsen, enfermedad, 462e-18
TIA. Véase Isquemia cerebral transitoria (TIA)
Tiabendazol
 acción, 246e-13
 efectos secundarios, 246e-3c
 farmacología, 246e-13
 indicaciones, 246e-3c
 interacciones farmacológicas, 246e-3c, 246e-13
Tiagabina
 efectos secundarios, 2555c
 epilepsia, 2555c
 síndrome de la persona rígida, 618
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
 trastornos por ansiedad, 2711
Tiamina (vitamina B₁), 96e-1
 acidosis inducida por alcohol, 64e-9
 cantidad recomendada, 95e-2c
 complementos, 96e-3
 abstinencia alcohólica, 2727
 acidosis inducida por alcohol, 319
 dismenorrea, 338
 deficiencia. Véase Tiamina (vitamina B₁),
 deficiencia
 estructura, 96e-2f
 fuentes alimentarias, 96e-1
 funciones, 96e-1, 96e-2f
 intervalo de referencia, 2766c
 necesidades parenterales, 98e-5c
 toxicidad, 96e-3
Tiamina (vitamina B₁), deficiencia. Véase también
 Beriberi
 alcoholismo, 96e-1, 461
 delirio, 169
 demencia, 2607
 diagnóstico, 2690
 factores de riesgo para, 96e-1-96e-2, 96e-1c
 manifestaciones
 cardíacas, 290e-1c, 290e-2
 clínicas, 96e-1c, 96e-2-96e-3, 463c, 2690.
 Véase también Wernicke,
 enfermedad/encefalopatía
 neuropatía óptica, 203
 neuropatías, 2690
 trastornos acidobásicos, 318
 tratamiento, 96e-3, 2690
Tiazolidinedionas
 acción, 2414c, 2415
 contraindicaciones, 2414c
 diabetes mellitus tipo 2, 2414c, 2415, 2416
 efectos secundarios, 253c, 2392, 2414c
 hígado graso no alcohólico, 2057
 síndrome metabólico, 2454
Tibetana, medicina, 14e-1c
Tibia, enfermedad de Paget, 436e-3f
Tibial, distrofia muscular (miopatía distal de Udd),
 462e-12, 462e-13c
Tic
 motora, 2623
 vocal, 2623
Ticagrelor
 acción, 747
 cardiopatía isquémica, 1590
 dosis, 748
 efectos secundarios, 748
 indicaciones, 747-748
 infarto miocárdico, 1596, 1598, 1598c, 1606
 intervención coronaria percutánea, 296e-1,
 296e-2
 pretratamiento de cateterismo cardíaco, 1461
 tratamiento antes de procedimientos
 endoscópicos, 1889c
Ticarcilina, 306
Ticarcilina-clavulanato
 indicaciones, 938
 infección por *S. maltophilia*, 1045c
 infecciones
 bacterias anaeróbicas, 1101c
 herida por mordedura, 167e-2
 peritonitis, 848
 resistencia, 1101
Ticlopidina
 acción, 746f
 efectos secundarios, 729, 1864, 2218c, 2569
 prevención de apoplejía/isquemia cerebral
 transitoria, 2569-2570
 tratamiento
 antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
 antes de punción lumbar, 443e-1
Tics, 2619c, 2623
 fónicos, 2623
Tie2, 102e-14f, 102e-15
Tiempo
 de recuperación del nódulo sinusal (SNRT),
 1469
 de vuelo (TOF), imágenes, 440e-7
Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)
 causas de valores anormales, 406c
 composición de los reactivos, 406
 LA-PTT, 406
 prolongación, 406c
 prueba de factores de coagulación, 405-406,
 406f, 733f
 pruebas preoperatorias, 405
 trastornos de la coagulación, 732, 733c, 735
 vigilancia del tratamiento con heparina, 750-751
Tienopiridinas, 747-748. Véase también
 Clopidogrel; Prasugrel; Ticlopidina
Tietilperazina, 103e-25, 260c
Tietze, síndrome, 2246
Tifo
 endémico. Véase Tifus endémico (murino)
 epidémico. Véase Tifus epidémico (transmitido
 por piojos)
 garrapata
 de Kenia, 1157
 de la India, 1157
 de Queensland, 1157
 siberiana, 128c
 Tifo de los matorrales
 diagnóstico, 152e-3c, 1159
 epidemiología, 128c, 1155c, 1159
 etiología, 782, 1155c, 1159
 exantema, 128c, 135, 782, 1159
 manifestaciones clínicas, 128c, 152e-3c, 1155c,
 1159, 1561
 periodo de incubación, 152e-3c
 prevención, 152e-3c
 tratamiento, 152e-3c, 1159
 veteranos de guerra, 152e-3c
Tifoidea
 fiebre. Véase Fiebre entérica (tifoidea)
 células enteras, 1052
 receptor de trasplante, 929
 Vi CPS, 1052
 viajeros, 795, 795c, 1052-1053
 Vi-REPA, 1052
Tifus endémico (murino)
 características clínicas, 127, 128c, 1155c, 1159
 diagnóstico, 1159
 epidemiología, 1155c, 1158-1159
 etiología, 1155c
 tratamiento, 1159
Tifus epidémico (transmitido por piojos)
 características clínicas, 128c, 782, 1155c, 1158
 consideraciones globales, 1158
 diagnóstico, 1158
 epidemiología, 127, 128c, 782, 1155c, 1158
 manifestaciones cutáneas, 128c
 prevención, 1158
 tratamiento, 1158
TIG (inmunoglobulina tetánica), 167e-3, 986
Tigeciclina
 acción, 930, 931c, 943, 1027
 distribución, 935
 efectos secundarios, 943
 embarazo y lactancia, 937c
 indicaciones, 940c, 943
 infecciones
 bacterianas anaeróbicas, 1101
 estafilocócicas, 962
 infecciones por
 Acinetobacter, 1037, 1037c
 Enterobacter, 1034
 Klebsiella, 1033
 Legionella, 1020, 1020c
 Nocardia, 1087
 resistencia
 Acinetobacter, 1037
 bacterias
 anaeróbicas, 1101
 gramnegativas, 1026, 1027
 mecanismos, 931c, 934
 tasas, 940c
Tilosis palmar y plantar, 533
Tiludronato, 426e-3, 426e-3c
Timectomía
 aplasia eritrocítica pura, 123e-2
 miastenia grave, 123e-2, 2704
 para timoma, 123e-2, 2704
Timerosal, 345
TIMI (trombólisis en infarto del miocardio),
 estudio
 conteo del número de cuadros, 1605
 identificación de riesgos, 1595, 1596f
 sistema de gradación, 1605
Timidilato sintasa, cáncer pulmonar, 519-520
Timidina, 426
 fosforilasa, deficiencia, 43e-5c
Timo
 cáncer, síndromes paraneoplásicos, 609c
 defectos primarios, 375e-1, 2108
 infección por VIH, 1235, 1236
 miastenia grave, 2701, 2703, 2704c
Timolol
 efectos secundarios, 1671
 enfermedad cardíaca isquémica, 1589c
 metabolismo, 34c

- Timolol (*Cont.*)
 sobredosis/intoxicación con, 473e-9c
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
- Timoma, **123e-1**
 aplasia eritrocítica pura, 123e-2, 668
 diagnóstico, 123e-1, 2703
 enfermedades autoinmunitarias, 2348
 estadificación, 123e-1, 123e-1c
 etiología, 123e-2
 hipogammaglobulinemia, 2111
 infección por virus de Epstein-Barr, 123e-2
 manifestaciones clínicas, 123e-1, 664
 miastenia grave, 123e-2, 2701, 2703
 patología, 123e-1-123e-2, 123e-2c
 péñigo, 371, 372
 síndromes paraneoplásicos, 372, 614c, 619
 tratamiento, 123e-2
- Timpanocentesis, 229c
- Timpanograma, 222
- Timpanometría, 222
- Timpanoplastia, 217, 223, 230
- Timpanostomía, tubos, 223, 230
- Tinción, **150e-1**
 con azul de nitrotetrazolio, método, 423
 homogénea, regiones, 101e-3
- Tinel, signo, 2221
- Tinidazol
 acción, 246e-13
 amebosis, 1367, 1367c
 efectos secundarios, 246e-5c
 embarazo y lactancia, 246e-5c
 erradicación de *H. pylori*, 1042c
 farmacología, 246e-13
 infecciones por
Giardia, 1406
T. vaginalis, 871, 873c, 1409
 interacciones farmacológicas, 246e-5c
 vaginosis bacteriana, 875
- Tinta china, 150e-1
- Tintura de opio, 272
- TINU (nefritis tubulointerstitial con uveítis),
 1857-1858, 1858f
- Tinzaparina, 1635c
- Tiña, 353, 353c, 355, 1357, 1358c. *Véase también*
 Dermatofitosis
- cabeza
 alopecia, 354, 355c
 diagnóstico, 343
 manifestaciones clínicas, 355c, 1357
- corporal, 76e-10f, 349, 1357
- inguinal, 342f, 350, 1357
- mano, 76e-10f
- pie, 76e-10f, 342f, 350, 1357
- ungueal, 76e-10f, 350
- versicolor, **350**
 diagnóstico, 341, 344, 358c
 etiología, 350, 350c
 manifestaciones clínicas, 341c, 350, 350c,
 357, 357c, 358c, 1357
 tratamiento, 350, 350c, 358c, 1357
- 6-Tioguanina, 103e-10c, 103e-14
- Tiopental, 2558f
- Tiopronina, 435e-2, 1871
- Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), 34c, 39c, 40,
 445
 deficiencia, 451
- Tioridazina, 64c, 473e-8c, 473e-9c, 2721, 2722c
- Tiotepa, 103e-12, 607c
- Tiotixeno, 2721, 2722c
- Tiotropio, 1676, 1705
- TIP39, 2468
- Tipificación de secuencia de *locus* múltiples, 769c
 "Tipificación invertida", 138e-2
- Tipranavir, 1276f, 1280f
- TIPS. *Véase* Derivación, portosistémica
 intrahepática transyugular (TIPS)
- TIR, dominios, 145e-5, 145e-6f
- Tiramina, 2615
- TIRAP, 145e-5, 145e-6f
- Tirofiban
 acción, 746f, 748-749
 dosis, 749
 efectos secundarios, 727c, 749
 farmacología, 749c
- indicaciones, 749
- infarto miocárdico, 1598c
- intervención coronaria percutánea, 296e-1
- variación genética en respuesta a, 277c, 743c
- Tiroglobulina (Tg)
 carcinoma con tumor primario desconocido,
 120e-2
 hipotiroidismo congénito, 2283, 2284c
 seguimiento del cáncer tiroideo, 2306-2307
 tiroiditis autoinmunitaria, 372e-24c
 tirotoxicosis, 2288
 valores de referencia, 2763c
- Tiroidea
 proteínas transportadoras, 2286
 receptores para hormona (TR), 2286-2287, 2286f
- Tiroideas, hormonas. *Véanse también* Tiroxina
 (T_4); Triyodotironina (T_3)
 acción, 2286-2287, 2287f
 estructura, 2283f
 libre, 2288
 resistencia, 435, 2286c, 2287
 semivida, 400e-2
 síntesis, 2284-2285, 2284f, 2285f
 transporte y metabolismo, 2285-2286, 2286c
 unión con receptor, 2286-2287, 2286f
 valoración de laboratorio, 2288, 2763c
- Tiroideas, proporción hormonas a proteínas
 (THBR), 2288
- Tiroidectomía
 bocio difuso no tóxico, 2301
 cáncer tiroideo, 2306, 2342
 enfermedad de Graves, 2297
 profiláctica, en mutaciones *RET*, 2341, 2341c
- Tiroideo, cáncer, **2303**
 anaplásico, 2304c, 2307
 carcinoma con tumor primario desconocido,
 120e-2c
 clasificación, 2303c, 2304, 2304c
 consideraciones genéticas, 101e-3c, 2304-
 2305, 2305c
 diagnóstico, 2254c, 2289, 2289c
 durante embarazo, 124e-1c, 124e-4
 estadificación, 2304, 2304c
 factores de riesgo para, 2303, 2303c
 folicular, 2304c, 2305-2307, 2305c
 incidencia, 467c, 468f, 2254c, 2303, 2303c
 índice de supervivencia, 2306f
 medular. *Véase* Carcinoma medular de
 tiroides (MTC)
 muertes por, 467c
 pacientes con nódulo tiroideo, 2303, 2303c
 papilar, 2303c, 2304c, 2305-2307, 2306f
 patogenia, 2304-2305
 relacionado con radioterapia, 623
 tratamiento, 2306-2307
- Tiroideo, nódulo
 benigno, 2303, 2303c
 cáncer tiroideo, 2303, 2303c. *Véase también*
 Tiroideo, cáncer
 prevalencia, 2254c
 solitario, hiperfuncionante, 2302-2303, 2303f
 valoración, 2254c, 2288-2289, 2289c, 2289f
 del paciente, 2307-2308, 2308f
- Tiroideos
 elementos de respuesta (TRE), 2287, 2287f
 quistes, 2303
- Tiroides, glándula, **2283**
 anatomía y desarrollo, 2283
 dolor, diagnóstico diferencial, 2298
 efectos de amiodarona, 2300
 exploración física, 2287
 hormonas. *Véase* Tiroideas, hormonas
 pruebas de laboratorio
 anticuerpos contra TPO, 2288
 captación de yodo radiactivo y
 gammagrama tiroideo, 2288
 concentración de Tg, 2288
 cuantificación de hormona tiroidea, 2288
 ecografía, 2289, 2289c, 2289f
 regulación, 2283-2284, 2284f
 trastornos
 cáncer. *Véase* Tiroideo, cáncer
 durante embarazo, 48-49, 124e-4, 124e-5c
 hipertensión, 1620
- hipertiroidismo. *Véase* Hipertiroidismo
 hipotiroidismo. *Véase* Hipotiroidismo
 inducidos por radiación, 623
 infección por *Candida*, 489
 infección por VIH, 1259-1260
 linfoma, 2307
 nodulares. *Véase* Tiroideo, nódulo
 tiroiditis. *Véase* Tiroiditis
 tirotoxicosis. *Véase* Tirotoxicosis
- Tiroides, hormona estimulante (TSH), **401e-4**
 acción, 401e-4
 autoanticuerpos contra, 377e-4
 deficiencia, 2259c
 embarazo, 124e-4, 124e-5c
 expresión y regulación, 401e-1c
 producción ectópica, 609c
 receptor (TSH-R)
 cáncer tiroideo, 2305c
 desarrollo tiroideo, 2283
 hipotiroidismo congénito, 2284c
 mutaciones, 2284c, 2302-2303, 2302f
 nódulo tiroideo solitario con
 hiperfunción, 2302-2303, 2302f
 secreción, 401e-4
 en adenoma hipofisario, 2274, 2298
 síntesis, 401e-4
 tratamiento de supresión, 2306
 valoración, 400e-6
 de laboratorio, 2258c, 2288, 2763c
- Tiroiditis, **2298**
 aguda, 2298, 2298c
 asintomática (indolora), 2299
 atrófica, 2290
 autoinmunitaria. *Véase* Tiroiditis de Hashimoto
 (hipotiroidismo autoinmunitario)
 bociosa. *Véase* Tiroiditis de Hashimoto
 (hipotiroidismo autoinmunitario)
 crónica, 2298c, 2299
 destructiva, 2298
 etiología, 2298c
 granulomatosa (subaguda), 2298-2299, 2298f
 indolora (silenciosa), 2299
 por fármacos, 2299
 posparto, 2299
 relacionada con radioterapia, 623
 Riedel, 391e-1c, 2299
 subaguda (de Quervain), 239, 2298-2299, 2298c,
 2298f
 viral (subaguda), 2298-2299, 2298f
- Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo
 autoinmunitario)
 después de síndrome de hipersensibilidad
 inducida por fármacos, 382
 diagnóstico, 2291, 2292f
 diferencial, 2291
 linfoma tiroideo, 2307
 manifestaciones clínicas, 2290c, 2291, 2291f,
 2299, 2301
 patogenia, 372e-24c, 377e-4-377e-5, 2290
 prevalencia, 2290
 tratamiento, 2292-2293
- Tirosina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
- Tirosina cinasa
 inhibidores
 acción y blanco molecular, 102e-3, 102e-4,
 103e-18c, 103e-19
 AML, 685c
 cáncer de cabeza y cuello, 505
 CML, 691-692, 691c
 consideraciones globales, 694-695, 694f
 costo, 694-695
 efectos secundarios, 505, 692, 694, 1563
 embarazo, 694
 resistencia, 689
 receptores, 102e-3, 102e-4f, 400e-1c, 400e-3,
 400e-3f
- Tirosina hidroxilasa, 372e-24c
- Tirosinasa, 372e-24c, 386
 mutaciones en el gen, 357
- Tirosinemia, 434e-2c, 545, 545c
- Tirotoxicosis, **2293**. *Véase también* Graves,
 enfermedad
 apática, 2294
 definición, 2293

- diagnóstico, 2295-2296, 2295f
etiología, 2293c, 2298
facticia, 2288, 2298
fetal/neonatal, 2297
hipertiroidismo primario, 2293
hipoxia, 248
inducida por amiodarona, 2300
manifestaciones clínicas, 2294-2295, 2294c, 2295f
palpitaciones, 254
sin hipertiroidismo, 2293
subclínica, 2301
- Tirotropina
hormona liberadora (TRH), 401e-2, 401e-4
inmunoglobulina inhibidora de unión a (TBII), 2290, 2294
receptor, 372e-24c
- Tiroxina
globulina transportadora de (TGB), 2285, 2286, 2286c, 2288
tratamiento
efectos secundarios, 254
hipopituitarismo del adulto, 2259c
hipotiroidismo en embarazo, 49
- Tiroxina (T₄)
características, 2286c
embarazo, 124e-4, 124e-5c
estructura, 2283f
libre, 2286, 2288
semivida, 400e-2
síndrome eutiroideo enfermo, 2299
tiroiditis subaguda, 2298-2299, 2298f
total, 2288
transporte y metabolismo, 2285-2286
unión con receptor, 2287, 2287f
valoración de laboratorio, 2286c, 2288, 2763c
- Titanio, dióxido, 1691
- Titina, 265e-5
- Tivantinib, 551
- Tizanidina, 473e-9c, 473e-10c, 2660, 2672
- TK, gen, 91e-4
- TLC (capacidad pulmonar total), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
- TLR. *Véase Toll*, receptores tipo (TLR)
TLR7, gen, en infección por VIH, 1240c
TMC207 (bedaquilina), 205e-7
- TMP-SMZ. *Véase* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ)
- TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF)
TNF-RI, gen, 372e-8c
TNFRSF11A/B, genes, 426e-1, 2215
- TNM, estadificación, 470
cáncer
cabeza y cuello, 504, 504f
colorrectal, 541-542, 542f
mamario, 526, 527c
pancreático, 555, 556f
prostático, 582, 582c, 582f
pulmonar, 513-514, 514f, 516c
vesical, 575, 576f
carcinoma hepatocelular, 546
sarcoma
óseo, 119e-3, 119e-3c
tejidos blandos, 119e-2, 119e-2c
tumor neuroendocrino pancreático, 560, 560c
tumores neuroendocrinos, 560, 561c
- TNSALP (fosfatasa alcalina inespecífica de tejido), 426e-5
- Tobillo, medición del pulso, 1446f
- Tobillo/brazo, índice (ABI), 1616, 1643
- Tobramicina
acción, 930, 931c
efectos secundarios, 942
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 940c
infecciones por *P. aeruginosa*, 808c
neumonía
adquirida en la comunidad, 808c
relacionada con atención a la salud, 767c
resistencia, 931c, 934, 940c
septicemia/choque séptico, 1757c
solución para inhalación, para profilaxia de bronquiectasia, 1696
vigilancia terapéutica, 2766c
- Tocilizumab
acción, 372e-30, 2147
arteritis de células gigantes, 2189
artritis reumatoide, 2147, 2147c
efectos secundarios, 2147, 2147c
- Tocoferol α . *Véase también* Vitamina E
prevención de cáncer
prostático, 478
pulmonar, 477
- Todd, parálisis, 2542
- Tofacitinib
acción, 2147
artritis
psoriásica, 2177
reumatoide, 2147, 2147c
efectos secundarios, 2147, 2147c
enfermedad intestinal inflamatoria, 1962
- Tofos, 364c, 365, 2225f
- Togavirus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1305. *Véase también* Alfvirus
infecciones. *Véase* Alfvirus (togavirus), infecciones
- Togotavirus, 1305, 1310c
- Tolazamida, 2413
- Tolbutamida, 284, 2413
- Tolcapona, 2615, 2616c
- Tolerancia
definición, 61, 372e-2
glucosa oral, prueba, 2401, 2401c
inmunitaria, 372e-23, 735
- Tolfenámico, ácido, 2592c
- Toll, receptores tipo (TLR)
artritis reumatoide, 2141, 2142f
autoinmunidad, 377e-1-377e-2
deficiencias en la vía, 2106
enfermedad glomerular, 1833
fiebre, 125
ligandos y funciones, 372e-5c
plaquetas, 276, 742
respuesta inflamatoria, 145e-5, 145e-6f
respuesta inmunitaria, 950
adaptadora, 372e-2, 372e-6c
septicemia y choque séptico, 1752
vías de señalización, 372e-5f
- Tolosa-Hunt, síndrome, 207, 1352, 2650
- Tolterodina, 81, 2672
- Tolvaptán
efectos secundarios, 302, 511
enfermedad renal poliquística, 1853
hiponatremia hipervolémica, 2283
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 64e-5, 302, 511, 610, 2282
- Toma de decisiones clínicas, 3, 16e-4. *Véase también* Razonamiento clínico
- Tomografía computarizada (CT)
alta resolución, 1664
apendicitis, 1988, 1988f
ARDS, 308e-10f, 1738f
asbestosis, 308e-15f
bronquiectasias, 308e-12f
CAH, 2328f
cardiopatía
angiografía. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
CAD, 270e-10, 270e-11f, 270e-12, 270e-12f, 270e-13f, 1585
calificación de calcio, 270e-4, 270e-7f, 270e-11f
corazón pulmonar, 1506
endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-25f
medios de contraste, 270e-9
cirrosis, 286, 286f
coherencia óptica (OCT), 1465, 1465f, 1668
detección de cáncer pulmonar, 509-510, 510c
diagnóstico
cáncer pancreático, 555, 555f
cáncer pulmonar, 308e-15f-308e-16f
embolia pulmonar, 308e-17f, 1633, 1633f
enfermedad neurológica. *Véase también* Neuroimágenes, CT
apoplejía, 2580, 2581f
coma, 1775
contusión cerebral, 457e-1f
- convulsiones, 2550
dislocación de las carillas anteriores, 441e-31f
encefalitis viral, 895
enfermedad
de Huntington, 441e-23f
neurológica crítica, 1779
fractura de Jefferson, 441e-32f
fracturas vertebrales, 441e-31f, 441e-33f, 441e-34f
hematoma
epidural, 441e-31f, 457e-3f
subdural, 457e-3f, 457e-4
hemorragia
intracerebral, 2584
subaracnoidea, 1786, 1786f
infarto lagunar, 441e-17f
lesión ligamentosa, 441e-33f
malformación cavernosa, 440e-7f
suprarrenoleucodistrofia, 441e-41f
trombosis del seno sagital superior, 441e-20f
vasculitis del SNC, 441e-19f
- enfermedad pulmonar intersticial, 308e-7f-308e-9f, 1710, 1710f
- estadificación del cáncer pulmonar, 513
exceso de mineralocorticoides, 2319
granulomatosis
con poliangiitis, 2183f
eosinofilia con poliangiitis, 1685
helicoidal, 1664
hemoptisis, 246-247
hipertensión pulmonar, 308e-18f, 1656
hueso temporal, 220, 223
infecciones por *Aspergillus*, 1348
lesión axonal difusa, 457e-2f
malformación arteriovenosa pulmonar, 308e-17f
multidetección (MDCT), 440e-1, 1664-1666
nefrolitiasis, 1869f
NET, 572, 572f
neumonitis por hipersensibilidad, 1682, 1682f
neumotórax, 308e-14f
obstrucción
intestinal, 1984, 1984f
vías urinarias, 1873
osteomielitis, 842, 842f
pancreatitis, 2094-2095, 2094f, 2095f, 2099-2100, 2100f
sarcoidosis, 2206, 2206f, 2208f, 2209f
signo del halo, 1348
síndrome de Cushing, 2317, 2317f
suprarrenal, 1619
torácica, **308e-2**
broncogramas, 308e-11f
normal, 308e-2f
pérdida de volumen, 308e-3f-308e-4f
pérdida del parénquima, 308e-5f-308e-6f
traqueomalacia, 308e-13f
valoración
enfermedad pancreática, 2087c, 2088-2089
enfermedad respiratoria, 1663, 1664-1666, 1664f, 1665f
enfermedades musculoesqueléticas, 2224-2225, 2224c, 2225f
pérdida auditiva, 223
vías biliares, 2085c
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). *Véase* SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
cáncer
pancreático, 555
pulmonar, 513, 1666
carcinoma
corticosuprarrenal, 2322, 2323f
medular tiroideo, 2341f
detección tumoral, 102e-12
enfermedad cardíaca
cardiopatía isquémica, 1582, 1584f
endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-25f
imágenes de perfusión miocárdica, 270e-3.
Véase también Perfusión miocárdica, imágenes

