

Editorial

Los casos clínicos en Bioética: necesidad e idoneidad

1-2

Lydia Feito-Grande

Casos clínicos

Adecuación del esfuerzo terapéutico en varón

3-5

de 83 años que acude por hematuria
*Luis Inglada-Galiana, Claudio Navarro-Cañadas,
 Pablo Cubero-Moráis*

Neuropatía por déficit de cobre idiopática,

21-23

tratada por vía subcutánea
*Joaquín Antón-Martínez, Cristina González-Tena,
 María del Carmen Pecero-Hormigo, Lara Martín-Rizo,
 María Inmaculada Rubio-Merino*

Tuberculosis mamaria

6-8

en paciente inmunocompetente
*Carlos Walter Contreras-Camarena,
 José Luis Cabanillas-Lapa, Alfonso Miguel Lazo-Manrique*

Adenopatía inguinal a estudio: ¿debemos incluir
 siempre el linfogranuloma venéreo

24-26

en el diagnóstico diferencial?
*Luis Rivas-Prado, José Ángel Satué-Bartolomé,
 Alicia González-Antelo, Juan José Ortiz-Zapata,
 Jesús Canora-Lebrato*

Abscesos hepáticos múltiples y endocarditis
 infecciosa causada por *Streptococcus intermedius*
 tras infección dentaria

9-11

*Diego José Gudiño-Aguirre, María Luz Padilla-Salazar,
 Sara Castaño-Pérez, María Ramos-López,
 Sara Hernández-Castellano*

Un síndrome febril de larga duración

27-30

*Elizabeth Lorenzo-Hernández,
 Fernando Salgado-Ordóñez, Iván Pérez-de-Pedro,
 Gloria Millán-García, Ricardo Gómez-Huelgas*

Disfunción hipofisaria

12-14

en relación con linfoma cerebral primario
*Pablo Carrasco-Lara, María Guadalupe Guijarro-De Armas,
 José Antonio Rosado-Sierra, Carmen Pérez-Blanco,
 Alessandro Broccoli*

Whipple, un caso menos común de diarrea

31-32

*Carmen Pradera-Cibreiro,
 María del Carmen Vázquez-Friol, Tamara Dalama-López*

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular:
 aneurismas coronarios en paciente de 37 años
 sin factores de riesgo cardiovascular

15-17

*Patricia Martín-Moyano-Cuevas,
 Cristian Hilario Gómez-Torrijos, Estrella Blasco-García,
 Amparo Blasco-Claramunt, Irene Bonig-Trigueros*

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente
 con EPOC

33-35

*María Luisa García-Aguinaga,
 Clara Tamirí Rodríguez-González,
 Edgar Joseph Sabado-Anggasing, Rafael Velayos-Rubio,
 Juan González-González*

Miopatía secundaria a insuficiencia suprarrenal

18-20

en paciente con síndrome de la silla turca vacía
*María del Mar Bermejo-Olano, Elena López-Hernández,
 José Luis Dobato-Ayuso, María Almudena Martínez-Pérez,
 Sergio Donnay-Candil*

Temas al día

Infecciones

Editor invitado:

Javier de la Fuente-Aguado. *Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España*

Dispositivos de asistencia circulatoria
 e infecciones asociadas: nuevas terapias,
 nuevas complicaciones

36-38

*María Sánchez-Ledesma, David González-Calle,
 Ana Elvira Laffond, Eduardo Villacorta-Argüelles,
 Javier de la Fuente-Aguado*

Neumonía grave adquirida en la comunidad

45-48

*Sonia Marín-Real, José Lorca-Barchin, Rosa Bravo-Jover,
 Reyes Pascual-Pérez*

Inicio de la terapia antirretroviral en el paciente VIH
 a partir de un caso clínico

39-41

*Fernando Maroto-Piñeiro, Antonio Ocampo-Hermida,
 Alexandre Pérez-González, Javier de la Fuente-Aguado*

Bacilos gramnegativos multiresistentes. Cuándo
 tenerlos en cuenta y cómo tratarlos a día de hoy

49-52

*Jorge Calderón-Parra, Elena Muñoz-Rubio,
 Ana Fernández-Cruz, Alejandro Callejas-Díaz,
 Antonio Ramos-Martínez*

Neutropenia febril

42-44

*María Mar Cutillas-Pérez, Cristina Macía-Rodríguez,
 Lucía Santomé-Couto, Javier de la Fuente-Aguado*

Manejo de las infecciones en pacientes embarazadas

53-54

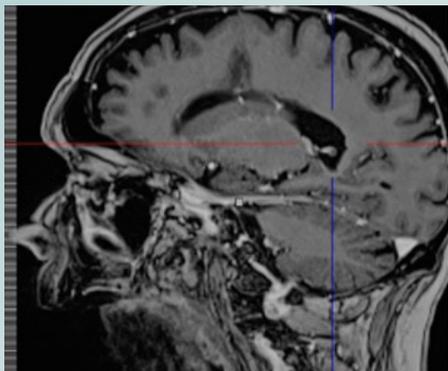
María Ángeles Requena-Calleja, Javier Moreno-Díaz

Nota editorial

Agradecimiento a los revisores de 2019

55

María Dolores Martín Escalante, Javier Moreno Díaz, Carlos María de San Román y de Terán



Los casos clínicos en Bioética: necesidad e idoneidad

La Ética es una disciplina que trata de analizar las situaciones concretas de la realidad en la que viven los seres humanos, a fin de determinar qué se debe hacer, qué es lo más correcto y cómo se pueden promover valores. En el ámbito biomédico, la Bioética viene a intentar resolver los conflictos que se producen en este contexto a la luz de las teorías y los paradigmas de fundamentación que sirven de marco para la toma de decisiones. En este ámbito, el análisis de casos clínicos resulta imprescindible y es una magnífica herramienta para el entrenamiento en la resolución de problemas complejos.

Desde los inicios de la Bioética, el enfoque a partir de los casos ha sido uno de los más influyentes. Autores como A. R. Jonsen y S. Toulmin¹ consideraron que el modo más adecuado para abordar este tipo de problemas era la discusión de casos concretos, en la convicción de que posiblemente sería más fácil el acuerdo en la resolución de conflictos específicos que en las grandes cosmovisiones contenidas en las teorías éticas o los principios morales abstractos. Así, en la misma redacción del famoso *Informe Belmont* por parte de la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Sciences², Jonsen, uno de los participantes, afirmaba que “el éxito de la Comisión, según creo, vino de su atención a los casos concretos, en los que los principios eran descubiertos tanto como eran aplicados”³. Jonsen y otros autores⁴ iniciaron una propuesta metodológica basada en casos, recuperando en buena medida el planteamiento deliberativo de Aristóteles^{5,6}. Un modo de abordaje de los problemas morales que toma en consideración las circunstancias concretas, en la convicción de que no es posible hacer juicios apodícticos en el terreno de la sabiduría práctica. Estos juicios serán siempre probables, no alcanzarán la certeza, porque su objetivo no es generar ciencia, no se trata de lograr una demostración irrefutable, sino aspirar a ser decisiones prudentes, basadas en la adecuación a la realidad concreta.

Como indica Gracia, “los juicios morales, como los médicos, son primariamente empíricos y concretos. En ellos se cumple el principio de que la realidad concreta es siempre más rica que nuestros esquemas intelectuales y que, por tanto, los desborda. De ahí que el procedimiento de toma de decisiones no pueda consistir en una pura ecuación matemática, sino en el análisis cuidadoso y reflexivo de los principales factores implicados. Esto es lo que técnicamente se conoce con el nombre de *deliberación*”⁷.

