

COLABORATORI	xix
PREFAȚĂ	xxxvii



PARTEA 1 Considerații generale în Medicina clinică

1 Practica medicinei	1
<i>Editorii</i>	
2 Dificultățile globale în medicină	7
<i>Paul Farmer, Joseph Rhatigan</i>	
3 Procesul decizional în Medicina clinică	18
<i>Daniel B. Mark, John B. Wong</i>	
4 Screeningul și prevenirea bolilor	26
<i>Katrina Armstrong, Gary J. Martin</i>	
5 Principiile farmacologiei clinice	31
<i>Dan M. Roden</i>	
6e Sănătatea femeilor	45
<i>Andrea Dunaif</i>	
7e Sănătatea bărbaților	45
<i>Shalender Bhasin, Shehzad Basaria</i>	
8 Afecțiunile medicale în cursul sarcinii	45
<i>Robert L. Barbieri, John T. Repke</i>	
9 Evaluarea medicală a pacientului chirurgical	51
<i>Wei C. Lau, Kim A. Eagle</i>	
10 Îngrijirea paliativă și la sfârșitul vieții	55
<i>Ezekiel J. Emanuel</i>	
11 Problemele clinice ale îmbătrânirii	70
<i>Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski</i>	
12e Siguranța și calitatea îngrijirii în sănătate	85
<i>David W. Bates</i>	
13e Îngrijirea primară în țările cu venit mic și mediu	85
<i>Tim Evans, Kumanan Rasanathan</i>	
14e Practicile de sănătate complementare, alternative și integrative	86
<i>Josephine P. Briggs</i>	
15e Economia îngrijirii medicale	86
<i>Joseph P. Newhouse</i>	
16e Diferențele rasiale și etnice în îngrijirea medicală	86
<i>Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green</i>	
17e Probleme etice în Medicina clinică	86
<i>Bernard Lo, Christine Grady</i>	



PARTEA 2 Manifestările principale și prezentarea bolilor

SECȚIUNEA 1 DUREREA

18 Durerea: fiziopatologie și management	87
<i>James P. Rathmell, Howard L. Fields</i>	
19 Disconfortul toracic	95
<i>David A. Morrow</i>	
20 Durerea abdominală	103
<i>Danny O. Jacobs, William Silen</i>	
21 Cefaleea	107
<i>Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin</i>	

22 Dorsalgia și cervicalgia	111
<i>John W. Engstrom, Richard A. Deyo</i>	

SECȚIUNEA 2 MODIFICĂRILE TEMPERATURII CORPORALE

23 Febra	123
<i>Charles A. Dinarello, Reuven Porat</i>	
24 Febra și erupțiile cutanate	127
<i>Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye</i>	
25e Atlas de erupții cutanate asociate cu febră	135
<i>Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye</i>	
26 Febra de origine necunoscută	135
<i>Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer</i>	

SECȚIUNEA 3 DISFUNȚIILE SISTEMULUI NERVOS

27 Sincopa	142
<i>Roy Freeman</i>	
28 Amețeala și vertijul	148
<i>Mark F. Walker, Robert B. Daroff</i>	
29 Oboseala	151
<i>Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas</i>	
30 Cauzele neurologice ale slăbiciunii și paraliziei	154
<i>Michael J. Aminoff</i>	
31 Parestezia și pierderea sensibilității	158
<i>Michael J. Aminoff</i>	
32 Tulburările de mers și de echilibru	162
<i>Lewis Sudarsky</i>	
33e Biblioteca video a tulburărilor de mers	165
<i>Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind</i>	
34 Confuzia și delirul	166
<i>S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller</i>	
35 Demența	170
<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
36 Afazia, amnezia și alte tulburări cerebrale focale	176
<i>M.-Marsel Mesulam</i>	
37e Afazia progresivă primară, pierderea memoriei și alte tulburări cerebrale focale	184
<i>Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia</i>	
38 Tulburările de somn	184
<i>Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper</i>	

SECȚIUNEA 4 TULBURĂRILE OCULARE, ALE URECHILOR, ALE NASULUI ȘI ALE GĂTULUI

39 Tulburările oculare	195
<i>Jonathan C. Horton</i>	
40e Utilizarea oftalmoscopului portabil	211
<i>Homayoun Tabandeh, Morton F. Goldberg</i>	
41e Biblioteca video a neurooftalmologiei	211
<i>Shirley H. Wray</i>	
42 Tulburările mirosului și ale gustului	211
<i>Richard L. Doty, Steven M. Bromley</i>	
43 Tulburările auditive	217
<i>Anil K. Lalwani</i>	
44 Faringita, otalgia și simptomele respiratorii superioare	225
<i>Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales</i>	

- 45 Manifestările orale ale bolilor** 235
Samuel C. Durso
- 46e Atlas de afecțiuni orale** 242
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

SECȚIUNEA 5 MODIFICĂRILE FUNCȚIILOR CIRCULATORIE ȘI RESPIRATORIE

- 47e Dispneea** 243
Richard M. Schwartzstein
- 48 Tusea și hemoptizia** 243
Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta
- 49 Hipoxia și cianoza** 247
Joseph Loscalzo
- 50 Edemul** 250
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo
- 51e Abordarea pacientului cu suflu cardiac** 253
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo
- 52 Palpitațiile** 254
Joseph Loscalzo

SECȚIUNEA 6 MODIFICĂRILE FUNCȚIEI GASTROINTESTINALE

- 53 Disfagia** 254
Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas
- 54 Greața, voma și indigestia** 258
William L. Hasler
- 55 Diareea și constipația** 264
Michael Camilleri, Joseph A. Murray
- 56 Scăderea ponderală involuntară** 274
Russell G. Robertson, J. Larry Jameson
- 57 Hemoragia gastrointestinală** 276
Loren Laine
- 58 Icterul** 279
Savio John, Daniel S. Pratt
- 59 Distensia abdominală și ascita** 285
Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

SECȚIUNEA 7 MODIFICĂRILE FUNCȚIEI RENALE ȘI A TRACTULUI URINAR

- 60e Disuria, durerea vezicii urinare și cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase** 288
John W. Warren
- 61 Azotemia și anomalii urinare** 289
Julie Lin, Bradley M. Denker
- 62e Atlas de sedimente urinare și de biopsii renale** 295
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson
- 63 Tulburările hidro-electrolitice** 295
David B. Mount
- 64e Dezechilibrele hidro-electrolitice și tulburările acido-bazice: Exemple de cazuri** 312
David B. Mount, Thomas D. DuBose jr
- 65 Hipercalcemia și hipocalcemia** 313
Sundeep Khosla
- 66 Acidoza și alcaloza** 315
Thomas D. DuBose jr

SECȚIUNEA 8 TULBURĂRILE FUNCȚIILOR SEXUALĂ ȘI REPRODUCTIVĂ

- 67 Disfuncția sexuală** 324
Kevin T. McVary

- 68 Hirsutismul** 331
David A. Ehrmann
- 69 Tulburările ciclului menstrual și durerea pelviană** 335
Janet E. Hall

SECȚIUNEA 9 AFECȚIUNILE PIELII

- 70 Abordarea pacientului cu probleme dermatologice** 339
Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey
- 71 Eczema, psoriazisul, infecțiile cutanate, acneea și alte afecțiuni comune ale pielii** 344
Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley
- 72 Manifestările tegumentare ale bolilor interne** 353
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman
- 73 Bolile cutanate mediate imunologic** 370
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley
- 74 Reacțiile cutanate post-medicamentoase** 377
Kanade Shinkai, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub
- 75 Fotosensibilitatea și alte reacții la lumină** 385
Alexander G. Marneros, David R. Bickers
- 76e Atlas de manifestări cutanate ale bolilor interne** 391
Thomas J. Lawley, Calvin O. McCall, Robert A. Swerlick

SECȚIUNEA 10 MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE

- 77 Anemia și policitemia** 392
John W. Adamson, Dan L. Longo
- 78 Hemoragia și tromboza** 400
Barbara A. Konkle
- 79 Limfadenopatia și splenomegalia** 407
Patrick H. Henry, Dan L. Longo
- 80 Tulburările granulocitelor și ale monocitelor** 413
Steven M. Holland, John I. Gallin
- 81e Atlas de hematologie și analiza frotiurilor de sânge periferic** 424
Dan L. Longo

PARTEA 3 Genele, mediul înconjurător și bolile

- 82 Principiile geneticii umane** 425
J. Larry Jameson, Peter Kopp
- 83e Tulburările cromozomiale** 445
Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin
- 84 Genetica practică în Medicina clinică** 446
Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt
- 85e ADN-ul mitocondrial și caracteristicile și bolile ereditare** 451
Karl Skorecki, Doron Behar
- 86e Microbiomul uman** 451
Jeffrey I. Gordon, Rob Knight
- 87e Medicina rețelelor: Biologia sistemică în sănătate și în boală** 451
Joseph Loscalzo

PARTEA 4 Medicina regenerativă

- 88 Biologia celulelor stem** 453
Minoru S. H. Ko
- 89e Celulele stem hematopoietice** 455
David T. Scadden, Dan L. Longo
- 90e Aplicațiile biologiei celulelor stem în Medicina clinică** 455
John A. Kessler
- 91e Terapia genică în Medicina clinică** 456
Katherine A. High
- 92e Ingineria tisulară** 456
Anthony Atala

PARTEA 5 Îmbătrânirea

- 93e Demografia mondială a îmbătrânirii** 457
Richard M. Suzman, John G. Haaga
- 94e Biologia îmbătrânirii** 457
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

PARTEA 6 Nutriția și scăderea ponderală

- 95e Necesitățile de nutrimente și evaluarea dietei** 459
Johanna Dwyer
- 96e Deficiența și excesul de vitamine și de oligoelemente** 459
Robert M. Russell, Paolo M. Suter
- 97 Malnutriția și evaluarea nutrițională** 459
Douglas C. Heimbarger
- 98e Terapia nutrițională enterală și parenterală** 465
Bruce R. Bistrian, L. John Hoffer, David F. Driscoll

PARTEA 7 Oncologie și hematologie

SECȚIUNEA 1 TULBURĂRILE NEOPLAZICE

- 99 Abordarea pacientului cu neoplasm** 467
Dan L. Longo
- 100 Prevenirea și detectarea precoce a cancerului** 475
Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer
- 101e Genetica în cancer** 483
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein
- 102e Biologia celulară a cancerului** 483
Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo
- 103e Principiile de tratament în cancer** 483
Edward A. Sausville, Dan L. Longo
- 104 Infecțiile la pacienții cu neoplazii** 484
Robert W. Finberg
- 105 Cancerul de piele** 493
Walter J. Urba, Brendan D. Curti
- 106 Cancerul capului și al gâtului** 502
Everett E. Vokes
- 107 Neoplasmale pulmonare** 506
Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

- 108 Cancerul de sân** 523
Marc E. Lippman
- 109 Cancerele tractului gastrointestinal superior** 532
Robert J. Mayer
- 110 Cancerele tractului gastrointestinal inferior** 537
Robert J. Mayer
- 111 Tumorile ficatului și ale arborelui biliar** 544
Brian I. Carr
- 112 Cancerul pancreatic** 554
Elizabeth Smyth, David Cunningham
- 113 Tumorile endocrine ale tractului gastrointestinal și pancreatice** 557
Robert T. Jensen
- 114 Carcinoamele renale și ale vezicii urinare** 575
Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer
- 115 Tumorile benigne și maligne ale prostatei** 579
Howard I. Scher, James A. Eastham
- 116 Cancerul testicular** 588
Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl
- 117 Malignitățile ginecologice** 592
Michael V. Seiden
- 118 Tumorile primare și metastatice ale sistemului nervos** 598
Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen
- 119e Osteosarcoamele, sarcoamele de părți moi și metastazele osoase** 608
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin
- 120e Carcinomul primar necunoscut** 608
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese
- 121 Sindroamele paraneoplazice endocrine și hematologice** 608
J. Larry Jameson, Dan L. Longo
- 122 Sindroamele paraneoplazice neurologice și encefalita autoimună** 614
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld
- 123e Timomul** 619
Dan L. Longo
- 124e Neoplasmul în timpul sarcinii** 620
Michael F. Greene, Dan L. Longo
- 125 Consecințele tardive ale cancerului și ale tratamentului său** 620
Carl E. Freter, Dan L. Longo

SECȚIUNEA 2 TULBURĂRILE HEMATOPOIETICE

- 126 Anemia feriprivă și alte anemii hipoproliferative** 625
John W. Adamson
- 127 Hemoglobinopatiile** 631
Edward J. Benz jr
- 128 Anemiile megaloblastice** 640
A. Victor Hoffbrand
- 129 Anemiile hemolitice și anemia posthemoragică acută** 649
Lucio Luzzatto
- 130 Sindroamele de insuficiență a măduvei osoase, incluzând anemia aplazică și mielodisplazia** 662
Neal S. Young
- 131 Policitemia vera și alte neoplasme mieloproliferative** 672
Jerry L. Spivak
- 132 Leucemia mieloidă acută** 678
Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

133	Leucemia mieloidă cronică	687	155	Endocardita infecțioasă	816
	<i>Hagop Kantarjian, Jorge Cortes</i>			<i>Adolf W. Karchmer</i>	
134	Malignitățile celulelor limfoide	695	156	Infecțiile pielii, ale mușchilor și ale țesuturilor moi	827
	<i>Dan L. Longo</i>			<i>Dennis L. Stevens</i>	
	135e Malignitățile hematologice mai puțin frecvente	710	157	Artrita infecțioasă	833
	<i>Ayalew Tefferi, Dan L. Longo</i>			<i>Lawrence C. Madoff</i>	
136	Disfuncțiile plasmocitelor	710	158	Osteomielite	838
	<i>Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson</i>			<i>Werner Zimmerli</i>	
137	Amiloidoza	719	159	Infecțiile și abcese intraabdominale	846
	<i>David C. Seldin, John L. Berk</i>			<i>Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper</i>	
	138e Biologia și terapia transfuzională	724	160	Bolile diareice infecțioase acute și toxiiinfecțiile alimentare	852
	<i>Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson</i>			<i>Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood</i>	
	139e Transplantul de celule stem hematopoietice	725	161	Infecția cu <i>Clostridium difficile</i> și colita pseudomembranoasă	857
	<i>Frederick R. Appelbaum</i>			<i>Dale N. Gerding, Stuart Johnson</i>	

SECȚIUNEA 3 TULBURĂRILE HEMOSTAZEI

140	Tulburările trombocitelor și ale peretelui vascular	725	162	Infecțiile tractului urinar, pielonefrita și prostatita	861
	<i>Barbara A. Konkle</i>			<i>Kalpna Gupta, Barbara W. Trautner</i>	
141	Tulburările de coagulare	732	163	Bolile cu transmitere sexuală: prezentare generală și abordare clinică	869
	<i>Valder R. Arruda, Katherine A. High</i>			<i>Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes</i>	
142	Tromboza arterială și venoasă	740	164	Meningita, encefalita, abcese și empiemele cerebrale	883
	<i>Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo</i>			<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>	
143	Medicamente antiplachetare, anticoagulante și fibrinolitice	745	165	Meningita cronică și recurentă	906
	<i>Jeffrey I. Weitz</i>			<i>Walter J. Koroshetz, Avindra Nath</i>	

PARTEA 8 Bolile infecțioase

SECȚIUNEA 1 CONSIDERAȚII DE BAZĂ ÎN BOLILE INFECȚIOASE

144	Abordarea pacientului cu o boală infecțioasă	761	168	Infecțiile dobândite în instituțiile de asistență medicală	911
	<i>Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper</i>			<i>Robert A. Weinstein</i>	
	145e Mecanismele moleculare ale patogenezii microbiene	768	169	Infecțiile primitorilor de transplant	919
	<i>Gerald B. Pier</i>			<i>Robert W. Finberg, Joyce Fingerhuth</i>	
146	Genomica și bolile infecțioase	768			
	<i>Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung</i>				
147	Abordarea pacientului cu boală infecțioasă acută febrilă	779			
	<i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>				
148	Principiile imunizării și utilizarea vaccinurilor	785			
	<i>Anne Schuchat, Lisa A. Jackson</i>				
149	Recomandări medicale pentru călătoriile internaționale	793			
	<i>Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky</i>				
	150e Diagnosticul de laborator al bolilor infecțioase	802			
	<i>Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk</i>				
	151e Bolile infecțioase în contextul schimbărilor climatice	803			
	<i>Aaron S. Bernstein</i>				
	152e Infecțiile veteranilor întorși de pe front	803			
	<i>Andrew W. Artenstein</i>				