- Tomografía por emisión de positrones (*Cont.*)
 enfermedad neurológica, 440e-8-440e-9
 apoplejía, 2581
 cefalea en racimo, 2590f
 demencia, 174, 175f
 migraña, 2589, 2589f, 2590f
 PD, 2609, 2611f
 enfermedad respiratoria, 1666
 fiebre de origen desconocido, 140-141
 MEN 2A, 2341f
 nódulo pulmonar solitario, 1666
 osteomielitis, 840
 principios, 440e-8-440e-9
 sarcoidosis, 2209, 2209f
 valoración de enfermedad musculoesquelética, 2225
- Tonate, virus, 1306c
- Tonicidad, 332e-9, 332e-10f
- Tono, 154
 muscular, 154, 154c, 2538
 vascular, 265e-4
- Topiramato
 cefalea
 por mayor presión del líquido cefalorraquídeo, 110
 postraumática, 111
 dolor, 61
 efectos secundarios, 215, 2396, 2555c, 2556, 2594c
 epilepsia, 2555c, 2556
 farmacología, 2555c
 fentermina con, para obesidad, 2396-2397, 2397c
 hemicránea continua, 25
 prevención
 cefalea en racimo, 2595c
 migraña, 2594c
 SUNCT/SUNA, 2596
 síndrome por estrés postraumático, 2712
 sobredosis/intoxicación, 473e-10c
- Topoisomerasa, inhibidores, 103e-9c-103-10c, 103e-13, 623, 670, 678. *Véanse también fármacos específicos*
- Topoisomerasa I (ScI-70), 103e-13, 372e-24c, 2157c
- Topoisomerasa II, 103e-13
 de DNA, 372e-25c
- Topoisomerasa IV, 932
- Topología de sistema biológico, 87e-1-87e-2, 87e-2f
- Topologías modulares libres de escala, 87e-2
- Topotecán
 acción, 103e-13
 cáncer
 ovárico, 594
 pulmonar, 522
 efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13
 sarcoma de Ewing, 119e-4
- TOR (destinatarios de rapamicina), 94e-5
- Torácicas espinales, lesiones, 2651
- Torácico agudo, síndrome, 634, 635-636
- Toracocentesis, 474, 482e-1v, 1667
- Toracoscopia médica, 1668
- Toracotomía, 1669
- Tórax
 deformidad en tonel, 1443
 en embudo (*pectus excavatum*), 1443, 2512
 en quilla (*pectus carinatum*), 1443, 2512
- Tórax, radiografía, **308e-1**
 ARDS, 1737f
 asma, 1675
 bronquiectasia, 308e-11f
 cáncer pulmonar, 308e-15f
 carbunco, 261e-2, 261e-4f
 derrame pleural, 308e-14f
 detección de cáncer de pulmón, 509-510, 510c
 disnea, 47e-4
 edema pulmonar, 47e-5
 hemoptisis, 246
 hipertensión pulmonar, 1656, 1658f
 linfadenopatía, 409
 neumonía neumocócica, 951f
 neumonitis por hipersensibilidad, 1682
 neumopatías intersticiales, 308e-7f-308e-9f, 1710
 neumotórax, 308e-13f
 normal, 308e-1f
- pérdida
 parénquima, 308e-5f-308e-6f
 volumen, 308e-3-308e-4
 procesos alveolares, 308e-10f
 valoración
 dolor torácico, 101
 enfermedades respiratorias, 1663, 1664f, 1665f
- Torio-232 en bioterrorismo con radiación, 263e-3c
- Tormenta
 autónoma, 2643
 de citocinas, 956
 tiroidea (crisis tirotóxica), 48, 2297
- Toronja, jugo, 42, 246e-9, 1590
- Torovirus, 1286f, 1289
- Torsemda, 322, 1510c, 1763
- Torsina A, 2620
- Torticolis, 2620
- Tos, **243**
 cáncer pulmonar, 510, 510c
 crónica, 244-245
 deficiente, 243, 243c
 deglución, 256
 duración, 244
 enfermedad respiratoria, 1661
 etiología, 243-245
 exploración física, 244
 GERD, 262
 grandes altitudes, 476e-4
 infecciones por *Nocardia*, 1084
 mecanismos, 243, 243f
 nocturna, 1503
 producida por respirador, 2635
 sintomática, 243-244
 tos ferina, 1022-1023, 1023c. *Véase también* Tos ferina
 tratamiento, 245
 tuberculosis, 1107
 valoración, 244, 1661
- Tos ferina, **1021**
 complicaciones, 1023
 consideraciones globales, 1021, 1021f
 diagnóstico, 1023
 diferencial, 1023-1024
 epidemiología, 1021-1022, 1021f, 1022f
 manifestaciones clínicas, 244, 1022-1023, 1023c
 medidas de control de infección, 1024
 patogenia, 1022
 prevención, 1024
 respuesta inmunitaria, 1022
 toxina, 1021, 1022
 tratamiento, 1024, 1024c
 vacuna, 1022, 1024. *Véase también* Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
- TOS (síndrome del estrecho torácico con manifestaciones verdaderamente neurógenas), 122
- Toscana, virus, 894, 1310c, 1318
- Totipotentes, células madre, 454, 454f
- Touraine-Solente-Golé, síndrome, 2244. *Véase también* Osteoartropatía hipertrófica
- Tourette, síndrome, **2623**
- Toxicidad limitante de la dosis (DLT), 103e-5
- Toxina botulínica
 acalasia, 1904
 agente de bioterrorismo, 261e-8, 988. *Véase también* Botulismo
 botulismo, 988
 distonía, 2621
 espasmo hemifacial, 2648
 fisura anal, 1978
 gastroparesia, 261
 hiperhidrosis, 2643
 prevención de migraña, 2594c
 temblor hereditario, 2619
 tics, 2623
 úlceras por isquemia, 2164
- Toxinas. *Véanse también toxinas específicas*
 bacterianas, 145e-9
 efectos
 hepáticos, 2023, 2025c, 2026c
 neurológicos, 2688c, 2689
 pulmonares, 1688c, 1691-1692, 1692c
- Toxocara canis*, 245e-3c, 765c, 1411. *Véase también* Larva migratoria, visceral
- Toxocara cati*, 245e-3c, 765c, 1411. *Véase también* Larva migratoria, visceral
- Toxoide botulínico, 261e-9
- Toxoplasma gondii*, 245e-4c, 245e-5c, 1398-1399, 1399f
 infección (toxoplasmosis), **1398**
 asintomática, 1401
 congénita, 1398, 1399-1400, 1402, 1404
 diagnóstico, 245e-4c, 245e-5c, 245e-6, 245e-6c, 1190c, 1402-1404
 diferencial, 1402, 1403c
 embarazo, 1399-1400, 1401, 1404
 epidemiología, 245e-4c, 1399
 etiología, 1398-1399, 1399f
 infección por VIH, 1251-1252c, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f, 1561
 manifestaciones clínicas
 cardíacas, 1400, 1471c, 1561
 debilidad, 156
 gastrointestinal, 1400
 linfadenopatía, 409, 1400, 1401
 meningitis crónica, 908c
 mielopatía, 2657
 oculares, 40e-6f, 1400, 1402, 1404
 paciente inmunocompetente, 1401
 paciente inmunodeprimido, 1401-1402, 1402f, 1561
 pulmonares, 1400
 renales, 1849-1850
 sistema nervioso central, 903, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f
 paciente con cáncer, 488, 488c
 patogenia, 1400
 patología, 1400-1401
 prevención, 1404-1405
 profilaxia, 925c, 1404
 receptor de trasplante, 920c, 921, 925c, 926
 respuesta inmunitaria a, 1401
 transmisión, 1399-1400
 tratamiento, 246e-12, 246e-13, 903, 1404
- TP53, mutaciones del gen
 cáncer
 pulmonar, 509
 vesical, 576
 prueba genética, 448
 tumores relacionados, 101e-6c
- tPA. *Véase* Alteplasa (rtPA); Plasminógeno, hístico activador (tPA)
- TPIT, gen, 2256
- TPMT (tiopurina S-metiltransferasa), 34c, 39c, 40, 445
 deficiencia, 451
- TPN (nutrición parenteral total). *Véase* Nutrición parenteral
- TPO. *Véase* Peroxidasa tiroidea (TPO)
- TPP (parálisis periódica tirotóxica). *Véase* Parálisis periódica, hipopotasémica (HipoKPP)
- TPPA (aglutinación de partículas de *T. pallidum*), prueba, 1137, 1137f
- TR (receptor para hormona tiroidea), 2286-2287, 2286f
- Trabajadores postales, exposición a carbunco, 261e-2
- “Trabamiento del embrague”, síndrome, 163
- Trabeculectomía, 205
- Tracoma, 199, **1172**
- TRAF6, 145e-6f
- TRAIL, 102e-8, 102e-9f, 102e-10
- TRALI (lesión pulmonar aguda por transfusión), 1138e-5
- TRAM, 145e-5
- Tramadol
 dolor, 91c
 lumbar, 119
 efectos secundarios, 2547c, 2682c
 neuropatía, 2682c
 sobredosis/intoxicación, 473e-13c
- Trametinib
 acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
 efectos secundarios, 103e-17c
 melanoma, 103e-19, 498, 499

- Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), 1753
 Trandolapril, 1512c
 Tranexámico, ácido, 731-732, 734, 738
 Tranilcipromina, 473e-8c
 Transaminasas, 752, 1997, 1998
 Transbronquial, aspiración con aguja, 1668
 Transcambilasa, deficiencia de ornitina, 434e-3c
 Transcatéter, remplazo de válvula aórtica (TAVR).
Véase Válvula aórtica, remplazo, transcatéter
 Transcobalamina, deficiencia, 375e-2
 Transcobalamina I, 640
 Transcobalamina II, 640
 Transcripción
 coactivador p75, 372e-24c
 factores
 asma, 1674
 células madre, 89e-4, 455
 enfermedades causadas por defectos, 431c
 expresión génica, 428-429, 428f
 transducción de señal en células cancerosas, 102e-3-7
 Transcriptsómicos, 428-429
 Transcriptasa inversa
 enzima, VIH, 1216, 1219
 inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
 reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), 1247, 1247c
 Transcriptoma, 427, 769c
 Transdiferenciación, de células madre, 90e-2, 454-455
 Transducción, 91e-1
 Transesfenoidal, cirugía
 acromegalia, 2270
 complicaciones, 2263
 síndrome de Cushing, 2272, 2318
 tumores hipofisarios, 2263, 2263f, 2272-2273
 Transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo (UDPGT), 280, 282, 1999, 1999f
 Transferasa, variantes, 40
 Transferencia
 disfagia, 254, 1895. *Véase también* Disfagia
 génica horizontal, 769c
 nuclear, 85e-9, 85e-10f
 Transferrina
 contenido de hierro, 625c
 diférrica, 625
 medición de laboratorio. *Véase* Hierro, capacidad total de unión
 metabolismo de hierro, 625, 625f
 monoférrico, 625
 proteína receptora, 628
 proteínas de unión, 1004
 receptores, 625, 2515
 saturación, 397, 398, 625f
 porcentual, 627, 627f, 630c
 Transformación
 bacteriana, 933
 maligna, 591
 Transfusiones, **138e-2**
 alcalosis metabólica, 322
 alternativas a, 138e-6
 AML, 685
 anemia, 399
 aplásica, 667
 drepanocítica, 636
 ferropénica, 628
 anemia/trombocitopenia relacionada con quimioterapia, 103e-24
 autóloga, 138e-6
 choque hipovolémico, 1749-1750
 coagulación intravascular diseminada, 738
 componentes sanguíneos, 138e-2-3, 138e-2c
 hemofilia, 734
 hemoglobinopatías, 637
 hiperpotasemia masiva, 310
 paquete eritrocítico, 138e-2-138e-3, 138e-2c
 AML, 685
 anemia
 aplásica, 667
 ferropénica, 628
 hipoproliferativa, 631
 plaquetas. *Véase* Plaquetas, transfusión
 pruebas pretransfusión, **138e-2**
 reacciones adversas, **138e-3**
 alérgicas, 138e-5
 aloimmunización, 138e-5
 anafiláctica, 138e-5
 enfermedad de injerto contra hospedador, 138e-5
 febril no hemolítica, 138e-4-138e-5
 hemolítica y serológica tardías, 138e-4
 hemosiderosis, 639
 hipotensión, 138e-5-138e-6
 hipotermia, 138e-5
 incidencia, 138e-3c
 infecciosas, 138e-3c, 138e-6, 1077
 inmunomodulación, 138e-6
 lesión pulmonar, 138e-5
 púrpura, 138e-5
 sobrecarga de hierro, 138e-5, 631, 667
 sobrecarga de líquido, 138e-5
 toxicidad electrolítica, 138e-5
 reducción de necesidad, 138e-6
 riesgos, 631
 sangre entera, 138e-2
 septicemia/choque séptico, 1757
 talasemia, 638
 Transgénicos, modelos animales, 432
 Transglutaminasa del tejido, 372e-24c, 2763c
 Transición
 demográfica, 93e-1
 epidemiológica, **266e-1**, 266e-1c
 Estados Unidos, 266e-1-266e-2
 variaciones mundiales, 93e-5, 93e-5c, 93e-5f, 266e-2
 Transición (mutación), 432
 Transmisibilidad de patógenos, 145e-10
 Transmisión, prueba de desequilibrio, 442c
 Transportadores
 asociados al procesamiento de antígenos (TAP), 372e-19, 373e-3-373e-4
 simples, 332e-6
 Transporte
 activo, 332e-6, 1933
 celular, 332e-3
 electrógeno, 332e-6
 pasivo, 332e-6
 Transposición
 corregida en forma congénita, 1528
 de grandes arterias
 bloqueo de conducción AV, 1473
 fisiopatología, 1527
 hipoxia, 248
 manifestaciones clínicas, 1527
 tratamiento, 1527
 visceral, 1528
 Transrectal, ecografía, 582
 Transtentorial, hernia, 1772, 1772f
 Transtiretina (TTR)
 amiloidosis, 271e-6f, 719, 720c
 causas de valores anormales, 464c, 2286c
 valoración nutricional, 462, 464c
 Transtorácica (transtraqueal), ecocardiografía, 820, 821f
 Transvaginal, ecografía, 482, 593
 Transversiones (genéticas), 432
 TRAP (fosfatasa ácida resistente al tartrato), 426e-4
 TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral α), 141, 422, 2213c, 2214-2215
 Tráquea, ingeniería de tejidos, 92e-3c
 Traqueobronquitis
Aspergillus, 1346
 HRSV, 1206
 virus de la parainfluenza, 1207
 Traqueomalacia, 306e-2, 308e-13f
 Traqueostomía, 1744
 Traslocación
 cromosómica, 83e-5-83e-6, 83e-5f, 101e-3, 101e-3c
 recíproca, 83e-5, 83e-5f
 robertsoniana, 83e-5-83e-6
 Trasplante. *Véanse tipos específicos*
 codo, 926
 de núcleo, 454
 Trasplante cardiaco, **1516**
 complicaciones posteriores al trasplante
 aloinjerto CAD, 1517-1518
 infección, 924c, 926, 1518
 consideraciones globales, 1516
 contraindicaciones, 1517
 indicaciones, 1517
 inmunodepresión, 1517, 2764c, 2766c
 LVAD como puente, 1519
 resultados, 1517, 1517f
 sistema de asignación de órganos donados, 1516-1517
 técnica quirúrgica, 1516
 Trasplante de órgano sólido. *Véase también*
 Trasplante, receptor
 corazón. *Véase* Trasplante cardiaco
 hígado. *Véase* Trasplante hepático
 infecciones después de, 923-924, 924c, 925c
 lesión cerebral después de, 463e-3
 pulmón. *Véase* Trasplante pulmonar
 riñón. *Véase* Renal, trasplante
 Trasplante hepático, **2067**
 alternativo, 2070-2071
 amiloidosis ATTR, 724
 anamnesis, 2067
 calidad de vida, 2075
 carcinoma hepatocelular, 549-550
 colangiocarcinoma, 553
 complicaciones
 anemia, 2072
 hepáticas, 2072c, 2073
 infecciones, 924c, 927-928, 1341f, 2072-2073
 no hepáticas, 2072-2073, 2072c
 rechazo de injerto, 366e-3f, 2073
 recidiva de la enfermedad primaria, 2068, 2073-2075
 renal, 2072
 contraindicaciones, 2068-2069, 2069c
 donador vivo, 2070
 frecuencia, 2067
 hemocromatosis, 2518
 hepatopatía alcohólica, 2053-2054, 2075
 indicaciones, 2067-2068, 2068c
 metastásico, 575
 NALFD, 2057
 niños, 2068, 2068c
 ortotópico, 2067
 porfiria intermitente aguda, 2529-2530
 protoporfiria eritropoyética, 2533
 puntuación MELD, 1995
 resultados, 2067, 2073
 selección
 cadáver, 2069-2070
 donador, 2069-2070, 2069c
 sistema PELD, 1995
 supervivencia, 2073
 técnica quirúrgica, 2070, 2070f
 tratamiento inmunodepresor, 2071-2072, 2764c, 2766c
 Trasplante pulmonar
 angiografía por resonancia magnética para anastomosis, 1667f
 complicaciones, 320e-3-320e-4, 320e-3c
 costo, 320e-3
 EPOC, 1706
 fibrosis quística, 320e-1c, 320e-2, 1699
 indicaciones, 320e-1
 infecciones en receptores, 924c, 926-927
 linfangioleiomiomatosis pulmonar, 1715
 procedimiento, 320e-2
 resultados, 320e-2-320e-3, 320e-2c
 selección del receptor, 320e-1, 320e-1c
 tratamiento después del trasplante, 320e-2, 2764
 ubicación de los órganos, 320e-1-320e-2
 Trasplante, receptor. *Véase también*
 Inmunodeprimido, paciente
 cáncer cutáneo, 351, 388, 500, 1831
 dolor abdominal, 105
 infecciones, **919**. *Véanse también en procedimientos de trasplantes específicos*
 adenovirus, 1208
 CMV, 1192
 HRSV, 1206