La deliberación es una forma de casuística diferente de la más antigua, que tenía una perspectiva más deductiva⁸. Son dos formas de casuística, tal como lo propone Arras⁹. La casuística antigua busca la aplicación de principios morales a los casos concretos. En buena medida, mucho trabajo de la Bioética se ha realizado de este modo, utilizando la propuesta de los famosos principios de la Bioética. Sin embargo, existe otro tipo de casuística que realiza juicios probables sobre situaciones individuales y concretas, por medio del análisis de las circunstancias y teniendo en cuenta a todos los actores implicados. Es el modelo deliberativo, mucho más adecuado que el anterior, porque, tal como lo expone Gracia, permite un trabajo colectivo a la búsqueda del deber, promueve la realización de valores, y permite alcanzar la autonomía moral: “Se delibera para tomar decisiones; unas decisiones que (...) estamos obligados a que sean responsables, sabias, razonables o prudentes”¹⁰.

Y este es el gran reto educativo, formar personas autónomas, capaces de deliberar sobre los fines y los medios de las acciones, a fin de determinar si son adecuadas, no por la mera observancia de una norma que se debe cumplir, sino por la convicción de estar promoviendo valores fundamentales y tomando decisiones prudentes.

De ahí que la deliberación, el análisis de casos reales desde una perspectiva de diálogo a la búsqueda de los valores implicados para ofrecer una o varias soluciones prudentes que marquen lo que debemos hacer para salvar o proteger dichos valores, se convierta en el método regio de la Ética, el más adecuado para los conflictos bioéticos y el único defendible en un espacio plural como es el de las sociedades democráticas multiculturales actuales.

La deliberación supone atender a la realidad de los casos concretos, que se convierten en exponentes de situaciones específicas que remiten a un universal. Esto es, al observar las peculiaridades de un caso tenemos una doble perspectiva: la especificidad del contexto concreto y las circunstancias particulares del caso, y cómo las líneas definitorias del mismo remiten a casos similares que, por tanto, permiten observar una dimensión de la realidad. Este doble movimiento desde lo concreto hasta lo universal es de una importancia capital pues, desde el punto de vista pedagógico, permite entender la irrenunciable originalidad del caso y la necesaria atención a sus rasgos distintivos, y también posibilita la comprensión de aspectos de lo humano que son comunes y que se observan de modo más general. Este es uno de los aspectos que más ha subrayado el enfoque narrativo en Bioética, considerando que las historias particulares son expresión de características de lo humano y que, por tanto, son relatos con un incalculable valor interpretativo¹¹.

Se puede decir que actualmente la deliberación es una pauta de resolución de conflictos que no sólo se emplea en Bioética¹², sino también en otros ámbitos como el político. Así, la necesidad de prestar atención al caso particular se muestra como una clave procedimental tremendamente útil.

Al trabajar con casos se estimula la capacidad de atender a lo concreto, analizando pormenorizadamente los rasgos distintivos de la situación particular. Esta atención al detalle descriptivo de la realidad es fundamental para comprender la complejidad de los problemas y no desestimar aspectos relevantes para su análisis. También exige comprender las diferentes perspectivas sobre el problema. Esto tiene una enorme importancia dada la tendencia humana para realizar juicios de valor apresurados. Una concienzuda toma de conciencia de los valores implicados, de las distintas visiones que aportan las personas afectadas, las circunstancias y los contextos en que se produce el caso proporcionan una visión más amplia, más detallada, y permiten entender la pluralidad de perspectivas, que es un aspecto capital. Finalmente, al atender a las posibles acciones a llevar a cabo para resolver el problema, desde el marco de la prudencia, se pone en evidencia que es esencial no imponer criterios, sino promover valores, por lo que es necesaria una buena dosis de imaginación creativa en la búsqueda de soluciones adecuadas.

Con todo ello, desde el punto de vista educativo, se está promoviendo la serenidad en el análisis, el rigor metodológico, la relativización de la propia posición en aras de comprender la pluralidad de perspectivas, la necesidad de atender a todos los valores implicados, y la búsqueda creativa de solucio-

nes prudentes que sean realizables en el marco de la responsabilidad. Todos estos son elementos capitales en la formación de los profesionales, conducentes a una mentalidad ponderada y abierta a la diversidad de opciones. Algo extremadamente necesario en nuestro tiempo.

Lydia Feito-Grande

Profesora Titular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España
Presidenta de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica

Citar como: Feito-Grande L. Los casos clínicos en Bioética: necesidad e idoneidad. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 1-2. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a1 .

Cite this as: Feito-Grande L. Clinical cases in Bioethics: need and suitability. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 1-2. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a1.

lydia.feito@med.ucm.es

Bibliografía

1. Jonsen AR, Toulmin S. The abuse of casuistry. A history of moral reasoning. Berkeley. University of California Press, 1988.
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1978. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html> (acceso: 18/03/2020).
3. Jonsen AR. Casuistry and clinical ethics. Theor Med. 1986; 7(1): 65-74. doi: 10.1007/bf00489424.
4. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical ethics: a practical approach to ethical decisions in clinical medicine. Nueva York. Macmillan Publishing Company, 1986.
5. Aristóteles. Política. Madrid. Tecnos, 2004.
6. Aristóteles. Ética a Nicómaco. Madrid. Alianza, 2014.
7. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. Med Clin (Barc). 2001; 117: 18-23.
8. Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Madrid. Eudema, 1991.
9. Arras JD. Common Law morality. Hastings Center Report, 1990; 20-35.
10. Gracia D. Teoría y práctica de la deliberación moral. En: Feito L, Gracia D, Sánchez M (ed.). Bioética: el estado de la cuestión. Madrid. Triacastela, 2011; 101-154.
11. Domingo-Moratalla T, Feito L. Bioética narrativa. Madrid. Escolar y Mayo, 2013.
12. Gutmann A, Thompson D. Deliberating about bioethics. Hastings Cent Rep. 1997; 27(3): 38-41.

Adecuación del esfuerzo terapéutico en varón de 83 años que acude por hematuria

Luis Inglada-Galiana¹, Claudio Navarro-Cañadas², Pablo Cubero-Moráis¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España

²Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España

Recibido: 01/03/2020

Aceptado: 10/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Inglada-Galiana L, Navarro-Cañadas C, Cubero-Moráis P. Adecuación del esfuerzo terapéutico en varón de 83 años que acude por hematuria. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 3-5. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a2.

Cite this as: Inglada-Galiana L, Navarro-Cañadas C, Cubero-Moráis P. Adequacy of the therapeutic effort in 83-year-old male who comes from haematuria. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 3-5. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a2.

Autor para correspondencia: Luis Inglada-Galiana. ingladagaliana0@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Adecuación del esfuerzo terapéutico
- ▷ Limitación del esfuerzo terapéutico
- ▷ Prudencia
- ▷ Deliberación

Keywords

- ▷ Adequacy of therapeutic effort
- ▷ Limitation of therapeutic effort
- ▷ Prudence
- ▷ Deliberation

Resumen

La limitación del esfuerzo terapéutico (LET) es un término médico que no está exento de polémica. Algunos autores defienden que la limitación es una expresión que podría considerarse peyorativa y creen que sería más apropiado hablar de "ajuste", para evitar connotaciones "negativas" con respecto a la atención al paciente. No se trata de "dejar de actuar", sino de adoptar una actitud proactiva que incluye agregar o modificar medidas de acuerdo con los objetivos terapéuticos del momento. Hoy en día, el término LET está totalmente aceptado. Su uso es muy frecuente en el campo de la Medicina Interna y se considera un estándar de calidad.