SECȚIUNEA 2 SINDROAMELE CLINICE: INFECȚIILE COMUNITARE

153	Pneumonia	803	171	Infecțiile pneumococice	946
	<i>Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink</i>			<i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>	
154	Abcesul pulmonar	813	172	Infecțiile stafilococice	954
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>			<i>Franklin D. Lowy</i>	
			173	Infecțiile streptococice	963
				<i>Michael R. Wessels</i>	
			174	Infecțiile enterococice	971
				<i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>	
			175	Difteria și alte infecții produse de <i>Corynebacterium</i>	977
				<i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>	
			176	Infecțiile cu <i>Listeria monocytogenes</i>	982
				<i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>	
			177	Tetanosul	984
				<i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>	
			178	Botulismul	987
				<i>Susan Maslanka, Agam K. Rao</i>	
			179	Cangrena gazoasă și alte infecții produse de <i>Clostridium</i>	990
				<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	

SECȚIUNEA 3 SINDROAMELE CLINICE: INFECȚIILE ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE

168	Infecțiile dobândite în instituțiile de asistență medicală	911
	<i>Robert A. Weinstein</i>	
169	Infecțiile primitorilor de transplant	919
	<i>Robert W. Finberg, Joyce Fingerhuth</i>	

SECȚIUNEA 4 ABORDAREA TERAPIEI ÎN BOLILE BACTERIENE

170	Tratamentul și profilaxia infecțiilor bacteriene	930
	<i>David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese</i>	

SECȚIUNEA 5 BOLILE CAUZATE DE BACTERIILE GRAM-POZITIVE

171	Infecțiile pneumococice	946
	<i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>	
172	Infecțiile stafilococice	954
	<i>Franklin D. Lowy</i>	
173	Infecțiile streptococice	963
	<i>Michael R. Wessels</i>	
174	Infecțiile enterococice	971
	<i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>	
175	Difteria și alte infecții produse de <i>Corynebacterium</i>	977
	<i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>	
176	Infecțiile cu <i>Listeria monocytogenes</i>	982
	<i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>	
177	Tetanosul	984
	<i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>	
178	Botulismul	987
	<i>Susan Maslanka, Agam K. Rao</i>	
179	Cangrena gazoasă și alte infecții produse de <i>Clostridium</i>	990
	<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	

SECȚIUNEA 6 BOLILE CAUZATE DE BACTERIILE GRAM-NEGATIVE

- 180 Infecțiile meningococice** 995
Andrew J. Pollard
- 181 Infecțiile gonococice** 1003
Sanjay Ram, Peter A. Rice
- 182 Infecțiile cu *Haemophilus* și *Moraxella*** 1010
Timothy F. Murphy
- 183e Infecțiile produse de bacteriile din grupul HACEK și alte bacterii Gram-negative** 1014
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper
- 184 Infecțiile cu *Legionella*** 1014
Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin
- 185 Tusea convulsivă și alte infecții cu *Bordetella*** 1021
Karina A. Top, Scott A. Halperin
- 186 Bolile produse de bacilii Gram-negativi enterici** 1025
Thomas A. Russo, James R. Johnson
- 187 Infecțiile cu *Acinetobacter*** 1036
David L. Paterson, Anton Y. Peleg
- 188 Infecțiile cu *Helicobacter pylori*** 1038
John C. Atherton, Martin J. Blaser
- 189 Infecțiile produse de *Pseudomonas* spp. și alte bacterii înrudite** 1042
Reuben Ramphal
- 190 Salmoneloza** 1049
David A. Pegues, Samuel I. Miller
- 191 Shigeloză** 1055
Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux
- 192 Infecțiile cauzate de *Campylobacter* și bacterii înrudite** 1058
Martin J. Blaser
- 193 Holera și alte infecții produse de genul *Vibrio*** 1061
Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan
- 194e Bruceloză** 1066
Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel
- 195 Tularemia** 1066
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze
- 196 Pesta și alte infecții cu *Yersinia*** 1070
Michael B. Prentice
- 197 Infecțiile cu *Bartonella*, inclusiv boala zgărieturii de pisică** 1078
Michael Giladi, Moshe Ephros
- 198e Donovanoză** 1083
Nigel O'Farrell

SECȚIUNEA 7 ALTE INFECȚII BACTERIENE

- 199 Nocardioza** 1084
Gregory A. Filice
- 200 Actinomicoză și boala Whipple** 1088
Thomas A. Russo
- 201 Infecțiile cu microorganisme anaerobe mixte** 1094
Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

SECȚIUNEA 8 BOLILE CAUZATE DE MICOBACTERII

- 202 Tuberculoză** 1102
Mario C. Raviglione
- 203 Lepra** 1122
Robert H. Gelber
- 204 Infecțiile cauzate de micobacterii netuberculoase** 1128
Steven M. Holland

- 205e Agenți antimicobacterieni** 1132
Max R. O'Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

SECȚIUNEA 9 BOLILE CAUZATE DE SPIROCHETE

- 206 Sifilisul** 1132
Sheila A. Lukehart
- 207e Treponematozele endemice** 1140
Sheila A. Lukehart
- 208 Leptospiroza** 1140
Rudy A. Hartskeerl, Jiří F. P. Wagenaar
- 209 Febra recurentă** 1146
Alan G. Barbour
- 210 Borelioză Lyme** 1149
Allen C. Steere

SECȚIUNEA 10 BOLILE CAUZATE DE RICKETTSII, MICOPLASME ȘI CHLAMIDII

- 211 Bolile rickettsiene** 1154
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie
- 212 Infecțiile cu *Mycoplasma*** 1163
R. Doug Hardy
- 213 Infecțiile cu *Chlamydia*** 1165
Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

SECȚIUNEA 11 BOLILE VIRALE: GENERALITĂȚI

- 214e Virusologie medicală** 1174
Fred Wang, Elliott Kieff
- 215e Chimioterapia antivirală, cu excepția medicamentelor antiretrovirale** 1174
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SECȚIUNEA 12 INFECȚIILE CAUZATE DE VIRUSURI ADN

- 216 Infecțiile cu virusurile herpes simplex** 1175
Lawrence Corey
- 217 Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian** 1183
Richard J. Whitley
- 218 Infecțiile cu virusul Epstein-Barr, inclusiv mononucleoză infecțioasă** 1186
Jeffrey I. Cohen
- 219 Citomegalovirusul și herpesvirusurile umane de tipurile 6, 7 și 8** 1190
Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch
- 220e Molluscum contagiosum, variola maimuțelor și alte infecții cu poxvirusuri** 1194
Fred Wang
- 221 Infecțiile cu parvovirusuri** 1195
Kevin E. Brown
- 222 Infecțiile cu papilomavirusul uman** 1197
Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

SECȚIUNEA 13 INFECȚIILE CAUZATE DE VIRUSURILE ADN ȘI ARN RESPIRATORII



- 223 Infecțiile respiratorii virale comune** 1202
Raphael Dolin
- 224 Gripa** 1209
Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

SECȚIUNEA 14 INFECȚIILE CAUZATE DE HIV SAU ALTE RETROVIRUSURI UMANE

- 225e Retrovirusurile umane** 1215
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

- 226 Boala produsă de virusul imunodeficienței umane: SIDA și bolile asociate.** 1215
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane



SECȚIUNEA 15 INFECȚIILE CAUZATE DE VIRUSURI ARN

- 227 Gastroenteritele virale** 1285
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass
- 228 Infecțiile cu enterovirusuri, parechovirusuri și reovirusuri** 1289
Jeffrey I. Cohen
- 229 Rujeola (pojarul).** 1295
Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss
-  **230e Rubeola (pojarul mic)** 1299
Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef
-  **231e Oreionul** 1299
Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone
- 232 Infecția cu virusul rabic și cu alte rabdovirusuri** 1299
Alan C. Jackson
- 233 Infecția cu arbovirusuri și cu virusuri transmise de rozătoare.** 1304
Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters
- 234 Infecția cu virusurile Ebola și Marburg** 1323
Jens H. Kuhn

SECȚIUNEA 16 INFECȚIILE FUNGICE

- 235 Diagnosticul și tratamentul infecțiilor fungice** 1329
John E. Edwards jr
- 236 Histoplasmoza** 1332
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat
- 237 Coccidioidomicoza** 1334
Neil M. Ampel
- 238 Blastomicoza** 1337
Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan al III-lea
- 239 Criptococoza** 1339
Arturo Casadevall
- 240 Candidoza** 1342
John E. Edwards jr
- 241 Aspergiloza** 1345
David W. Denning
- 242 Mucormicoza** 1350
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim
- 243 Micozele superficiale și micozele sistemice mai rare** 1353
Carol A. Kauffman
- 244 Infecțiile cu *Pneumocystis*** 1358
Henry Masur, Alison Morris


SECȚIUNEA 17 INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI: GENERALITĂȚI

-  **245e Diagnosticul de laborator al infestațiilor parazitare.** 1362
Sharon L. Reed, Charles E. Davis
-  **246e Agenți folosiți pentru tratamentul infestațiilor parazitare** 1363
Thomas A. Moore

SECȚIUNEA 18 INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE

- 247 Amibiaza și infestațiile cu amibe libere** 1363
Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed
- 248 Malaria** 1368
Nicholas J. White, Joel G. Breman

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

-  **250e Atlas de frotiuri sangvine din malarie și babesioză** 1387
Nicholas J. White, Joel G. Breman

- 251 Leishmanioza** 1387
Shyam Sundar

- 252 Boala Chagas și tripanozomiaza africană** 1394
Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi jr

- 253 Infestațiile cu *Toxoplasma*** 1398
Kami Kim, Lloyd H. Kasper

- 254 Infestațiile intestinale cu protozoare și tricomonaza** 1405
Peter F. Weller

SECȚIUNEA 19 INFESTAȚIILE CU HELMINȚI

-  **255e Introducere în infestațiile cu helminți.** 1409
Peter F. Weller

- 256 Trichineloză și infestațiile cu alte nematode tisulare** 1410
Peter F. Weller

- 257 Infestațiile cu nematode intestinale** 1413
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

- 258 Infestațiile cu filarii și filariozele.** 1417
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

- 259 Schistozomiaza și alte infestații cu trematode** 1423
Charles H. King, Adel A. F. Mahmoud

- 260 Infestațiile cu cestode.** 1430
A. Clinton White jr, Peter F. Weller



PARTEA 9 Terorismul și Medicina clinică

-  **261e Bioterorismul microbial** 1437
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

-  **262e Terorismul chimic** 1437
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano jr

-  **263e Terorismul prin radiații** 1437
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner



PARTEA 10 Bolile sistemului cardiovascular

SECȚIUNEA 1 INTRODUCERE

- 264 Abordarea pacientului cu o posibilă boală cardiovasculară.** 1439
Joseph Loscalzo

-  **265e Fiziologia sistemului cardiovascular** 1441
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

-  **266e Epidemiologia bolilor cardiovasculare** 1442
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

SECȚIUNEA 2 DIAGNOSTICUL BOLILOR CARDIOVASCULARE

- 267 Examinarea fizică a sistemului cardiovascular** 1442
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

268	Electrocardiografia	1450
	<i>Ary L. Goldberger</i>	
269e	Atlas de electrocardiografie	1459
	<i>Ary L. Goldberger</i>	
270e	Investigații imagistice cardiace non-invasive: ecocardiografia, cardiologia nucleară, imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată	1459
	<i>Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon</i>	
271e	Atlas de imagistică non-invazivă cardiacă	1460
	<i>Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon</i>	
272	Cateterizarea cardiacă și angiografia coronariană	1460
	<i>Jane A. Leopold, David P. Faxon</i>	

SECȚIUNEA 3 TULBURĂRILE DE RITM

273e	Principii de electrofiziologie	1466
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
274	Bradiaritiile: bolile nodului sinoatrial	1466
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
275	Bradiaritiile: bolile nodului atrioventricular	1470
	<i>David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli</i>	
276	Tahiaritiile supraventriculare	1476
	<i>Gregory F. Michaud, William G. Stevenson</i>	
277	Aritmiile ventriculare	1489
	<i>Roy M. John, William G. Stevenson</i>	
278e	Atlas de aritmii cardiace	1500
	<i>Ary L. Goldberger</i>	

SECȚIUNEA 4 BOLILE CARDIACE

279	Insuficiența cardiacă: fiziopatologie și diagnostic	1500
	<i>Douglas L. Mann, Murali Chakinala</i>	
280	Insuficiența cardiacă: management	1507
	<i>Mandeep R. Mehra</i>	
281	Transplantul cardiac și circulația asistată prelungită	1516
	<i>Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi</i>	
282	Boala cardiacă congenitală la adult	1519
	<i>Jamil A. Aboulhosn, John S. Child</i>	
283	Valvulopatiile aortice	1528
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
284	Valvulopatiile mitrale	1539
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
285	Valvulopatiile tricuspidiene și pulmonare	1547
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
286	Boala valvulară multiplă și mixtă	1550
	<i>Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo</i>	
287	Cardiomiopatia și miocardita	1553
	<i>Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo</i>	
288	Boala pericardică	1571
	<i>Eugene Braunwald</i>	
289e	Tumorile și traumatismele cordului	1577
	<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	
290e	Manifestările cardiace ale afecțiunilor sistemice	1577
	<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	

SECȚIUNEA 5 BOALA CORONARIANĂ ȘI BOALA VASCULARĂ PERIFERICĂ

291e	Patogeneza, profilaxia și tratamentul aterosclerozei	1578
	<i>Peter Libby</i>	

292e	Atlas de ateroscleroză	1578
	<i>Peter Libby</i>	
293	Boala cardiacă ischemică	1578
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
294	Sindromul coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST (infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST și angina instabilă)	1593
	<i>Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald</i>	
295	Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST	1599
	<i>Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo</i>	
296e	Intervenții coronariene percutanate și alte proceduri intervenționale	1611
	<i>David P. Faxon, Deepak L. Bhatt</i>	
297e	Atlas de revascularizare percutanată	1611
	<i>Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon</i>	
298	Boala vasculară hipertensivă	1611
	<i>Theodore A. Kotchen</i>	
299	Boala renovasculară	1627
	<i>Stephen C. Textor</i>	
300	Tromboza venoasă profundă și tromboembolia pulmonară	1631
	<i>Samuel Z. Goldhaber</i>	
301	Patologiile aortei	1637
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
302	Bolile arteriale ale extremităților	1643
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
303	Boala venoasă cronică și limfedemul	1650
	<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
304	Hipertensiunea pulmonară	1655
	<i>Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo</i>	



PARTEA 11 Afecțiunile sistemului respirator

SECȚIUNEA 1 DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR RESPIRATORII

305	Abordarea pacientului cu afecțiune a sistemului respirator	1661
	<i>Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi</i>	
306e	Tulburările funcției respiratorii	1663
	<i>Edward T. Naureckas, Julian Solway</i>	
307	Procedurile diagnostice în bolile respiratorii	1663
	<i>Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi</i>	
308e	Atlas de imagistică toracică	1669
	<i>Patricia A. Kritek, John J. Reilly jr</i>	

SECȚIUNEA 2 BOLILE SISTEMULUI RESPIRATOR

309	Astmul	1669
	<i>Peter J. Barnes</i>	
310	Pneumonita de hipersensibilitate și infiltratele pulmonare cu eozinofilie	1681
	<i>Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler</i>	
311	Bolile pulmonare ocupaționale și legate de mediu	1687
	<i>John R. Balmes, Frank E. Speizer</i>	
312	Bronșiectazia	1694
	<i>Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak</i>	
313	Fibroza chistică	1697
	<i>Eric J. Sorscher</i>	
314	Bronhopneumopatia obstructivă cronică	1700
	<i>John J. Reilly jr, Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro</i>	

315	Bolile pulmonare interstițiale	1708
	<i>Talmadge E. King jr</i>	
316	Afecțiunile pleurei	1716
	<i>Richard W. Light</i>	
317	Afecțiunile mediastinului	1719
	<i>Richard W. Light</i>	
318	Tulburările ventilației	1720
	<i>John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway</i>	
319	Apneea în somn	1723
	<i>Andrew Wellman, Susan Redline</i>	
	320e Transplantul pulmonar	1727
	<i>Elbert P. Trulock</i>	



PARTEA 12 Medicina de terapie intensivă


SECȚIUNEA 1 TERAPIA INTENSIVĂ RESPIRATORIE

321	Abordarea pacientului cu boală critică	1729
	<i>John P. Kress, Jesse B. Hall</i>	
322	Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA)	1736
	<i>Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi</i>	
323	Suportul ventilator mecanic	1740
	<i>Bartolome R. Celli</i>	

SECȚIUNEA 2 ȘOCUL ȘI STOPUL CARDIAC

324	Abordarea pacientului cu șoc	1744
	<i>Ronald V. Maier</i>	
325	Sepsisul sever și șocul septic	1751
	<i>Robert S. Munford</i>	
326	Șocul cardiogen și edemul pulmonar	1759
	<i>Judith S. Hochman, David H. Ingbar</i>	
327	Colapsul cardiovascular, stopul cardiac și moartea subită cardiacă	1764
	<i>Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos</i>	