- Trasplante, receptor (*Cont.*)
Legionella, 1015
 parainfluenza, 489, 1207
 rinovirus, 1203
 sistema nervioso central, 463e-3
 inmunización, 928-929, 929c
 trastornos de lipoproteína, 2441
 valoración antes de trasplante, 919
 viaje, 929
- Trastorno de ansiedad generalizada, **2709**, 2712c
- Trastornos
 células plasmáticas, 710
 mentales. *Véase* Psiquiátricos/psicológicos, trastornos
 multifactoriales, 425, 440
- Trastornos de ojos, **195**. *Véanse también* Neuritis óptica; Visual pérdida
- acné rosáceo, 352
 borreliosis, 1147
 diabetes mellitus. *Véase* Diabetes mellitus (DM), complicaciones; Retinopatía, diabética
 enfermedad por arañazo de gato, 1079, 1081c, 1081f
 esclerosis múltiple, 2663
 espondilitis anquilosante, 2171-2172
 grandes altitudes, 476e-4
 granulomatosis y poliangiitis, 2184
 IBD, 1958
 infecciones. *Véanse también* Conjuntivitis; Queratitis; Retinitis
Candida, 1343, 1343f, 1345
 gonocócica, 1006, 1009c
L. loa. *Véase* *Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
Nocardia, 1086
Onchocerca, 1421
P. aeruginosa, 1045c, 1046
T. gondii, 1402, 1404
Toxocara, 1411
 lepra lepromatosa, 1125-1126
 miastenia grave, 2701-2702
 osteogénesis imperfecta, 2508
 policondritis recurrente, 2203
 sarcoidosis, 2207, 2656
 síndrome
 de Behçet, 200, 2194
 de Marfan, 2513
 de Sjögren, 2166
 SLE, 2129c, 2131
 tracoma, 1172
 tularemia, 1068
- Trastuzumab
 acción y sitios de acción, 102e-4, 102e-5c, 102e-10, 103e-21, 103e-21c
- cáncer
 esofágico, 533
 mamario, 102e-4, 102e-5c, 102e-10, 528, 529, 529c, 530
 ovárico, 594
 efectos secundarios
 cardiotoxicidad, 103e-13, 103e-21, 103e-26, 620c, 621, 1563
 reacción de hipersensibilidad, 1796, 1798
 interacciones farmacológicas, 103e-13
 variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
- Tratamiento
 alimenticio. *Véase* Apoyo nutricional y tratamiento
 neoadyuvante, 103e-3
 sexual, 329-330
- Tratamiento antirretroviral combinado (cART).
Véanse también fármacos específicos
 acción, 214e-5
 efectos adversos, 1274c-1275c, 2030, 2689
 indicaciones para el cambio, 1282, 1282c
 infección por virus HBV, 1273
 inhibidores de la
 entrada, **1275c**, 1277f, 1280f, 1281
 integrasa, **1275c**, 1277f, 1280f, 1281
 inhibidores de la proteasa, **1275c**
 acción, 1278
 efectos adversos, 1278, 2218c, 2422
 estructura molecular, 1276f
 infección por
 HCV, 2044, 2045c-2046c, 2046-2047
 VIH, 1275c, 1278
 interacciones farmacológicas, 34c, 41, 798, 1278
 resistencia, 1278, 1280f
 inhibidores de la transcriptasa inversa, **1274c-1275c**
 acción, 1273, 1278
 efectos adversos, 1273, 1278
 estructura molecular, 1276f
 infección por VIH, 1273, 1274c-1275c, 1278
 interacciones farmacológicas, 798
 resistencia, 1279f
 iniciación, 770, 1282, 1282c
 países desarrollados, 12, 13f
 preparaciones, 1277c
 principios, 1273, 1281-1283, 1282c
 prueba de resistencia, 1248
 selección inicial de fármacos, 1282, 1282c
- Traube, signo, 411, 1536
- Traumatismo
 aórtico, 289e-3, 1637, 1638
 cardíaco, **289e-3**
 contusiones miocárdicas, 289e-3
 no penetrante, 289e-3
 penetrante, 289e-3
 rotura de la aorta, 289e-3, 1637
 seguido de pericarditis, 1575
 tratamiento, 289e-3
 conducto biliar, 2084
 craneoencefálico, lesión (TBI). *Véase* Cefálica, lesión
 dolor lumbar después, 117
 espinal cervical, 121-122
 hipotermia, 478e-1
 neumotórax, 1719
 pared torácica, 51e-2
 relacionado con
 la cabeza. *Véase* Cefálica, lesión
 viaje, 797
 testicular, 2365
- Trazodona
 depresión, 64, 2710c
 efectos secundarios, 64, 2710c
 insomnio, 65, 191
 trastorno por estrés postraumático, 2712-2713
 TRE (elementos de respuesta tiroidea), 2287, 2287f
- Treacher Collins, síndrome, 222c
- Trébol rojo, 404c
- TREM2, gen, mutaciones, 2601
- Trematodos
 intestinales
 diagnóstico, 245e-2c
 epidemiología, 245e-2c, 1423c, 1429
 hospedador, ciclo de vida, 245e-2c
 tratamiento, 1428c
 sanguíneos. *Véase* *Schistosoma*
- Trematodos/infecciones por trematodos, 255e-2, **1423**
 duelas
 biliares (hepáticas). *Véase* Trematodos biliares (hepáticos)
 intestinales. *Véase* Trematodos, intestinales pulmonares. *Véase* Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
 sanguíneos. *Véase* Esquistosomiasis
 epidemiología, 1423c
 prevención y control, 1429
 tratamiento, 1428c
 valoración del paciente, 1424
- Trematodos biliares (hepáticos)
 características clínicas, 1428-1429
 ciclo de vida del hospedador, 245e-2c
 colangiocarcinoma, 552
 diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1429, 2084
 distribución geográfica, 1423c
 transmisión, 1423c
 tratamiento, 1428c, 1429
- Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
 ciclo de vida, 245e-2c
 diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c
 eosinofilia, 765c
 epidemiología, 245, 245e-2c, 765c, 1423c, 1429
 hemoptisis, 245
 manifestaciones clínicas, 1429
 tratamiento, 246e-13, 1428c, 1429
- Treonina, metabolismo, trastornos, 434e-3c
- Treoninacinas, gen, mutaciones, 359
- Treponema*, 207e-1, 207e-2c, 1132-1133. *Véase también* Treponematosi
Treponema pallidum, 145e-3, 1132-1133, 1137.
Véase también Sífilis
 prueba de aglutinación de partículas (TPPA), 1137
- Treponematosi, **207e-1**
 comparación, 207e-2c
 control, 207e-3
 diagnóstico, 207e-3
 epidemiología, 207e-1, 207e-1f
 manifestaciones clínicas, 207e-2f, 207e-1-207e-3
 tratamiento, 207e-3
- Treprostino, 1659, 1660c, 2164
- Tretinoína. *Véase* Ácido, holo-*trans* retinoico (ATRA)
- TREX1, gen, mutaciones, 2125
- TRH (hormona liberadora de tirotropina), 401e-2, 401e-4
- Triamcinolona, 462e-19, 2234
- Triamtireno
 acción, 332e-9
 hipertensión, 1623, 1624c
 interacciones farmacológicas, 43
 parálisis periódica hipopotasémica, 462e-17
- Triatominae, 2750
- Triazolam
 farmacología, 2711c
 insomnio, 191
 interacciones farmacológicas, 246e-3c
 sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
 trastornos por ansiedad, 2711c
- Triazoles, 350
- Tribeč, virus, 1308c
- Triceps, grosor del pliegue, 462
- Trichinella*/triquinelosis, **1410**
 ciclo de vida del parásito, 1410, 1410f
 diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 1410-1411, 1411f
 eosinofilia, 245e-6c, 765c
 epidemiología, 765c, 1410
 manifestaciones clínicas, 908c, 1410, 1561
 patogenia, 1410
 prevención, 1411
 tratamiento, 246e-13, 1411, 1411c
- Trichomonas vaginalis*, 1409
 infecciones, **1409**
 detección, 882
 diagnóstico, 150e-6, 873c, 1409
 manifestaciones clínicas, 1409
 tratamiento, 246e-13, 871, 1409
 vaginal, 873c, 874
- Trichophyton*, 349, 350, 1357. *Véase también* Dermatofitosis
- Trichosporon*, 1356-1357
- Trichostrongylus*/tricostrongilosis, 1416
- Trichuris trichiura*/tricocefalosis (tricocéfalo)
 ciclo de vida del parásito, 1414c, 1416
 diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 765c, 1416
 epidemiología, 765c
 manifestaciones clínicas, 1414c, 1416
 tratamiento, 1414c, 1416
- Triclabendazol, 246e-3c, 246e-13
- Tricloroetileno, 2023
- Tricolemoma, 364c
- Tricotilomanía, 355c
- Tricromatismo, 197
- Tricrómica, tinción, 245e-1
- Tricurria. *Véase* *Trichuris trichiura*/tricocefalosis (tricocéfalo)
- Tricuspidéa, insuficiencia, **1548**
 diagnóstico, 1548
 enfermedad valvular mitral, 1551
 etiología, 1547c, 1548
 hipertensión pulmonar, 1655
 manifestaciones clínicas, 1548
 soplo, 51e-1f, 51e-2, 51e-4-51e-5, 51e-5f, 1448
 tratamiento, 1548-1549, 1549f

- Tridimensional, impresión, 92e-2, 92e-3v
 Trientina, 2519, 2520, 2520c, 2625
 TRIF, 145e-5
 Trifascicular, bloqueo, 1455, 1476, 1476c. Véase también Bloqueo de la conducción aurículoventricular (AV)
 Trifluoperazina, 2722c
 Trifluridina, 215e-3c, 215e-9
 Trigeminianas, cefalalgias autonómicas, 107, 2587c, 2594, 2595c
 Trigémimo
 nervio
 anatomía, 2645-2646, 2645f
 exploración, 2538
 trastornos, 215, 2646-2647, 2647c
 neuralgia, **2646**
 diagnóstico, 2646
 diferencial, 2646
 dolor bucal, 237
 esclerosis múltiple, 2664
 fisiopatología, 2646
 hemicránea paroxística, 2596
 incidencia, 2646
 manifestaciones clínicas, 2646
 tratamiento, 94, 2646
 neuropatía, 2646-2647
 Trigeminovasular, sistema, 107
 Triglicéridos
 cadena larga, 1935c, 1936
 cadena media, 98e-5, 1936
 concentraciones elevadas, 2439-2440, 2440c, 2453-2454
 fórmulas especializadas para apoyo nutricional, 98e-5
 lipólisis alterada. Véase Lipoproteínas, trastornos
 NALFD, 2055
 poliinsaturados de cadena larga, 98e-4-98e-5
 Trihexifenidilo, 2615, 2621, 2722
 Trilostano, 2273
 TRIM5- α , proteína, 1217
 Trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado), 96e-6
 Trimetoprim
 acción, 64e-2, 332e-8, 641, 931c, 932
 efectos secundarios, 64e-2, 246e-4c, 297, 310, 321, 647
 indicaciones, 246e-4c
 interacciones farmacológicas, 246e-4c
 PCP, 1361c
 resistencia, 931c, 934
 Trimetoprim-polimixina, 199
 Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ)
 acción, 943
 blastocistosis, 1409
 donovanosis, 198e-2c
 efectos secundarios, 867c, 938c, 943, 1361, 1361c
 deficiencia de G6PD, 656c
 hepatitis colestásica, 284
 hepatotoxicidad, 2029-2030
 infección por VIH, 1259, 1260
 neutropenia, 417
 trombocitopenia, 727c
 vasculitis, 2218c
 enfermedad
 de Whipple, 1093-1094, 1945
 granulomatosa crónica, 423
 fiebre entérica, 1052c
 granulomatosis con poliangiitis, 2185
 indicaciones, 941c, 943
 infecciones
 estafilocócicas de tejido blando, 962c
 herida por mordedura, 167e-2, 167e-3c
 infecciones por
Acinetobacter, 1037c
B. cepacia, 1045c
Brucella, 194e-4
C. belli, 1407
Cyclospora, 1408
L. monocytogenes, 983
Legionella, 1020c
 MRSA, 345, 962c
Nocardia, 1087
S. maltophilia, 1045c
Salmonella no tifoidica, 1054c
 interacciones farmacológicas, 939c
 melioidosis, 1045c
 muermo, 1045c
 osteomielitis, 840c, 841c
 otitis media, 230
 paracititis, 866, 867c
 paracoccidioidomicosis, 1354c
 PCP, 1361, 1361c
 en infección por VIH, 1251c, 1253-1254, 1830
 pielonefritis, 867
 profiláctico
 cistitis, 889
 infección por VIH, 1251c
 neutropenia crónica, 423
 PCP, 1251c, 1362c
 peritonitis, 847
 peste, 1075c
 receptor de trasplante, 139e-4c, 921, 925-926, 925c
 toxoplasmosis, 1251c, 1404
 resistencia, 943
E. coli, 862, 1029
 mecanismos, 934
 tasas, 941c
 tos ferina, 1024, 1024c
 tratamiento de peste, 261e-5
 vasculitis, 2182
 Trimetrexato, 246e-3c
 Trinchera
 boca (angina de Vincent), 231, 233, 236, 238c
 pie (pie por inmersión), 478e-4
 Trincheras, fiebre, 1080-1082, 1081c
 Trinucleótidos, trastornos por repetición, 434, 440, 440c
 Triosa-fosfoatoisomerasa, deficiencia, 654c
 Trióxido de arsénico, 103e-19c, 686-687
 Tripanosomiasis
 africana, humana. Véase Sueño, enfermedad (Tripanosomiasis africana humana)
 americana. Véase Chagas, enfermedad
 Tripanotonia reductasa, 246e-7
 Triple A, síndrome, 2324c
 Triptanos, 473e-13c, 2591, 2592c
 Triptófano
 hidroxilasa, 372e-24c
 trastornos del metabolismo, 434e-2c
 L-Triptófano
 contaminación, 14e-3, 376, 423, 462e-20, 2155, 2199
 interacciones farmacológicas, 2711c
 sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
 Triptofanuria, 434e-2c
 Triquiasis, 1172
 Trismo (mandíbula trabada), 985, 2647
 Trismo (trismus), 985
 Trisomía, 83e-4
 Trisomía 6, 83e-4
 Trisomía 8, 135e-6
 Trisomía 13, 83e-4, 1654
 Trisomía 18, 83e-4, 1654
 Trisomía 21. Véase Down, síndrome (trisomía 21)
 Tritio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
 Triyodotironina (T₃)
 características, 2286c
 estructura, 2283f
 libre, 2286, 2288
 semivida, 400e-2
 tiroiditis subaguda, 2298-2299, 2298f
 total, 2288
 transporte y metabolismo, 2285-2286
 unión con receptor, 2287, 2287f
 valoración de laboratorio, 2286c, 2288, 2763c
 TRK, gen, mutaciones, 101e-3c, 2304, 2305c
 TrkB, gen, 415e-4c
 Troclear, nervio, 2537
 lesiones, 457e-2
 parálisis, 209
 Trofoblasto, células madre, 453, 453c
 Trofozoitos de *Plasmodium*, 1369
 Troglitazona, 96e-6, 2025, 2415
 Trombectomía percutánea mecánica. Véase también Percutáneas, intervenciones
 apoplejía isquémica, 2561
 infarto miocárdico con elevación de ST, 297e-2, 297e-2f, 297e-2v
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 Trombina
 bovina y humana derivada de plasma, como selladores hemostáticos, 740
 formación del coágulo de fibrina, 401, 401f, 746f
 inhibidor fibrinolítico activado por (TAFI), 744
 inhibidores, 732
 inhibidores directos, parenteral, 443e-1, 753, 753c. Véase también Argatrobán; Bivalirudina; Lepirudina
 producción, 744
 prueba de generación, 407
 tiempo, 406c, 407, 733c, 733f
 Trombo cardíaco, 270e-23, 270e-23f
 Tromboangiitis obliterante, 1645-1646, 1649
 Trombocitopenia, 725
 amegacariocítica, 729
 con ausencia de radio, 729
 embarazo, 49
 exploración física, 726-727
 familiar, con propensión a leucemia mieloide aguda, 431c
 frotis de sangre periférica, 725, 726f
 hemorragia, 404
 hereditaria, 726, 729
 inducida por
 fármacos, 727, 727c
 heparina. Véase Trombocitopenia inducida por heparina
 infección, 727
 infección por VIH, 727, 728, 1262
 interrogatorio, 726-727
 leptospirosis, 1142, 1144
 lupus eritematoso sistémico, 2129c, 2131
 manifestaciones cutáneas, 367
 relacionada con quimioterapia, 103e-24
 resistente, 669c. Véase también Mielodisplasia septicemia/choque séptico, 1756
 síndrome, fiebre grave con, 1309c, 1322
 tratamiento, 103e-24
 valoración del paciente, 726-727, 726f
 Trombocitemia hemorrágica. Véase Trombocitosis, esencial (ET)
 Trombocitopenia inducida por heparina, 727
 diagnóstico, 727-728, 752
 inicio tardío, 727
 manifestaciones clínicas, 751, 751c
 manifestaciones cutáneas, 368
 patogenia, 44
 tiempo de evolución, 727, 727f
 tratamiento, 728, 752, 752c
 Trombocitosis
 eritromelalgia, 1650
 esencial (ET), 672, **676**
 etiología, 676c, 730
 paraneoplásica, 612-613, 612c
 Tromboembolotomía, 1646
 Tromboembólica, enfermedad
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
 hipertensión pulmonar, 1659
 infarto miocárdico, 1610
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 renal, 1629-1630, 1630f
 Tromboendarterectomía, 1636, 1645
 Trombofilia, 407
 Tromboflebitis
 pélvica séptica, 50
 séptica de la yugular. Véase Lemierre, enfermedad/síndrome
 supurativa intracraneal, 783, 905-906
 Trombogénesis, 745, 746f
 Trombólisis en estudios de infarto miocárdico. Véase TIMI (trombólisis en infarto del miocardio), estudio
 Trombótico, tratamiento
 apoplejía isquémica, 2561-2562, 2562c
 isquemia aguda de extremidad, 1646
 Trombomodulina, 265e-2, 402