Abstract

Limitation of therapeutic effort (LET) is a medical term that is not without controversy. Some authors argue that the limitation is an expression that could be considered pejorative and they believe that it would be more appropriate to talk about "adjustment", in order to avoid "negative" connotations regarding patient care. It is not a matter of "stop acting", but adopting a proactive attitude that includes adding or modifying measures according to the therapeutic objectives of the moment. LET as a concept is today fully accepted. Its use is very frequent in the field of Internal Medicine and it is considered a quality standard.

Puntos destacados

- ▷ La adecuación del esfuerzo terapéutico es un problema moral porque en ella hay uno o varios conflictos de valor. Uno de los valores en juego es siempre la vida. Este valor puede entrar en conflicto con otros, que, a su vez, generarán distintos tipos de conflictos.

Historia clínica

Varón de 83 años que ingresó en Medicina Interna por hematuria, en seguimiento por la Unidad de Continuidad Asistencial (UCA). Antecedentes de enfermedad renal crónica, creatinina basal 2,5 mg/dl y aclaramiento de creatinina 20 ml/min, hiperuricemia, gastritis crónica antral, accidente cerebrovascular hace 4 años de arteria cerebral media derecha, adenocarcinoma de próstata Gleason 7 con prostatectomía en 2005 y radioterapia, carcinoma vesical localmente avanzado T4bN0M0, nefroureterectomía izquierda y RTU vesical en varias ocasiones, la última en febrero de 2019, radioterapia paliativa en la misma fecha, portador de sonda vesical permanente con lavados

continuos, embolización parcial de arteria vesical en octubre de 2019. Barthel 60, Karnofsky 70. Buen apetito, vivía con su familia en domicilio y caminaba por casa. Ceguera ojo izquierdo.

Acudió a Urgencias por disuria y hematuria de 4 días de evolución con coágulos y oligoanuria a pesar de correcta hidratación, febrícula (37,3 °C), no dolor torácico ni palpaciones u otra clínica. En la exploración física: tensión arterial 90/60 mmHg, 37,3 °C, SatO₂ 91%. Consciente, orientado, colaborador, mantenía una conversación, no ingurgitación yugular, tonos cardíacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular conservado, rítmico a 94 lpm, abdomen blando depresible y no dolor a la palpación profunda ni signos de irritación peritoneal, sonda vesical permeable con orina hematuria, discretos edemas maleolares y no signos de trombosis venosa profunda. Leucocitos 8.600, PMN 84,2%, hemoglobina 9,4 g/dl, plaquetas 278.000/mm³, coagulación normal, iones normales, creatinina 3,53 g/dl (hacia 1 mes, 2,78 g/dl).

Ingresó con el diagnóstico de enfermedad renal crónica reagudizada en paciente monorro en seguimiento por UCA, tumor vesical, hematuria franca recurrente.

Evolución

Se iniciaron lavados vesicales. Al día siguiente, mostraba hemoglobina 7,8 g/dl y se decidió transfusión de dos concentrados de hematíes, oxibutinina por presentar espasmos vesicales, malestar intenso y sensación de sufrimiento; se pautó analgesia con morfínicos y se detuvo la realización de embolectomía arterial.

La situación clínica y hemodinámica del paciente era oscilante, lo que hizo posponer la ligadura de arteria hipogástrica para frenar la hematuria. Los opioides le ocasionaron vómitos, por lo que se pautaron benzodiazepinas; alcanzó 4,8 g/dl de hemoglobina, y se transfundieron dos concentrados de hematíes. En ulteriores determinaciones, presentó potasio 7,3 mmol/l y creatinina 4,52 mg/dl. En la ecografía, se apreciaba nefrectomía izquierda con riñón derecho de tamaño dentro de límites y aneurisma ilíaca común de 3 centímetros.

Durante todo el proceso, se mantuvo informada a la hija, y se acordó con ella y con el paciente la adecuación del esfuerzo terapéutico, no sonda nasogástrica (SNG), no transfusión, no tratamiento intensivo de la insuficiencia renal aguda, no tratamientos quirúrgicos (ligadura de arterias vesicales) y control estricto de los síntomas que mejoraran su calidad de vida, ya que se encontraba en situación de final de la misma. Progresivamente se fue deteriorando, con disminución del nivel de consciencia, comienzo de fiebre (no se pautaron antibióticos pero sí medidas físicas) y pausas de apnea con respiración tipo *gasping*. Se colocó una bomba de midazolam con morfina, medidas de confort y soporte emocional para él y la familia. Fue *exitus*.

Discusión y conclusiones

Durante el quehacer médico, se presentan situaciones en las que el tratamiento que se indica a un paciente no hace más que alargar su agonía y sufrimiento, en vez de ayudar a su recuperación. Es aquí donde aparece la disyuntiva de seguir o no seguir tratando.

La peculiaridad de este caso es que es bastante frecuente en los servicios de Medicina Interna, y no así en Cuidados Intensivos. Engloba varios aspectos, como la limitación del esfuerzo terapéutico (LET), el no encarnizamiento terapéutico y la evitación de tratamientos fútiles. Todo ello se encuadra en el término que mejor describe la conducta que hay que seguir: adecuación del esfuerzo terapéutico. El término LET no es del todo apropiado, porque la "limitación" también abarca, con frecuencia, procedimientos diagnósticos, no sólo terapéuticos. Algunos autores han propuesto "adecuación de medidas", por las connotaciones negativas que puede tener la terminología "limitación del esfuerzo".

Tomando los cuatro principios fundamentales de la Bioética (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia), la LET se justifica de manera completa. La no maleficencia establece que únicamente aquellos tratamientos con una relación riesgo/beneficio positiva se deberían aplicar, por lo que la terminación o no aplicación de tratamientos que sólo alargan la vida artificialmente, sin mayores beneficios, apoyan este principio. La beneficencia aboga por algo similar a lo anterior, pero de una forma activa. La autonomía indica que si la decisión de la LET nace del paciente, debe tomarse en consideración en todo momento para hacer valer la calidad del individuo que tiene cada paciente. La justicia, tradicionalmente no considerada en el momento de justificar la LET, señala que los recursos deben ser bien distribuidos y las acciones

médicas han de ser eficientes (gastar personal y dinero en personas que no se van a beneficiar le quita la oportunidad de tratamiento a una persona que realmente lo necesita)¹.

El debate sobre la LET deriva de una cuestión: "todo lo técnicamente posible, ¿es éticamente aceptable?". No se trata de un debate técnico. Existen valores en conflicto. De ahí que en lo que sigue tengamos que hacer más una historia de valores que una historia de la evolución de las técnicas de soporte vital. Prolongar la vida, que es un valor en sí mismo, puede colisionar con otros valores, como el respeto a las decisiones del paciente, el cuidado de la calidad de vida o la atención a otras personas cuando los recursos son limitados. Existen criterios en la aplicación del LET¹.