SECȚIUNEA 3 TERAPIA INTENSIVĂ NEUROLOGICĂ



328	Coma	1771
	<i>Allan H. Ropper</i>	
	329e Examinarea pacientului comatos	1777
	<i>S. Andrew Josephson</i>	
330	Terapia intensivă neurologică, incluzând encefalopatia hipoxic-ischemică și hemoragia subarahnoidiană	1777
	<i>J. Claude Hemphill al III-lea, Wade S. Smith, Daryl R. Gress</i>	

SECȚIUNEA 4 URGENȚELE ONCOLOGICE

331	Urgențele oncologice	1787
	<i>Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher</i>	



PARTEA 13 Afecțiunile rinichiului și ale tractului urinar

	332e Biologia celulară și moleculară a rinichiului	1799
	<i>Alfred L. George jr, Eric G. Neilson</i>	
	333e Adaptarea rinichiului la leziune	1799
	<i>Joseph V. Bonventre</i>	
334	Leziunea renală acută	1799
	<i>Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre</i>	

335	Boala renală cronică	1811
	<i>Joanne M. Bargman, Karl Skorecki</i>	
336	Dializa în tratamentul insuficienței renale	1822
	<i>Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow</i>	
337	Transplantul în tratamentul insuficienței renale	1825
	<i>Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker</i>	
338	Nefropatiile glomerulare (Glomerulopatiile)	1831
	<i>Julia B. Lewis, Eric G. Neilson</i>	
339	Boala polichistică renală și alte tulburări ereditare de creștere și de dezvoltare a tubulilor	1850
	<i>Jing Zhou, Martin R. Pollak</i>	
340	Nefropatiile tubulointerstițiale	1856
	<i>Laurence H. Beck, David J. Salant</i>	
341	Leziunile vasculare ale rinichiului	1863
	<i>Nelson Leung, Stephen C. Textor</i>	
342	Nefrolitiaza	1866
	<i>Gary C. Curhan</i>	
343	Obstrucția tractului urinar	1871
	<i>Julian L. Seifter</i>	



PARTEA 14 Bolile tractului digestiv

SECȚIUNEA 1 BOLILE TRACTULUI DIGESTIV

344	Abordarea pacientului cu boală gastrointestinală	1875
	<i>William L. Hasler, Chung Owyang</i>	
345	Endoscopia gastrointestinală	1880
	<i>Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian</i>	
	346e Atlas video de endoscopie gastrointestinală	1900
	<i>Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian</i>	
347	Bolile esofagului	1900
	<i>Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano</i>	
348	Boala ulceroasă și afecțiunile asociate	1911
	<i>John Del Valle</i>	
349	Tulburările de absorbție	1932
	<i>Henry J. Binder</i>	
	350e Testul Schilling	1946
	<i>Henry J. Binder</i>	
351	Boala inflamatorie intestinală	1947
	<i>Sonia Friedman, Richard S. Blumberg</i>	
352	Sindromul de intestin iritabil	1965
	<i>Chung Owyang</i>	
353	Boala diverticulară și afecțiunile anorectale frecvente	1971
	<i>Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart</i>	
354	Insuficiența vasculară mezenterică	1978
	<i>Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas</i>	
355	Ocluzia intestinală acută	1981
	<i>Danny O. Jacobs</i>	
356	Apendicita și peritonita acute	1985
	<i>Danny O. Jacobs</i>	

SECȚIUNEA 2 EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ

357	Abordarea pacientului cu boală hepatică	1989
	<i>Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle</i>	
358	Evaluarea funcției hepatice	1995
	<i>Daniel S. Pratt</i>	

- 359 Hiperbilirubinemiile** 1999
Allan W. Wolkoff
- 360 Hepatitele virale acute** 2004
Jules L. Dienstag
- 361 Hepatita indusă de toxice și de medicamente** 2023
William M. Lee, Jules L. Dienstag
- 362 Hepatita cronică** 2031
Jules L. Dienstag
- 363 Boala hepatică alcoolică** 2052
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell
- 364 Steatoza hepatică non-alcoolică și steatohepatita non-alcoolică** 2054
Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl
- 365 Ciroza și complicațiile sale** 2058
Bruce R. Bacon
- 366e Atlas de biopsii hepatice** 2067
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan
- 367e Bolile genetice, metabolice și infiltrative care afectează ficatul** 2067
Bruce R. Bacon
- 368 Transplantul hepatic** 2067
Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag
- 369 Bolile veziculei biliare și ale ductelor biliare** 2075
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SECȚIUNEA 3 AFECȚIUNILE PANCREASULUI

- 370 Abordarea pacientului cu boală pancreatică** 2086
Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks
- 371 Pancreatita acută și cronică** 2090
Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger



PARTEA 15 Bolile mediate imun, inflamatoare și reumatice

SECȚIUNEA 1 SISTEMUL IMUNITAR NORMAL ȘI TULBURĂRILE ACESTUIA

- 372e Introducere în sistemul imunitar** 2103
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci
- 373e Complexul major de histocompatibilitate** 2103
Gerald T. Nepom
- 374 Imunodeficiențele primare** 2103
Alain Fischer
- 375e Imunodeficiențele primare asociate (sau secundare) altor boli** 2113
Alain Fischer

SECȚIUNEA 2 TULBURĂRILE PRODUSE DE LEZIUNILE MEDIATE IMUN

- 376 Alergiile, anafilaxia și mastocitoza sistemică** 2113
Joshua A. Boyce, K. Frank Austen
- 377e Autoimunitatea și bolile autoimune** 2124
Betty Diamond, Peter E. Lipsky
- 378 Lupusul eritematos sistemic** 2124
Bevra Hannahs Hahn
- 379 Sindromul antifosfolipidic** 2134
Haralampos M. Moutsopoulos, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos
- 380 Poliartrita reumatoidă** 2136
Ankooor Shah, E. William St. Clair

- 381 Febra reumatismală acută** 2149
Jonathan R. Carapetis
- 382 Scleroza sistemică (sclerodermia) și afecțiunile conexe** 2154
John Varga
- 383 Sindromul Sjögren** 2166
Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas
- 384 Spondilartritele** 2169
Joel D. Taurog, John D. Carter
- 385 Sindroamele vasculitice** 2179
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
- 386e Atlas de sindroame vasculitice** 2193
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
- 387 Sindromul Behçet** 2194
Haralampos M. Moutsopoulos
- 388 Polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpi de incluziune** 2194
Marinos C. Dalakas
- 389 Policondrita recidivantă** 2202
Carol A. Langford
- 390 Sarcoidoza** 2205
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower
- 391e Boala asociată cu IgG4** 2212
John H. Stone
- 392 Febra mediteraneană familială și alte boli autoinflamatoare ereditare** 2212
Daniel L. Kastner

SECȚIUNEA 3 AFECȚIUNILE ARTICULAȚIILOR ȘI ALE ȚESUTURILOR ADIACENTE

- 393 Abordarea afecțiunilor articulare și musculo-scheletice** 2216
John J. Cush
- 394 Osteoartrita** 2226
David T. Felson
- 395 Guta și alte artropatii induse de depunerile de cristale** 2233
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen
- 396 Fibromialgia** 2238
Leslie J. Crofford
- 397 Artrita asociată bolilor sistemice și alte artrite** 2240
Carol A. Langford, Brian F. Mandell
- 398 Afecțiunile periarticulare ale extremităților** 2247
Carol A. Langford



PARTEA 16 Endocrinologie și metabolism

SECȚIUNEA 1 ENDOCRINOLOGIE

- 399 Abordarea pacientului cu tulburări endocrinologice** 2251
J. Larry Jameson
- 400e Mecanismele de acțiune ale hormonilor** 2255
J. Larry Jameson
- 401e Hipofiza anterioară: fiziologia hormonilor hipofizari** 2255
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

402	Hipopituitarismul	2255
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
403	Sindromul tumoral adenohipofizar	2261
	<i>Shlomo Melmed, J. Larry Jameson</i>	
404	Afecțiunile neurohipofizei	2274
	<i>Gary L. Robertson</i>	
405	Afecțiunile glandei tiroide	2283
	<i>J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman</i>	
406	Afecțiunile glandei corticosuprenale	2309
	<i>Wiebke Arlt</i>	
407	Feocromocitomul	2329
	<i>Hartmut P. H. Neumann</i>	
408	Neoplazia endocrină mutiplă	2335
	<i>Rajesh V. Thakker</i>	
409	Sindroamele poliendocrine autoimune	2344
	<i>Peter A. Gottlieb</i>	

SECȚIUNEA 2 ENDOCRINOLOGIA REPRODUCTIVĂ

410	Tulburările de diferențiere sexuală	2349
	<i>John C. Achermann, J. Larry Jameson</i>	
411	Afecțiunile testiculelor și ale sistemului reproducător masculin	2357
	<i>Shalender Bhasin, J. Larry Jameson</i>	
412	Afecțiunile sistemului reproducător feminin	2375
	<i>Janet E. Hall</i>	
413	Terapia hormonală la menopauză și postmenopauză	2381
	<i>JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk</i>	
414	Infertilitatea și contracepția	2387
	<i>Janet E. Hall</i>	

SECȚIUNEA 3 OBEZITATEA, DIABETUL ZAHARAT ȘI SINDROMUL METABOLIC

	415e Biologia obezității	2392
	<i>Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier</i>	
416	Evaluarea și managementul obezității	2392
	<i>Robert F. Kushner</i>	
417	Diabetul zaharat. Diagnostic, clasificare și fiziopatologie	2399
	<i>Alvin C. Powers</i>	
418	Diabetul zaharat: management și terapie	2407
	<i>Alvin C. Powers</i>	
419	Diabetul zaharat: complicații	2422
	<i>Alvin C. Powers</i>	
420	Hipoglicemia	2430
	<i>Philip E. Cryer, Stephen N. Davis</i>	
421	Tulburările metabolismului lipoproteinelor	2435
	<i>Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs</i>	
422	Sindromul metabolic	2449
	<i>Robert H. Eckel</i>	

SECȚIUNEA 4 BOLILE OSOASE ȘI ALE METABOLISMULUI MINERAL

423	Metabolismul osos și mineral normal și patologic	2454
	<i>F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg</i>	
424	Tulburările glandei paratiroide și ale homeostaziei calciului	2466
	<i>John T. Potts jr, Harald Jüppner</i>	

425	Osteoporoza	2488
	<i>Robert Lindsay, Felicia Cosman</i>	

	426e Boala Paget și alte displazii osoase	2504
	<i>Murray J. Favus, Tamara J. Vokes</i>	


SECȚIUNEA 5 TULBURĂRILE METABOLISMULUI INTEREDIAR

427	Afecțiunile ereditare ale țesutului conjunctiv	2504
	<i>Darwin J. Prockop, John F. Bateman</i>	

428	Hemocromatoza	2514
	<i>Lawrie W. Powell</i>	

429	Boala Wilson	2519
	<i>George J. Brewer</i>	

430	Porfiriile	2521
	<i>Robert J. Desnick, Manisha Balwani</i>	

	431e Afecțiunile metabolismului purinic și pirimidinic	2533
	<i>Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann</i>	

	432e Afecțiunile cu stocare lizozomală	2533
	<i>Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski</i>	

	433e Bolile de stocare a glicogenului și alte afecțiuni ereditare ale metabolismului carbohidraților	2534
	<i>Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen</i>	

	434e Afecțiunile ereditare ale metabolismului aminoacizilor la adulți	2534
	<i>Nicola Longo</i>	

	435e Defectele ereditare de transport membranar	2534
	<i>Nicola Longo</i>	

	436e Atlas de manifestări clinice ale bolilor metabolice	2534
	<i>J. Larry Jameson</i>	



PARTEA 17 Tulburările neurologice

SECȚIUNEA 1 DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR NEUROLOGICE


437	Abordarea pacientului cu boală neurologică	2535
	<i>Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser</i>	

	438e Examenul de screening neurologic	2540
	<i>Daniel H. Lowenstein</i>	


	439e Atlas video al examenului neurologic detaliat	2540
	<i>Martin A. Samuels</i>	

	440e Neuroimagnostică în afecțiunile neurologice	2540
	<i>William P. Dillon</i>	

	441e Atlas de neuroimagnostică	2541
	<i>Andre D. Furtado, William P. Dillon</i>	

	442e Investigațiile electrodiagnostice ale tulburărilor sistemului nervos: EEG, potențiale evocate și EMG	2541
	<i>Michael J. Aminoff</i>	

	443e Tehnica puncției lombare	2541
	<i>Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser</i>	


	444e Biologia bolilor neurologice	2541
	<i>Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal</i>	

SECȚIUNEA 2 BOLILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

445	Convulsiile și epilepsia	2542
	<i>Daniel H. Lowenstein</i>	

446	Bolile cerebrovasculare	2559
	<i>Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill al III-lea</i>	
447	Migrena și alte tulburări primare de tip cefaleic	2586
	<i>Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin</i>	
448	Boala Alzheimer și alte demențe	2598
	<i>William W. Seeley, Bruce L. Miller</i>	
449	Boala Parkinson și alte tulburări de mișcare	2609
	<i>C. Warren Olanow, Anthony H.V. Schapira, Jose A. Obeso</i>	
450	Tulburările ataxice	2626
	<i>Roger N. Rosenberg</i>	
	451e Clasificarea ataxiilor spinocerebeloase	2631
	<i>Roger N. Rosenberg</i>	
452	Scleroza laterală amiotrofică și alte boli de neuron motor	2631
	<i>Robert H. Brown jr</i>	
	453e Boli prionice	2637
	<i>Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller</i>	
454	Tulburările sistemului nervos vegetativ	2637
	<i>Phillip A. Low, John W. Engstrom</i>	
455	Nevralgia de trigemen, paralizia Bell și alte afecțiuni ale nervilor cranieni	2645
	<i>M. Flint Beal, Stephen L. Hauser</i>	
456	Afecțiunile măduvei spinării	2650
	<i>Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper</i>	
	457e Contuzia și alte traumatisme cerebrale	2660
	<i>Allan H. Ropper</i>	
458	Scleroza multiplă și alte boli demielinizante	2661
	<i>Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin</i>	




SECȚIUNEA 3 AFECȚIUNILE NERVOASE ȘI MUSCULARE

459	Neuropatia periferică	2674
	<i>Anthony A. Amato, Richard J. Barohn</i>	
460	Sindromul Guillain-Barré și alte neuropatii mediate imun	2694
	<i>Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato</i>	
461	Miastenia gravis și alte boli ale joncțiunii neuromusculare	2701
	<i>Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato</i>	
	462e Distrofiile musculare și alte boli musculare	2707
	<i>Anthony A. Amato, Robert H. Brown jr</i>	
	463e Probleme speciale la consultarea pacienților neurologici internați	2707
	<i>S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels</i>	

SECȚIUNEA 4 SINDROMUL OBOSELII CRONICE

	464e Sindromul oboselii cronice	2707
	<i>Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer</i>	

SECȚIUNEA 5 TULBURĂRILE MINTALE ȘI DEPENDENȚA DE SUBSTANȚE

	465e Biologia afecțiunilor psihiatrice	2708
	<i>Robert O. Messing, Eric J. Nestler</i>	
466	Tulburările mintale	2708
	<i>Victor I. Reus</i>	
467	Alcoolul și alcoolismul	2723
	<i>Marc A. Schuckit</i>	
	468e Tulburările legate de consumul de opioide	2728
	<i>Thomas R. Kosten, Colin N. Haile</i>	
	469e Cocaina și abuzul de alte droguri comune	2729
	<i>Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson</i>	

470	Dependența de nicotină	2729
	<i>David M. Burns</i>	

	471e Bolile neuropsihice la veteranii de război	2732
	<i>Charles W. Hoge</i>	







PARTEA 18 Intoxicația medicamentoasă, supradoza de medicamente și înveninarea








	472e Intoxicația cu metale grele	2733
	<i>Howard Hu</i>	
	473e Intoxicația medicamentoasă și supradoza de medicamente	2733
	<i>Mark B. Mycyk</i>	
474	Tulburările cauzate de mușcături de șerpi veninoși și de expuneri la animale marine	2733
	<i>Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris</i>	
475	Infestațiile cu ectoparaziți și leziunile produse de artropode	2744
	<i>Richard J. Pollack, Scott A. Norton</i>	



PARTEA 19 Tulburările asociate cu expunerea la mediul înconjurător

	476e Bolile de altitudine	2753
	<i>Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin</i>	
	477e Medicina hiperbară și medicina scufundării	2753
	<i>Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell</i>	
	478e Hipotermia și degerătura	2753
	<i>Daniel F. Danzl</i>	
	479e Bolile induse de căldură	2753
	<i>Daniel F. Danzl</i>	

ANEXĂ: Valori ale analizelor de laborator relevante clinic	2754
	<i>Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein</i>

	480e Rolul laboratorului clinic în medicina modernă	2770
	<i>Anthony A. Killeen</i>	
	481e Tutorial de procedură clinică: plasarea cateterului venos central	2770
	<i>Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frenzl, Kurt Fink</i>	
	482e Tutorial de procedură clinică: toracocenteza	2770
	<i>Charles A. Morris, Andrea S. Wolf</i>	
	483e Tutorial de procedură clinică: paracenteza abdominală	2770
	<i>Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King</i>	
	484e Tutorial de procedură clinică: intubația endotraheală	2770
	<i>Charles A. Morris, Emily Page Nelson</i>	
	485e Tutorial de procedură clinică: analiza gazelor sanguine arteriale prin puncție percutanată	2770
	<i>Christian D. Becker</i> Editori medicali: Sean Sadikot, Jeremy Matloff	
	486e Tutorial de procedură clinică: puncția lombară	2770
	<i>Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw</i> Editori medicali: Sean Sadikot, Jeremy Matloff	

Index	I-1
------------------------	-----

dar includ și folosirea alocării aleatorii a tratamentului. Acest design furnizează cea mai bună protecție împotriva confuziei măsurate și nemăsurate cauzate de eroarea sistematică de selecție a tratamentului (un aspect important al validității interne). Cu toate acestea, studiul randomizat poate să nu aibă o validitate externă bună (capacitatea de generalizare) dacă procesul de recrutare a pacienților din studiu a dus la excluderea multor pacienți întâlniți în practica clinică.