- Tromboplastina, 405
 histórica, prueba de inhibición, 406
- Trombopoyetina, 89e-3f, 275, 725, 741
 agonistas del receptor, 728-729
 tratamiento, 103e-24
- Trombosis, **403**
 anamnesis, 404-405
 arterial. *Véase* Trombosis arterial
 catéter venoso central, 98e-6-98e-7
 endotelio, 265e-2
 enfermedad hepática, 739-740, 739c, 739f
 epidemiología, 274, 740
 factores de riesgo, 404, 405c, 405f
 fisiopatología, 274-275, 275f, 740-741, 741f
 inflamación, 276-277, 742
 policitemia, 399
 seno dural, 2572
 seno transversal, 906
 séptica
 seno cavernoso, 783, 906
 seno longitudinal superior, 441e-20f-22f, 783, 905-906
 seno sagital superior, 783, 905-906
- sinusal
 cavernosa, 783
 sagital superior, 441e-20f-441e-22f, 783
- trombocitopenia inducida por heparina, 727
- valoración
 de laboratorio, 405-407
 paciente, 404-405
- vena
 esplénica, 2097
 hepática. *Véase* Budd-Chiari, síndrome (trombosis de la vena hepática)
 renal, 1866
 venosa, mesentérica, 1979, 1980c
- Trombosis arterial, **741**
 comparada con trombosis venosa, 744-745
 consideraciones genéticas, 742-743, 743c
 enfermedad vascular, 275, 741
 factores de riesgo, 405c, 745
 isquemia aguda de las extremidades, 1646
 mesentérica, 1979, 1980c
 plaquetas, 275-276, 275f, 741-742, 741f, 745-746
 síndrome antifosfolípidos, 2135-2136, 2135c
- Trombosis venosa profunda (DVT), **1631**
 antecedentes, 404-405
 clasificación, 1632
 diagnóstico
 algoritmo de imagen, 1632f, 1634f
 ecografía venosa, 1633, 1633f
 MRI, 1634
 normas de decisión clínica, 1632c
 pistas clínicas, 1632
 pruebas sanguíneas, 1632
 valoración clínica, 1632
 diagnóstico diferencial, 1632, 1633c
 embarazo, 47
 epidemiología, 743
 factores de riesgo, 404-405, 405f
 infección por VIH, 1262
 pacientes con enfermedades graves, 1734
 paraneoplásica, 612c, 613
 prevención, 1634, 1636-1637, 1637c, 1734, 1743, 1757-1758, 1785
 profilaxia perioperatoria, 55
 tratamiento, 1634
 anticoagulantes, 1634-1635, 1635c
 duración de la anticoagulación, 1635-1636
 embarazo, 47
 filtros en vena cava inferior, 1636
 hormonal posmenopáusico, 2384c
- Tromboxano A₂
 choque, 1745, 1746
 infarto miocárdico, 1599
 trombosis arterial, 745, 746f
- Trompa de Eustaquio, disfunción, 217
- Tronco encefálico
 reflejos, 1774-1775, 1774f
 respuestas auditivas, 223
 trastornos/lesiones
 anomalías de la sensibilidad, 161
 debilidad, 156
 isquemia, 2577f-2580f, 2578
- Tropheryma whipplei*. *Véase también* Whipple, enfermedad
 características, 840, 1091, 1945
 colonización asintomática, 1092
 infección aislada, 1093
- Tropisetron, 566
- Tropomiosina, 265e-6, 1556f
- Troponinas
 contracción cardíaca, 265e-4-265e-5, 265e-5f
 enfermedad renal crónica, 1817
 infarto miocárdico, 1594, 1596c, 1600-1601, 1601f
 insuficiencia cardíaca, 1505
 traumatismo cardíaco, 289e-3
 valoración de dolor torácico, 101
 valores de referencia, 2763c
- Trousseau
 signo, 315
 síndrome, 511, 613
- TRP (potenciales de receptor transitorio), 444e-9
- TRP, proteínas, 212
- TRPM6, gen, mutaciones, 332e-8
- Trubanamán, virus, 1306c, 1313
- Trypanosoma*
 entrada al hospedador, 145e-1
T. brucei gambiense/rhodesiense, 245e-4c, 245e-6c, 908c, 1396, 1396c. *Véase también* Sueño, enfermedad (triptanosomosis africana humana)
T. cruzi, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1394. *Véase también* Chagas, enfermedad
- TR α -gen, mutaciones, 2287
- TR β -gen, mutaciones, 2287
- TSC1/2, gen, mutaciones, 101e-6c, 465e-1, 465e-2c, 1854
- Tse-tsé, mosca, en enfermedad del sueño, 1396
- TSH. *Véase* Tiroideos, hormona estimulante (TSH)
- TSI (inmunoglobulinas estimulantes de la tiroidea), 2288, 2294
- TSLP (linfopoyetina del estroma del timo), en asma, 1672
- T-SPOT, prueba para tuberculosis, 1115
- TSS. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS)
- TTF-1. *Véase* Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1)
- TTF-2, 2283, 2284c
- TTKG (gradiente de la concentración transtubular de potasio), 64e-7, 307, 311, 311f
- TTN, gen, mutaciones, 1564
- TTP. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
- TTR. *Véase* Transtiretina (TTR)
- tub, gen, 415e-4, 415e-4c
- Tubarío, embarazo. *Véase* Embarazo, ectópico
- Tuberculina, prueba cutánea (TST). *Véase* Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
- Tuberculoma, 1111
- Tuberculosis (TB), **1102**
 anemia, 630
 bloqueo de conducción AV, 1471c
 bronquiectasia, 1695
 carga global, 12-13, 205e-1, 1103-1105, 1104f
 causa de fiebre de origen desconocido, 138, 141
 diagnóstico
 amplificación de ácido nucleico, 150e-8, 1113
 análisis de esputo, 1114
 cultivo, 1113
 genómico, 769c
 imágenes, 308e-3f, 1108f, 1109f, 1114
 limitaciones, 770
 microscopía, 1113
 prueba cutánea de tuberculina, 1107, 1114
 pruebas de susceptibilidad farmacológica, 1113-1114
 pruebas serológicas, 1114
 técnicas diagnósticas con penetración corporal, 1114
 enfermedad crónica, 13-14
 epidemiología, 12-13, 205e-1, 1103-1105, 1104f
 estrategia para disminuirla, 1122
 etiología. *Véase* *Mycobacterium tuberculosis*
 evolución natural, 1105
 exposición a silicio, 1690
- extrapulmonar
 aneurisma aórtico, 1638
 congénita, 1112
 espinal/esquelética
 diagnóstico, 138
 enfermedad de Pott, 836, 1110, 1111f
 frente a infección por *Brucella*, 194e-2, 194e-2c
 manifestaciones clínicas, 836, 1110-1111
 MRI, 441e-2f
 osteomielitis, 836
 gastrointestinal, 287, 1111
 genital, 335
 genitourinaria, 1110, 1110f
 infección por VIH, 1112-1113
 linfadenitis, 408, 1109, 1109f
 linfedema, 1654
 manifestaciones
 bucales, 237, 238c, 241
 cutáneas, 366, 367, 829, 1112
 oculares, 1112
 mastitis, 1112
 meningitis, 488, 766c, 775, 907c, 1111
 miliar, 138, 1108f, 1112, 1119
 miocarditis, 992
 otitis, 1112
 pericárdica, 1574, 1577
 pericarditis, 1111-1112
 pleural, 1109-1110
 suprarrenal, 1112
 tratamiento, 1119-1120
 tuberculoma, 1111
 vía respiratoria alta, 234, 1110
- factores de riesgo, 1105, 1105c
- infección latente
 detección, 2147
 diagnóstico, 775
 tratamiento, 205e-1c, 1120-1121, 1120c
- infección por VIH
 epidemiología, 1103, 1254
 infección latente, 1120c, 1121
 interacción, 1233
 manifestaciones clínicas, 1112-1113, 1254
 países en desarrollo, 12, 12f, 1112-1113, 1122
 profilaxia, 1251c
 riesgo, 1105, 1105c
 síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 205e-1, 1112, 1254
 tratamiento, 205e-5, 1119
 antirretroviral, 205e-1, 1112-1113
- medidas para controlar la infección, 917, 1284
- miliar, 138, 1108f, 1112, 1119
 críptica, 1112
 no reactiva, 1112
- niños, 1108, 1108f
- paciente con cáncer, 484c, 485, 486c
- patogenia, 1105-1107
- periodo de incubación, 152e-3c
- prevención y control, 13, 1121-1122
- pulmonar
 enfermedad posprimaria, 1105, 1108-1109, 1109f
 enfermedad primaria, 1105, 1108, 1108f
 hemoptisis, 245, 1108
 pleuritis, 1718
 tos, 1108
- receptor de trasplante, 920, 925c, 928
- resistencia
 farmacológica extensa, 13, 1116c, 1119, 1119c
 innata, 1106
- resistente a múltiples fármacos
 detección, 769c, 773, 774
 epidemiología, 1103-1105, 1118, 1118f
 tratamiento, 13, 205e-1-205e-2, 1116c, 1118-1119
- transmisión, 1105
- tratamiento, **205e-1**
 antituberculosos de segunda línea, 205e-6-205e-7
 cepas resistentes a fármacos, 205e-1-205e-2, 1118-1119, 1119c
 DOTS/estrategia DOTS-Plus, 13, 205e-1
 efectos secundarios, 205e-1, 1117
 embarazo, 1116c, 1120

- enfermedad extrapulmonar, 1119-1120
 esquemas, 205e-2c, 1113-1117, 1116c
 estrategia simplificada, 205e-2c
 fármacos antituberculosos de primera línea, 205e-2-205e-5, 205e-2c, 1115-1116, 1115c
 estreptomina, 205e-5, 1115
 etambutol. *Véase* Etambutol
 isoniazida. *Véase* Isoniazida
 pirazinamida. *Véase* Pirazinamida
 rifabutina, 205e-5
 rifampicina. *Véase* Rifampicina
 rifapentina, 205e-5
 fármacos recientes, 205e-7
 fracaso y recurrencia, 1117-1118
 infección latente, 205e-1c, 1120-1121, 1120c
 observancia, 1116-1117
 principios, 205e-1-205e-2, 205e-2c
 pruebas de susceptibilidad farmacológica, 1113-1114
 respuesta a la vigilancia, 205e-2c, 1117
 veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
 Tubarina, 562
 Tublina, 372e-24c
 Tubo digestivo
 anatomía, 1875
 flora anaerobia, 1094-1095, 1095c
 funciones, 1875
 microbiota, 86e-7
 modulación extrínseca, 1875
 Tubo neural, defectos, 29c, 47, 642-643
 Tuboovárico, absceso, 1089, 1099
 Túbulo
 contorneado distal, 332e-4f, 332e-7c, 332e-8
 proximal
 funciones, 332e-3f, 332e-6-332e-8
 lesión tóxica del, 333e-4
 trastornos que lo afectan, 332e-7c
 Tubuloglomerular, retroalimentación, 332e-2, 332e-10f, 333e-3, 333e-5, 1800
 Tubulointersticiales, enfermedades, **1856**
 clasificación, 1867c
 consideraciones globales, 1862-1863
 crónica, 1856c, **1859**
 glomerulonefritis, 1860-1861
 manifestaciones clínicas, 1856
 nefritis tubulointersticial cariomegálica, 1855, 1861
 nefropatía
 ácido aristolóquico, 577, 1804, 1861
 analgésicos, 1861, 1861f
 drepanocítica, 1835c, 1848, 1860
 inhibidor de calcineurina, 1829, 1862
 metales pesados, 1862
 relacionada con litio, 1861-1862
 reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo, 1859-1860, 1860f
 metabólica, 1856c
 nefropatía
 ácido úrico. *Véase* Ácido úrico, nefropatía
 hiperpotasémica, 307, 1862
 hipopotasémica, 1862
 nefritis intersticial aguda. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
 quísticas y hereditarias
 consideraciones
 genéticas, 332e-7c
 globales, 1855-1856
 enfermedad
 de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
 renal medular quística, 1850c, 1854
 renal poliquística. *Véase* Renal poliquística, enfermedad
 esclerosis tuberosa. *Véase* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
 nefronofitosis, 1850c, 1855
 riñón esponjoso medular, 1850c, 1855, 1866
 Túbulos seminíferos, 2358f, 2359-2360
 Tula, virus, 1307c
- Tularemia, **1066**
 bioterrorismo, 261e-7
 choque séptico, 781
 consideraciones globales, 1067
 diagnóstico, 261e-5c, 1069
 diferencial, 1069, 1069c
 epidemiología, 1067
 etiología, 1067
 manifestaciones clínicas, 261e-5c, 261e-7, **1067**, 1068c
 bucofaringeas/gastrointestinales, 1068
 manifestaciones cutáneas, 25e-11f, 134c
 pulmonares, 1068
 tifoideas, 1067, 1069
 ulceroglandular/glandular, 134c, 829, 1068, 1068f
 patogenicidad, 1067
 prevención, 261e-5c, 261e-8, 1070
 pronóstico, 1070
 relacionada con mordedura animal, 167e-1
 tifoidea, 1067, 1068c, 1069
 tratamiento, 261e-5c, 261e-7-261e-8, 1069-1070
 Tullio, fenómeno, 219
 Tumbu, mosca, 2747
 Tumor, 103e-1. *Véanse también tipos y sitios específicos*
 pardo, 1815
 productor de péptido intestinal vasoactivo (VIPoma). *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
 quiasmático, 206-207
 vacunas, 103e-20
 Tumor (lesión cutánea), 339c
 Tumor (signo de inflamación), 414f, 1753
 Tumoración
 mamaria
 benigna, 526
 durante el embarazo o en mujeres lactantes, 124e-3, 525-526
 palpable, 524-525, 525f
 quiste, 525f, 526
 valoración, 524-526, 525f, 526f
 mediastínica
 CT, 1664, 1665f, 1719
 diagnóstico, 1719
 diferencial, 123e-1
 timoma. *Véase* Timoma
 Tumoraciones cardíacas, 270e-23-270e-24, 270e-23f. *Véase también* Tumores cardíacos
 Tumoral, carga, 470
 Tumores, marcadores, 473, 473c
 cáncer
 ovárico, 592
 pancreático, 554, 555
 testicular, 588
 carcinoma primario desconocido, 120e-1, 120e-2c
 Tumores
 endocrinos
 gastrointestinales. *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 pancreáticos. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
 juveniles de células de la granulosa, 594
 lipomatosos atípicos, 119e-1. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
 neuroendocrinos
 apendiculares (carcinoides), 561c, 563, 567. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 bronquiales (carcinoides), 269, 560c, 563
 duodenales, 563. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
 neuroepiteliales disemбриoplásicos, 603
 renales cromóforos, 578, 578c
 Tumores cardíacos, **289e-1**
 benignos, 289e-1-2
 características clínicas, 289e-1-289e-2
 CMR, 289e-2f
 ecocardiografía, 270e-23-270e-24, 270e-24f, 289e-1f
 metastásicos, 270e-24, 271e-8f, 271e-8v, 289e-2
- primarios, 270e-24, 289e-1-289-2. *Véase también* Mixoma
 sarcoma, 289e-2
 Tumores cerebrales, **598**
 amnesia, 183
 características clínicas, 598, 598c
 cefaleas, 107c, 108, 598
 esclerosis tuberosa, 604. *Véase también* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
 estudio del paciente, 598
 hemorragia intracraneal, 2583c, 2584
 imágenes, 440e-9f, 598
 metastásicos, **604**
 aumento de la presión intracraneal, 1792
 diagnóstico, 604-605, 605f
 epidural. *Véase* Médula espinal, compresión, neoplásica
 leptomeníngeas, 605, 606f
 recursos, 604, 604c
 tratamiento, 605
 neurofibromatosis tipo 1, 604-605. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
 neurofibromatosis tipo 2, 605. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
 primarias, **599**
 "benignas" extrínsecas, **602**
 craneofaringiomas. *Véase* Craneofaringiomas
 meningiomas. *Véase* Meningiomas
 quistes coloides, 603
 quistes dermoides, 603
 quistes epidermoides, 603
 schwannomas, 602-603. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
 tumores hipofisarios. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
 tumores neuroepiteliales disemбриoplásicos, 603
 malignos intrínsecos
 astrocitomas. *Véase* Astrocitomas
 ependimoma, 441e-39f, 601
 gangliomas, 601
 gliomas del tronco encefálico, 441e-39f, 601
 gliosarcomas, 601
 linfoma primario del sistema nervioso central. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
 meduloblastomas, 602
 oligodendroglioma, 600-601
 tumores de la región pineal, 602
 xantoastrocitomas pleomórficos, 601
 patogenicidad, 599
 síndromes genéticos asociados, 599c
 tratamiento, 598
 tumores de células germinativas, 2264
 Tumores hepáticos, **544**
 benignos, 553-554
 carcinoma hepatocelular. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
 colangiocarcinoma. *Véase* Colangiocarcinoma
 hemangioendotelio epitelioide, 552
 metastásico, 553
 Tumstatina, 102e-17f
 Tunari, virus, 1319
 Túnel del carpo, síndrome
 acromegalia, 2240
 amiloidosis, 724
 condiciones relacionadas, 2221
 dolor
 de cuello, 122
 de muñeca, 2221
 durante el embarazo, 49
 esclerosis sistémica, 2162
Tunga penetrans, 2750
 Tungiosis, 2750
 Tungsteno, carburo, exposición, 1691
 Túnica media, 265e-1, 265e-1f
 Turcot, síndrome, 538c, 539, 599c, 602
 Turismo médico, 799
 Turner, signo, 2092

- Turner, síndrome, **2351**
 coartación de la aorta, 1620
 consideraciones genéticas, 83e-4, 439
 deficiencias poliendocrinas autoinmunitarias, 2347c, 2348
 detección/pruebas para, 2254c
 enfermedad
 intestinal inflamatoria, 1949c
 valvular aórtica, 1529
 fisiopatología, 2351
 insuficiencia ovárica primaria, 336, 337
 linfedema, 1654
 manifestaciones clínicas, 2351, 2351c
 prevalencia, 2254c
 tratamiento, 2351-2352
- Tuskegee, estudio, 16e-5, 1134
- Tzanck, frotis, 341-342
- U**
 U, onda, 1453
- U.S. Department of Health and Human Services, Action Plan to Prevent Healthcare-Associated Infections*, 912
- U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)*, 8
- U.S. Preventive Services Task Force*, 28-30, 29c
- Ubicuitina, 2632
- UDCA. Véase Ursodesoxicólico, ácido (UDCA)
- Udd, miopatía distal (distrofia muscular tibial), 462e-12, 462e-13c
- UDPGT (transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo), 280, 282, 1999, 1999f
- UDPGT, gen, mutaciones, 282
- UGT1, complejo génico, 2000, 2000f
- UGT1A1, 34c, 39c, 40, 2001
- UGT1A1, gen, mutaciones, 655, 2001-2002, 2077
- Uthoff, síntoma, 2663
- Úlcera péptica, enfermedad, **1911**
 alteraciones relacionadas
 enfermedad de Ménétrier, 534, **1932**
 gastritis. Véase Gastritis
 lesión mucosa relacionada con estrés, 277, 1734, 1743, 1929-1930
 síndrome de Zollinger-Ellison. Véase Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
- cáncer gástrico y, 534
- complicaciones
 hemorragia
 incidencia, 1918
 recurrente, prevención, 276-277, 346e-1v, 1890, 1890f
 tratamiento endoscópico, 1886, 1890, 1890f
 obstrucción de salida gástrica, 1918
 perforación, 1918
- consideraciones genéticas, 1917
- defensa mucosa gastroduodenal y, 1912-1913, 1912-1914
- diagnóstico, 1918-1919
 detección de *H. pylori*, 1919, 1920c
 endoscópico, 1881, 1881f, 1886, 1895, 1919, 1919f
 estudios de bario, 1919, 1919f
- diagnóstico diferencial, 1918
- epidemiología, 1911, 1914
- etiología, 262, 1917-1918, 1918c
- factores de riesgo, 1914
- fisiopatología, 1915
- inducida por NSAID, **1916**
 epidemiología, 1916-1917
 etiología, 1917, 1917f
 prevención, 1923-1924, 1924c
- manifestaciones clínicas, 96c, 100, 106c, 262, 1918
- muerdes por, 1911
- patología, 1915
- policitemia vera, 673
- recurrencia, 1926
- relacionada con *H. pylori*. Véase *Helicobacter pylori*, infecciones, enfermedad por úlcera péptica
- tratamiento, **1919**, 1920c
 análogos de prostaglandina, 1921
 antagonistas receptores H₂, 1920
- antiácidos, 1920-1921
- enfermedad resistente, 1924
- erradicación de *H. pylori*. Véase *Helicobacter pylori*, infecciones, tratamiento
- inducida por NSAID, 277, 1923-1924, 1923c
- PPI, 1920-1921
- preparaciones con bismuto, 1921
- quirúrgico, 1925-1927, 1925f
- sucralfato, 1921
- valoración, 1924, 1924f
- úlceras duodenales. Véase Úlceras duodenales
- ZES y, 568, 1927. Véase también Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
- Úlcera rectal solitaria, síndrome, 277, 1957
- Úlceras. Véase también tipos específicos
- afectadas
 etiología, 237, 417
 infección por VIH, 1255-1256, 1256f
 prevención, 423
 recurrentes, 239c
- bucales, 46e-4f, 237, 239c, 2129c
- cutáneas. Véase Úlceras cutáneas
- definición, 1911, 1914
- estasis, 342f, 346-347, 346f
- gástricas. Véase Úlcera péptica, enfermedad
- genitales. Véase Úlceras genitales
- pie, 2428-2429. Véase también Diabetes mellitus (DM), complicaciones
- por estrés
 paciente críticamente enfermo, 1734
 paciente con ventilación mecánica, 1743
- septicemia/choque séptico, 1755
- por presión (decúbito), 830, 1743, 2660
- Úlceras cutáneas, **369**
 crónicas
 fisiopatología, 477e-3, 477e-6
 terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-4c, 477e-5f, 477e-6
- etiología, 369, 369c, 828c, 829-830
- fiebre, 127, 134c, 135
- venosa, 1651, 1651f
- Úlceras duodenales
 complicaciones, 1918
- defensa de la mucosa gastroduodenal, 1912-1913, 1912-1914
- diagnóstico, 1881, 1881f, 1889f, 1918-1919, 1919f
- diferencial, 1918
- epidemiología, 1914
- fisiopatología, 1915
- H. pylori*. Véase *Helicobacter pylori*, infecciones
- inducida por NSAID, 1923-1924, 1923c
- manifestaciones clínicas, 1918
- patología, 1914
- recurrencia, 1926
- tratamiento, 346e-1v, 1890, 1924-1927, 1925f. Véase también Úlcera péptica, enfermedad, tratamiento
- Úlceras genitales
 chancroides. Véase Chancroide
- diagnóstico, 879-880
- donovanosis. Véase Donovanosis
- etiología, 870c, 879
- HSV. Véase Herpes simple, virus (HSV)
- infecciones genitales
- linfogranuloma venéreo. Véase Linfogranuloma venéreo (LGV)
- manifestaciones clínicas, 880c
- transmisión de VIH y, 1221, 1221f
- tratamiento, 879c, 880
- Ulipristal, acetato, 2391
- Ultrafiltración, 1508-1509, 1823
- Ultraoligoelementos, **96e-10**
- Ultravioleta (UV), luz, **385**. Véase también Sol, exposición
 efectos cutáneos, 386
 tratamiento. Véase Fototerapia
- UV-A, 385-386
- UV-B, 385-386
- Umami, sensación gustativa, 212
- UMOD, gen, mutaciones, 1854
- UMP (uridina-5'-monofosfato sintetasa), deficiencia, 431e-5c, 431e-6
- Una, virus, 1306c
- UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*), 8, 12
- Uncal, hernia transtentorial, 1772, 1772f
- Unequal Treatment (informe IOM), 16e-2, 16e-5-16e-6
- Unidades de cuidado coronario, 1605-1606
- Unidades taxonómicas operacionales (OTU), 86e-2
- UniFrac, análisis, 86e-1c, 86e-3f, 86e-5
- Unión estrecha, 332e-3
- Unión neuromuscular, trastornos, **2701**
 botulismo. Véase Botulismo
- debilidad, 155, 157
- disfunción, 2642
- enfermo crítico, 1784
- manifestaciones clínicas, 2540c
- miastenia grave. Véase Miastenia grave
- oftalmoplejia externa progresiva. Véase Oftalmoplejia, externa progresiva
- síndrome miasténico
 congénito, 2702, 2703c
 de Lambert-Eaton. Véase Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
- Uniones comunicantes, 444e-4
- United Nations Children's Fund (UNICEF), 8
- United Network of Organ Sharing (UNOS)
 criterios de la lista de espera para trasplante hepático, 2069-2070, 2069c
 selección de donador cadavérico para trasplante cardiaco, 1516
- University of Pennsylvania Smell Identification Test, 214f, 216
- Unverricht-Lundborg, enfermedad (mioclono báltico), 451e-3c
- Uña(s)
 amarillas, síndrome, 1653
- amiloidosis, 721, 723f
- artritis psoriásica, 2176-2177, 2176f
- deficiencias nutricionales, 463c
- esclerosis sistémica, 376
- infección por VIH, 1263
- liquen plano, 76e-3f, 349, 349f
- onicomicosis, 350
- psoriasis, 348
- telangiectasia, 356c, 357
- trastornos inducidos por fármacos, 380, 380f
- verdes, síndrome, 1047
- Upshaw-Schulman, síndrome, 729, 1864
- Uranio-235, exposición, 263e-3c, 263e-6c
- Urato(s), 431e-1, 435e-1c
 nefropatía (nefrosis por urato), 431e-4, 1858
- transportador 1 (URAT1), 431e-1, 431e-2f
- Uratoxidasa. Véase Rasburicasa
- Urea
 defectos en el ciclo, 434e-3c, 434e-5
- prueba en aliento, 1040, 1040c
- Ureaplasma, infecciones, 871, 1164c, 1165
- Ureidopropionasa, deficiencia, 431e-5c
- Uremia
 dolor abdominal, 105
- frotis de sangre periférica, 81e-4f, 395f
- lesión renal aguda, 1808
- Urémico, síndrome, 1811, 1813. Véase también Nefropatía crónica (CKD)
- Uréter
 cáncer, 577
- infecciones en paciente con cáncer, 490
- obstrucción, 104
- Ureteral, yema, 332e-1, 332e-1f
- Uretra, 92e-3c
- Uretritis
 mujeres, 294, 872, 1005, 1169, 1170c
- Mycoplasma*, 1165
- Ureaplasma*, 1165
- varones
C. glucuronolyticum, 981
- clamidia, 1167, 1170c
- diagnóstico, 871
- etiología, 870-871, 870c, 1005
- gonocócica, 1005, 1005f
- manifestaciones clínicas, 870, 1005