El modo de articular todos estos elementos se llama "deliberación", y el objetivo o término es la "prudencia" o la "responsabilidad". Se trata de tomar una decisión responsable o prudente, o varias, ya que no está dicho que todo el mundo tenga que tomar la misma decisión. El problema no está en que sean una o varias, sino en que sean prudentes o imprudentes. Varias decisiones distintas entre sí pueden ser prudentes, y también todas pueden ser imprudentes. La prudencia no se identifica con la unanimidad, ni la imprudencia con la variabilidad². La deliberación es un procedimiento muy clásico (se remonta a Aristóteles), pero conviene no confundir la deliberación actual con la clásica. La deliberación clásica fue siempre aristocrática, elitista: únicamente ciertos sujetos especialmente cualificados tenían la capacidad de deliberar. Sin embargo, la deliberación ha de tener en cuenta a todas las partes interesadas. Y cuando la cuestión es importante, conviene que, además, se haga de forma colectiva, como sucede en los comités de ética. Tal es la fórmula para resolver los problemas morales, y también los relativos a la LET³.

Llamamos adecuación del esfuerzo terapéutico a la retirada o no instauración de tratamientos, o a cualquier otra medida que, a juicio de los profesionales, constituya algo fútil, pues, dado el mal pronóstico de la persona en cantidad de tiempo o calidad de vida, sólo va a contribuir a prolongar en el tiempo una situación en la que no se prevé mejoría. Este proceso no significa abandonar/limitar, ni hacer "menos esfuerzo", sino reorientar este esfuerzo, incluso haciendo más "intensivo" el control sintomático, por lo que nos parece más acertado hablar de "adecuación".

Este proceso es, en la práctica clínica, complejo, y para ello es recomendable seguir una serie de etapas que mejoren la calidad de las decisiones:

1. Informar y acordar con el paciente y los familiares⁴⁻⁶:
 - Buscar con insistencia el asentimiento/acuerdo de los familiares.
 - El "arte" en la información y el respeto/escucha, poniendo siempre como centro la autonomía del paciente, aunque sus voluntades sean delegadas, favorece enormemente poder alcanzar estos consensos benéficos.
2. Informar al personal sanitario de la decisión y de los nuevos objetivos terapéuticos y de cuidados.
3. Registrar en la historia clínica la situación, los documentos pertinentes, los motivos y las concreciones de esta decisión.
4. Revisar con frecuencia, a diario, esta decisión.
5. Plantear protocolos de sedoanalgesia si es necesario con el objetivo de mantener el confort del paciente, incluso, en ocasiones, de forma anticipada si se prevé tras la limitación una escalada sintomática.
6. Ubicar al paciente, si es posible, en una habitación individual.
7. Llevar a cabo lo que en las plantas de hospitalización se denomina "aislamiento paliativo", respetando el acompañamiento familiar, flexibilizando el régimen de visitas y ofreciendo acompañamiento psicológico y espiritual^{7,8}.

Bibliografía

1. Herreros B, Palacios G, Pacho E. Limitación del esfuerzo terapéutico. *Rev Clin Esp*. 2012 Mar; 212(3): 134-140. doi: 10.1016/j.rce.2011.04.016.
2. Gracia D. Salir de la vida. En: *Como arqueros al blanco*. Estudios de bioética. Gracia D (editor). Madrid. Triacastela, 2004.
3. Gracia D. Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud. *Deliberación moral: el método de la Ética*. *Med Clin (Barc)*. 2001 Jun 9; 117(1): 18-23.
4. Sulmasy DP, Hughes MT, Thompson RE, Astrow AB, Terry PB, Kub J, et al. How would terminally ill patients have others make decisions for them in the event of decisional incapacity? A longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(12): 1981-1988. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01473.x.
5. Karlawish JH, Quill T, Meier DE. A consensus-based approach to providing palliative care to patients who lack decision-making capacity. *ACP-ASIM End-of-Life Care Consensus Panel*. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 1999; 130(10): 835-840. doi: 10.7326/0003-4819-130-10-199905180-00018.
6. Casarett D, Kapo J, Caplan A. Appropriate use of artificial nutrition and hydration, fundamental principles and recommendations. *N Engl J Med*. 2005; 353(24): 2607-2612. doi: 10.1056/NEJMs052907.
7. Sabatino CP. Survey of state EMS-DNR laws and protocols. *J Law Med Ethics*. 1999; 27(4): 297-315. doi: 10.1111/j.1748-720x.1999.tb01465.x.
8. Snyder Sulmasy L, Mueller PS; Ethics, Professionalism and Human Rights Committee of the American College of Physicians. Ethics and the legalization of physician-assisted suicide: an American College of Physicians Position Paper. *Ann Intern Med*. 2017; 167(8): 576-578. doi: 10.7326/M17-0938.

Tuberculosis mamaria en paciente inmunocompetente

Carlos Walter Contreras-Camarena¹, José Luis Cabanillas-Lapa², Alfonso Miguel Lazo-Manrique³

¹Departamento de Medicina Interna. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima. Perú

²Departamento de Patología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima. Perú

³Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima. Perú

Recibido: 03/07/2019

Aceptado: 27/12/2019

En línea: 30/04/2020

Citar como: Contreras-Camarena CW, Cabanillas-Lapa JL, Lazo-Manrique AM. Tuberculosis mamaria en paciente inmunocompetente. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 6-8. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a3.

Cite this as: Contreras-Camarena CW, Cabanillas-Lapa JL, Lazo-Manrique AM. Breast tuberculosis in immunocompetent patient. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 6-8. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a3.

Autor para correspondencia: Carlos Walter Contreras-Camarena. ccontrerashndm@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Tuberculosis mamaria
- ▷ Cuadro clínico
- ▷ Mastitis crónica

Keywords

- ▷ Breast tuberculosis
- ▷ Clinical picture
- ▷ Chronic mastitis

Resumen

La tuberculosis mamaria, enfermedad descrita como rara, se presenta con relativa frecuencia en nuestro medio. En el Perú, representa el 2-2,9% del total de tuberculosis extrapulmonares, la mayoría de los casos se presenta en mujeres jóvenes entre 20-40 años con diversos grados de inmunosupresión. Frecuentemente el diagnóstico se confunde con neoplasia, absceso de mama o mastopatía fibroquística debido a la inespecificidad del cuadro clínico y de los estudios de imágenes.

Abstract

Breast tuberculosis, disease described as rare, occurs relatively often in our environment. In Perú, it accounts from 2 to 2.9% of the total extrapulmonary tuberculosis, most of which occur in young women between 20 and 40 year-old with varying degrees of immunosuppression. Diagnosis is often confused with neoplasm, breast abscess or fibrocystic mastopathy due to unspecificity of the clinical picture and imaging studies.

Puntos destacados

- ▷ La tuberculosis mamaria puede presentarse con dolor y signos de flogosis simulando mastitis subaguda, mastopatía fibroquística o carcinoma, conduciendo a un enfoque diagnóstico erróneo.
- ▷ Por la baja sensibilidad del cultivo y baciloscopia, es importante utilizar el juicio clínico para el diagnóstico y tratamiento.

Introducción

La tuberculosis mamaria es una patología que ocurre con relativa frecuencia en nuestro medio. La mayoría de los casos se presenta en adultos jóvenes entre 20-40 años, y es más frecuente en mujeres que en varones. La incidencia en los países latinoamericanos es alrededor del 0,1-0,52%, pero su frecuencia puede ser mayor en países de África y Asia¹. Los principales factores de riesgo descritos son los estados de inmunosupresión, el embarazo, la lactancia y el contacto cercano con personas afectadas de tuberculosis. Frecuentemente, el diagnóstico se confunde con neoplasia, absceso de mama o mastopatía fibroquística, debido a que ni la clínica ni los estudios de imágenes son específicos².