Consumatorii de dovezi medicale trebuie să fie conștienți de faptul că studiile randomizate variază mult în ceea ce privește calitatea și aplicabilitatea lor în practică. Procesul de design al unui asemenea studiu pentru a câștiga aprobarea U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru un medicament sau pentru un aparat investigațional trebuie să îndeplinească cerințele de reglementare, lucru care poate duce la o populație și la un design ale studiului care diferă substanțial de ceea ce medicii practicieni ar găsi ca fiind cel mai util.

METAANALIZA

Prefiul grecesc *meta* semnifică ceva aflat într-un stadiu mai tardiv sau mai înalt al dezvoltării. Metaanaliza este cercetarea care combină și rezumă dovezile disponibile din punct de vedere cantitativ. Chiar dacă ocazional a fost folosită pentru a examina studiile nerandomizate, metaanaliza este utilizată în mod tipic pentru a rezuma toate studiile randomizate care examinează o anumită terapie. Ideal, studiile nepublicate ar trebui identificate și incluse pentru a evita eroarea de publicare (de exemplu, studiile „negative” dispărute care pot să nu fie publicate). Mai mult, cele mai bune metaanalize obțin și analizează datele la nivel individual ale fiecărui pacient, din toate studiile, mai degrabă decât să lucreze doar cu datele sumare din rapoartele publicate ale fiecărui studiu. Însă nu toate metaanalizele publicate furnizează dovezi pe care ne putem baza într-o anumită problemă, astfel că metodologia acestora ar trebui cercetată cu atenție pentru a asigura proiectarea și analiza studiului adecvate. Rezultatele unei metaanalize bine conduse au probabilitatea să fie cele mai persuasive, dacă ele includ cel puțin câteva studii randomizate, adecvat efectuate, la scară largă. Metaanaliza poate să ajute în special la detectarea beneficiilor, când studiile individuale au o putere statistică inadecvată (de exemplu, beneficiile terapiei trombolitice cu streptokinază în cazul unui infarct miocardic acut demonstrate de ISIS-2 în 1988 au fost evidente de la începutul anilor 1970 cu ajutorul metaanalizei). Însă, în cazurile în care studiile disponibile sunt mici sau cu putere statistică redusă, metaanaliza nu ar trebui privită ca un remediu pentru deficiența datelor din studiile primare.

Metaanalizele se concentrează în mod tipic pe măsurătorile sumare ale beneficiului relativ al tratamentului, precum raporturile cotelor (*odds ratios*) sau riscurile relative. Medicii ar trebui să examineze de asemenea la ce reducere a riscului absolut (RRA) ar trebui să se aștepte în urma terapiei. Un parametru sumar util al beneficiului absolut al tratamentului este numărul necesar de tratat (*number needed to treat* – NNT) pentru a preveni apariția unui rezultat de tipul efect advers (de exemplu, decesul, infarctul). NNT este simplu definit ca $1/RRA$. De exemplu, dacă o terapie ipotetică a redus ratele de mortalitate pe o perioadă de cinci ani de la 33% (beneficiul relativ al tratamentului) la 12% (brațul cu martori) și apoi la 8% (brațul cu tratament), RRA ar fi de $12\% - 8\% = 4\%$, iar NNT ar fi $1/0,04$, sau 25. Așadar, ar fi necesară tratarea a 25 de pacienți timp de cinci ani pentru a preveni un deces. Dacă tratamentul ipotetic a fost aplicat pe o populație cu risc scăzut, să zicem, cu o mortalitate de 6% la cinci ani, beneficiul relativ al tratamentului de 33% ar reduce mortalitatea absolută cu 2% (de la 6% la 4%), iar NNT pentru aceeași terapie la acest grup de pacienți cu risc scăzut ar fi de 50. Chiar dacă nu întotdeauna sunt făcute explicit, comparațiile estimărilor NNT din diferite studii ar trebui să stea la baza duratei de monitorizare a pacienților folosite pentru a crea o asemenea estimare.

GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ

Conform definiției date de Institutul de Medicină în 1990, ghidurile de practică clinică sunt „afirmații dezvoltate sistematic pentru a ajuta la deciziile practicianului și ale pacientului privind îngrijirea medicală pentru anumite circumstanțe clinice”. Această definiție subliniază mai multe trăsături esențiale ale dezvoltării ghidurilor moderne. Prima, ghidurile sunt create prin folosirea instrumentelor de tip MBD. În special, nucleul procesului de dezvoltare este reprezentat de o căutare sistematică în literatură urmată de o analiză a literaturii relevante acreditate. A doua, ghidurile, de obicei, sunt axate pe o anumită afecțiune clinică (de exemplu, diabetul zaharat de tip 2, angina pectorală stabilă) sau pe o intervenție de îngrijire medicală (de exemplu, screeningul cancerului). A treia, obiectivul principal al ghidurilor

constă în îmbunătățirea calității îngrijirii medicale prin identificarea practicilor de îngrijire care ar trebui implementate în mod obișnuit, pe baza dovezilor de înaltă calitate și a rapoartelor beneficiu/dezavantaj mari pentru intervențiile medicale. Ghidurile au avut scopul de a „ajuta” procesul decizional, și nu de a defini explicit ce decizii ar trebui luate într-o anumită situație, în parte deoarece dovada singură nu este niciodată suficientă pentru procesul decizional clinic (de exemplu, decizia de a intuba și de a administra antibiotice pentru pneumonie unui pacient în stadiu terminal, unui pacient cu demență sau unei mame, altfel sănătoase, în vârstă de 30 de ani).

Ghidurile sunt documente narative realizate de comisii de specialiști, a căror compoziție este determinată adesea de organizații profesionale interesate. Aceste liste variază în gradul în care ele reprezintă toate părțile implicate. Documentele de tip ghid constau într-o serie de recomandări de management specifice, o indicație sumară a cantității și a calității dovezilor care stau la baza fiecărei recomandări, o evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul recomandării și o discuție narativă a recomandărilor. Multe recomandări, pur și simplu, reflectă consensul experților din comisie, deoarece dovezile din literatură sunt absente. Pasul final al realizării ghidului este o evaluare *inter pares*, urmată de o revizuire finală ca răspuns la criticile oferite. Pentru a îmbunătăți fiabilitatea și încrederea în ghidurile de bună practică, Institutul de Medicină a făcut recomandări metodologice pentru dezvoltarea ghidurilor.

Ghidurile de practică sunt strâns legate de procesul de îmbunătățire a calității în medicină prin identificarea celor mai bune practici bazate pe dovezi. Asemenea practici pot fi folosite pe post de indicatori ai calității. Exemplele includ proporția pacienților cu infarct miocardic acut care au primit aspirină în urma internării în spital și proporția de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută tratați cu inhibitor de enzimă de conversie (IEC).

CONCLUZII

În această eră a MBD, este tentant să ne gândim că toate deciziile dificile cu care se confruntă medicii au fost sau vor fi curând rezolvate și integrate în ghidurile de practică și în momenturile computerizate. Cu toate acestea, MBD furnizează practicienilor un set de instrumente ideale mai degrabă, decât un set de instrumente finale care să-i ajute la gestionarea tratamentului pacienților. Mai mult, chiar și cu asemenea dovezi, întotdeauna este necesar să ne amintim că răspunsul la terapie în cazul pacientului „standard”, reprezentat de rezumatul rezultatelor studiilor clinice, poate să nu fie mereu identic cu cel al pacientului cu care se confruntă medicul în clinică sau în spital. În plus, metaanalizele nu pot genera dovezi când nu există studii randomizate adecvate, iar majoritatea situațiilor cu care medicii se confruntă în practică niciodată nu vor fi testate detaliat printr-un studiu randomizat. Pentru viitorul previzibil, abilitățile clinice excelente de analiză, experiența susținută de instrumente cantitative bine gândite și aprecierea clară a rolului jucat de preferințele fiecărui pacient în îngrijirea lui medicală vor continua să aibă o mare importanță în practica medicinei clinice.


4

Screeningul și prevenirea bolilor

Katrina Armstrong, Gary J. Martin

Un obiectiv esențial al îngrijirii medicale este prevenirea sau detectarea bolii cât mai devreme, astfel încât intervenția să fie mai eficientă. În acest sens, s-a făcut un progres imens în ultimii 50 de ani. Testele de screening sunt disponibile pentru multe dintre bolile uzuale și înglobează abordări biochimice (de exemplu, colesterolul, glucoza), fiziologice (de exemplu, tensiunea arterială, curbele de creștere), radiologice (de exemplu, mamografie, osteodensitometrie) și citologice (de exemplu, examenul citologic Babeș-Papanicolaou). Intervențiile preventive eficiente au dus la scăderi importante ale mortalității din cauza multor boli, în special a infecțiilor. Intervențiile preventive includ consilierea privind comportamentele riscante, vaccinările, medicația și, în anumite cazuri relativ rare, intervenția chirurgicală. Serviciile preventive (care includ testele de screening, intervențiile preventive și consilierea) sunt diferite de alte intervenții medicale, deoarece sunt administrate proactiv persoanelor sănătoase în loc să

fi administrate ca răspuns la un simptom, un semn sau un diagnostic. Așadar, decizia de a recomanda un test de screening sau o intervenție preventivă necesită o cantitate mare de dovezi legate de faptul că testarea și intervenția sunt atât practice, cât și eficiente.

 Deoarece strategiile de screening și de prevenție de la nivelul populației trebuie să aibă un risc extrem de scăzut încât să aibă un raport beneficiu/risc acceptabil, abilitatea de a ținti indivizii cu o probabilitate mai mare de a dezvolta boala ar putea să ducă la aplicarea unui set larg de posibile abordări și la creșterea eficienței. În prezent există multe tipuri de date care pot prezice incidența bolii în cazul unei persoane asimptomatice. Datele genomice au primit cea mai multă atenție până în acest moment, cel puțin în parte, deoarece mutațiile de la nivelul genelor cu penetranță ridicată au implicații clare în prevenția medicală (Cap. 84). Femeile cu mutații la nivelul *BRCA1* sau *BRCA2*, cele două gene importante ale susceptibilității la cancerul de sân identificate până în prezent, au un risc crescut (de 5-20 de ori) de cancer de sân sau ovarian. Recomandările de screening și de prevenție includ ovariectomia profilactică și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a sânelor, ambele fiind considerate cu prea multe dezavantaje pentru femeile cu un grad mediu de risc. Unele femei optează pentru mastectomie profilactică pentru a-și reduce în mod impresionant riscul de cancer de sân. Chiar dacă proporția bolilor uzuale explicată de genele cu penetranță mare pare să fie relativ mică (5-10% din majoritatea bolilor), mutațiile din genele rare cu grad moderat de penetranță și variantele genelor cu grad mic de penetranță contribuie, de asemenea, la precizarea riscului de boală. Posibilitatea secvențierii întregului exom/genom este probabil să grăbească răspândirea acestor teste în practica clinică și poate transforma furnizarea îngrijirii preventive.

Alte forme de date „omice“ au, de asemenea, potențialul de a furniza informație predictivă, inclusiv proteomica și metabolomica. Aceste domenii sunt la începutul dezvoltării și mai au mult până să fie implementate în practica clinică. Imagistica și alte date clinice pot fi, de asemenea, integrate într-o paradigmă stratificată a riscurilor pe măsură ce cresc dovezile despre capacitatea predictivă a acestor date și despre fezabilitatea colectării lor. Desigur, toate aceste date pot fi utile și în precizarea riscului de daune din strategiile de screening și de prevenție, precum riscul unei mamografii fals pozitive. Până la etapa în care această informație poate fi încorporată în strategiile de screening și de prevenție personalizate ar putea îmbunătăți și furnizarea și eficiența serviciilor medicale.


Pe lângă progresele din predicția riscului, există alți câțiva factori care ar mai putea să promoveze importanța screeningului și a prevenției în viitorul apropiat. Noile modalități de imagistică s-au dezvoltat cu promisiunea de a detecta modificările de la nivel celular și subcelular, crescând mult probabilitatea ca detectarea precoce să îmbunătățească rezultatele. Înțelegerea în creștere rapidă a căilor biologice care stau la baza inițierii și progresiei multor boli comune are potențialul de a transforma dezvoltarea intervențiilor preventive, inclusiv a chimioprofilaxiei. Mai mult, screeningul și prevenția oferă promisiunile de a îmbunătăți sănătatea și de a reduce costurile tratamentului bolii, problemă de interes național în condițiile creșterii continue a costurilor serviciilor medicale.

Acest capitol va prezenta principiile de bază ale screeningului și ale prevenției din acordarea asistenței primare. Recomandările pentru anumite afecțiuni precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și cancerul sunt furnizate în capitolele dedicate acelor subiecte.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE SCREENINGULUI

Principiile de bază ale screeningului populațiilor pentru o boală au fost publicate de Organizația Mondială a Sănătății în 1968 (Tabelul 4-1).

În general, screeningul este cel mai eficient când este aplicat afecțiunilor relativ comune, care poartă o povară mare a bolii (Tabelul 4-2). Cele cinci cauze principale de mortalitate din Statele Unite sunt bolile cardiace, neoplasmale maligne, accidentele, bolile cerebrovasculare și boala pulmonară obstructivă cronică. Așadar, multe strategii de screening sunt axate pe aceste afecțiuni. Din perspectiva sănătății globale, aceste afecțiuni au prioritate, dar și malarie, malnutriția, SIDA, tuberculoza și violența poartă o povară mare a bolii (Cap. 2).

 Existența unui tratament eficient pentru faza incipientă a bolii s-a dovedit dificilă pentru multe boli frecvente. De exemplu, chiar dacă boala Alzheimer este a șasea cauză principală de deces din SUA, nu există tratamente curative și nicio dovadă că tratamentul precoce îmbunătățește rezultatele. Lipsa dotărilor pentru diagnostic și tratament este o provocare specială pentru țările în curs de dezvoltare și poate schimba strategiile de screening, incluzând dezvoltarea

TABELUL 4-1 PRINCIPIILE SCREENINGULUI

Afecțiunea ar trebui să reprezinte o problemă de sănătate importantă.
Ar trebui să existe un tratament pentru afecțiune.
Dotările pentru diagnostic și tratament ar trebui să fie disponibile.
Ar trebui să existe un stadiu latent al bolii.
Ar trebui să existe un test sau o examinare pentru afecțiunea dată.
Testul ar trebui să fie acceptabil pentru populație.
Istoria naturală a bolii ar trebui înțeleasă adecvat.
Ar trebui să existe o politică stabilită cu privire la cei care beneficiază de tratament.
Costul descoperirii unui caz ar trebui pus în balanță cu costul medical total.

abordărilor de tipul „vezi și tratează“, precum cele folosite la acest moment pentru screeningul cancerului cervical din unele țări. Faza latentă sau preclinică lungă în care tratamentul precoce crește șansa de vindecare este o caracteristică a multor cancere; de exemplu, polipectomia previne progresia către cancerul de colon. În mod similar, identificarea precoce a hipertensiunii arteriale sau a hiperlipidemiei permite intervenții terapeutice care reduc riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare sau cerebrovasculare. În schimb, screeningul cancerului pulmonar s-a dovedit în timp mai provocator, deoarece majoritatea tumorilor nu sunt vindecabile la momentul la care pot fi detectate pe radiografia toracică. Însă durata fazei preclinice depinde și de nivelul rezoluției testului de screening, iar această situație s-a schimbat odată cu dezvoltarea tomografiei computerizate (CT) toracice. Examinarea CT toracică cu doză redusă de radiații poate detecta tumorile mai devreme, iar recent s-a demonstrat că reduce mortalitatea cancerului pulmonar cu 20% la fumătorii cu un istoric de fumat de cel puțin 30 de pachete-an. Intervalul scurt dintre capacitatea de a detecta boala cu un test de screening și dezvoltarea bolii incurabile contribuie, de asemenea, la eficacitatea limitată a screeningului prin mamografie în reducerea mortalității cauzate de cancerul la sân în rândul femeilor la premenopauză. În mod similar, detectarea precoce a cancerului de prostată poate să nu ducă la o diferență în rata mortalității, deoarece boala este adesea indolentă, iar morbiditățile rivale, precum boala coronariană, pot, în cele din urmă, să determine mortalitate (Cap. 100). Această incertitudine despre istoria naturală este reflectată și în controversa despre tratamentul cancerului de prostată, contribuind și mai mult la punerea sub semnul întrebării a screeningului pentru această boală. În cele din urmă, programele de screening pot atrage costuri economice semnificative, care trebuie luate în considerare în contextul resurselor disponibile și al strategiilor alternative pentru îmbunătățirea rezultatelor din domeniul sănătății.