- no gonocócica, 1167-1168, 1170c
posgonocócica, 1167, 1170c
tratamiento, 872c
- Urgencias oncológicas. *Véase* Cáncer, emergencias
- Uricosúricos, compuestos, 431e-1, 431e-2c
- Uridina difosfato galactosa 4-epimerasa, deficiencia, 433e-3c, 433e-5
- Uridina-5'-monofosfato sintetasa (UMP), deficiencia, 431e-5c, 431e-6
- Urinarías, vías
alteraciones congénitas, 1855, 1871, 1871c
hemorragia. *Véase* Hematuria
infecciones. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
- Urinario, análisis
atlas, 62e-11f-62e-12f
hematuria, 294. *Véase también* Hematuria
lesión renal aguda, 1805, 1807f
nefrolitiasis, 1868f, 1869
parásitos, 245e-6c
proteinuria, 293-294. *Véase también* Proteinuria
recolección y transporte de muestra, 150e-4c
valoración de dolor abdominal, 106
valores de referencia, 2768-2769
- Urobilinas, 280
- Urobilinógenos, 280, 2000
- Urocina, 758-759
activador de plasminógeno tipo (u-PA), 402, 402f, 758
- Urocromos, 1819
- UROD, mutaciones génicas, 2530-2531
- Urogenitales, secreciones, obtención y transporte de muestra, 150e-4c
- Urografía, 1873
- Uromodulina. *Véase* Tamm-Horsfall, proteína
- Uroplaquinas, 145e-2, 145e-5
- Uroporfirinógeno (URO), descarboxilasa, 2523c, 2525
- Uroporfirinógeno III (URO), sintasa, 2523c, 2524-2525
- UROS, gen, 2523c
- Ursodesoxicólico, ácido (UDCA)
cirrosis biliar primaria, 2061
colangitis esclerosante primaria, 2062, 2086
disolución de cálculos biliares, 2080
prevención de cálculos biliares durante pérdida de peso rápida, 2078
- Urticaria, **363, 2117**
acuagénica, 2118
calor local, 2118
clasificación, 2117, 2118c
colinérgica, 363, 363c, 2118, 2119
contacto, 2118
definición, 2117
diagnóstico, 342, 2119
etiología, 135, 363c, 2117-2118, 2118c
factores predisponentes, 2117-2118, 2118c
fisiopatología, 2
inducida por fármacos, 377, 381
manifestaciones clínicas, 135, 341c, 2118-2119
distribución, 341c
morfología, 355
pápulas y placas, 25e-9f, 76e-4f, 342, 343f
mastocitosis sistémica, 2120. *Véase también* Mastocitosis
pigmentosa, 363, 363c, 367
por frío, **363, 363c, 422, 2118-2119**
por presión, 2118
solar, **363, 363c, 2118**
tratamiento, 381, 2119-2120
- Urushiol, 345
- Usher, síndrome, 220, 222c
- Ustekinumab, 348c, 1962, 2173, 2177
- Usutu, virus, 1307c, 1315
- Útero, trastornos
amenorrea, 336, 337f
cáncer endometrial. *Véase* Cáncer uterino
dolor pélvico, 338
endometriosis. *Véase* Endometriosis
gangrena gaseosa, 831
sarcoma, 596, 597
tratamiento, 336
- UTI. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
- Uukuniemi, virus, 1310c
- Uveítis
anterior, 200, 373e-7, 373e-8c, 2171
enfermedad
de Whipple, 1093, 1094
intestinal inflamatoria, 1958
espondilitis anquilosante, 2171
nefritis tubulointersticial con, 1857-1858
paraneoplásica, 614c, 619
posterior, 200
sífilis secundaria, 1135
síndrome de Behçet, 2194
tratamiento, 2173
- Úvula bífida, 1443
- Uvulopalatofaringoplastia, 1727
- V
- V, signo, 2195
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 792
- Vaccinia, vacuna, 261e-7, 261e-7c
- Vaciamiento
gástrico retardado. *Véase* Gastroparesia
síndrome, 1926
- Vacilación (jitter) neuromuscular, 442e-6
- Vacuna(s), **785. Véanse también** Inmunización; *vacunas específicas*
almacenamiento y manejo, 791
ancianos, 84
aplicación, 791-792, 791f
sistémica en Estados Unidos, 785c
consideraciones globales, 785
contra adenovirus, 1209
contraindicaciones, 786, 789-790c
desarrollo, genómica, 775-776, 778
documentación, 792
enfermedad prevenible, 785, 785c, 786
hipersensibilidad, 790
impacto, 785-786, 785c
infecciones virales, 214e-9
información oficial, 790-791
inyección intramuscular, 791, 791f
notificación de reacciones adversas, 792
partículas similares a los virus, 929
precauciones, 789c-790c
prevención del cáncer, 476-477
tendencias futuras, 793
tumores, 103e-20
vectores virales, 214e-9
vigilancia de la seguridad, 792
- Vacunología inversa, 776
- VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), 792
- Vagabundo, enfermedad, 2746
- Vagina
ausencia congénita, 2357
cáncer, 1198
dilatación, 336
microbiota, 86e-5
secreción, 872-873, 873c, 875-876. *Véase también* Vulvovaginales, infecciones
- Vaginosis bacteriana
características clínicas, 873c
complicaciones, 873
diagnóstico, 873c, 874, 874f, 875f
etiología, 873c, 874, 1099
transmisión de VIH, 1221
tratamiento, 873c, 875
- Vagotomía, 1925-1927, 1925f
- Valaciclovir
acción, 215e-6
efectos adversos, 215e-7
encefalitis viral, 897
farmacología, 215e-6, 215e-7
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-7, 832c, 1186, 2657
infecciones por HSV, **1181, 1182c**
en infección por VIH, 1181, 1252c
esofagitis, 1910
genitales, 215e-3c, 215e-7, 832c
mucocutáneas, 215e-3c
meningitis viral, 893
parálisis de Bell, 2648
varicela, 1185-1186
- Valganciclovir
farmacología, 215e-8
profilaxia para infección de CMV, 215e-8, 922, 1252c
resistencia, 215e-8
tratamiento de la infección por CMV, 215e-2c, 1193, 1831
- Valgo, 2221, 2228, 2228f
- Valina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
- Valle Cache, virus, 1308c
- Valle Murray, encefalitis, virus, 1306c
- Valle Rift, fiebre
epidemiología, 151e-8, 151e-8f, 782, 1321-1322
manifestaciones clínicas, 1322
vacuna, 1322
- Valor predictivo
negativo, 479, 479c
positivo (PPV), 479, 479c
prueba, 22
- Valor R, 2023
- Valoración
dietética. *Véase* Valoración, nutricional
nutricional, 95e-5
resultados, 3
- Valores
críticos, pruebas de laboratorio, 480e-1, 480e-2c
de referencia. *Véase* Laboratorio clínico, pruebas, valores de referencia
- Valproato/ácido valproico
discinesia tardía, 2624
efectos adversos, 2594c
comunes, 2718c
defectos mitocondriales, 85e-9
deficiencia de cinc, 96e-9
hepatotoxicidad, 2023, 2028, 2556
neurológicos, 2555c
obesidad, 2392
pérdida de cabello, 380
raros, 2718c
sistémicos, 2555c
supresión de la médula ósea, 2556
- epilepsia, 2552, 2555c, 2556
estado epiléptico, 2558f
farmacología, 2555c
interacciones farmacológicas, 939c, 2555c
mioclonias poshipóxicas, 1782
mioclono, 2623
prevención de migraña, 2594c
síndrome de la persona rígida, 618
sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 2766c
trastorno bipolar, 2718
vigilancia terapéutica, 2766c
- Valrubicina, 576
- Valsalva
índice, 2640, 2641c
maniobra
PSVT, 1484
soplos cardíacos, 51e-7, 1450, 1450c
taquicardia auricular focal, 1477
valoración de la disfunción autonómica, 2640, 2640c, 2641c
- Valsartán, 1511-1512, 1512c, 1624c
- Valva
flácida, 51e-4
mitral ondulante, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
- Válvula
cardíaca bioprotésica. *Véase* Válvula cardíaca protésica
flexible, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
mecánica en el corazón. *Véase* Válvula cardíaca protésica
mitral
reemplazo, 1545, 1552
reparación, 1544, 1546, 1545f, 1552
tricúspide, anomalía de Ebstein, 1527
- Válvula aórtica
bicúspide, 1529
esclerosis, 51e-4
estenosis. *Véase* Estenosis aórtica
reemplazo
cirugía, 1532, 1532c

- Válvula aórtica (Cont.)**
 indicaciones, 1524-1525, 1532, 1533f, 1537, 1537f
 remplazo de la válvula mitral, 1552
 seguimiento de un absceso paravalvular, 271e-10f
 transcáteter
 modelos de válvulas, 296e-5, 297e-6f, 1534f
 procedimiento, 297e-7, 297e-7v
 reparación de la válvula mitral, 1552
 resultados, 296e-5, 297e-6f, 297e-7, 1534c
 selección de pacientes, 297e-6f, 1533-1534, 1533f, 1537f
- Válvula cardiaca protésica**
 absceso, 271e-10f
 anticoagulantes para prevención de apoplejía con, 2566c, 2571
 endocarditis
 estafilocócica, 959, 960
 etiología, 816, 817c
 inicio tardío, 819
 tratamiento, 822c, 825
 ruidos/soplos cardiacos, 1450
- Valvular tricúspide, reparación, 1552**
- Valvulopatía**
 aórtica bicúspide, 1529
 múltiple y mixta
 diagnóstico, 1552
 fisiopatología, 1550-1551
 manifestaciones clínicas, 1551-1552
 tratamiento, 1552
- Valvulopatía cardiaca. Véase también condiciones específicas**
 carga global, 1528-1529
 disnea, 47e-3
 embarazo, 47-48
 evolución natural, 1439
 farmacoinducida, 565
 imágenes cardiacas, 270e-15-270e-16
 inducida por radiación, 621
 múltiple y mixta. Véase Valvulopatía, múltiple y mixta
 policondritis recurrente, 2203-2204
 síndrome carcinoide, 564, 565
 soplos, 51e-1
- Valvuloplastia**
 aórtica, 1533
 con globo, 296e-4, 1526
- VAMP2 (sinaptobrevina), 985**
- Van Buchem, enfermedad (hiperostosis cortical generalizada), 426e-5**
- Van den Bergh, reacción, 280**
- Vancomicina**
 absceso epidural, 767c, 780c
 acción, 930, 931c
 artritis bacteriana no gonocócica, 835
 durante el embarazo y lactancia, 937c
 efectos adversos, 491, 727c, 938c, 942
 cutáneos, 379, 381
 fiebre, 138
 nefrotoxicidad, 1803
 endocarditis infecciosa
 enterococos, 821, 822c, 975c
 estafilococos, 822c, 823, 963
 estreptococos, 822c
 tratamiento empírico, 767c, 780c, 824
 fascitis necrosante, 832c
 indicaciones, 940c, 942
 infección intraabdominal, 767c
 infecciones
 enterocócicas, 975c
 estafilocócicas, 962c
 intracraneales, 780c
 sanguíneas relacionadas con catéter, 487, 487c
 infecciones por
C. difficile, 860, 860c, 861
 clostridios, 991c, 994
 MRSA, 961, 962c, 963
 cutáneas, 832c
 endocarditis, 823
 meningitis, 889c, 890
 neumonía extrahospitalaria, 808c
 tratamiento empírico, 767c
 quemaduras, 166e-3
 meningitis
 enterococos, 975c
 MRSA, 889c, 890
 neumocócicas, 889, 952
 tratamiento empírico, 767c, 780c, 887c
 neumonía
 extrahospitalaria, 808c
 relacionada con la atención de la salud, 812c
 neutropenia febril, 103e-23, 491
 osteomielitis, 840c, 841c
 portador asintomático de GAS, 966
 profiláctica, 945c
 púrpura fulminante, 780c
 resistencia. Véase también Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
 mecanismos, 931c, 933-934, 961, 976
 tasas, 940c, 942
S. aureus con sensibilidad intermedia (VISA), 933, 961
 septicemia después de esplenectomía, 780c
 septicemia/choque séptico, 767c, 780c, 1757c
 síndrome de choque tóxico, 780c, 963
 uso empírico, 767c
 vigilancia terapéutica, 2766c
- Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)**
 consideraciones globales, 973
 diagnóstico, 774
 epidemiología, 973
 genómica, 769c, 774
 identificación en laboratorio, 150e-8
 infecciones relacionadas con la atención de la salud, 973
 mecanismos, 933-934, 976
 tratamiento, 975c
- Vandetanib, 102e-5c, 103e-18c, 2341**
- Vaniloides, 262e-4**
- Vaptanos (antagonistas de vasopresina)**
 hiponatremia, 64e-5, 302, 2281-2282
 SIADH, 2282f, 2283
- Vardenafilo**
 acción, 324, 325f, 326f
 características, 329c
 contraindicaciones, 328, 329c
 disfunción eréctil, 328, 2672
 efectos adversos, 329c
 síntomas de las vías urinarias bajas, 587
- Vareniclina, 507, 1705, 2732**
- Variaciones**
 mayores antigénicas, 1209, 1209c
 menores antigénicas, 1209-1210, 1209c
- Variante de significado incierto (VUS), 433, 448**
- Varicela, 1183**
 complicaciones, 1184, 2673
 congénita, 1184
 diagnóstico diferencial, 134, 1185
 epidemiología, 131c, 1183
 incidencia antes y después de la vacunación en Estados Unidos, 785c
 manifestaciones clínicas, 131c, 341c, 1184
 cutáneas
 ampollas, 361c, 362
 características, 131c, 134
 evolución, 25e-8f, 1184, 1184f
 vesículas, 827
 en la boca, 238c
 extracutáneas, 1184
 medidas para el control de la infección, 917
 patogenia, 1183
 perinatal, 1184
 prevención, 1186, 1186c. Véase también Varicela, vacuna
 relacionada con la atención a la salud, 913
 tratamiento, 215e-7, 1185-1186
- Varicela, vacuna**
 administración recomendada
 adultos, 29c, 787f-788f
 embarazo, 788f
 exposición relacionada con el cuidado de la salud, 917
 niños, 1186
 almacenamiento y manejo, 791
 contraindicaciones, 789c
 precauciones, 789c
- Varices**
 esofágicas
 hallazgos endoscópicos, 1890f
 hemorragia, 276, 276c, 277, 2063-2064, 2064f
 hipertensión portal, 2063
 síndrome de vena cava superior, 1788
 tratamiento, 346e-1v, 1890-1891, 1890f, 2063-2064, 2064f
 fúndicas gástricas, 1891, 1891f
 gástricas, 277
- Varicocele, 2360**
- Varo, 2228, 2228f**
- Varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM)**
 infección gonocócica, 1005-1006
 infección por HPV, 1198
 infecciones intestinales, 881
 proctitis de transmisión sexual, 881-882
- Vascularización, ingeniería de tejidos, 92e-1**
- Vasculatura hipotalámica-hipofisaria, 401e-2f**
- Vasculíticos, síndromes, 2179**
 arteritis
 de células gigantes. Véase Arteritis de células gigantes (arteritis temporal) de Takayasu. Véase Takayasu, arteritis
 clasificación, 2179, 2179c
 crioglobulinémicos. Véase Crioglobulinemia cutáneos, 386e-6f
 idiopáticos, 2191-2192
 definición, 2179
 diagnóstico, 386e-1, 386e-1-6f, 2181, 2181f
 diferencial, 2181, 2181c
 enfermedad de Kawasaki. Véase Kawasaki, enfermedad
 enfermedades relacionadas, 2193
 estudio del paciente, 2181-2182, 2181f
 granulomatosis
 con poliangiitis. Véase Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)
 eosinófila con poliangiitis. Véase Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss)
 patogenia, 2179-2181, 2180c
 poliangiitis microscópica. Véase Poliangiitis microscópica
 poliarteritis nudosa. Véase Poliarteritis nudosa
 polimialgia reumática. Véase Polimialgia reumática
 primaria del sistema nervioso central, 386e-4f, 386e-6f, 2192, 2192f
 síndrome
 de Behçet. Véase Behçet, síndrome
 de Cogan. Véase Cogan, síndrome
 síndromes de superposición de poliangiitis, 2193
 tratamiento, 2181-2182, 2181f, 2182c
 vasculitis por IgA. Véase Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
 vasos dañados, 2179-2180
- Vasculitis necrosante**
 diagnóstico diferencial, 369
 manifestaciones clínicas, 340, 342, 342f, 367
 patogenia, 372e-8
 sistémica, 372e-8
- Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein), 2190**
 comparada con nefropatía por IgA, 1839
 diagnóstico, 2190
 incidencia y prevalencia, 2190
 manifestaciones clínicas, 368, 732, 1835c, 2190
 patogenia, 732, 2190
 tratamiento, 2190
- Vasculitis. Véase también Vasculíticos, síndromes alérgica, 422**
 anemia, 630f
 causa de la fiebre de origen desconocido, 137c, 141
 cutánea idiopática, 2191-2192
 definición, 2179
 diagnóstico, 2181
 diferencial, 2181, 2181c
 enfermedad del suero, 2193
 y reacciones similares, 2193