Caso clínico

Mujer de 31 años, con gestación de 32 semanas. Habitante en Sullana (Piura, Perú). Sin antecedentes clínicos ni epidemiológicos de interés. Acudió a la consulta con tiempo de enfermedad de 3 meses caracterizado por fiebre vespertina y diaforesis asociado a induración en mama izquierda. Acudió a un médico particular a la tercera semana de haber iniciado su enfermedad, y le trataron con antibioterapia empírica amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg) durante 3 semanas, con discreta mejoría clínica. Luego de un mes de iniciada su enfermedad, presentó lesiones nodulares, ulcerativas y dolorosas en la piel de la mama (**Figura 1**), que tendían a confluir y que presentaban secreción serohemática. El dolor fue aliviado significativamente con el drenaje espontáneo de las lesiones.

Examen físico: presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 78 lpm, frecuencia respiratoria 19 rpm, temperatura 37,7 °C, peso 58 kg, talla 156 cm, IMC 23,83. Cardiovascular: ruidos rítmicos, ausencia de soplos. Pulmones: tórax simétrico, móvil a la respiración, ausencia de tirajes. Amplexación de vértices y bases normales, vibraciones vocales pasan sin alteración. Murmullo vesicular: hipoventilación, no ruidos agregados. Mamas: lesiones ulcerosas y exudativas

en cuadrante inferior interno de mama izquierda (**Figura 1**). Abdomen, extremidades y examen neurológico sin alteraciones.



Figura 1. Lesión tumoral de aspecto multinodular, ulcerada de la mama

Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea. Grupo y factor 0 Rh (+), glucosa 116 mg/dl, urea 18 mg/dl, creatinina 0,98 mg/dl, hemoglobina 10 g/dl, hematocrito 36,4%, VCM 80,9 fl, HCM 28,3 pg, CHCM 27,5 g/dl, leucocitos $15,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, segmentados 78%, linfocitos 21%, monocitos 11%, plaquetas $450 \times 10^3/\mu\text{l}$. Perfil de coagulación: INR 1,07, fibrinógeno 516 mg/dl (200-400). DHL 103 U/l (50-150). PCR 16,4 mg/l (0-10).
- Ultrasonografía. Signos de proceso inflamatorio con múltiples nódulos hiperecogénicos de aproximadamente 1,4 cm. Con dos imágenes hipocogénicas trabeculadas, de bordes irregulares, compatibles con carcinoma de mama, a descartar etiología tuberculosa.
- Estudio patológico de biopsia incisional. Ausencia de atipia celular. Se observa un conducto lactífero, y hacia el lado derecho se muestra una célula gigante tipo Langhans, por debajo de la cual se observa un granuloma rodeado por gran cantidad de linfocitos (**Figura 2**). Se muestra la coloración con Ziehl-Neelsen, donde se observan abundantes microorganismos ácido alcohol-resistentes (**Figura 3**).

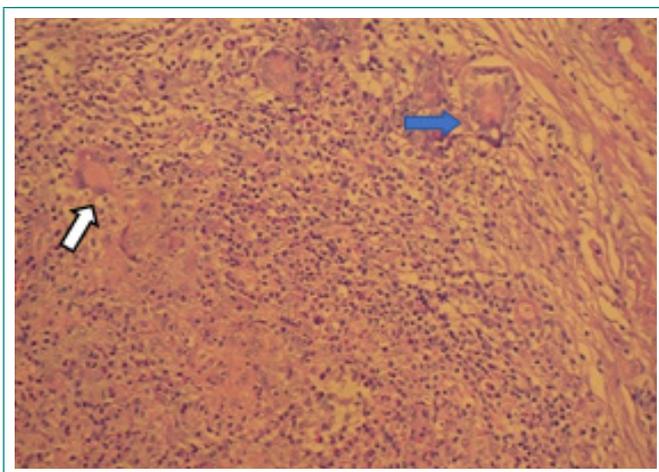


Figura 2. La flecha azul señala un conducto lactífero, la flecha blanca señala una célula gigante tipo Langhans, por debajo del cual se observa un granuloma rodeado por gran cantidad de linfocitos

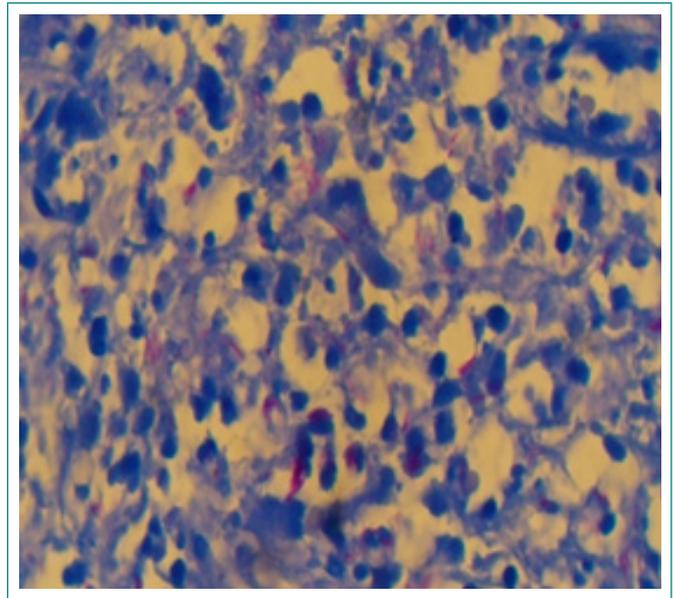


Figura 3. Coloración Ziehl-Neelsen. Se observan abundantes bacilos ácido alcohol-resistentes

Evolución

Después de 45 días de tratamiento específico, las lesiones mejoraron paulatinamente, con disminución de la secreción purulenta, iniciándose el proceso de cicatrización a partir del cuarto mes de tratamiento. La paciente culminó el tratamiento indicado durante 6 meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, observándose una mejoría notable, y presentando una gran macula hipopigmentada secuelar al finalizar el tratamiento (**Figura 4**).



Figura 4. Tras 6 meses de tratamiento específico para tuberculosis, se observó cicatrización total de la lesión

Diagnóstico

Se realizaron estudios de secreción y biopsia incisional de las lesiones. El diagnóstico fue histopatológico: tuberculosis mamaria.

Discusión y conclusiones

La tuberculosis mamaria es una enfermedad infrecuente, con una incidencia menor del 0,1% de las patologías mamarias en zonas endémicas³. En el Perú, la incidencia es del 2-2,9% del total de tuberculosis extrapulmonar. Debido a la alta incidencia de tuberculosis a nivel nacional (alrededor de 85/100.000 habitantes), la tuberculosis secundaria seguirá siendo una patología existente, aunque inusual, pero relevante a la hora del diagnóstico. Se menciona que es cinco veces menos frecuente que el carcinoma de mama y muchas veces el diagnóstico es erróneo.

La forma más frecuente de presentación es la de una masa solitaria situada en el cuadrante central o supereexterno de la mama, probablemente, por la diseminación linfática retrograda desde los ganglios axilares hacia la mama. La tuberculosis mamaria puede simular carcinoma de mama, y es usual que se adhiera a los planos profundos o, incluso, a la pared del tórax⁴. El cuadro clínico se inicia con aparición de nódulos y eritema de la glándula mamaria erróneamente diagnosticado como mastitis, posteriormente presenta ulceraciones superficiales y exudativas, alrededor del 25% se fistulizan y únicamente el 4% presentan síntomas constitucionales.