METODELE DE MĂSURARE A BENEFICIILOR PENTRU SĂNĂTATE

Deoarece screeningul și intervențiile preventive le sunt recomandate persoanelor asimptomatice, acestea sunt ținute la un standard înalt pentru a li se demonstra, înainte de implementare, un raport risc/beneficiu favorabil. În general, principiile medicinei bazate pe dovezi se aplică pentru a demonstra eficacitatea testelor de screening și a intervențiilor preventive, unde studiile randomizate controlate (SRC) cu obiectiv mortalitatea sunt standardul de aur. Însă, deoarece adesea SRC nu sunt fezabile, studiile observaționale, precum cele de tip caz-martor, au fost folosite pentru a evalua eficacitatea unor asemenea intervenții ca screeningul pentru cancerul colorectal. Pentru anumite strategii, cum este screeningul pentru cancerul de col uterin, singurele date disponibile sunt datele ecologice care demonstrează scăderi semnificative ale mortalității.

TABELUL 4-2 RISUL CUMULATIV PE VIAȚĂ

Cancerul de sân pentru femei	10%
Cancerul de colon	6%
Cancerul de col uterin pentru femei ^a	2%
Violența domestică pentru femei	Până la 15%
Fractura de șold pentru femeile albe	16%

^aPresupunând o populație care nu a fost supusă screeningului.

Indiferent de designul studiului folosit pentru a evalua eficacitatea screeningului, este foarte important ca obiectivul primar să fie incidența sau mortalitatea bolii, mai degrabă decât durata de supraviețuire cu boala. Acest lucru este important, deoarece eroarea sistematică de timp de devansare (*lead time bias*) și eroarea sistematică de durata supraviețuirii (*length time bias*) pot crea impresia unei îmbunătățiri a supraviețuirii cu boală de la un test de screening, când, de fapt, acolo nu este un efect concret. Eroarea de timp de devansare apare deoarece screeningul identifică un caz înainte ca acesta să se manifeste clinic, creând astfel percepția că un pacient a trăit mai mult după diagnosticare, pur și simplu, prin mutarea datei diagnosticării mai devreme și nu prin mutarea datei decesului mai târziu. Eroarea de durată apare deoarece screeningul are o probabilitate mai mare de a identifica boala cu progresie lentă decât pe aceea cu progresie rapidă. Așadar, într-o perioadă limitată, o populație supusă screeningului va avea o proporție mai mare de cazuri cu progresie lentă și va părea că are o supraviețuire cu boala mai bună decât o populație netestată.

Sunt utilizate variate obiective pentru a evalua câștigul posibil din intervențiile de screening și preventive.

1. *Impactul absolut și relativ al screeningului asupra incidenței sau mortalității bolii.* Diferența absolută în incidența sau în mortalitatea bolii între un grup supus testului de screening și unul care nu a trecut prin screening permite comparația mărimii beneficiului în cadrul serviciilor preventive. O metaanaliză a unor studii suedeze despre mamografie (vârste între 40 și 70 de ani) a găsit că ar deceda cu 1,2 mai puține femei din 1 000 din cauza cancerului de sân dacă acestea ar fi supuse screeningului pe o perioadă de 12 ani. Prin comparație, aproximativ trei vieți din 1 000 ar fi salvate de cancerul de colon într-o populație (cu vârste între 50 și 75 de ani) supusă anual screeningului prin testul pentru hemoragie ocultă în fecale (THOF) pe o perioadă de 13 ani. Pe baza acestei analize, screeningul cancerului de colon poate salva, de fapt, mai multe vieți în cazul femeilor decât mamografia. Cu toate acestea, impactul relativ al THOF (reducerea cu 30% a deceselor din cauza cancerului de colon la adulți) este similar cu impactul relativ al mamografiei (reducere cu 14-32% a deceselor provocate de cancerul de sân), subliniind importanța ambelor comparații, relativă și absolută.
2. *Numărul subiecților supuși screeningului pentru prevenirea bolii sau a decesului unui individ.* Inversul diferenței absolute în mortalitate este reprezentat de numărul de subiecți care ar avea nevoie să fie supuși screeningului sau să beneficieze de o intervenție pentru a preveni un deced. De exemplu, ar fi necesar ca 731 de femei cu vârste între 65 și 69 de ani să fie supuse screeningului cu absorbtometrie duală cu raze X (DEXA) (și tratate corespunzător) pentru a preveni o fractură de șold pe fondul osteoporozei.
3. *Creșterea speranței medii de viață pentru o populație.* Creșterile previzionate ale speranței de viață pentru numeroase intervenții de screening și preventive sunt listate în **Tabelul 4-3**. Însă ar trebui observat că această creștere a speranței de viață este o medie care se aplică întregii populații și nu unei singure persoane. În realitate, majoritatea vastă a populației nu are niciun beneficiu în urma unui test de screening sau a unei intervenții preventive. Totuși, un mic subgrup de pacienți va beneficia din plin. De exemplu, testele Papanicolaou nu aduc niciun beneficiu celor 98% dintre femeile care nu dezvoltă niciodată cancer de col uterin. Însă celor 2% care ar fi dezvoltat cancer cervical, cu ajutorul testării Papanicolaou, li se pot adăuga până la 25 de ani de viață. Unele studii sugerează că un câștig de o lună la speranța de viață este un scop rezonabil pentru o strategie de screening sau de prevenție la nivelul populației.

EVALUAREA RISCURILOR SCREENINGULUI ȘI ALE PREVENȚIEI

La fel ca în cazul majorității aspectelor îngrijirii medicale, intervențiile de screening și de prevenție includ și posibilitatea unor rezultate nefavorabile. Acestea includ efectele adverse ale medicațiilor preventive și ale vaccinărilor, testele de screening fals pozitive, supradiagnosticarea bolii prin testele de screening, anxietatea, expunerea la radiații în cazul unor teste de screening și disconfortul produs de anumite intervenții sau teste de screening. Riscul apariției efectelor secundare ale medicației preventive este analog folosirii medicației în administrările terapeutice și este luat în considerare în procesul de aprobare al *Food and Drug Administration* (FDA). Efectele adverse ale vaccinurilor recomandate în prezent sunt limitate, în principal, la disconfort și reacții imune minore. Cu toate acestea, îngrijorarea cu privire la asocierile dintre vaccinări și efectele adverse grave continuă să limiteze acceptarea multor vaccinuri, în ciuda absenței datelor care susțin natura cauzală a acestor asocieri.

TABELUL 4-3 CREȘTEREA MEDIE ESTIMATĂ A SPERANȚEI DE VIAȚĂ PENTRU O POPULAȚIE

Intervenție de screening sau preventivă	Creșterea medie
Mamografie:	
Femei, 40-50 de ani	0-5 zile
Femei, 50-70 de ani	o lună
Teste Papanicolaou, vârsta 18-65 de ani	2-3 luni
Convingerea unui fumător cu vârsta de 35 de ani să renunțe la fumat	3-5 ani
Începerea exercițiilor fizice regulate pentru un bărbat cu vârsta de 40 de ani (30 min. de trei ori pe săptămână)	9 luni-2 ani

Posibilitatea unui test fals pozitiv apare la aproape toate testele de screening, chiar dacă definiția a ceea ce constituie un răspuns fals pozitiv variază adesea de la caz la caz. Pentru unele teste precum mamografia și CT toracică de screening apare un rezultat fals pozitiv când este identificată o anomalie care nu este malignă, dar necesită o biopsie diagnostică sau o monitorizare pe termen scurt. Pentru alte teste precum Papanicolaou, rezultatul fals pozitiv apare deoarece testul identifică o gamă largă de stări potențial pre-maligne, din care doar un mic procent ar putea progresa vreodată spre un cancer invaziv. Acest risc este strâns legat de riscul de supradiagnosticare în care testul de screening identifică o boală care nu s-ar fi manifestat clinic în viața pacientului. Evaluarea gradului de supradiagnosticare printr-un test de screening este foarte dificilă, dată fiind necesitatea monitorizării pe termen lung a unei populații care nu a fost supusă screeningului pentru a determina incidența reală a bolii în timp. Estimările recente sugerează că este posibil ca aproximativ 15-25% dintre cancerule de sân identificate prin screening mamografic și 15-37% dintre cancerule de prostată identificate prin testarea antigenului specific al prostatei să nu se manifeste clinic niciodată. Testele de screening au, de asemenea, potențialul de a crea anxietate nedorită, în special în combinație cu rezultatele fals pozitive. Chiar dacă multe studii au relevat anxietate mărită în procesul de screening, există puține date care să sugereze că aceasta are consecințe nefavorabile pe termen lung, incluzând comportamentul la un screening ulterior. Testele de screening care folosesc radiații (de exemplu, mamografia, CT toracică) se adaugă la expunerea cumulată de radiații pentru fiecare individ supus screeningului. Cantitatea totală de radiație de la oricare dintre aceste teste este foarte mică, dar impactul general al expunerii repetate la surse multiple încă rămâne să fie determinat. Anumite intervenții profilactice (de exemplu, vaccinările) și testele de screening (de exemplu, mamografia) pot duce la disconfort pe durata administrării, dar, din nou, există puține dovezi ale consecințelor adverse pe termen lung.

CÂNTĂRIREA BENEFICIILOR ȘI A RISCURILOR

Decizia de a implementa o strategie de screening și de prevenție la nivelul unei populații necesită cântărirea beneficiilor și a riscurilor, inclusiv a impactului economic al strategiei. Costurile includ nu doar prețul intervenției, ci și timpul pierdut de la muncă, costurile din aval, datorate rezultatelor fals pozitive sau efectelor adverse, și alte daune potențiale. Eficiența costurilor este evaluată, de obicei, prin calculul costului per an de viață salvat, cu ajustarea calității impactului pe care îl au asupra vieții diferite intervenții și stări patologice (ani de viață ajustați în funcție de calitatea vieții – QALY). În mod tipic, strategiile care costă de la <50 000 până la 100 000 de dolari per QALY salvat sunt considerate „profitabile“ (**Cap. 3**).

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) este un corp independent de experți în îngrijirea preventivă care furnizează recomandări bazate pe dovezi pentru serviciile preventive bazate pe o evaluare a raportului beneficiu/risc (**Tabelele 4-4 și 4-5**). Deoarece există multiple organizații consultative care furnizează recomandări pentru strategiile de screening și cele preventive, înțelegerea dintre organizații variază mult între servicii. De exemplu, toate grupurile consultative sprijină testele de screening pentru hiperlipidemie și pentru cancerul colorectal, în timp ce consensul este redus pentru screeningul cancerului de sân în cazul femeilor de 40-50 de ani și este aproape inexistent pentru screeningul cancerului de prostată. Deoarece ghidurile sunt actualizate doar periodic, diferențele dintre organizațiile consultative pot reflecta datele care erau disponibile la momentul în care ghidul era emis. De exemplu, numeroase organizații au emis, recent, recomandări care susțin screeningul pentru cancerul pulmonar în rândul fumătorilor, pe baza rezultatelor Studiului de Screening Național pentru Plămâni (*National Lung Screening Trial* – NLST) publi-

TABELUL 4-4 TESTE DE SCREENING RECOMANDATE DE U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE PENTRU ADULȚII CU RISC MEDIU

Boala	Testul	Populația	Frecvența	Capitolul
Anevrism aortic abdominal	Ecografie	Bărbații de 65-75 de ani care au fumat vreodată	O dată	
Abuzul de alcool	Testul de identificare a tulburărilor induse de alcool	>18 ani	Necunoscută	467
Cancer de sân	Mamografie cu sau fără examinarea clinică a sânelui	Femeile de 50-75 de ani	La fiecare 2 ani	
Cancer de col uterin	Testul Papanicolaou	Femeile de 21-65 de ani	La fiecare 3 ani	100
	Testul Papanicolaou și testare pentru HPV	Femeile de 30-65 de ani	La fiecare 5 ani dacă HPV e negativ	
Chlamydia/gonoree	Testul de amplificare al acidului nucleic din urină sau din lichidul colului uterin	Femeile active sexual cu vârsta sub 25 de ani	Necunoscută	213
Cancer colorectal	Testarea sângelui ocult în fecale	50-75 de ani	În fiecare an	100, 110
	Sigmoidoscopie	50-75 de ani	La fiecare 5 ani	
	Colonoscopie	50-75 de ani	La fiecare 10 ani	
Depresie	Întrebări de screening	Toți adulții	Periodic	
Diabet zaharat	Glicemia <i>à jeun</i>	Adulții cu hipertensiune	La fiecare 3 ani	417
Hepatita C	Anticorpii anti-VHC urmați de PCR de confirmare	Adulții născuți între 1945 și 1965	O dată	
HIV	Radioimuno-analiză sau test rapid pentru HIV urmat de test de confirmare	15-65 de ani	O dată	
Hiperlipidemie	Colesterol	Bărbații de peste 35 de ani	La fiecare 5 ani	291e
		Femeile de peste 45 de ani	La fiecare 5 ani	
Hipertensiune arterială	Tensiunea arterială	Toți adulții	Periodic	298
Violența partenerului intim	Întrebări de screening	Femeile aflate la vârsta fertilă	Necunoscută	
Obezitate	Indicele de masă corporală	Toți adulții	Necunoscută	
Osteoporoză	DEXA	Femeile >65 de ani sau >60 de ani cu factori de risc	Necunoscută	425

Abrevieri: DEXA, absorbtimetria cu energie duală cu raze X; VHC, virusul hepatic C; HPV, virusul papiloma uman; PCR, reacția de polimerizare în lanț.

Sursa: adaptat după U.S. Preventive Services Task Force 2013. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm>.

cat în 2011, în timp ce USPSTF nu a analizat screeningul cancerului pulmonar până în 2014.

Pentru multe teste de screening și intervenții preventive, balanța beneficiilor și a riscurilor poate fi incertă pentru populația cu risc mediu, dar favorabilă pentru indivizii cu risc mai crescut de boală. Chiar dacă vârsta este cel mai folosit factor de risc pentru determinarea recomandărilor de screening și de prevenție, USPSTF propune, de asemenea, câteva teste de screening în populațiile cu alți factori de risc pentru boală (de exemplu, sifilis). În plus, prezența unui risc crescut de boală susține frecvent inițierea screeningului la o vârstă mai mică decât cea recomandată pentru populația cu risc mediu. De exemplu, când există un istoric familial semnificativ de cancer de sân sau de colon, este prudent să inițiem screeningul

cu 10 ani înainte de vârsta la care cel mai tânăr membru al familiei a fost diagnosticat cu cancer.