- farmacoinducida, 382, 2193, 2218c
 fiebre mediterránea familiar, 2214
 hipersensibilidad, 2191
 leucocitoclástica (cutánea de vasos pequeños), 25e-11f, 76e-15f, 133c, 135, 364c, 368
 manifestaciones cutáneas, 76e-15f, 364c, 366
 necrosante. *Véase* Vasculitis necrosante
 nervios y músculos, 619
 nodular, 366
 paraneoplásica, 614c, 619
 policondritis recurrente, 2204
 reumatoide, 372e-15c, 2138
 secundaria, 2179c, 2193
 síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
 sistema nervioso central
 demencia, 2607
 diagnóstico diferencial, 2192, 2568
 imágenes, 386e-4f, 386e-6f, 441e-19f, 2192f
 manifestaciones clínicas, 2192
 tratamiento, 2181-2182
 un solo órgano, 2191
 urticarial, 132c, 135, 363, 363c
 Vasculogénesis, 102e-14
 Vasculopatía livedoide, 369, 369c
 Vasculopatías. *Véanse tipos específicos*
 Vaso de referencia, revascularización, 296e-3
 Vasoconstricción, 725
 cerebral reversible, síndrome, 2568
 cianosis, 249
 conservación de calor, 124
 hipoxia localizada, 248
 inducida por frío, 478e-1
 Vasodilatación, 725
 adaptación a la hipoxia, 248
 dependiente del endotelio, 1615
 ejercicio de músculos, 265e-8
 pérdida de calor, 124
 Vasodilatador, prueba, 1657
 Vasodilatadores
 circulantes, estado de choque, 1746
 hipertensión, 1624c, 1625
 insuficiencia cardíaca, 1509, 1509f
 Vasoespasmo
 coronario (angina variante Prinzmetal), 1456, 1579, 1588, **1598**
 después de hemorragia subaracnoidea, 1785, 1787
 Vasopresina. *Véase también* Arginina vasopresina (AVP)
 acción, 332e-5f, 332e-6f
 antagonistas. *Véase* Vaptanos (antagonistas de vasopresina)
 deficiencia, 2259c
 estado de choque, 1745
 plasmática, en diabetes insípida, 295
 producción ectópica. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
 Vasos rectos, 332e-2
 Vasos sanguíneos
 angiogénesis tumoral, 102e-13-102e-15, 102e-14f, 102e-16f
 biología, **265e-1**
 de células vasculares, 265e-1-265e-4
 farmacogenómica, 265e-4-265e-5
 ingeniería de tejidos para el remplazo, 92e-3c
 músculo liso, 265e-1f, 265e-3-265e-4
 origen de células vasculares, 265e-1
 regeneración, 265e-4
 Vaughan-Williams, clasificación, antiarrítmicos, 273e-5
 VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares 1), 89e-1, 1242, 2150
 Vd (volumen de distribución), 34, 935
 VDR (receptor de vitamina D), 2464-2465
 VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), prueba, 1137, 1137f, 1259
 Vedolizumab, 1962
 Vegetaciones, valvulares, 76e-12f, 816, 816f
 Vegetativo, estado persistente, 1771
 VEGF. *Véase* Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
 VeIP, régimen, cáncer testicular, 591
 Vejiga
 disfunción, 2660, 2663
 distensión, 285
 dolor, **60e-1**. *Véase también* Cistitis, intersticial/síndrome de dolor vesical
 obstrucción, 104
 Vello, 331
 Vellosidades coriónicas, muestra (CVS), 83e-3-83e-4, 444
 Velocardiofacial (DiGeorge), síndrome, 83e-6, 375e-1, 465e-2, 2113, 2483
 Vemurafenib
 acción y objetivos, 41, 101e-8, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
 cáncer pulmonar, 521
 efectos adversos, 103e-17c
 melanoma, 102e-5c, 103e-17c, 103e-19, 498, 499
 resistencia, 103e-23
 tratamiento posterior a la recaída, 32
 Vena cava superior, síndrome, **1787**
 cáncer pulmonar, 510c, 511
 diagnóstico, 1788, 1789f
 etiología, 1787-1788
 manifestaciones clínicas, 1443, 1788
 tratamiento, 1788, 1789f
 Vena(s). *Véase también* Vasos sanguíneos
 central de la retina, oclusión, 201-202, 203f
 renal
 relación de retina, 1618
 trombosis, 1866
 retiniana, oclusión, 201, 202f
 safena mayor, ligadura, 1652-1653
 suprarrenal, muestreo, 2319
 varicosas, 1650. *Véase también* Venosa, enfermedad crónica
 Vendajes, enfermedad venosa crónica, 1652
 Veneno, distribución, 87e-1, 87e-2f
Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), prueba, 1137, 1137f, 1259
 Venlafaxina
 cataplejía, 190
 depresión, 64, 2672, 2710c, 2716
 dolor, 91c, 94, 2672
 neuopático, 94-95, 2682c
 efectos adversos, 7e-6, 2640c, 2682c, 2710c, 2716-2717
 farmacología, 2716
 prevención de la migraña, 2594c
 PTSD, 2712
 síntomas menopáusicos, 2383
 trastorno de ansiedad, 2711
 trastornos de ansiedad (pánico), 2709
 Venosa, enfermedad crónica, **1650**
 características clínicas, 1651, 1651f
 clasificación, 1651, 1652c
 consideraciones anatómicas, 1650
 diagnóstico, 1651
 diferencial, 1651
 epidemiología, 1650
 fisiopatología, 1650-1651
 tratamiento, 1651-1652
 Ventilación
 alta frecuencia, 1738, 1739c, 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
 apoyo de presión (PSV), 1742, 1743c. *Véase también* Ventilación mecánica
 asistencia ventilatoria ajustada, 1743
 asistida-controlada (ACMV), 1741, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
 asistida proporcional, 1743
 controlada por presión (PCV), 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
 obligada intermitente (IMV), 1741-1742, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
 sincronizada (SIMV), 1741. *Véase también* Ventilación mecánica
 parcial con líquidos, 1738-1739, 1742
 proporción inversa (IRV), 1738, 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
 Ventilación mecánica, **1740**
 acidosis respiratoria, 323
 ARDS, 1738-1739, 1739c
 atención al paciente, 1732-1733, 1739, 1741, 1743
 choque, 1731
 coma, 1776
 complicaciones, 1743
 acidosis respiratoria, 322
 colapso de alvéolos, 1738
 lesión pulmonar, 1731, 1738, 1743
 volutraumatismo, 1731, 1743
 edema pulmonar, 1763
 EPOC, 1707
 estrategia protectora, 1743
 estrategias no convencionales, 1742-1743
 fisiología, 1741, 1741f
 hemoptisis, 247
 indicaciones, 1740
 modos, 1741-1742, 1742c
 presión positiva continua de las vías respiratorias. *Véase* Vías respiratorias, presión positiva continua (CPAP)
 principios, 1741, 1741f
 septicemia y choque séptico, 1755
 separación gradual, 66-67, 1743-1744, 1744f
 sin penetración corporal, 1740-1741, 1741c
 traqueostomía, 1744
 Ventilación sin penetración corporal (NIV)
 contraindicaciones, 1707, 1741c
 edema pulmonar, 1763c
 EPOC, 1707, 1740
 hipoventilación, 1722
 variables, 1742c
 ventajas y desventajas, 1742c
 Ventricular derecha, disfunción
 choque cardiogénico, 1762
 diagnóstico, 269e-8f, 270e-7, 270e-26v
 etiología, 270e-7
 Ventricular, reparación quirúrgica, 1515
 Ventrículo derecho
 insuficiencia/infarto
 diagnóstico diferencial, 1573c
 manifestaciones clínicas, 1573c
 STEMI, 1608
 obstrucción del infundíbulo de salida
 comunicación interventricular, 1522
 estenosis pulmonar, 1525
 tetralogía de Fallot, 1526
 trabajo sistólico, 1748c
 Ventrículo izquierdo, 1555c, 1564
 relación de la presión y el volumen, 265e-10, 265e-10f
 remodelación, 1502-1503, 1503c, 1607. *Véase también* Insuficiencia cardíaca (HF)
 trabajo sistólico, 1748c
 Ventrículo único, 1527
 Vénulas endoteliales altas (HEV), 372e-8
 Verruga(s), 351
 anogenitales. *Véase* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
 etiología, 351, 829
 filiformes, 351
 genitales, 351, 829, 1198, 1199f, 1200-1201. *Véase también* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
 orales, 240c
 penianas, 1198, 1199f
 planas, 351
 plantares, 351
 tratamiento, 351
 vulvares, 1198, 1199f
 Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (WHIM), síndrome, 415, 2111
 “Vértebra tuerta”, signo, 1791
 Vertebralplastia, 2503
 Vértigo, **148**
 agudo prolongado (neuritis vestibular), 149
 central, 149c
 disfunción vestibular, 149, 150-151
 enfermedad de Ménière. *Véase* Ménière, enfermedad
 esclerótica múltiple, 2663
 estudio del paciente, 148-149
 inducido por ruidos fuertes, 219
 migraña, 150
 periférico, 149c

- Vértigo (*Cont.*)
 postural paroxístico benigno, 149c, 150, 150f
 prevención, 151
 psicósomático, 151
 tratamiento, 151, 151c
 visual, 151
- Vesicantes, **262e-1**, 262e-1c
- Vesícula biliar
 concentración biliar interna, 2076
 formación de fístula, 2081
 fresa, 2083
 gangrena, 2081
 hipomotilidad, 2077
 perforaciones, 2081
 porcelana, 2082
- Vesícula biliar, enfermedad, **2076**
 anomalías congénitas, 2076
 cáncer, 285, 553
 colecistitis. *Véase* Colecistitis
 colecistosis hiperplásica, 2083
 diagnóstico, 2078-2079, 2079c, 2079f
 dolor abdominal, 103
 embarazo, 49
 evolución natural, 2080
 litiasis. *Véase* Cálculo(s) biliar(es)
 manifestaciones clínicas, 2079-2080
 molestia/dolor torácicos, 96c, 98
 tratamiento hormonal posmenopáusico y, 2384c, 2385
- Vesículas/ampolla, 339c, **361**
 características clínicas, 341c
 descripción, 127, 339c
 etiología, 361-362, 361c, 827, 828c, 829
 fármacos, 361
 fiebre, 131c-132c, 134-135
 infecciones por virus de herpes simple. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones
 infecciones relacionadas, 827, 828c, 829
 varicela. *Véase* Varicela
- Vesículas de la membrana externa (OMV), 1002, 1002f
- Vesiculovirus, 1305, 1310c
 infecciones
 virus de Chandipura, 1316
 virus de estomatitis vesiculosa, 1299, 1304, 1310c
- Vestibuloclear, par, 2538
- Vestibulopatía, aguda periférica, 149
- Veteranos de combate. *Véase* Veteranos de guerra
- Veteranos de guerra
 enfermedades neuropsiquiátricas, 471e-1
 concusión, 471e-2, 471e-2c
 epidemiología, 471e-1-471e-3
 estigmas y barreras para la atención, 471e-3
 estudio del paciente, 471e-3-471e-4, 471e-4c, 471e-5c
 lesión encefálica traumática, 471e-2-471e-3, 471e-2c, 471e-5-6
 PTSD, 471e-2-471e-3, 471e-4-471e-5
 síntomas después de un conflicto armado, 471e-1
 tratamiento, 471e-4-471e-6
- infecciones, 152e-1, 152e-1c, 152e-2c-152e-6c
 crónicas, 152e-8-152e-9
 diagnóstico diferencial, 152e-7f
 diarrea, 152e-8
 hepatitis viral, 152e-7
 leishmaniosis, 152e-7-152e-8
 osteomielitis, 152e-9
 paludismo, 152e-1, 152e-7
 patógenos entéricos, 152e-8
 rabia, 152e-7
 tejidos blandos/heridas, 152e-9
 traumatismo craneoencefálico, 152e-9
- VHL, mutaciones del gen
 acción, 2329, 2332, 2343
 carcinoma de células renales, 578
 feocromocitoma y paraganglioma, 2334f, 2335
 silenciamiento epigenético, 102e-7
 síndrome y enfermedad de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome, consideraciones genéticas
- VHL, proteína, 2329
- Vía
 AKT, melanoma, 496, 496f
 bulboespinal, 155f
 extrínseca, coagulación, 401
 respiratoria, ventilación con liberación de presión, 1742
 vestibuloespinal, 155f
- Vía biliar
 común, 2075
 imágenes, 346e-1v, 1892, 1895f
 obstrucción
 deficiencia de vitamina K, 96e-8
 ERCP, 1885f, 1892
 maligna, 1790
 resección, colangiocarcinoma, 553
- Viaje aéreo
 conveniencia, 794, 799
 durante el embarazo, 797-798
 riesgo de trombosis venosa, 744
- Viajes
 a grandes altitudes, 476e-5. *Véase también* Grandes altitudes, enfermedad
 asesoría de salud para, 794
 atención médica, 799
 condición para volar, 794
 embarazo, 797-798
 enfermedad gastrointestinal durante. *Véase* Diarrea del viajero
 enfermedades de transmisión sexual, 797
 equipo médico para, 797
 exposición a enfermedad, 763
 inmunizaciones, 794-796, 795c
 lesión durante, 797
 paciente
 con enfermedad cardíaca, 799
 con enfermedad pulmonar, 799
 diabético, 799
 países en desarrollo, problemas de salud durante, 793-794, 794f
 persona
 discapacitada, 799
 infectada con VIH, 798
 precauciones con alimentos y agua durante, 796
 prevención de paludismo durante, 796, 796c, 1382-1384, 1383c
 problemas después del regreso, 800f-801f, 800-802, 802c
 receptor de trasplante, 929
- Vías accesorias (AP)
 definición, 1481
 fibrilación auricular, 1483
 síndrome de Wolff-Parkinson-White, 1481. *Véase también* Wolff-Parkinson-White, síndrome
 taquicardia de reentrada AV, 1481
 taquicardias preexcitadas, 1482, 1483f
 tratamiento, 1482-1892
- Vías de transducción de señales
 células cancerosas, 102e-3-102e-7, 102e-4f, 102e-9f
 células madre, 455
 defectos en enfermedad neurológica, 444e-4
 familias de receptor de membrana, 400e-1c
- Vías respiratorias
 altas, infección. *Véase* Vías respiratorias, infecciones
 calentamiento, 478e-3
 hipersensibilidad
 asma, 1672, 1675
 EPOC, 1702-1703
 sarcoidosis, 2207
 obstrucción
 cáncer, 1794, 1794f
 disnea, 47e-1c
 infecciones profundas de cuello, 235
 presión positiva continua (CPAP)
 apnea del sueño, 1619, 1727
 efectos adversos, 1727c
 principios, 1742
 síndrome de hipoventilación por obesidad, 1722
 reanimación cardiopulmonar, 1768
 remodelación, asma, 1675
- resistencia (R_{aw})
 aumento, disnea, 47e-3
 medición, 306e-6
 trastornos respiratorios obstruccionales, 306e-5f
 restrictivos, 306e-5f
- ruidos, 1662
- Vías respiratorias, infecciones
 adenovirus. *Véase* Adenovirus, infecciones
Aspergillus. *Véase* *Aspergillus*, infecciones, aparato respiratorio
C. pneumoniae, 1173-1174
 cavidad bucal, 233-234
 coronavirus. *Véase* Coronavirus, infecciones
 enterovirus, 965c
 epiglotitis. *Véase* Epiglotitis
 esporotricosis, 1354, 1354c
 estenosis mitral, 1540
 exacerbaciones
 de asma, 1671
 de EPOC y. *Véase* EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), exacerbaciones
 faringitis. *Véase* Faringitis
 fibrosis quística, 1697
 hemoptisis, 245
 HMPV, 965c, 1206
 HRSV. *Véase* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
 HSV, 965c
 inespecífico, 225-226
 laringitis, 234
 linfadenopatía, 408
M. pneumoniae, 1163, 1164c
 mastoiditis, 230-231, 231f, 900
 micobacteriana no tuberculosa, 1130
 mucormicosis, 1351
 neumonía. *Véase* Neumonía
Nocardia, 1084-1085, 1085f, 1087c
P. aeruginosa crónica, 1045-1046
 rinovirus. *Véase* Rinovirus, infecciones
 sinusitis. *Véase* Sinusitis
 virus
 gripe. *Véase* Gripe (influenza)
 parainfluenza. *Véase* Parainfluenza, virus, infecciones
- Vías urinarias
 bajas, síntomas (LUTS), 7e-4, 587, 587c
 infección por la presencia de una sonda, 868, 913-914, 914c
- Vías urinarias, infecciones (UTI), **861**
 absceso renal y, 851
 complicadas, 861, 864, 867-868
 consideraciones
 genéticas, 863
 globales, 862, 866
 definiciones, 861
 delirio, 169
 diabetes mellitus, 2427
 diagnóstico, 864-866, 865f
 diferencial, 864
 embarazo, 49-50, 867
 epidemiología, 861-862
 esclerosis múltiple, 2672
 etiología, 862
A. baumannii, 1037
Citrobacter, 1035
E. coli, 1028
 enterocócica, 973, 975c
K. pneumoniae, 1032, 1871
Morganella, 1035
P. aeruginosa, 1045c, 1047
Proteus, 1033, 1871
Providencia, 1035, 1871
S. aureus, 959
S. saprophyticus, 960
Salmonella no tifoídica, 1054
 tuberculosa, 1110
 factores de riesgo, 861-862
 manifestaciones clínicas, 863-864, 865f
 nefrolitiasis y, 1871
 obstrucción urinaria, 1873