La tuberculosis mamaria debe sospecharse en toda mastitis que no mejora con antibióticos comunes dentro de un mes. El diagnóstico diferencial va desde un absceso hasta un carcinoma de la mama. Esta patología es frecuente en mujeres jóvenes que están o estuvieron lactando, multíparas y con inmunosupresión, especialmente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malignidades y diabetes mellitus⁵.

La mayoría de las veces, la tuberculosis mamaria se presenta en ausencia de enfermedad tuberculosa activa, infrecuentemente puede coexistir con tuberculosis pulmonar activa, en cuyo caso se facilita el diagnóstico por la existencia de un cortejo sintomático florido⁶. Los estudios de imágenes ayudan en la definición de la extensión de la lesión, pero son inespecíficos. Incluso, hay dificultad para distinguir las principales formas clínicas: forma nodular, forma difusa o diseminada, forma esclerosante, mastitis obliterante y mastitis tuberculosa miliar aguda. Los hallazgos ultrasonográficos se caracterizan por la existencia de nódulos hipoeoicos con ecos en su interior, adenopatías axilares, tractos fistulosos y abscesos e hipervascularización en ecografía Doppler⁷.

Para el diagnóstico, el cultivo bacteriológico del tejido mamario, obtenido por biopsia con aspiración con aguja fina, se considera el diagnóstico estándar, pero el método exige más de 10.000 bacilos/ml en el frotis y sólo logran aislarse microorganismos en el 25% de los casos, identificándose los bacilos ácido-resistentes sólo en el 12% de los pacientes. Por eso, se recomienda tener en cuenta los hallazgos anatomopatológicos de granulomas caseosos del tejido

mamario como elemento suficiente para el diagnóstico⁸. Esta recomendación se sustenta en la investigación retrospectiva de 13 años de seguimiento realizada en Reino Unido por McGuire et al.⁹, que reportaron 47 casos de tuberculosis mamaria. Los estudios histológicos encontraron granulomas compatibles con tuberculosis en el 58% de los casos y aislaron *Mycobacterium tuberculosis* únicamente en el 6% de los casos.

Concluimos que, ante la presencia de cualquier alteración morfológica de la mama acompañada de dolor y flogosis de naturaleza crónica, evolución tórpida y con nula respuesta a antibioterapia convencional, debe sospecharse tuberculosis mamaria, más aún si presenta lesiones ulceroexudativas que tienden a fistulizarse. El diagnóstico diferencial deberá plantearse con actinomicosis y carcinoma de mama. Debido a la baja sensibilidad del cultivo y baciloscopia para aislar *Mycobacterium tuberculosis*, se debe usar el juicio clínico para iniciar el tratamiento, siendo válida la prueba terapéutica, en casos de alta sospecha de la enfermedad.

Bibliografía

1. Gonzales-Muro DJ, Campos-Siccha G, Ramírez-Gutiérrez R. Características clínicas de la tuberculosis mamaria en pacientes atendidas en un servicio de ginecoobstetricia 2002-2011. *Rev Per Ginecol obstet.* 2013; 59(2): 107-114. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000200005&Ing=es
2. Rubio E, Reguero M, Fraile G, Gonzales J, Pérez J. Tuberculosis mamaria. *Clin Invest Gin Obst.* 2009; 36(3): 107-110. doi: 10.1016/j.gine.2008.03.006.
3. Lin T, Chi S, Liu J, Chou F. Tuberculosis of the breast: 10 years' experience in one institution. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(6): 758-763.
4. Cuervo S, Bonilla D, Murcia M, Hernández J, Gómez J. Mastitis tuberculosa. *Biomédica.* 2013; 33: 36-41. doi: 10.1590/S0120-41572013000100005.
5. Adeiza MA, Yusuf R, Liman AA, Abur P, Bello F, Abba AA. Tuberculosis of the breast: an initial presentation of the metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus in a young nigerian woman. *Case Rep Infect Dis.* 2016; 5485862. doi: 10.1155/2016/5485862.
6. Bazi-Fontes F, Zanetti G, Marchiori E. Tuberculosis pulmonar y mamaria: una asociación inusual. *Arch Bronconeumol.* Nov 2015; 51(11): 598-599. doi: 10.1016/j.arbres.2015.05.014.
7. Soto C, Vizcaino I, Isarria S, Pastor MR. Tuberculosis mamaria. Descripción de los hallazgos de imagen en dos pacientes. *Radiología.* 2008; 50(6): 518-521.
8. Sánchez-Miño J, Ortiz-Rodríguez A, García-Orozco L, Venegas-Mera B, Yépez-Yerovi F, Escalona-Rabaza M. Tuberculosis de mama: reporte de un caso. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2018; 35(2): 333-337. doi: 10.17843/rpmesp.2018.352.3131.
9. McGuire E, Carey L, Tiberi S, Rahman A, Jayasekera N, White V, et al. Breast tuberculosis in East London: a 13-year retrospective observational study. *Breast J.* 2020; 26(2): 235-239. doi: 10.1111/tbj.13517.

Abscesos hepáticos múltiples y endocarditis infecciosa causada por *Streptococcus intermedius* tras infección dentaria

Diego José Gudiño-Aguirre¹, María Luz Padilla-Salazar¹, Sara Castaño-Pérez¹, María Ramos-López², Sara Hernández-Castellano²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España

²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España

Recibido: 18/07/2019

Aceptado: 11/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Gudiño-Aguirre DJ, Padilla-Salazar ML, Castaño-Pérez S, Ramos-López M, Hernández-Castellano S. Abscesos hepáticos múltiples y endocarditis infecciosa causada por *Streptococcus intermedius* tras infección dentaria. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a4.

Cite this as: Gudiño-Aguirre DJ, Padilla-Salazar ML, Castaño-Pérez S, Ramos-López M, Hernández-Castellano S. Multiple liver abscesses and infective endocarditis caused by *Streptococcus intermedius* after dental infection. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a4.

Autor para correspondencia: Diego José Gudiño-Aguirre. diegojgudino@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ *Streptococcus intermedius*
- ▷ Abscesos hepáticos
- ▷ Endocarditis

Keywords

- ▷ *Streptococcus intermedius*
- ▷ Liver abscesses
- ▷ Endocarditis

Resumen

Streptococcus intermedius se ha relacionado con abscesos hepáticos en el contexto de infecciones dentarias, tumores intestinales y colorrectales. La endocarditis causada por este microorganismo es una complicación muy rara. Presentamos el caso de un varón de 60 años que acudió a Urgencias por fiebre y dolor abdominal de 1 semana de evolución. Se realizó TC abdominal que objetivó lesiones hepáticas sugestivas de metástasis y en hemocultivos se aisló *Streptococcus intermedius*. Se realizó estudio ecocardiográfico y el paciente fue diagnosticado de endocarditis.

Abstract

Streptococcus intermedius has been linked to liver abscesses in the context of dental infections, intestinal and colorectal tumors. The endocarditis caused by this microorganism is a very rare complication. A 60 year-old male suffering fever and abdominal pain for a week is admitted to the emergency service. An abdominal CT is carried out showing suggestive metastatic lesions. He is admitted to the hospital for further tests, and the blood cultures *Streptococcus intermedius* later. An echocardiogram is performed and the patient is diagnosed with infective endocarditis.