Deși consimțământul informat este important din punctul de vedere al tuturor aspectelor medicale, luarea deciziei împreună poate fi o abordare foarte importantă în cazul deciziilor privind serviciile preventive, când raportul beneficiu/risc este incert pentru o anumită populație. De exemplu, multe grupuri de experți, inclusiv USPSTF, recomandă o discuție individualizată în legătură cu screeningul cancerului de prostată, deoarece procesul decizional este complex și se bazează foarte mult pe aspecte personale. Anumiți bărbați pot refuza screeningul, în timp ce alții vor fi mai înclinați să accepte riscurile unei strategii de detectare precoce. Analizele recente sugerează că în cazul multor bărbați e mai bine să nu fie supuși screeningului cancerului de prostată, deoarece observarea atentă a fost strategia preferată

TABELUL 4-5 INTERVENȚIILE PREVENTIVE RECOMANDATE PENTRU ADULȚII CU RISC MEDIU

Intervenția	Boala	Populația	Frecvența	Capitolul
Imunizarea adultului				148, 149
Tetanos-difterie		>18 ani	La fiecare 10 ani	
Varicelă		Doar cei susceptibili, >18 ani	Două doze	
Rujeolă-oreion-rubeolă		Femeile, la vârsta fertilă	O doză	
Pneumococ		>65 de ani	O doză	
Gripă		>50 de ani	Anual	
Virusul papiloma uman		Băieții de peste 21 de ani	Dacă nu s-a făcut anterior	
		Fetele de peste 26 de ani		
Herpes-zoster		>60	O singură dată	
Chimioprofilaxie				
Aspirină	Boală cardiovasculară	Bărbații de 45-79 de ani Femeile de 55-79 de ani		
Acid folic	Defectele tubului neural la copii	Femeile care planifică sau sunt apte pentru o sarcină		
Tamoxifen/raloxifen	Cancer de sân	Femeile cu risc crescut de cancer de sân		
Vitamina D	Fracturi/căderi	>65 de ani cu risc crescut de căderi		

când au fost luați în considerare anii de viață ajustați în funcție de calitatea vieții. Un alt exemplu de proces decizional comun implică alegerea tehnicilor de screening pentru cancerul de colon (Cap. 100). În studiile controlate, folosirea THOS anual reduce decesele din cauza cancerului de colon cu 15-30%. Sigmoidoscopia flexibilă reduce decesele cauzate de cancerul de colon cu până la 60%. Colonoscopia oferă același beneficiu sau unul mai mare decât sigmoidoscopia flexibilă, dar folosirea ei implică costuri și riscuri suplimentare. Aceste proceduri de screening nu au fost comparate direct în aceeași populație, dar costul estimat pentru societate este similar: 10 000-25 000 de dolari *per an* de viață salvat. Așadar, chiar dacă unii pacienți pot prefera ușurința pregătirii, durata mai mică și riscul mai scăzut al sigmoidoscopiei flexibile, alții pot prefera sedarea și acuratețea colonoscopiei.

CONSILIEREA PRIVIND COMPORTAMENTUL SĂNĂTOASE

Când luăm în considerare impactul serviciilor preventive, este important să recunoaștem că fumatul și consumul de alcool, dieta și exercițiile fizice reprezintă majoritatea factorilor care influențează decesele care pot fi prevenite din țările dezvoltate. Poate că cea mai mare măsură preventivă de îngrijire a sănătății este de a ajuta pacienții să renunțe la fumat (Cap. 470). Însă eforturile din aceste domenii implică frecvent schimbări de comportament (de exemplu, pierderea în greutate, activitatea fizică, folosirea de centuri de siguranță) sau gestionarea comportamentelor de dependență (de exemplu, consumul de tutun și de alcool) care sunt adesea recalcitrante la intervenții. Chiar dacă acestea sunt probleme provocatoare, dovezile susțin puternic rolul consilierii de către personalul din domeniul medical (Tabelul 4-6) în efectuarea modificării sănătoase a comportamentului. Campaniile educaționale, schimbările politicilor publice și intervențiile de la nivelul comunității s-au dovedit, de asemenea, părți importante ale unei strategii eficiente pentru abordarea acestor factori în anumite situații. Chiar dacă USPSTF a găsit dovezi concludente pentru a recomanda un set relativ mic de activități de consiliere, consilierea în domenii precum activitatea fizică și prevenirea leziunilor (inclusiv purtarea centurilor de siguranță și a căștilor pentru bicicliști și motocicliști) a devenit o parte obișnuită din practica asistenței primare.

IMPLEMENTAREA SCREENINGULUI ȘI A PREVENȚIEI BOLILOR

Implementarea strategiilor de screening și de prevenție a bolilor în practică este dificilă. Există câteva tehnici care pot ajuta medicii în furnizarea acestor servicii. Un dosar electronic de sănătate configurat adecvat poate furniza sisteme de reamintire care îi ajută pe medici să urmărească și să descopere recomandările. Unele sisteme le permit pacienților accesul sigur la dosarul lor medical, furnizând mijloace suplimentare pentru

TABELUL 4-6 CONSILIEREA PREVENTIVĂ RECOMANDATĂ DE USPSTF

Subiectul	Capitolul de referință
Consumul de alcool și de droguri	467, 468e
Consilierea genetică pentru testarea <i>BRCA1/2</i> în rândul femeilor cu risc crescut de mutații nocive	
Nutriția și dieta	
Infecțiile cu transmitere sexuală	163, 226
Expunerea la soare	75
Consumul de tutun	470

a îmbunătăți aderența la screeningul obișnuit. Sistemele care furnizează asistenților medicali și altor tipuri de personal medical recomandările uzuale sunt eficiente pentru prevenția fumatului și pentru imunizări. Agenția pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății și Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor au dezvoltat scheme tehnologice și instrumente electronice ca parte a programului lor „Pune Prevenția în Practică” (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tools.htm>). Multe dintre aceste instrumente folosesc categoriile de vârstă pentru a ajuta implementarea ghidurilor. Recomandările specifice vârstei pentru screening și consiliere sunt listate în Tabelul 4-7.

Mulți pacienți merg la consultație pentru îngrijirea continuă a bolii cronice, iar această vizită la medic furnizează oportunitatea de a include o „măsură de prevenție” pentru alte probleme de sănătate. De exemplu, unei paciente examinate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau a diabetului zaharat i se poate include un screening pentru cancerul de sân într-o consultație și o discuție despre screeningul pentru cancerul de colon la următoarea vizită. Alți pacienți pot răspunde mai bine unei vizite clar definite care să abordeze toate intervențiile de screening și de prevenție relevante. Din cauza vârstei sau a patologiilor asociate, în cazul anumitor pacienți poate fi indicat să fie abandonate anumite activități de screening și de prevenție, chiar dacă există mai puține date despre momentul potrivit în care să se renunțe la aceste intervenții. Pentru multe teste de screening, beneficiul screeningului nu este obținut până la 5-10 ani de urmărire, iar în general există puține date care să susțină continuarea screeningului pentru majoritatea bolilor la vârste de peste 75 de ani. În plus, pentru pacienții cu boli avansate și cu speranță de viață limitată, există un beneficiu considerabil în mutarea atenției de la procedurile de screening la afecțiunile și intervențiile cu o probabilitate mai mare de a influența calitatea și durata vieții.

TABELUL 4-7 CAUZELE DE MORTALITATE SPECIFICE VÂRSTEI ȘI OPȚIUNILE PREVENTIVE CORESPONDENTE

Grupa de vârstă	Cauzele principale de mortalitate specifice vârstei	Intervențiile de screening preventive de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
15-24 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Accident Omucidere Sinucidere Malignitate Boală cardiacă 	<ul style="list-style-type: none"> Consilierea cu privire la folosirea în mod obișnuit a centurii de siguranță, a căștilor de bicicletă/motocicletă/ATV (1) Consilierea privind dieta și activitatea fizică (5) Discuția despre pericolele cauzate de consumul de alcool în timpul condusului, al înotului, al plimbării cu barca (1) Evaluarea și actualizarea situației vaccinării (tetanos, difterie, hepatită B, rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă, meningită, HPV) Întrebări legate de folosirea și/sau de posesia de arme (2, 3) Evaluarea istoricului de abuz de substanțe, inclusiv de alcool (2, 3) Screening pentru violența domestică (2, 3) Screening pentru depresie și/sau pentru ideea de sinucidere/omucidere (2, 3) Testul Papanicolaou pentru screeningul cancerului de col uterin după vârsta de 21 de ani (4) Luarea în discuție a autoexaminării pielii, a sânilor și a testiculelor (4) Recomandarea evitării radiației UV și a utilizării cremelor cu ecran de protecție solar (4) Măsurarea tensiunii arteriale, a înălțimii, a greutății corporale și indicelui de masă corporală (5) Discuția despre riscurile pentru sănătate ale consumului de tutun, cu accent pe problemele estetice și economice, pentru a îmbunătăți ratele de renunțare în rândul fumătorilor tineri (4, 5) Screening pentru clamidioză și gonoree și consiliere contraceptivă pentru femeile active sexual, discuția despre prevenția bolilor cu transmitere sexuală Testarea pentru hepatita B și sifilis dacă există un comportament cu risc crescut sau orice alt istoric de boală cu transmitere sexuală Testarea pentru HIV Vaccinarea antigripală anuală continuă

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 4-7 CAUZELE DE MORTALITATE SPECIFICE VÂRSTEI ȘI OPȚIUNILE PREVENTIVE CORESPONDENTE (CONTINUARE)

Grupa de vârstă	Cauzele principale de mortalitate specifice vârstei	Intervențiile de screening preventive de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
25-44 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Accidente Malignitate Boală cardiacă Sinucidere Omucidere HIV 	<p><i>La fel ca cele listate mai sus, plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Discuția despre statutul de fumător, încurajarea renunțării la fumat la fiecare vizită (2, 3) Obținerea istoricului familial detaliat de malignități și includerea timpurie în programul de screening/prevenție dacă pacientul are un risc semnificativ crescut (2) Evaluarea tuturor factorilor de risc cardiac (inclusiv screeningul pentru diabet zaharat și hiperlipidemie) și luarea în considerare a prevenției primare cu aspirină pentru pacienții cu riscul de accident vascular la 5 ani >3% (3) Evaluarea abuzului cronic de alcool, a factorilor de risc pentru hepatita virală sau a altor riscuri pentru dezvoltarea bolii hepatice cronice Luarea în considerare a screeningului individualizat pentru cancer de sân prin mamografie la vârsta de 40 de ani (2)
45-64 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Malignitate Boală cardiacă Accident Diabet zaharat Boală cerebrovasculară Boala cronică a căilor respiratorii inferioare Hepatită cronică și ciroză Sinucidere 	<ul style="list-style-type: none"> Luarea în considerare a screeningului pentru cancer de prostată cu PSA și examen prin tușeu rectal anual la vârsta de 50 de ani (sau posibil mai devreme în cazul afroamericanilor sau al pacienților cu istoric familial) (1) Începerea screeningului pentru cancer colorectal la vârsta de 50 de ani prin testarea pentru hemoragia ocultă în fecale, sigmoidoscopie flexibilă sau colonoscopie (1) Reevaluarea și actualizarea situației vaccinării la vârsta de 50 de ani și vaccinarea tuturor fumătorilor împotriva <i>S. pneumoniae</i> la vârsta de 50 de ani (6) Luarea în considerare a screeningului pentru boală coronariană la pacienții cu risc crescut (2, 5) Luarea în considerare a screeningului pentru hepatita C la adulții născuți între 1945 și 1965 (7) Vaccinarea împotriva virusului varicella-zoster la vârsta de 60 de ani Începerea screeningului prin mamografie de la vârsta de 50 de ani
≥65 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Boala cardiacă Malignitatea Boala cerebrovasculară Boala cronică a căilor respiratorii inferioare Boala Alzheimer Gripă și pneumonie Diabet zaharat Boală renală Accidente Septicemie 	<p><i>La fel ca cele listate mai sus, plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Discuția despre statutul de fumător, încurajarea renunțării la fumat la fiecare vizită (1, 2, 3, 4) Ecografie o singură dată pentru AAA la bărbații de 65-75 de ani care au fost fumători vreodată Luarea în considerare a testării funcționale pulmonare pentru toți fumătorii cu istoric lung, pentru a evalua dezvoltarea bolii pulmonare obstructive cronice (4, 6) Screeningul tuturor femeilor la postmenopauză (și al tuturor bărbaților cu factori de risc) pentru osteoporoză Continuarea vaccinării antigripale anuale și vaccinarea împotriva <i>S. pneumoniae</i> la vârsta de 65 de ani (4, 6) Screeningul pentru demență și depresie (5) Screeningul pentru probleme vizuale și auditive, de siguranță a locuinței și pentru abuzul vârstnicilor (9)

Notă: Numerele din paranteze se referă la zonele de risc din coloana mortalității influențate de intervenția specificată.

Abreviații: AAA, anevrism al aortei abdominale; ATV, vehicul pentru orice tip de teren; HPV, virusul papiloma uman; PSA, antigenul specific prostatei; UV, ultraviolete.

5 Principiile farmacologiei clinice

Dan M. Roden

Medicamentele sunt elementul fundamental al terapiei moderne. Totuși, în rândul medicilor și în comunitatea laică, este bine recunoscut faptul că rezultatele terapiei medicamentoase variază mult între indivizi. Deși această variabilitate a fost percepută ca un atribut impredictibil, și deci inevitabil, al terapiei medicamentoase, nu este cazul. Scopul acestui capitol este de a descrie principiile farmacologiei clinice care pot fi folosite pentru uzul în siguranță și optim al medicamentelor disponibile și nou-descoperite.

Medicamentele interacționează cu molecule-țintă specifice, producând efectele lor benefice și adverse. Lanțul evenimentelor dintre administrarea unui medicament și producerea acestor efecte în organism poate fi divizat în două componente, ambele contribuind la variabilitatea acțiunilor medicamentului. Prima componentă cuprinde procesele care determină furnizarea medicamentului la (și îndepărtarea lui de la) țintele moleculare. Descrierea rezultantă a relației dintre concentrația medicamentului și timpul de acțiune este denumită *farmacocinetică*. A doua componentă a variabilității acțiunii medicamentului cuprinde procesele care determină această variabilitate în ciuda livrării echivalente a medicamentului la locu-

rilor de acțiune ale acestuia. Această descriere a relației dintre concentrația medicamentului și efectul său este denumită *farmacodinamică*. Așa cum se va discuta în cele ce urmează, variabilitatea farmacodinamică poate apărea ca rezultat al variabilității funcționării moleculei-țintă în sine sau al variabilității în contextul biologic larg în care se produce interacțiunea dintre medicament și țintă pentru a obține efectele medicamentului.

Două obiective importante ale disciplinei farmacologiei clinice sunt (1) de a furniza o descriere a condițiilor în care acțiunile medicamentelor variază în rândul subiecților umani și (2) de a determina mecanismele de la baza variabilității, cu scopul de a îmbunătăți terapia cu medicamentele disponibile, precum și de a viza noi mecanisme ale medicamentelor care pot fi eficiente în tratamentul bolilor umane. Primii pași în această disciplină au fost descrierile empirice ale influenței bolii asupra acțiunilor medicamentoase și ale indivizilor sau ale familiilor cu sensibilități neobișnuite la efectele adverse ale medicamentelor. Aceste constatări descriptive importante sunt înlocuite, în prezent, de înțelegerea mecanismelor moleculare care stau la baza variabilității acțiunii medicamentelor. Așadar, efectele bolii, administrarea concomitentă a mai multor medicamente sau factorii familiali implicați în modularea acțiunii medicamentului pot fi reinterpretate acum ca variabilitate în exprimarea sau în funcționarea genelor specifice ale căror produse determină farmacocinetica și farmacodinamica. Totuși, adesea interacțiunea personală a pacientului cu medicul sau cu alt furnizor de servicii medicale identifică mai întâi variabilitatea neobișnuită

timpul șofatului. Hipofuncția vestibulară bilaterală poate fi (1) idiopatică și progresivă, (2) parte a unei afecțiuni neurodegenerative sau (3) iatrogenă, cauzată de medicația ototoxică (cel mai frecvent gentamicina sau alte antibiotice aminoglicozide). Alte cauze includ schwannomul vestibular bilateral (neurofibromatoza de tip 2), bolile autoimune, sideroza superficială, infecțiile sau tumorile meningiene. Poate să apară și la pacienții cu polineuropatie periferică; la aceștia, la dezechilibru pot să contribuie atât pierderea vestibulară, cât și afectarea propriocepției, rezultând vestibulopatie bilaterală.

Constatările la examinare includ diminuarea *acuității vizuale dinamice* (vezi mai sus) din cauza pierderii vederii stabile atunci când capul este în mișcare, răspunsuri anormale la impulsul capului în ambele direcții și semnul Romberg pozitiv. Răspunsurile la testarea calorică sunt reduse. Pacienții cu hipofuncție vestibulară bilaterală trebuie îndrumați către terapie de reabilitare vestibulară. Medicația supresoare vestibulară nu trebuie folosită, întrucât va intensifica dezechilibrul. Evaluarea de către un neurolog este importantă nu doar pentru a confirma diagnosticul, ci și pentru a evalua orice alte anomalii neurologice asociate care ar putea clarifica etiologia.