- paciente
 con cáncer, 490
 quemado, 166e-2
 patogenia, 862-863, 862f
 pielonefritis. *Véase* Pielonefritis
 prevención, 868
 pronóstico, 868
 receptor de trasplante, 924
 recurrente, 861
 relacionada con atención médica, 868, 913-914, 914c
 tratamiento
 bacteriuria asintomática, 868
 cistitis aguda en mujeres, 866-867, 867c
 embarazo, 867
 infección complicada, 867-868
 infección por clamidia, 868
 infección por *E. coli*, 1029
 relacionada con catéter, 868, 914
 resistencia farmacológica, 862, 866
 varones, 867
 valoración del paciente, 863-864, 865f
- Vías urinarias, obstrucción, **1871**
 cáncer, 1790
 diagnóstico, 289c, 1873, 1873f
 diuresis después, 1874
 etiología, 1871-1872, 1871c
 fisiopatología, 1872-1873, 1872c
 hiperpotasemia, 307
 hiponatremia, 299
 hipovolemia, 297
 lesión renal aguda, 291-292, 1804-1805, 1804f
 manifestaciones clínicas, 289c, 1872-1873
 pronóstico, 1874
 tratamiento, 1873-1874
- Víbora de coral, mordedura, 2737c, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
- Víboras de madriguera, 2733. *Véase también* Serpientes, mordeduras
- Vibrio alginolyticus*, infecciones, 1065c, 1066
- Vibrio cholerae*. *Véase también* Cólera
 adherencias, 145e-3, 852
 epidemiología, 1061-1062, 1062f
 genoma, 777, 777f, 1063
 identificación en laboratorio, 150e-2c, 1063
 microbiología, 1061
 non-O1/O139, 1065-1066, 1065c
 producción de toxina, 1062-1063
 serogrupos, 1061-1062
- Vibrio parahaemolyticus*, infecciones, 151e-8, 856c, 1065, 1065c
- Vibrio vulnificus*, infecciones, **1066**
 epidemiología, 1065c, 1066
 manifestaciones clínicas, 132c, 135, 782, 1066, 1755
 tratamiento, 1066
- Vici, síndrome, 375e-1
- Vida asistida, 83, 83c
- Vida diaria, actividades básicas (ADL), 72c
- Vidagliptina, 2414c
- Vidarabina, 215e-3c, 215e-9, 417
- Vidrio esmerilado, opacidad
 ARDS, 308e-10f
 granulomatosis con poliangiítis, 386e-2f
 pulmonar, 515-516, 517f, 1689
 relacionada con bleomicina, 621
- Vif, gen, 225e-3f, 1219f
- Vif, proteína, 225e-2
- Vigabatrina, 618
- Vigilia, nivel, coma, 1774
- VIH
 adhesión, 145e-1, 145e-2c
 anticuerpos, 1243-1244, 1243f
 ciclo de replicación, 1216-1218, 1218f
 distribución geográfica, 1220f
 estructura, 225e-1-225e-2, 225e-2f, 1216, 1217f
 expresión y replicación génicas, 214e-4
 filogenia, 1216, 1216f
 genoma, 1218-1219, 1219f
 genotipos, 773, 774
 heterogeneidad molecular, 1219-1220
 infecciones persistentes, mecanismo, 214e-7
 interacciones con membrana celular, 214e-1, 214e-3
 liberación viral, 145e-9
 mutaciones, 214e-5
 objetivos celulares, 1236
 receptores y correceptores, 1234-1235, 1236f
 resistencia, 145e-4
 síndrome agudo, 1228, 1249, 1249f. *Véase también* VIH, infección
 subtipos, 1216, 1216f
 unión y fusión con células blanco, 1216-1217, 1218f
- VIH, infección
 alergias farmacológicas, 384, 1260
 concentraciones de hormona tiroidea, 2300
 consideraciones genéticas
 alteraciones específicas, 1241, 1241c
 citocinas, 1240c
 fenotipos de susceptibilidad y respuesta, 1238-1239
 hipersensibilidad relacionada con abacavir, 1241
 interacciones intergénicas, 1241c
 MHC, *locus*, genes, 1239
 quimiocinas, 1240c
 receptores de quimiocina, 1239, 1240c
 debilidad, 156
 debilitamiento generalizado, 1268
 deficiencia de cobalamina, 645-646
 depresión, 2714
 desarrollo de vacuna, 1284
 detección, 24, 24f, 29c, 883, 1245, 1284-1285
 diagnóstico, 150e-7-150e-8, **1245**
 algoritmo, 1245-1246, 1246f
 antígeno p24, análisis de captura, 770, 1243f, 1246-1247, 1247c
 bDNA, análisis, 1247, 1247c
 enzimoimmunoanálisis, 1245
 inmunotransferencia, 1245, 1246f
 NABSA, 1247, 1247c
 punto de atención, pruebas, 1246
 RT-PCR, 1247, 1247c
- embarazo, 50, 1223
- enfermedad bucofaringea, 241c, **1255**
 crecimiento parotídeo, 241
 disfagia, 257
 durante la infección primaria, 238c
 eritema gingival lineal, 236
 excoriación, 1255, 1256f
 faringitis, 231
 leucoplaquia pilosa, 1188, 1188f, 1255, 1256f
 periodontitis, 236
 síndrome Sjögren, 2167c
 úlceras aftosas, 237, 1255-1256, 1256f
- enfermedad cardiovascular, 290e-1c, 1255, 1560, 1574
- enfermedad crónica, 13-14
- enfermedad del sistema hematopoyético
 anemia, 1262
 disfunción monocítica, 422
 gammapatía monoclonal de importancia incierta, 1262
 linfadenopatía, 408, 1232, 1270
 neutropenia, 1262
 supresión de médula ósea, 1261-1262, 1261c
 trombocitopenia, 727, 728, 1262
 VTE, 1262
- enfermedad gastrointestinal, **1256**
 diarrea, 266, 1257, 1257f
 esofagitis, 1256, 1256f, 1909-1910, 1910f
 infecciones, 1256-1257
 proctocolitis, 266
 VIH, enteropatía, 1257
- enfermedad hepatobiliar, 1258
 colangiopatía, 285, 2086
 hepatitis, 1258, 1273, 2039, 2048-2049
 inducida por fármacos, 2030
 pancreatitis, 1258, 2097-2098
 trasplante hepático, 2069
- enfermedad inmunológica y reumatológica, 1260-1261
- enfermedad neoplásica
 cáncer anal, 544, 1198, 1271-1272
 cáncer cervicouterino, 1198
 cervicouterino invasor, 1271-1272
 enfermedad de Castleman multicéntrica, 1271
 linfoma con derrame primario, 135e-2
 linfoma de sistema nervioso central primario, 601
 linfomas, 1270-1271, 1271f
 relacionada con HPV, 1198
 sarcoma de Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma
- enfermedad neurológica, **1263**, 1263c
 apoplejía, 1266
 convulsiones, 1265, 1265c
 deficiencia neurológica focal, 1265
 demencia relacionada con VIH, 1263, 1264c, 1265f
 desmielinización inflamatoria polirradiculoneuropatía, 2685
 enfermedad de Chagas, 1265
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899-900, 1266
 meningitis, 892-893, 899
 aséptica, 1264
 criptocócica, 1264, 1341
 crónica, 907, 908c, 911
 mielopatía, 1266-1267
 miopatía, 1266-1267
 mononeuropatías, 2685
 neuropatía/ganglionopatía sensitiva, 2685
 neuropatía periférica, 1267, 2684-2685
 patogenia, 1241-1242, 1263-1264
 polineuropatía sensitiva distal, 1267, 2684
 polirradiculopatía, 2685
 toxoplasmosis, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f
 trastornos neurocognitivos relacionados con VIH, 1241, 1263, 1264c, 1265f
- enfermedad oftalmológica, **1267**
 lesiones corioideas, 1267-1268
 necrosis retiniana externa progresiva, 1267
 retinitis por CMV, 215e-7-215e-8, 1192, 1267
- enfermedad renal, 62e-1f, 1258-1259, 1849, 1864
- enfermedad respiratoria, **1250**
 hipertensión pulmonar, 1255, 1658
 infección por *R. equi*, 1254
 infecciones micóticas, 1254-1255
 infecciones por MAC, 1251c, 1254
 neumonía bacteriana, 1250
 neumonía por *Pneumocystis* (PCP), 1250, 1251c, 1253, 1358, 1361
 tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB), infección por VIH
- enfermedad sintomática, **1250**
- epidemiología
 desigualdades raciales/étnicas, 1225-1226, 1226f, 1227f
 Estados Unidos, 12, 1225-1227, 1225f, 1226f, 1227f
 global, 8, 12, 869, 1219-1220, 1220f, 1223-1225, 1224f
 lactantes y niños, 1226, 1226f, 1227f
 estadificación, 1215-1216, 1216c
 etapa 3. *Véase* Sida
 etapa asintomática (latencia clínica), 1231, 1249-1250
 evolución natural, 771f
 hemofílicos, 734, 735
 hiperpotasemia, 64e-2, 310
 hipoacusia, 219
 infecciones genitourinarias, 1258-1259
 chancroide, 1012
 gonocócicas, 1006-1007
 sífilis, 1138, 1138c
 verrugas, 1198
- infecciones oportunistas/diseminadas
 actinomicosis, 1091
B. dermatitidis, 1338
Bartonella, 366, 1082, 1083f, 1268
 CMV, 1192, 1193
Cryptococcus, 1264, 1341
Cryptosporidium, 1407

Histoplasma, 1255, 1268
 incidencia, 1250, 1253f
 JC, virus, 1266
Leishmania, 798, 1268, 1388, 1391
 micobacterianas no tuberculosas, 1129
Nocardia, 1084
P. aeruginosa, 1047
P. marneffei, 1268, 1354, 1354c
 paludismo, 798, 1268, 1374
 profilaxia, 1251-1253c
T. cruzi, 1266
T. gondii, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f, 1403, 1404, 1561
T. whipplei, 1091
 inmunizaciones, 788f, 798, 1252-1253c
 interacciones farmacológicas, 798
 KIR, 372e-15c
 lactantes y niños, 1226, 1226f
 linfocitopenia idiopática de T CD4+, 1272
 manifestaciones cutáneas, **1262**
 angiomas bacilar, 365, 1082, 1083f, 1268
 cáncer cutáneo, 500
 condiloma acuminado, 1263
 dermatitis seborreica, 347, 1262
 foliculitis, 1262-1263
 herpes zóster, 1185, 1185f, 1263
 ictiosis, 1263
 infección primaria, 25e-2f, 127, 362, 362c
 infecciones por HSV, 1263
 perirrectal, 1257-1258, 1258f, 1263
 tratamiento, 1181, 1182c, 1263
 molusco contagioso, 220e-1, 1263
 onicomiosis, 350
 psoriasis, 1263
 reacciones farmacológicas cutáneas, 377, 384, 1263
 mujeres, 6e-2f, 6e-4
 no progresores a largo plazo, 1250
 patogenia, **1227**
 activación inmunitaria, inflamación, 1233-1234, 1233c
 apoptosis, 1234
 citocinas, 1234-1235
 curso clínico en paciente no tratado, 1228f
 defectos
 linfocitos B, 1237-1238
 linfocitos citolíticos, 1238
 linfocitos T CD4+, 1236-1237
 linfocitos T CD8+, 1237
 macrófagos, 1238
 monocitos, 1238
 defectos de células dendríticas, 1238
 enfermedad avanzada, 1231
 fenómeno autoinmunitario, 1234
 infección crónica
 dinámica viral, 1230-1231, 1231f
 evasión del sistema inmunitario, 1229-1230
 latencia clínica contra latencia microbiológica, 1231
 replicación viral persistente, 1229, 1229f
 reservorios de células infectadas con VIH, 1230, 1230f
 infección primaria, 1228-1229, 1229f
 no progresores de largo plazo, 1231-1232
 objetivos celulares, 1236
 órganos linfoides, 1232-1233, 1232f, 1233f
 recambio linfocítico, 1235
 receptores y correceptores virales, 1234-1235, 1236f
 SNC, 1241-1242
 supervivientes de largo plazo, 1231-1232
 prevención, 1284-1285
 profilaxia posexposición, 918, 1283
 resistencia farmacológica, 773
 respuesta inmunitaria, **1242**, 1243f
 humoral, 1243-1244, 1243c, 1243f, 1244f
 mediación celular, 1243c, 1244-1245
 septicemia/choque séptico, 1757c
 síndrome agudo, 1228, 1249, 1249f
 síndrome de reconstrucción inflamatoria inmunitaria, 205e-1, 1112-1113, 1254, 1261, 1261c

síndromes artríticos, 837
 superviviente de larzo plazo, 1231
 toxicidad farmacológica, 2030
 trabajadores del cuidado de la salud, 918, 1222-1223, 1283-1284
 transmisión
 alimentación al seno materno, 50, 1223
 madre a hijo, 50, 1223
 mordedura humana, 1220c, 1223
 ocupacional, 1222-1223
 patrones, 1226-1227, 1226f
 prevención, 1284-1285
 saliva, 1220c, 1223
 sangre y hemoderivados, 138e-3c, 138e-6, 735, 1220c, 1222-1223
 sexual, 1220-1221, 1220c, 1221f
 trastornos endocrinos y metabólicos
 hipogonadismo, 1260, 2364
 insuficiencia suprarrenal, 310
 lipodistrofia, 2450
 osteonecrosis, 1261
 osteoporosis, 1261
 SIADH, 1259
 síndrome metabólico, 1259
 trastornos tiroideos, 1259-1260
 tratamiento
 antirretroviral combinado. Véase Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
 coinfección con HCV, 2048-2049
 embarazo, 50
 hitos, 771f
 HSCT, 372e-31, 1239
 principios, 1281-1283, 1282c
 recursos en Internet, 1273c
 valoración inicial, 1272-1273, 1273c
 veteranos de guerra, 152e-6c, 152e-8
 viajeros, 798
 vigilancia de laboratorio
 análisis de tropismo para correceptor, 1248-1249
 D-dímero, 1249c
 hs-CRP, 1249c
 IL-6, 1249c
 recuentos de linfocitos T CD4+, 1247-1248, 1248f
 VIH, determinaciones de RNA, 1248
 VIH, prueba de resistencia, 1248
 VIH-1, 1216, 1216f, 1219-1220, 1219f, 1220f.
 Véanse también VIH; VIH, infección
 VIH-2, 1216, 1216f
 VIH/sida, iniciativa de la fundación Clinton, 12
 Vilazodona, 2710c
 Vimentina, 102e-11f, 372e-24c
 Vinblastina
 acción, 103e-14
 cáncer
 testicular, 591
 vejiga, 577
 efectos secundarios, 103e-12c
 alopecia, 380
 disfunción gonadal, 103e-25
 fenómeno de Raynaud, 1649
 fototoxicidad, 389c
 neurológicos, 1793, 2686c
 fármacos que interactúan, 103e-12c
 Vincent, angina (boca de trinchera), 231, 233, 236, 238c, 1097
 Vinchucas, mordeduras, 2750
 Vincristina
 acción, 103e-14
 cáncer de pulmón, 522
 efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14
 depresión, 63
 neurológicos, 607, 607c, 1793
 neuropatía, 103e-14, 622, 2686c
 tardíos, 620c
 trastornos de uñas, 380
 enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5
 feocromocitoma maligno, 2331
 linfoma gástrico, 536
 oligodendroglioma, 601
 púrpura trombocitopénica trombótica, 730

sarcoma
 de Ewing, 119e-4
 de tejido blando, 119e-2
 variantes genéticas y respuestas, 39c
 Vinorelbina
 acción, 103e-14
 cáncer de pulmón, 518c, 520c, 522
 efectos secundarios, 103e-12c, 1798, 2686c
 resistencia, 103e-14
 Violencia, valoración, 2722-2723
 Violencia/abuso intrafamiliar
 determinación, 29c, 2722-2723
 incidencia, 6e-5, 2723
 mordeduras humanas, 167e-2
 requerimiento de reporte, 17e-1
 riesgo acumulado de por vida, 27c
 Violeta de metilo, 655
 VIP. Véase Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
 Vipers, 2734, 2737, 2738. Véase también Serpientes, mordeduras
 VIPoma (péptido intestinal vasoactivo), **570**
 diagnóstico, 570
 incidencia, 561
 manifestaciones clínicas, 269, 305, 559c, 570, 2338
 MEN 1, 2338
 sitios, 559c, 570
 tratamiento, 570-571, 2338
 Virchow, ganglio, 282, 286, 408, 555
 Virchow-Robin, espacios, 906
 Virilización, 331
 Viroides, 214e-1
 Viruela
 bioterrorismo, 261e-6
 de búfalo, 220e-1c, 220e-2
 de gallina. Véase Varicela del simio, 220e-1-220e-2, 220e-1c
 diagnóstico, 261e-5c, 1185
 diferencial, 134
 erradicación, 8, 785
 hemorrágica, 261e-6
 incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
 maligna, 261e-6
 manifestaciones
 clínicas, 131c, 261e-5c, 261e-6
 cutáneas, 25e-13f, 131c, 134, 261e-6, 829
 prevención, 261e-5c, 261e-7, 261e-7c
 tratamiento, 261e-5c, 261e-6
 vacuna, 352
 Virulencia, 145e-1
 Virus
 actividad de la proteína, 214e-5-214e-6
 adenoasociados (AAV), 91e-1c, 91e-3, 214e-4
 adherencia, 145e-1-145e-2, 145e-2c
 definición, 214e-1
 efectos citopáticos e inhibidores de la apoptosis, 214e-6
 entrada a las células, 214e-1-2
 estructura, 214e-1, 214e-1f
 expresión génica y replicación, 214e-4-214e-5
 fármacos terapéuticos, 91e-1c, 214e-9
 hospedadores bacterianos, 86e-4
 identificación en laboratorio
 algoritmo, 150e-6
 amplificación de ácidos nucleicos, 214e-9
 cultivos de tejidos, 214e-9
 ELISA, 214e-8
 genómica, 769c, 772
 obtención y transporte de muestras, 150e-5c
 Western blot, 214e-8
 invasión del tejido y célula, 145e-7, 214e-13
 mecanismos de virulencia, 145e-9
 microbioma humano, 86e-4
 mutaciones, 214e-5
 oncolítico, 91e-4
 proliferación después del ingreso, 145e-4, 214e-5
 receptores del hospedador, 145e-3
 salida, 214e-5
 taxonomía, 214e-1, 214e-2c, 214e-3f
 tipos
 coxsackie, 145e-2c
 de Alenquer, 1309c

- de Anajatuba, 1307c
de Bangui, 1306c
de Banna, 1310c
de Batai, 1308c
de Bhanja, 1309c
de Bundibugyo, enfermedad, 1325f, 1326f, 1327c
de Bwamba, 1308c
de Dobrava-Belgrado, 1307c
de Wyeomyia, 1309c
de Xingu, 1308c
de Zungarococha, 1309c
del Arroyo Whitewater, 1306c
del Canal Black Creek, 1307c
del Cañón El Moro, 1308c
del Río Azul, 1307c
encefalitis equina oriental, 1306c, 1316
Erve, 1308c
Escharate, 1309c
Everglades, 1306c
Eyach, 1306c
vaccinia, 214e-8. *Véase también* Viruela viruela, 261e-6. *Véase también* Viruela X4, 1235
Zika, infección, 1307c, 1314
vacunas, 214e-9
variedad de hospedadores, 214e-6
- Virus BK, infecciones**
paciente con cáncer, 490
receptores de trasplante posterior a HSCT, 920c, 923
posterior a trasplante de riñón, 924c, 925, 926, 1831
- Virus de varicela-zóster (VZV), 342, 1183, 1185**
infecciones. *Véanse también* Herpes zóster; Varicela
encefalitis, 488, 894, 895c
etiología, 1183
meningitis, 892
neuropatía, 2685
paciente con cáncer, 488, 492
patogenia, 1183
prevención, 1186, 1186c
receptor de trasplante, 139e-4, 921, 921c
tratamiento, 1185-1186
vacuna, 485c, 893, 921, 929, 1186
- Virus del Nilo occidental, infección**
cambio climático, 151e-5
características clínicas, 129c, 362, 1307c, 1316
debilidad, 156
fiebre, mialgia, 1316
meningoencefalitis, 892
diagnóstico, 891, 895c
epidemiología, 151e-5, 894, 1316
receptores de trasplantes, 923, 1316
transmitido por transfusión, 138e-6, 1316
tratamiento, 897
- Virus transmitidos por artrópodos, 1304. Véanse también virus específicos**
diagnóstico, 1310
distribución geográfica, 1311-1312c
enfermedades y síndromes. *Véase también enfermedad específica*
artritis y exantemas, 1312c, 1313-1314
encefalitis, 1312c, 1314-1317
enfermedad pulmonar, 1312c
fiebre hemorrágica. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
fiebre y mialgia, 1312c, 1314-1319
epidemiología, 1310
reservorios y vectores, 1306-1310c
transmisión, 1304
- Virusoides, 214e-1**
VISA (*S. aureus* con sensibilidad intermedia), 933, 961
Visceral, larva migratoria. *Véase* Larva migratoria, visceral
Visión cromática, valoración, 197
Vismodegib, 102e-5c, 103e-19c, 500, 500f
Visual, aura, 204
Visual, pérdida
arteritis de células gigantes, 108
ceguera legal, 195
- cortical, 199
crónica y permanente
catarata. *Véase* Catarata
coriorretinopatía serosa central, 205
degeneración macular. *Véase* Degeneración macular
glaucoma. *Véase* Glaucoma
membrana epirretiniana, 206
retinitis pigmentaria, 206, 206f, 431c
retinopatía diabética. *Véase* Retinopatía, diabética
tracoma, 1172
tumor-asociado, 206-207, 206f
fotopsia, 204
lepra lepromatosa, 1125
queratitis por HSV, 1178
quimioterapia-inducida, 607c
retinitis por CMV, 1192
transitoria o repentina, 200-202, 201f
tumores, 2261
- Vitamina A, 96e-6**
complementos, 96e-7
disfunción olfatoria, 216
prevención del cáncer de vejiga, 575
tratamiento contra el sarampión, 1298
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia
consideraciones globales, 96e-6, 461
embarazo, 265e-12
factores de riesgo, 96e-1c
manifestaciones bucales, 236
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-6, 463c
queratitis, 199
riesgo de cáncer esofágico, 533
embarazo, 96e-7
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-6
funciones, 96e-3f, 96e-6
metabolismo, 96e-6
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
retinitis pigmentaria, 206
toxicidad, 96e-7, 463c, 2478
- Vitamina B₁, Véase** Tiamina (vitamina B₁)
Vitamina B₂, Véase Riboflavina (vitamina B₂)
Vitamina B₃, Véase Niacina (vitamina B₃)
Vitamina B₅, Véase Pantoténico, ácido (vitamina B₅)
Vitamina B₆, Véase Piridoxina (vitamina B₆)
Vitamina B₁₂, Véase Cobalamina (vitamina B₁₂)
Vitamina B_{12A}, Véase Hidroxocobalamina (vitamina B_{12A})
- Vitamina C, 96e-5**
absorción, 96e-5
complementos, 96e-5, 1867, 2237
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia, 96e-1c, 96e-5, 236, 461, 463c
degeneración macular, 205
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-5
funciones, 96e-3f, 96e-5, 367
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-5
- Vitamina D, 96e-7, 2463**
complementos, 96e-8
anciano, 29c, 75, 80, 84
deficiencia de vitamina D, 2466
esclerosis múltiple, 2671
hipocalcemia, 315
prevención y tratamiento de la osteoporosis, 2383, 2497
psoriasis, 354c
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia. *Véase* Vitamina D, deficiencia
efectos beneficiosos, 387
estructura, 96e-3f
fotoquímica, 387
fuentes, 96e-7
funciones, 96e-3f, 96e-7
hipocalcemia, 2488
hipoparatiroidismo, 2484
malabsorción, asociada a la cirugía, 1927
- metabolismo, 2463-2464, 2464f
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
resistencia, 315, 2485
síntesis, 387, 2463-2464, 2463f
toxicidad, 96e-8, 2477
- Vitamina D, deficiencia**
ancianos, 75, 2465
anticonvulsivos, 2485
asma, 1670
consideraciones genéticas, 2465
globales, 315
debilidad muscular, 462e-19
detección y pruebas, 2254c
diagnóstico, 315, 2465-2466
enfermedad intestinal, 2465
enfermedades no esqueléticas, 96e-7
etiología, 2465, 2465c
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-7
hipocalcemia, 314, 2485
hipomagnesemia, 2462
manifestaciones bucales, 236
clínicas, 96e-1c, 463c, 2465
mujer, 6e-4
osteomalacia. *Véase* Osteomalacia
osteoporosis, 2491
prevalencia, 2254c
raquitismo. *Véase* Raquitismo
tratamiento, 96e-8, 315, 461, 2462, 2466
- Vitamina E, 96e-8**
absorción, 96e-8
complementos
dismenorrea, 338
efectos secundarios, 403
consumo recomendado, 95e-2c, 96e-8
deficiencia
diagnóstico, 2690
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-8
familiar, 96e-8, 451e-2c, 2690
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-8, 462e-19
neuropatías, 462e-19, 2690
síndromes atáxicos, 2630
tratamiento, 96e-8, 2690
degeneración macular, 205
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-8
funciones, 96e-3f, 96e-8
metabolismo, 96e-8
NALFD, 2057
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-8
- Vitamina K, 96e-8**
ciclo, 736f, 754
complementos, 96e-8-96e-9
hemorragia inducida por warfarina, 756
prevención y tratamiento de la osteoporosis, 2497
recién nacidos, 738
trastornos de la coagulación relacionados con insuficiencia hepática, 739, 2067
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia, 738
etiología, 738
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-8
hemorragia, 403
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-8, 463c
tratamiento, 738-739
dosis elevadas, carcinoma hepatocelular, 551
estructura, 96e-3f
fórmulas especializadas de apoyo nutricionales, 98e-6-98e-7
fuentes alimentarias, 96e-8
funciones, 96e-3f, 96e-8, 738
metabolismo, 736, 736f
necrosis por warfarina, 379
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-9