Puntos destacados

- ▷ Ante la presencia de abscesos hepáticos por *Streptococcus intermedius*, es necesario descartar tumores intestinales o infecciones dentarias, así como endocarditis de la misma etiología.
- ▷ La presencia de bacteriemia debida a miembros del grupo de *Streptococcus anginosus* obliga a descartar infección abdominal oculta, infección supurativa focal distante y endocarditis infecciosa.

dentarias³, tumores intestinales⁴ y colorrectales⁵. La endocarditis causada por este microorganismo es una complicación muy rara y la bibliografía existente sobre ello es escasa⁶.

Historia clínica

Presentamos el caso de un varón de 60 años que acudió a Urgencias por fiebre de 38,5 °C y dolor abdominal de 1 semana de evolución. Antecedentes: ex fumador, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cólicos renales de repetición. Sin antecedentes quirúrgicos. Refirió cuadro de 1 semana de evolución de dolor punzante en hipogastrio. A las 48 horas, comenzó con fiebre termométrada de hasta 38,7 °C. Hábito deposicional habitual de 2-3 deposiciones blandas al día; en los últimos 3 días había presentado tendencia al estreñimiento, negando sangrado. No alteraciones urinarias ni clínica urológica. Refería pérdida voluntaria de peso (10 kg en 1 año). Comentó mayor sudoración de la habitual en las últimas noches, necesitando cambiar el pijama. Relató disnea progresiva al subir cuestras (moderados-grandes esfuerzos). Negó prurito. No dolor torácico, ni ortopnea ni disnea paroxística nocturna.

Introducción

Streptococcus anginosus es un subgrupo de *Streptococcus viridans* que consta de tres especies estreptocócicas distintas: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*. Los organismos son flora normal de la cavidad oral humana y del tracto gastrointestinal, con la capacidad de causar infección sistémica. La capacidad de causar abscesos es una característica única del grupo de *Streptococcus anginosus* que distingue a estos estreptococos de otros estreptococos patógenos^{1,2}. *Streptococcus intermedius* ha sido relacionado con abscesos hepáticos en el contexto de infecciones

Al llegar a Urgencias, se encontraba consciente y orientado, con regular estado general. Tensión arterial 110/76 mmHg, tendente a la taquicardia, saturando al 88% basal. Boca séptica. Los ruidos cardíacos eran rítmicos sin soplos, a la auscultación pulmonar destacaban crepitantes húmedos bibasales. Abdomen globuloso, blando, depresible, no doloroso, sin semiología ascítica, no se palpaban masas ni megalias. Sin edemas en miembros inferiores. Pulsos presentes y simétricos.

Inicialmente, ante la presencia de hipoxemia, taquicardia sinusal mantenida, patrón S1Q3T3 electrocardiográfico y dímero D de 6.880 ng/ml, se realizó angio-TC pulmonar que descartó la existencia de tromboembolismo pulmonar. En cortes inferiores de dicha prueba, se objetivaron lesiones hepáticas hipodensas múltiples mal definidas sugestivas de afectación metastásica difusa, por lo que ingresó para estudio en Medicina Interna. La radiografía simple de tórax no presentaba hallazgos patológicos. Se realizó TC abdominopélvica que objetivó la presencia de más de 60 lesiones hepáticas de aspecto quístico complejo y en la que no se detectó presencia de enfermedad neoplásica primaria (Figura 1). Se solicitó analítica con serología infecciosa, marcadores tumorales, hemocultivos y colonoscopia.

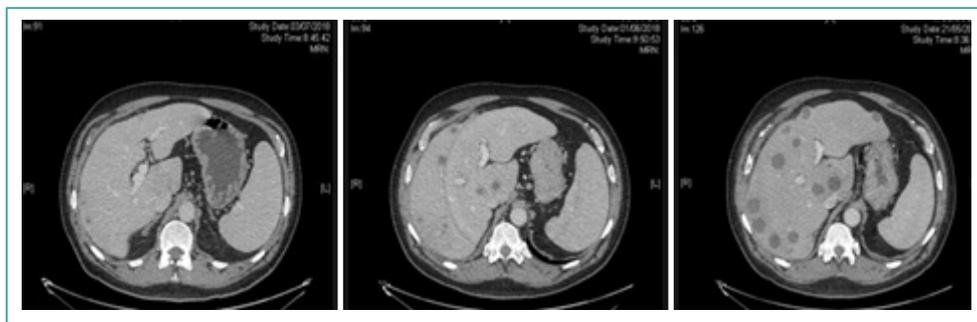


Figura 1. TC abdominopélvica con más de 60 lesiones hepáticas de aspecto quístico

Paralelamente a la búsqueda del tumor primario, y ante la persistencia del cuadro febril durante el ingreso a pesar de antibioterapia empírica con levofloxacino, se decidió la realización de biopsia con aguja gruesa de las lesiones hepáticas, extrayéndose un material purulento donde creció *Streptococcus intermedius*, que también lo hizo en la primera tanda de hemocultivos. Ante estos resultados microbiológicos, se realizó ecocardiograma transesofágico, donde se objetivó pequeña masa (7 x 3 mm) móvil sobre el velo anterior de la válvula mitral, y fue diagnosticado de endocarditis aguda (Figura 2).

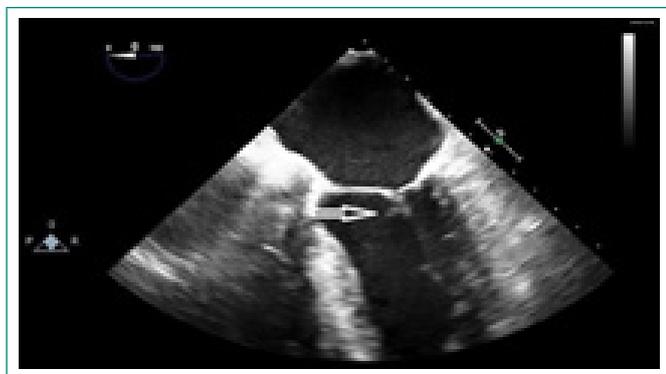


Figura 2. Ecocardiograma transesofágico con pequeña masa (7 x 3 mm) móvil en el velo anterior de la válvula mitral

Debido al aislamiento de germen, se inició antibioterapia dirigida y el paciente presentó mejoría clínica y defervescencia del cuadro febril en 72 horas. Posteriormente, se interconsultó al Servicio de Cirugía Maxilofacial, que realizó exodoncia por periodontitis y periimplantitis. El paciente fue trasla-

do al Servicio de Cardiología para completar tratamiento antibiótico y su seguimiento.

Discusión

Streptococcus anginosus corresponde a un grupo de cocos grampositivos dispuestos en cadena. Los estudios genéticos y fenotípicos demuestran claramente que el grupo está formado por tres especies diferentes: *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus anginosus*. Forman parte de la flora normal de cavidad oral, tracto gastrointestinal y genitourinario. Desde el punto de vista clínico, este grupo se ha caracterizado durante mucho tiempo por su propensión a causar infecciones piógenas invasivas, lo que lo diferencia fácilmente de otros estreptococos *viridans*. La presencia de bacteriemia debida a miembros del grupo de *Streptococcus anginosus* debe impulsar la consideración de infección abdominal oculta, infección supurativa focal distante y endocarditis infecciosa⁷, por lo que es importante la realización de pruebas de imagen en búsqueda del foco infeccioso.

La ecocardiografía, ya sea transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE), es la técnica de elección para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y tiene un papel esencial en el manejo y la monitorización de estos pacientes para descartar complicaciones y la respuesta al tratamiento. La ETE debe realizarse en el caso de que la ETT sea negativa y se tenga un índice alto de sospecha, sobre todo si la ETT es de calidad subóptima; también, en paciente con ETT positiva para descartar complicaciones locales: la sensibilidad

de la ETT para diagnóstico de abscesos está en torno al 50% comparada con una sensibilidad del 90% con la ETE.