AFECȚIUNILE VESTIBULARE CENTRALE

Leziunile centrale care cauzează în mod normal vertij implică, de obicei, căile vestibulare din trunchiul cerebral și/sau din cerebel. Acestea pot apărea în urma unor leziuni discrete, precum accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic (Cap. 446), demielinizarea (Cap. 458) sau tumorile (Cap. 118), ori a unor afecțiuni neurodegenerative care implică vestibulocerebelul (Cap. 448). Degenerarea cerebeloasă subacută poate fi cauzată de procese imune, inclusiv paraneoplazice. Tabelul 28-1 evidențiază caracteristicile importante ale anamnezei și ale examinării care ajută la identificarea afecțiunilor vestibulare centrale. Vertijul central acut este o urgență medicală, întrucât poate fi vorba despre un AVC ischemic sau hemoragic potențial letal. Tuturor pacienților suspecți de disfuncție vestibulară centrală trebuie să li se efectueze IRM cerebrală, iar pacientul trebuie trimis pentru evaluare neurologică completă.

AMEȚEALA PSIHOSOMATICĂ/VERTIJUL

Factorii psihologici joacă un rol important în amețea cronică. În primul rând, amețea poate fi o manifestare somatică a unei afecțiuni psihiatrice, precum depresia majoră, anxietatea sau tulburarea de anxietate (Cap. 456e). În al doilea rând, pacienții pot dezvolta anxietate sau simptome vegetative ca o consecință sau ca o comorbiditate a unei afecțiuni vestibulare independente. O formă particulară a acesteia a fost denumită *vertijul postural fobic*, *vertijul psihofiziologic* sau *amețea subiectivă cronică*. Acești pacienți au o senzație cronică (de ordinul lunilor sau mai mult) de amețea și de dezechilibru, o sensibilitate crescută a propriei mișcări și a mișcării vizuale (de exemplu, filme), și o intensificare particulară a simptomelor la mișcarea prin medii vizuale complexe, precum supermarketuri (vertij vizual). Deși poate exista un istoric de afecțiune vestibulară acută (de exemplu, nevrita vestibulară), examinarea neuro-otologică și testarea vestibulară sunt normale sau indică un deficit vestibular compensat și faptul că amețea subiectivă în curs nu poate fi explicată printr-o afecțiune vestibulară primară. Tulburările de anxietate sunt comune mai ales la pacienții cu amețea cronică și contribuie substanțial la morbiditate. Prin urmare, tratamentul cu medicație anxiolitică [inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)] și terapia cognitiv-comportamentală pot fi de ajutor. Terapia de reabilitare vestibulară este și ea benefică uneori. Medicația supresoare vestibulară în general trebuie evitată. Această afecțiune trebuie suspectată când pacienții afirmă: „Amețea mea este atât de rea încât îmi este frică să ies din casă” (agorafobie).

TRATAMENT VERTIJUL

Tabelul 28-2 oferă o listă cu medicațiile folosite uzual pentru suprimarea vertijului. Așa cum s-a amintit, aceste medicamente trebuie rezervate pentru controlul pe termen scurt al vertijului activ, de exemplu, în primele câteva zile ale unei nevrite vestibulare acute, sau în cazul atacurilor bolii Ménière. Sunt mai puțin utile în amețea cronică și, cum s-a menționat anterior, pot împiedica compensarea centrală. O excepție este aceea că benzodiazepinele pot atenua amețea psihosomatică și anxietatea asociată, deși ISRS sunt preferabile, în general, în cazul acestor pacienți.

TABELUL 28-2 TRATAMENTUL VERTIJULUI

Agentul ^a	Doza ^b
Antihistaminice	
Meclizină	25-50 mg de 3 ori pe zi
Dimenhidrinat	50 mg de 1-2 ori pe zi
Prometazină	25 mg de 2-3 ori pe zi (poate fi administrat și rectal sau i.m.)
Benzodiazepine	
Diazepam	2,5 mg de 1-3 ori pe zi
Clonazepam	0,25 mg de 1-3 ori pe zi
Anticolinergice	
Scopolamină transdermic ^c	Plasture
Terapie fizică	
Manevre de re poziționare ^d	
Reabilitare vestibulară	
Altele	
Diuretice și/sau dietă hiposodată (1 000 mg/zi) ^e	
Medicamente antimigrenoase ^f	
Metilprednisolon ^g	100 mg zilnic în zilele 1-3; 80 mg zilnic în zilele 4-6; 60 mg zilnic în zilele 7-9; 40 mg zilnic în zilele 10-12; 20 mg zilnic în zilele 13-15; 10 mg zilnic în zilele 16-18, 20, 22.
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ^h	

^aToate medicamentele listate sunt aprobate de FDA, dar multe dintre ele nu sunt aprobate pentru tratamentul vertijului. ^bDoza orală uzuală de start (în cazul în care nu se indică altceva) la adulți; se poate ajunge la o doză mai crescută de întreținere prin creștere graduală. ^cDoar pentru răul de mișcare. ^dPentru vertijul paroxistic pozițional benign. ^ePentru boala Ménière. ^fPentru migrena vestibulară. ^gPentru nevrita vestibulară acută (început în primele trei zile de la debut). ^hPentru vertijul psihosomatic.

Terapia de reabilitare vestibulară promovează procesele de adaptare centrală care compensează pierderea vestibulară și, de asemenea, poate ajuta la obșnuirea cu sensibilitatea la mișcare și cu alte simptome ale amețelii psihosomatice. Abordarea generală este folosirea unei serii gradate de exerciții care provoacă progresiv stabilizarea privirii și echilibrul.

29 Oboseala

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

Oboseala este unul dintre cele mai frecvente simptome din medicina clinică. Este o manifestare remarcabilă a mai multor sindroame sisteme, neurologice și psihiatrice, deși la o minoritate substanțială de pacienți nu va fi identificată cauza precisă. Oboseala se referă la trăirea umană inerent subiectivă a sfârșelii fizice și psihice, a lenevirii și a epuizării. În contextul medicinei clinice, oboseala este definită tipic și practic ca dificultatea inițierii sau a menținerii activității mentale ori fizice voluntare. Aproape toți cei care s-au îmbolnăvit vreodată de o infecție autolimitată au experimentat această simptomatologie aproape universală, iar oboseala ajunge la medic, de obicei, doar când fie are o cauză neclară, fie severitatea este disproporționată față de ceea ce se aștepta de la factorul declanșator asociat. *Oboseala* trebuie distinsă de *slăbiciunea musculară*, o reducere a forței neuromusculare (Cap. 30); majoritatea pacienților care se plâng de oboseală nu sunt cu adevărat slabi când le este testată forța musculară directă. Prin definiție, oboseala este distinctă și de *somnolență* și de *dispneea de efort*, deși pacienții pot folosi cuvântul oboseală pentru a descrie cele două simptome. Sarcina cu care se confruntă medicii când un pacient prezintă oboseală este să identifice cauza care stă la baza ei, dacă există, și să dezvolte o colaborare terapeutică

al cărei scop este să-i scutească pe pacienți de investigații diagnostice scumpe și inutile și să îi îndrume spre terapia eficientă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI CONSIDERAȚII GLOBALE



Variabilitatea definițiilor oboselii și a instrumentelor de anchetă utilizate în diferite studii face dificilă obținerea unor cifre precise despre povara globală a oboselii. Prevalența punctuală a oboselii a fost de 6,7%, iar prevalența pe parcursul vieții a fost de 25% într-un studiu amplu efectuat de Institutul Național de Sănătate Mintală asupra populației generale din SUA. În clinicile de asistență primară din Europa și din SUA, între 10 și 25% dintre pacienți au acuzat simptome de oboseală prelungită (prezentă timp de peste o lună) sau cronică (prezentă de peste 6 luni), dar oboseala a fost motivul principal pentru prezentarea la medic doar în cazul unei minorități de pacienți. Într-o anchetă comunitară a femeilor din India, 12% au raportat oboseală cronică. În schimb, prevalența sindromului de oboseală cronică, așa cum este definit de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA, este scăzută (Cap. 446e).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Bolile psihiatrice Oboseala este o manifestare somatică comună a multor sindroame psihiatrice majore, incluzând depresia, anxietatea și tulburările somatoforme. Simptomele psihiatrice sunt raportate la mai mult de trei sferturi dintre pacienții cu oboseală cronică inexplicabilă. Chiar și la pacienții cu sindroame sistemice sau neurologice în care oboseala este recunoscută independent ca o manifestare a bolii, simptomatologia sau boala psihiatrică simultană pot fi în continuare o sursă importantă de interacțiune.

Bolile neurologice Pacienții care se plâng de oboseală spun adesea că se simt slabi, dar, după examinarea atentă, slăbiciunea musculară obiectivă este vizibilă rareori. Dacă se constată, slăbiciunea musculară trebuie localizată apoi la nivelul sistemului nervos central, al sistemului nervos periferic, al joncțiunii neuromusculare sau al mușchiului și trebuie efectuate investigațiile de urmărire corespunzătoare (Cap. 30). *Fatigabilitatea* forței musculare este o manifestare cardinală a unor tulburări neuromusculare precum miastenia gravis și poate fi distinsă de *oboseală* prin găsirea diminuării evidente clinic a cantității de forță pe care un mușchi o generează după contracția repetată (Cap. 461). Oboseala este unul dintre cele mai frecvente și mai plicticoase simptome raportate în scleroza multiplă (SM) (Cap. 458), care afectează aproape 90% dintre pacienți; oboseala din SM poate persista între crize și nu se corelează neapărat cu activitatea bolii identificată la examinarea prin rezonanță magnetică (IRM). Oboseala este identificată din ce în ce mai mult și ca o caracteristică dificilă a multor alte boli neurodegenerative, incluzând boala Parkinson, disautonomiile centrale și scleroza laterală amiotrofică. Oboseala post-AVC ischemic este o entitate bine descrisă, dar puțin înțeleasă, cu o prevalență foarte variată. Oboseala episodică poate fi un simptom premonitor al migrenei. Ea este, de asemenea, un rezultat frecvent al traumatismului cranio-cerebral, apărând adesea în asociere cu depresia și cu tulburările de somn.

Tulburările de somn Apneea obstructivă în somn este o cauză importantă a somnolenței diurne excesive asociată cu oboseala și ar trebui investigată prin polisomnografie peste noapte, în special la cei cu sforăit accentuat, cu obezitate sau cu alți predictori ai apneei obstructive în somn (Cap. 319). Nu se știe dacă privarea cumulată de somn, comună în societatea modernă, contribuie la oboseala evidentă din punct de vedere clinic (Cap. 38).

Tulburările endocrine Oboseala, uneori în asociere cu slăbiciunea musculară adevărată, poate fi un simptom care anunță hipotiroidia, în special în contextul pierderii părului, al xerodermiei, al intoleranței la frig, al constipației și al creșterii ponderale. Oboseala asociată cu intoleranța la căldură, cu transpirația și cu palpațiile este tipică hipertiroidiei. Insuficiența suprarenaliană se poate manifesta, de asemenea, cu oboseală inexplicabilă ca simptom primar sau remarcabil, adesea asociată cu anorexie, scădere ponderală, greață, mialgii și artralгии; hiponatremia și hiperpotasemia pot fi prezente la momentul diagnosticării. Hipercalcemia ușoară poate provoca oboseală, care poate fi relativ vagă, în timp ce hipercalcemia severă poate duce la letargie, stupor și comă. Atât hipoglicemia, cât și hiperglicemia pot determina letargie, adesea în

asociere cu confuzie; diabetul zaharat cronic, în special DZ de tip 1, este, de asemenea, asociat cu oboseala, independent de glicemie. Oboseala poate însoți și boala Cushing, hipoadosteronismul și hipogonadismul.

Bolile hepatice și renale Atât insuficiența hepatică cronică, cât și boala renală cronică pot provoca oboseală. Peste 80% dintre pacienții hemodializați se plâng de oboseală, ceea ce o face să fie unul dintre cele mai frecvente simptome raportate de pacienții cu boală renală cronică.

Obezitatea Obezitatea este asociată cu oboseala și cu somnolența, independent de prezența apneei obstructive în somn. Pacienții obezi care suportă o intervenție chirurgicală bariatrică experimentează ameliorarea somnolenței diurne mai devreme decât ar fi de așteptat dacă ea ar fi fost doar rezultatul pierderii în greutate și al rezoluției apneei în somn. O serie de alți factori comuni la pacienții obezi probabil contribuie de asemenea, inclusiv depresia, inactivitatea fizică și diabetul.

Malnutriția Deși oboseala poate fi o caracteristică a manifestării malnutriției, și starea de nutriție poate fi o comorbiditate importantă și contribuie la oboseală în cazul altor boli cronice, inclusiv în oboseala asociată cu cancerul.

Infecțiile Infecțiile, atât acute, cât și cronice, duc, în general, la oboseală ca parte a sindromului infecțios mai larg. Evaluarea unei infecții nediate diagnosticate drept cauza oboselii inexplicabile, și în special a oboselii prelungite sau cronice, ar trebui să fie ghidată de istoric, de examenul fizic și de factorii de risc infecțioși, acordând o atenție deosebită riscului de tuberculoză, de HIV, de hepatite cronice B și C, de endocardită. Mononucleoza infecțioasă poate cauza oboseală prelungită care persistă săptămâni sau luni după boala acută, însă infecția cu virusul Epstein-Barr este doar foarte rar cauza oboselii cronice inexplicabile.

Medicamentele Multe medicamente, consumul de droguri și sevrul la droguri și consumul cronic de alcool pot duce la oboseală. Medicamentele care mai probabil sunt cauza în acest context includ antidepresivele, antipsihoticele, anxioliticele, opioidele, agenții antispaștici, agenții anticonvulsivanti și beta-blocantele.

Afecțiunile cardiovasculare și pulmonare Oboseala este unul dintre cele mai solicitante simptome ale pacientului raportate în insuficiența cardiacă congestivă și în boala pulmonară obstructivă cronică și afectează negativ calitatea vieții.

Malignitatea Oboseala, în special în asociere cu scăderea ponderală neintenționată inexplicabilă, poate fi un semn de afecțiune malignă ocultă, dar aceasta este identificată rareori drept cauzală la pacienții cu oboseală cronică inexplicabilă în absența altor semne sau simptome semnalate. *Fatigabilitatea* asociată cancerului este experimentată de 40% dintre pacienți la momentul diagnosticării și de peste 80% dintre pacienți mai târziu în cursul bolii.

Hematologie Anemia cronică sau progresivă se poate prezenta cu oboseală, uneori în asociere cu tahicardie de efort și cu dispnee. Anemia poate contribui la oboseală în cazul bolii cronice. De asemenea, valoarea scăzută a feritinei serice în absența anemiei poate provoca oboseală, reversibilă la substituția fierului.

Afecțiunile sistemice inflamatoare/reumatologice Oboseala este o acuză importantă în numeroase afecțiuni inflamatoare cronice, inclusiv în lupusul eritematos sistemic, polimialgia reumatică, artrita reumatoidă, boala inflamatoare intestinală, vasculita asociată cu anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA), sarcoidoza și sindromul Sjögren, dar, de obicei, nu este un simptom izolat.

Sarcina Oboseala este foarte frecvent raportată de femei în toate etapele sarcinii și postpartum.

Tulburări de cauză neclară Sindromul de oboseală cronică (Cap. 446e) și fibromialgia (Cap. 396) încorporează oboseala cronică, ca parte a definiției sindromului, atunci când este prezentă în asociere cu o serie de alte criterii de includere și de excludere, așa cum sunt discutate în detaliu în capitolele destinate lor. Fiziopatologia fiecăreia este necunoscută. Oboseala cronică idiopatică este folosită pentru a descrie sindromul de oboseală cronică inexplicabilă, în absența caracteristicilor clinice suplimentare suficiente ca să indice criteriile diagnostice pentru sindromul de oboseală cronică.

ABORDAREA PACIENTULUI: Oboseala

Pentru a putea defini și evalua sindromul, pentru a determina dacă „oboseala” este denumirea potrivită, dacă simptomele sunt acute sau cronice și dacă oboseala este în primul rând mentală, fizică sau combinată, cu scopul de a ghida evaluarea și tratamentul ulterior, este esențială anamneza detaliată, concentrată pe calitatea, tiparul, evoluția în timp, simptomele asociate și factorii de atenuare ai oboselii. Evaluarea sistemelor trebuie să încerce să distingă oboseala de somnolența diurnă excesivă, de dispneea de efort, de intoleranța la efort și de slăbiciunea musculară. Prezența febrei, a frisoanelor, a transpirației nocturne sau scăderea în greutate ar trebui să ridice suspiciunea de infecție sau de neoplazie ocultă. Este obligatorie trecerea în revistă atentă a medicamentelor pe bază de prescripție, a celor fără rețetă, a celor pe bază de plante medicinale, a drogurilor recreaționale și a consumului de alcool. Trebuie investigate circumstanțele din preajma debutului simptomelor și factorii declanșatori. Istoricul social este foarte important, cu atenția acordată stresului muncii și orelor petrecute la serviciu, rețelei de suport social și problemelor din familie, incluzând cercetarea violenței din partea partenerului intim. Trebuie puse întrebări și despre obiceiurile de somn și despre igiena somnului. Efectul oboselii asupra funcționării zilnice este important pentru înțelegerea experienței pacientului și pentru evaluare, recuperare și succesul tratamentului.