- Vitaminas, **96e-1**. Véase también *vitaminas específicas*
 absorción, 1933
 consumo recomendado, 95e-2c
 deficiencias, 96e-1c, 2398
 estructuras, 96e-2f-96e-3f
 fórmulas especializadas de apoyo nutricionales, 98e-5
 funciones, 96e-2f-96e-3f
 necesidades parenterales, 98e-5c
 rangos de referencia, 2766c
 reservas corporales, 96e-1
 trastornos genéticos asociados, 435e-1c
 valoración del estado nutricional, 462
- Vitiligo
 actividad del inflammasoma, 372e-8c
 APS-2, 2347c
 diagnóstico, 343-344, 358c
 fisiopatología, 358c, 372e-24c
 manifestaciones clínicas, 76e-3f, 341c, 344f, 357c, 358c
 trastornos relacionados, 357, 2430
 tratamiento, 358c, 391
- Vittiforma spp., 1408
- Viuda negra, araña, picaduras, 105, 2747-2748
- VKORC1, polimorfismos, dosis de warfarina, requisitos, 39c, 41, 755, 755c
- VLA-4, 89e-1
- VLDL. Véase Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- VNTR (número variable de repeticiones en tándem), 441
- VODI (enfermedad venooclusiva con inmunodeficiencia), síndrome (deficiencia Sp110), 375e-2, 2110
- Voglibosa, 2414c
- Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, 357, 357c, 359, 909c
- Volumen
 corpuscular medio (MCV), 393, 394c, 2755c
 de distribución (Vd), 34, 935
 espiratorio forzado en 1 s (FEV₁), 306e-5f, 306e-6
 pulmonar(es), 306e-1-306e-2, 306e-2f, 306e-6
 residual (RV), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
 sangre extracelular, 332e-10f
- Voluntario sano, 480
- Volutraumatismo, provocado por el respirador, 1731
- Vólvulo, 1892, 1894f, 1982, 1985
 sigmoideo, 1892, 1894f, 1982, 1985
- Vómito. Véase también Náusea y vómito
 alcalosis metabólica, 321
 cíclico, síndrome, 259, 261
 colecistitis aguda, 2080
 definición, 258
 desgarros de Mallory-Weiss. Véase Mallory-Weiss, desgarros
 gastroenteritis. Véase Gastroenteritis
 hipocalcemia, 307
 hiponatremia, 298
 hipovolemia, 298
 lesión cefálica, 457e-4
 mecanismos, 258
 obstrucción intestinal, 1983
 pérdida de agua, 95e-1
 trastornos por consumo de alcohol, 2091
- Von Gierke, enfermedad (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa; GSD tipo I), 433e-1, 433e-2c, 433e-3, 436e-5f
- Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
 consideraciones genéticas
 correlación de genotipo-fenotipo, 435
 locus y fenotipo, 101e-6c, 451e-2c, 562c
 mutaciones del gen *VHL*, 578, 599c, 1620c, 1850c, 1854, 2332, 2337c, 2343
 mutaciones y factor de transcripción, 431c
 diagnóstico, 441e-37f, 1854, 2333f
 manifestaciones clínicas, **2342**
 feocromocitoma, 2332, 2333f
 hipertensión, 1620c
 pNET, 562, 562c
 renal, 578, 1850c, 1854, 2343
- tumores del SNC, 451e-2c, 599c, 1850c
 tumores neuroendocrinos, 562
 tratamiento, 1854
- Von Recklinghausen, enfermedad. Véase Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Von Willebrand, enfermedad, **730**
 adquirida, 677, 730
 diagnóstico, 731c, 731f
 fisiopatología, 403
 hemorragia, 403
 manifestaciones clínicas, 730-731
 patrón de herencia, 730-731, 731f
 subtipos, 730, 731c
 tratamiento, 731-732
- Von Willebrand, factor
 activación plaquetaria, 275-276, 275f, 400, 741-742, 741f
 concentración, 731
 enfermedad de Von Willebrand, 730. Véase también Von Willebrand, enfermedad
 púrpura trombocitopénica trombótica, 729, 729f
 valores de referencia, 2756c
- Vorapaxar, 749
- Voriconazol
 contraindicaciones, 1331
 efectos secundarios, 362, 379, 1331
 indicaciones, 1331
 infecciones en pacientes con cáncer, 491
 infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c
Blastomyces, 1338-1339
Candida, 487, 1344c
Coccidioides, 1336
Fusarium, 1356
Trichosporon, 1357
 pruebas de susceptibilidad, 150e-8
 resistencia, 1348
 variantes genéticas y respuestas, 39c, 1331
- Vorinostat
 acción y objetivos, 102e-5c, 102e-8, 103e-18c, 103e-19-103e-20
 efectos secundarios, 103e-18c
- Vortioxetina, 2710c
- Vpr, gen, 225e-3f, 1219f
 Vpr, proteína, 225e-2
- Vpu, gen, 225e-3f, 1219f
 Vpu, proteína, 225e-2
- Vpu (proteína viral U), 145e-9
- Vpx, proteína, 225e-2
- VR, 262e-1c
- VRE. Véase Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
- v-src, gen, mutaciones, 101e-2
- "VT tormenta", 1498
- VTE, dispositivo neumático de compresión, para profilaxia, 55
- Vulvovaginales, infecciones
 candidosis. Véase *Candida*, infecciones, vulvovaginal
 etiología, 870c, 875-876
 gonocócica, 1005
 manifestaciones clínicas, 60e-1, 872-874, 873c, 875
Trichomonas vaginalis. Véase *Trichomonas vaginalis*, infecciones
 vaginosis bacteriana. Véase Vaginosis bacteriana
- VUS (variante de significado incierto), 433, 448
- VZIG. Véase Inmunoglobulina(s), contra varicela-zóster (VZIG)
- VZV. Véase Virus de varicela-zóster (VZV)
- W**
- Waardenburg, síndrome, 220, 222c, 359, 431c
- Wada, prueba, 2557
- WAGR, síndrome, 431c
- Waldenström, macroglobulinemia, 717
 características clínicas, 717-718
 consideraciones genéticas, 717-718
 enfermedad de Von Willebrand, 731
 fenómeno de Raynaud, 1649
 inmunología, 698f
- púrpura, 368
 vascular, 732
 síndromes paraneoplásicos, 372, 618-619
 tratamiento, 718
- Waldenström, púrpura hipergammaglobulinémica, 368
- Walker-Warburg, síndrome, 462e-9, 462e-10c
- Wallenberg, síndrome, 2577
- Warburg, efecto, 102e-12, 102e-13f
- Warfarina, 754
 acción, 754
 distribución, 34
 dosis, 40, 755, 755c
 durante el embarazo, 756
 efectos secundarios
 alopecia, 354
 calciflaxia, 1816
 durante el embarazo, 756
 fetal, 47
 hemorragia, 756, 1635
 necrosis cutánea
 características clínicas, 368, 379, 379f, 756
 consideraciones genéticas, 756
 patogenia, 379
 tratamiento, 756
- farmacología, 754-755
- interacciones farmacológicas
 amiodarona, 34c, 42c
 azoles, 246e-3c
 isoniazida, 205e-3
 metronidazol, 246e-5c, 939c
 nafcilina, 939c
 NSAID, 43
 orlistat, 96e-8
 PPI, 1920
 SSRI, 2711c
 sulfonamidas, 246e-4c
 tetraciclinas, 246e-7c
 trimetoprim, 246e-4c, 939c
- metabolismo, 34c
- paciente con trombocitopenia inducida por heparina, 728
- prevención
 apoplejía en casos de fibrilación auricular/flúter auricular, 1488, 2570
 secundaria del infarto del miocardio, 1610-1611
- profilaxia para VTE, 1637c
- síndrome antifosfolípido, 2136
- tratamiento
 antes de la cateterización cardiaca, 1461
 antes de los procedimientos endoscópicos, 1889c
 DVT/PE, 1635, 1635c
 preoperatorio, 756
 seguimiento del tratamiento, 755
- tromboflebitis, 613
- variaciones genéticas en respuesta, 39c, 41, 451, 754, 755, 755c
- WDHA, síndrome. Véase VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
- Weber
 prueba, 221, 2538
 síndrome, 208, 2575, 2575f
- Wegener, síndrome. Véase Granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)
- Weil, síndrome. Véase *Leptospira/leptospirosis* (síndrome de Weil)
- Weiss, calificación, carcinoma corticosuprarrenal, 2322
- Welander, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
- Wells, criterios, embolia pulmonar, 24c
- Werdnig-Hoffmann, enfermedad, 444e-9, 2636
- Wermer, síndrome. Véase Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1; síndrome de Wermer)
- Werner, síndrome, 94e-4, 436c
- Wernicke, afasia, 177-178, 177c
- Wernicke, área, 177, 180f
- Wernicke, enfermedad/encefalopatía
 características clínicas, 41e-1v, 96e-3, 209, 1783, 2607
 imágenes, 1783, 1783f
 patogenia, 1783

- trastornos de uso del alcohol, 2724
tratamiento, 1783, 2607
- Wernicke-Korsakoff, síndrome, 96e-3, 182
- Westermarck, signo, 101, 1633
- Westphal, variante, enfermedad de Huntington, 2621
- WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, y mielocatexia), síndrome, 415, 2111
- Whipple
procedimiento, 555, 2101
triada, 2430
- Whipple, enfermedad, 1091, 1944
biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f
características clínicas, 1945
cardíaca, 1092
"clásica", 1092
cutáneas, 360, 360c
dermatológica, 1093
gastrointestinal, 269
infección aguda, 1092
linfática, 1092
meningitis crónica, 907c
neurológica, 1092
ocular, 1093
pulmonar, 1092
reinfección/enfermedad recurrente, 1093
consideraciones globales, 1091
diagnóstico, 137, 1093, 1945
epidemiología 1091
etiología, 1091, 1945
patogenia, 1091-1092
tratamiento, 1093-1094, 1945
- Wickham, estrías, 349
- Williams
miopatía, 462e-12, 462e-13c
síndrome, 83e-6, 2477-2478
- Williams-Beuren, síndrome, 1525
- Williams-Campbell, síndrome, 1694
- Willis, polígono, aneurismas, 1525
- Wilms
tumor, 101e-6c
tumores, mutación del gen-1. Véase *WT1*, mutaciones del gen
- Wilson, enfermedad, 2519
características clínicas, 367e-2, 2519
anemia, 96e-10
anillo de Kayser-Fleischer, 436e-8f, 2519, 2520f, 2625
hepática, 283, 367e-2, 1992, 2062, 2519, 2625
neurológicas, 2519
psiquiátricas, 2519
trastornos del movimiento, 2625
carcinoma hepatocelular, 545, 545c
comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
consideraciones mundiales, 2521
deficiencia de cinc, 96e-9
diagnóstico, 366e-6f, 367e-2, 1993c, 2062, 2520, 2520c
epidemiología, 2062, 2519
índice de pronóstico, 2520, 2521c
patogénesis, 96e-10, 2062, 2519
prevalencia, 2625
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 367e-2, 450c, 2519-2521, 2520c, 2625
- Winterbottom, signo, 1397
- Wiskott-Aldrich, síndrome, 2110
características clínicas, 2110
consideraciones genéticas, 2110
IBD, 1949c
incidencia, 2110
neutropenia, 418
tratamiento, 2110
trombocitopenia, 729, 2110
- Wolbachia, 1159
- Wolff-Chaikoff, efecto, 2285, 2297, 2300
- Wolff-Parkinson-White, síndrome
defectos desarrollados, 265e-12
ECG, 273e-5, 278e-11f, 1482f
tratamiento, 1483
vías accesorias, 1481, 1482f
- Wolf-Hirschhorn, síndrome, 83e-6
- Wolfram (DIDMOAD), síndrome, 2276, 2348
- Wolman, enfermedad, 432e-4c, 432e-5
- Wood, lámpara, exploración, 342-344, 359
- World Alliance for Patient Safety, 12e-1
- World Federation of Neurosurgical Societies, escala, hemorragia subaracnoidea, 1785c
- World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries, 17
- World Trade Center, desastre, 1692
- Wright, tinción, 245e-2, 341, 422
- WT1, mutaciones del gen
AML, 680, 680c
mesotelioma, 508
relacionadas con cáncer, 101e-3c, 101e-6c
síndrome de WAGR, 431c
trastornos del desarrollo
sexual, 2349
testicular, 2353, 2354c
- Wuchereria bancrofti*, 245e-3c, 765c, 1417, 1418c.
Véase también Filariasis linfática
- X
- X, síndrome. Véase Metabólico, síndrome
- Xantelasma, 342f, 365
- Xantina oxidasa
deficiencia (xanturia hereditaria), 431e-3c, 431e-6
inhibidor, 42, 42c, 431e-4-431e-5
- Xantocitomas pleomórficos, 601
- Xantomas, 364c, 365
colestasis, 2443
disbetalipoproteinemia familiar, 2443
enfermedad cardiovascular, 1442
eruptivos, 365, 436e-4f
papulares, 436e-4f
hipercolesterolemia familiar, 436e-4f, 2441
planos, 365
normolipémicos, 365
pliegue palmar, 1442, 2443
síndrome de quilimicronemia familiar, 2439
tendinosos, 365, 436e-3f, 2441
trastornos de lipoproteínas, 436e-4f, 2242
tuberocriptivos, 2443
tuberoso, 365, 436e-4f
- Xantomatosis cerebrotendinosa, 451e-4c
- XCRI1, 372e-13c
- Xerocitosis, 653
- Xerodermia pigmentosa, 386, 434, 500
- Xeroftalmía, 96e-6, 1946c
- Xerosis, 341c, 1172
- Xerostomía
diagnóstico diferencial, 2167c
enfermedad dental, 237
esclerosis sistémica, 2162
etiología, 241
inducida por fármacos, 241
relacionada con radioterapia, 505
síndrome de Sjögren, 2166
tratamiento, 2168f, 2169
- 46,XX, trastornos del desarrollo sexual, 2350c, 2356c
ausencia congénita de vagina, 2357
exceso de andrógenos, 2356c, 2357. Véanse también Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH); 21-Hidroxilasa, deficiencia
trastornos del desarrollo sexual testicular/ovotesticular, 2355, 2356c
- 46,XY, trastornos del desarrollo sexual, 2350c, 2354c
criptorquidia, 2355
hipospadias aislada, 2355
síndrome de persistencia del conducto de Müller, 2355
trastornos
acción de andrógenos, 2353-2355
desarrollo testicular, 2353
síntesis de andrógenos, 2353
- D-Xilosa
prueba, malabsorción, síndromes, 1938
prueba urinaria, 1938
- Xylohypha*, infecciones, 908c
- Y
- Yamaguchi, síndrome, ECG, 269e-10f
- Yatapoxvirus*, 220e-1c
- Yersinia*
adherencia, 145e-2c
ciclo de vida, 1071
fenotipos, 1070
identificación en laboratorio, 1073-1074
invasión de tejidos, 145e-7, 1071-1072, 1076
- Yersinia*, infecciones (yersiniosis)
anticuerpos antitiroideos, 1077
características clínicas, 266, 266c, 1077
complicaciones, 267
consideraciones globales, 1076, 1077, 1078
diagnóstico, 1077-1078
diferencial con IBD, 1956
epidemiología, 1076
etiología, 1076
faringitis, 231
fenómenos posinfecciosos, 1077
fiebre entérica, 852c, 853
patogénesis, 1076
prevención y control, 1078
tratamiento, 1078
- Yersinia enterocolitica*, 1076, 1077. Véase también *Yersinia*, infecciones (yersiniosis)
- Yersinia pestis*, 261e-3. Véase también Peste agente de bioterrorismo, 261e-3-261e-4, 1070, 1073
identificación en laboratorio, 261e-4, 1073-1074, 1074f
patogénesis, 1071-1072
- Yersinia pseudotuberculosis*, 1076, 1077. Véase también *Yersinia*, infecciones (yersiniosis)
- Yersiniabactina, 1076
- Yeyunostomía, sonda, 98e-8c, 261
- Yodo, 96e-10
bocio, 2301
complementación parenteral, 98e-8c
consumo excesivo, 2292
deficiencia
bocio, 2301
consideraciones globales, 461, 2285, 2285f
hipotiroidismo, 2292
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 2285
prevención, 2292
valoración de laboratorio, 2768-2769
ingestión recomendada, 95e-3c, 2285
metabolismo y transporte, 2284-2285, 2285f
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c
- Yodo radiactivo
consumo, en valoración tiroidea, 2288
tratamiento
bocio multinodular
no tóxico, 2302
tóxico, 2302
cáncer tiroideo, 103e-22, 2306-2307
enfermedad de Graves, 2296-2297
hiperfunción de ganglio tiroideo solitario, 2303
hipertiroidismo, 48
precauciones de seguridad, 2297
- Yodoquinol
acción, 246e-9
amibiasis, 246e-9, 1367c
contraindicaciones, 246e-9
efectos secundarios, 246e-4c, 246e-9
embarazo y lactancia, 246e-4c
farmacología, 246e-9
infección por *D. fragilis*, 1409
- Yoduro de potasio, solución saturada de (SSKI), 1354, 1354c
- Yoduros, efectos secundarios, 356c, 366, 422
- Yoga, 14e-1c, 338, 2240
- Yohimbina, 146, 2644
- Yunani, medicina, 14e-1c
- Z
- Zafirlukast, 2119
- Zalcitabina (ddC), 1276f
- Zaleplón, 191, 473e-10c
- Zanamivir
acción, 214e-5, 214e-9, 215e-1

- Zanamivir (*Cont.*)
 efectos adversos, 1213
 farmacología, 215e-1
 profilaxia de la influenza, 215e-2c, 1213c, 1214
 resistencia, 215e-1, 215e-2c
 tratamiento de la influenza, 215e-2c, 215e-5, 234, 1213, 1213c
- Zeaxantina, 96e-7
- Zenker, divertículo, 256, 259, 1903, 1903f
- ZES. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
- Zicam, 14e-3
- Zidovudina (AZT)
 acción, 1273
 efectos secundarios, 1273, 1274c
 anemia, 1262
 cutáneos, 379
 hepatotoxicidad, 2023, 2030
 hipertrichosis, 380
 miopatía, 439, 462e-20, 462e-20c, 1267, 2197, 2218c
 neutropenia, 417
 pigmentación oral, 240c
 trastornos de las uñas, 380, 1263
- estructura molecular, 1276f
- infección por VIH, 50, 1223, 1273, 1274c
- interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-4c, 798
- leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-5
 resistencia, 1279f
- Zieve, síndrome, 2059
- Zileutón, 40
- Zimbabwe, 13e-6-13e-7
- Ziprasidona, 2721, 2722c
- Ziv-aflibercept, 102e-5c, 103e-21
- Zn-DTPA, 263e-6c, 263e-7
- Zoledronato (ácido zoledrónico)
 efectos secundarios, 426e-3, 2499-2500
 hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
 mieloma múltiple, 717
 osteopatía de Paget, 426e-3-426e-4, 426e-3c
 prevención de la pérdida ósea y cáncer de próstata, 586
 tratamiento/prevención de la osteoporosis, 2499-2500, 2500f, 2504
- Zollinger-Ellison, síndrome (ZES), 568, 1927
 características clínicas, 559c, 1927-1928
 diagnóstico, 568, 1928, 1929c, 1940c
 diferencial, 1924, 1927-1928
 distribución de tumores, 559c, 1927
 epidemiología, 1927
 fisiopatología, 559c, 1927
 incidencia, 559c
 localización de tumores, 1928-1929, 1929c
 malabsorción de cobalamina, 646
 MEN 1, 562, 568, 1927-1928, 2336-2337
 tratamiento, 568-569, 1929
 úlcera gastroduodenal, 262
- Zolmitriptano, 2591, 2592c, 2593c, 2595
- Zolpidem, 65, 191, 473e-10c, 476e-4
- Zonisamida, 261, 473e-10c, 2555c
- Zóster. *Véase* Herpes zóster
 oftálmico. *Véase* Herpes zóster, oftálmico sin herpes, 1184
- Zotarolímús, 296e-2
- Zumaque venenoso, 345
- Zumbido venoso, 51e-6