Examenul obiectiv al pacienților care se confruntă cu oboseala este ghidat de anamneză și de diagnosticul diferențial. Trebuie efectuată examinarea detaliată a stării mentale, acordându-se o atenție deosebită simptomelor de depresie și de anxietate. Este necesară examinarea neurologică precisă pentru a determina dacă este prezentă slăbiciunea musculară obiectivă. Acesta este, de obicei, un exercițiu simplu, deși, ocazional, pacienții cu oboseală au dificultăți în a susține efortul de a opune rezistență și, uneori, afirmă că generarea puterii depline necesită un efort mental substanțial. În cadrul testelor de confruntare, sunt capabili să genereze putere deplină doar o scurtă perioadă, înainte de a ceda brusc în fața examinătorului. Acest tip de slăbiciune este denumită deseori și slăbiciune cu cedare (colaps după contracția inițială bună) și poate să fie sau să nu fie asociată cu durerea. Acest lucru este în contrast cu slăbiciunea cauzată de leziunile din tracturile motorii sau din unitatea motorie inferioară, în care rezistența pacientului poate fi depășită într-o manieră lină și constantă, iar puterea maximă nu poate fi generată niciodată. Ocazional, pacientul poate prezenta slăbiciune cu fatigabilitate, în care puterea sa este deplină când este testată prima dată, însă slăbește la evaluarea repetată fără o perioadă de odihnă. Slăbiciunea cu fatigabilitate, care indică, de obicei, o problemă a transmiterii neuromusculare, nu prezintă niciodată o slăbire bruscă, observată uneori la pacienții cu oboseală. Dacă prezența sau absența slăbiciunii musculare nu poate fi determinată prin examinarea fizică, un test auxiliar util poate fi electromiografia (EMG) cu studiul conducerii nervilor.

La examinarea fizică generală trebuie căutate semnele de boală cardio-pulmonară, de malignitate, de limfadenopatie, de organomegalie, de infecție, de insuficiență hepatică, de afecțiuni renale, de malnutriție, de anomalii endocrine și de boală a țesutului conjunctiv. Deși diagnosticul în urma examinării fizice generale poate fi relativ redus în contextul evaluării oboselii cronice inexplicabile, elucidând cauza în 2% dintre cazurile dintr-o analiză prospectivă, randamentul evaluării detaliate a stării neuropsihiatrice și mentale este probabil mult mai mare, dezvăluind o posibilă explicație a oboselii la până la 75-80% dintre pacienții din anumite serii. Mai mult decât atât, ritmul examinării fizice poate duce la o analiză aprofundată și sistematică a acuzelor pacientului și ajută la construirea unei alianțe terapeutice bazate pe încredere.

Analizele de laborator pot decela cauza oboselii cronice în doar aproximativ 5% dintre cazuri. Dincolo de câteva teste standard de screening, evaluarea de laborator ar trebui să fie ghidată de anamneză și de examenul obiectiv; testarea extensivă ar trebui evitată în cazul

urmăririi clinice frecvente, deoarece este mai probabil să ducă la rezultate fals pozitive care necesită apoi explicații și investigații inutile. O abordare rațională a screeningului include hemoleucograma (pentru anemie, infecție și malignitate), electroliții (inclusiv sodiu, potasiu și calciu), glucoza, funcția renală, funcția hepatică și funcția tiroidiană. De asemenea, pot fi luate în considerare și testele pentru depistarea HIV și pentru funcția suprarenalelor. Ghidurile publicate referitoare la sindromul de oboseală cronică recomandă și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) ca parte a evaluării mimării, dar, dacă valoarea nu este foarte mare, este puțin probabil ca o astfel de testare nespecifică, în absența altor caracteristici, să clarifice situația. Examinarea de rutină cu un test de anticorpi antinucleari (ANA) izolată nu este probabil informativă și este, de asemenea, frecvent pozitivă la titruri scăzute la adulții altfel sănătoși. Alte investigații suplimentare, cum ar fi scanările prin imagistică ale întregului corp, nu sunt indicate de obicei, deoarece, pe lângă inconveniente, riscul posibil și cost, ele pot releva constatări incidentale fără legătură, care pot prelungi inutil diagnosticarea.

TRATAMENT OBOSEALA

Prima prioritate a tratamentului este de a trata afecțiunea sau afecțiunile subiacente ale oboselii, deoarece acesta poate fi curativ în anumite contexte și paliativ în altele. Din nefericire, în multe boli cronice, oboseala poate fi refractară la tratamentele tradiționale modificatoare ale bolii și în aceste cazuri este important să se evalueze și alți potențiali factori care contribuie, deoarece cauza poate fi multifactorială. Tratamentul antidepresiv (**Cap. 466**) poate fi util în oboseala cronică atunci când sunt prezente simptomele depresiei și poate fi cel mai eficient în contextul unei abordări multimodale. Totuși, la rândul lor, antidepresivele pot provoca oboseală și ar trebui întrerupte dacă nu sunt în mod clar eficiente. Terapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit utilă în contextul sindromului de oboseală cronică, precum și al oboselii asociate cancerului. Kinetoterapia graduală, în care exercițiile fizice, de obicei mersul pe jos, sunt crescute treptat, cu atenție la frecvența cardiacă pentru a evita suprasolicitarea, s-a dovedit a îmbunătăți modest perioada de mers și indicatorii de oboseală autoraportată la pacienții din Marea Britanie cu sindrom de oboseală cronică, în studiul amplu randomizat controlat din 2011, PACE (*Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy; a randomised Evaluation*). Psihostimulentele, precum amfetaminele, modafinilul și armodafinilul pot ajuta la stimularea vigilenței și a concentrării și pot reduce somnolența diurnă excesivă în anumite contexte clinice, care, la rândul lor, pot ajuta la ameliorarea simptomelor oboselii, însă doar la o mică parte dintre pacienți. Însă psihostimulentele s-au dovedit inutile în studiile randomizate pentru tratarea oboselii din cazul leziunilor cerebrale posttraumatice, al bolii Parkinson și al SM.

Dezvoltarea unei terapii mult mai eficiente a oboselii este împiedicată de cunoașterea limitată a bazei biologice a acestui simptom. Probele sugerează că citokinele proinflamatoare, precum interleukina 1 β și factorul de necroză tumorală α , ar putea media oboseala la unii pacienți; astfel, antagoniștii citokinelor reprezintă o posibilă viitoare abordare.

PROGNOSTIC

Este mai probabil decât oboseala cronică inexplicabilă ca oboseala acută, suficient de semnificativă pentru a necesita evaluarea medicală, să ne conducă la o cauză medicală, neurologică sau psihiatrică, identificabilă. Evaluarea oboselii cronice inexplicabile conduce cel mai frecvent la diagnosticarea unei afecțiuni psihiatrice sau rămâne chiar inexplicabilă. Identificarea unei etiologii anterioare nediagnosticate grave sau potențial fatale este rară în urmărirea longitudinală a pacienților cu oboseală cronică inexplicabilă. Rezoluția completă a oboselii cronice inexplicabile este neobișnuită, cel puțin pe termen scurt, dar abordările terapeutice multidisciplinare pot duce la ameliorări simptomatice care pot îmbunătăți substanțial calitatea vieții.

CARACTERISTICI CLINICE

Fibroza chistică (FC) este o exocrinopatie autozomal recesivă care afectează multiple țesuturi epiteliale. Produsul genetic responsabil de FC [regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică, *en. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)] funcționează ca un canal anionic în membranele plasmatiche apicale (luminale) ale celulelor epiteliale și reglează volumul și compoziția secreției exocrine. Înțelegerea din ce în ce mai complexă a geneticii moleculare a CFTR și a biochimiei proteinei membranare a facilitat descoperirea de medicamente pentru FC, câțiva agenți noi avansând către faza de testare clinică.

Manifestări respiratorii Morbiditatea și mortalitatea importante asociate cu FC sunt atribuite compromiterii respiratorii, caracterizată prin secreții pulmonare abundente, hipervâscoase și aderente, care obstruează căile respiratorii mici și mijlocii. Secrețiile căilor respiratorii în FC sunt extrem de dificil de îndepărtat și din sputa FC este cultivată în mod obișnuit o floră bacteriană complexă care include *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa* (printre alți agenți patogeni). Inflamația pulmonară puternică în contextul mucusului îngroșat și al infecției bacteriene cronice conduce la leziuni tisulare colaterale și agravează mai departe declinul respirator. Microorganismele precum *P. aeruginosa* prezintă un mod stereotip de patogeneză; evenimentul de colonizare precoce generează adesea infecția pulmonară pe tot parcursul vieții cu aceeași tulpină genetică. De-a lungul multor ani *P. aeruginosa* evoluează în plămâni cu FC, adoptând un fenotip mucoid (atribuit eliberării produsului exocelular alginat) care conferă avantaj selectiv pentru agentul patogen și prognostic nefavorabil pentru gazdă. Infecția cu alte organisme bacteriene cum ar fi *Burkholderia cepacia* indică de asemenea o perspectivă pulmonară mai puțin favorabilă. Strategiile de eradicare a organismelor precum *P. aeruginosa* precoce în cascada patogenică au avut succes și se consideră că îmbunătățesc semnificativ prognosticul dacă sunt susținute.

Manifestări pancreatice Denumirea completă a bolii, *fibroza chistică a pancreasului*, se referă la distrugerea tisulară profundă a pancreasului exocrin, cu cicatrizare fibrotică și/sau cu înlocuirea țesutului gras, cu proliferare chistică, pierderea țesutului acinar și eliminarea arhitecturii pancreatice normale. Ca și în plămân, secrețiile exocrine aderente obstruează ductele pancreatice și afectează producția și scurgerea enzimelor digestive spre duoden. Sechelele insuficienței pancreatice exocrine includ malabsorbția cronică, creșterea redusă, insuficiența de vitamine liposolubile, nivelurile crescute de tripsinogen seric imunoreactiv (un test diagnostic utilizat în screeningul nou-născuților) și pierderea din masa celulelor insulare pancreatice. Diabetul zaharat asociat cu FC este o manifestare la peste 30% dintre adulții cu boală și este probabil de natură multifactorială (atribuit distrugerii progresive a pancreasului endocrin, rezistenței la insulină din cauza hormonilor de stres și a altor factori).

Leziunile altor organe Ca și în plămâni și în pancreasul din FC, secrețiile groase și aderente compromit numeroase alte țesuturi exocrine. Obstrucția canalelor biliare intrahepatice și fibroza parenchimatosa sunt observate frecvent în probele anatomopatologice, cu ciroză multilobulară la 4-15% dintre pacienții cu fibroză chistică și insuficiență hepatică semnificativă ca o manifestare rezultantă în rândul adulților. Conținutul lumenului intestinal este dificil de excretat deseori, conducând la ileus meconial (o manifestare la aproximativ 10-20% dintre nou-născuții cu FC) sau la sindrom obstructiv intestinal distal la persoanele vârstnice. Bărbații prezintă în mod tipic involuția completă a canalelor deferente și infertilitate (în ciuda funcționării spermatogenezei), aproximativ 99% dintre cei cu FC fiind infertili. Etiologia acestui defect anatomic dramatic în sistemul urogenital masculin nu este înțeleasă, dar poate reprezenta o anomalie de dezvoltare secundară obstrucției secretorii a canalului deferent. Anomaliile secrețiilor tractului genital feminin probabil contribuie la o incidență crescută a infertilității printre femeile cu FC. Dovada radiografică de sinuzită apare la cei mai mulți pacienți cu FC și este asociată cu agenți patogeni asemănători cu cei recuperați din căile respiratorii inferioare, sugerând că sinusul poate servi drept rezervor pentru însămănțarea bacteriană.

PATOGENEZĂ

Regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR) CFTR este o proteină membranară integrală care funcționează ca un canal anionic epitelial. Molecula de aproximativ 1480 de aminoacizi codează un conduct pasiv pentru transportul de clor și de bicarbonat prin membranele plasmatiche ale țesuturilor epiteliale, cu direcția fluxului de ioni dependentă de forța motrice electrochimică. CFTR de tip poartă implică pendularea între o configurație deschisă și una închisă ce este sporită prin hidroliza adenozin-trifosfatului (ATP). Fluxul de anioni mediat de CFTR nu implică transportul activ împotriva gradientului de concentrație, dar utilizează energia furnizată de hidroliza ATP ca o caracteristică centrală a mecanochimiei canalului de ioni și a funcționării de tip poartă.

CFTR este situat în membranele plasmatiche apicale ale celulelor acinare și ale altor celule epiteliale în care reglează cantitatea și compoziția secreției glandelor exocrine. În numeroase epiteliu eliberarea de clor și de bicarbonat este urmată în mod pasiv de fluxul de apă, permițând mobilizarea și eliminarea produselor exocrine. De-a lungul mucoasei respiratorii, CFTR este necesar pentru a asigura o profunzime suficientă a stratului de lichid periciliar, permițând extensia ciliară normală și transportul mucociliar. Celulele căilor respiratorii cu deficit de CFTR prezintă puțin lichid periciliar, provocând colapsul ciliar și incapacitatea de a curăța mucusul acoperitor (**Video 313-1**). În glandele submucoase ale căilor respiratorii CFTR este puternic exprimat în acini și poate participa atât la formarea mucusului, cât și la extruziunea secreției glandulare pe suprafața căii respiratorii (**Fig. 313-1**). În alte glande exocrine caracterizate prin desființarea transportului mucusului (de exemplu, canalele și acinii pancreasului, canalele biliare, lumenul intestinal) au fost implicate mecanisme patologice similare. În aceste țesuturi se presupune că o forță motrice pentru secreția apicală de clor și/sau de bicarbonat promovează eliberarea mediată de CFTR de lichid și de electroliți în lumen, care conferă reologia adecvată a mucinelor și a altor produse exocrine. Insuficiența acestui mecanism perturbă hidratarea și transportul normal al secreției glandulare și este văzută în general ca o cauză probabilă a obstrucției ductale, cu leziune tisulară concomitentă.

Inflamația și remodelarea pulmonară Căile respiratorii în FC sunt caracterizate printr-un răspuns inflamator neutrofilic neîntrerupt, agresiv cu eliberarea de proteaze și de oxidanți care conduc la remodelarea căilor respiratorii și la bronșiectazii. Inflamația pulmonară intensă este în mare măsură determinată de infecția respiratorie cronică. Macrofagele rezidente în plămâni cu FC amplifică elaborarea citokinelor proinflamatoare, care contribuie la reactivitatea imunitară înăscută și adaptativă. Anomaliile dependente de CFTR ale compoziției lichidului de la suprafața căilor respiratorii (de exemplu, pH-ul) au fost raportate ca factori care contribuie la deficiențele în distrugerea bacteriilor din plămâni cu FC. Rolul CFTR ca mediator direct al reactivității inflamatorii și/sau al remodelării pulmonare reprezintă un domeniu de cercetare important și de actualitate.

GENETICA MOLECULARĂ

Secvențierea ADN a CFTR de la pacienți (și de la alte persoane) din întreaga lume a dezvăluit aproape 2 000 de variante de alele; însă doar aproximativ 10% dintre acestea au fost bine caracterizate ca mutații cauzatoare de boală. Recunoașterea transversii unei singure nucleotide sau altor polimorfisme cu relevanță causală prezintă adesea o provocare semnificativă. Sursa privind CFTR2 (www.cftr2.org/) descrie variantele genetice cu un rol etiologic clar.

Defectele CFTR cunoscute a provoca boala sunt clasificate adesea pe baza mecanismului molecular. De exemplu, mutația comună F508del [terminologia denotă dispariția unui singur rest de fenilalanină (F) la poziția 508 a CFTR] conduce la o anomalie de pliere recunoscută de căile de control al calității celulare. CFTR codând F508del păstrează parțial funcția canalului ionic, dar maturarea proteinei este oprită în reticulul endoplasmatic și CFTR nu reușește să ajungă la membrana plasmatică. Alternativ, CFTR F508del este orientată greșit și suferă degradare asociată reticulului endoplasmatic prin proteazom. Mutațiile CFTR care perturbă maturarea proteinei sunt denumite defecte de clasă a II-a și sunt de departe cele mai frecvente anomalii genetice. F508del singură reprezintă aproximativ 70% dintre alelele CFTR defecte în SUA, unde aproximativ 90% dintre persoanele cu FC poartă cel puțin o mutație F508del.