El tratamiento de infecciones por *Streptococcus anginosus* consiste en el drenaje de los abscesos (si están presentes) y terapia antimicrobiana, que puede ser prolongada si hay múltiples abscesos pequeños que no puedan ser drenados. La ceftriaxona es el agente preferido a dosis de 2 g/día. En nuestro caso, tratamos al paciente con ceftriaxona 2 g/24 h por vía intravenosa durante 6 semanas y, posteriormente, cefixima 400 mg/12 h por vía oral durante 2 semanas más, desapareciendo los más de 60 abscesos, sin necesidad de nuevos procedimientos intervencionistas, y objetivándose también la desaparición de la vegetación de la válvula cardíaca.

Bibliografía

1. Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev Infect Dis.* 1988; 10(2): 257-285. doi: 10.1093/clinids/10.2.257.
2. Akuzawa N, Hatori T, Kitahara Y, Kurabayashi M. Multiple liver abscesses and bacteremia caused by *Streptococcus constellatus* infection: a case report. *Clin Case Rep.* 2016; 5(1): 69-74. doi: 10.1002/ccr3.774.
3. Neumayr A, Kubitz R, Bode JG, Bilk B, Häussinger D. Multiple liver abscesses with isolation of *Streptococcus intermedius* related to a pyogenic dental infection in an immuno-competent patient. *Eur J Med Res.* 2010; 15: 319-322. doi: 10.1186/2047-783x-15-7-319.
4. Benou C, Walter BM, Schlitter MA, Wilhelm D, Neu B, Schmid RM. Gastrointestinal stromal tumor as entry port for *S. intermedius* causing bacteremia and multiple liver abscesses. Case report and review of literature. *Z Gastroenterol.* 2016; 54(3): 245-249. doi: 10.1055/s-0042-100628.

5. Masood U, Sharma A, Lowe D, Khan R, Manocha D. Colorectal cancer associated with *Streptococcus anginosus* bacteremia and liver abscesses. *Case Rep Gastroenterol*. 2016; 10(3): 769-774. doi: 10.1159/000452757.
6. Tran MP, Caldwell-McMillan M, Khalife W, Young VB. *Streptococcus intermedius* causing infective endocarditis and abscesses: a report of three cases and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 154. doi: 10.1186/1471-2334-8-154.
7. Bert F, Bariou-Lancelin M, Lambert-Zechovsky N. Clinical significance of bacteremia involving the "*Streptococcus milleri*" group: 51 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(2): 385-387. doi: 10.1086/514658.

Disfunción hipofisaria en relación con linfoma cerebral primario

Pablo Carrasco-Lara, María Guadalupe Guijarro-De Armas, José Antonio Rosado-Sierra, Carmen Pérez-Blanco, Alessandro Broccoli
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid). España

Recibido: 31/08/2019

Aceptado: 15/12/2019

En línea: 30/04/2020

Citar como: Carrasco-Lara P, Guijarro-De Armas MG, Rosado-Sierra JA, Pérez-Blanco C, Broccoli A. Disfunción hipofisaria en relación con linfoma cerebral primario. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 12-14. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a5.

Cite this as: Carrasco-Lara P, Guijarro-De Armas MG, Rosado-Sierra JA, Pérez-Blanco C, Broccoli A. Pituitary dysfunction related to primary cerebral lymphoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 12-14. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a5.

Autor para correspondencia: Pablo Carrasco-Lara. pablocarrasco90@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Linfoma
- ▷ Hipopituitarismo
- ▷ Diabetes insípida

Keywords

- ▷ Lymphoma
- ▷ Hypopituitarism
- ▷ Diabetes insipidus

Resumen

El linfoma primario del sistema nervioso central, además de manifestarse a través de síntomas neurológicos secundarios a efecto masa, si se localiza en la región hipotálamo-hipofisaria, puede presentarse con clínica de disfunción hormonal. Se presenta el caso de un varón de 74 años con factores de riesgo cardiovascular que consultó por astenia, inestabilidad y cefalea. El estudio radiológico reveló una masa hipotalámica que, tras realizar biopsia, concluyó en un linfoma B difuso, y el estudio funcional mostró un panhipopituitarismo. Se instauró tratamiento hormonal sustitutivo y quimioterápico con tórpida evolución de la patología cerebral.

Abstract

The primary central nervous system lymphoma, in addition to manifesting itself through neurological symptoms secondary to mass effect, if it is located in the hypothalamic-pituitary region, it may present clinical hormonal dysfunction. We present the case of a 74 year-old male with cardiovascular risk factors who consults for asthenia, instability and headache. The radiological study revealed a hypothalamic mass which, after performing a biopsy, showed a diffuse B lymphoma, and the functional study showed panhypopituitarism. Substitutive hormonal therapy and chemotherapy were applied with a negative evolution of brain pathology.

Puntos destacados

- ▷ El linfoma cerebral primario debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones hipotálamo-hipofisarias.
- ▷ Al diagnosticar dichas lesiones, es importante evaluar el eje hipotálamo-hipofisario para identificar posibles déficits hormonales e iniciar tratamiento sustitutivo lo más precozmente posible.
- ▷ La supervivencia de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central suele verse comprometida debido a que, generalmente, el diagnóstico y el tratamiento médico se realizan de forma tardía.

Historia clínica

Varón de 74 años con antecedentes de interés de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia. Ingresó en el Servicio de Medicina Interna por clínica de astenia intensa, inestabilidad de la marcha y cefalea opresiva de predominio frontal, asociada a náuseas y vómitos, de 7 días de evolución.

En la exploración física, destacó: tensión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 90 lpm, SatO₂ 97%, afebril. Se encontraba en un aceptable estado general, consciente y orientado en las tres esferas, bien hidratado, nutrido y perfundido, normocoloreado. A la auscultación cardiopulmonar, rítmico, sin soplos, con murmullo vesicular conservado. Abdomen anodino. Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Neurológicamente, pupilas poco valorables tras cirugía de cataratas, pares craneales sin alteraciones, lenguaje preservado, fuerza 5/5, reflejo cutáneo plantar flexor bilateral, reflejos osteotendinosos presentes y simétricos, sensibilidad táctil sin alteraciones, no disimetría ni disidiadocinesia, Romberg dudoso, marcha con aumento de la base de sustentación, sin signos meníngeos.

Introducción

La asociación entre panhipopituitarismo (PH) y diabetes insípida central (DIC) implica un compromiso importante a nivel hipotálamo-hipofisario, explicado por enfermedades autoinmunes, infecciosas, infiltrativas y/o neoplásicas. El abordaje de estas alteraciones endocrinas no sólo supone la sustitución hormonal necesaria, sino que merece un estudio exhaustivo con la finalidad de realizar un diagnóstico preciso y definitivo.

Se realizó resonancia magnética (RM) cerebral que reveló una masa hipotalámica de 2 x 1,5 cm, isointensa en T1 e hiperintensa en T2, con realce homogéneo tras gadolinio, que afectaba a todas las estructuras hipotalámicas y tallo infundibular, sin infiltración del quiasma óptico y focos de diseminación subependimaria en tercer y cuarto ventrículo (a valorar glioma cordoide versus afectación metastásica de tumor no conocido) (**Figura 1**). Se solicitó, además, PET-TC, sin más hallazgos que los intracraneos.

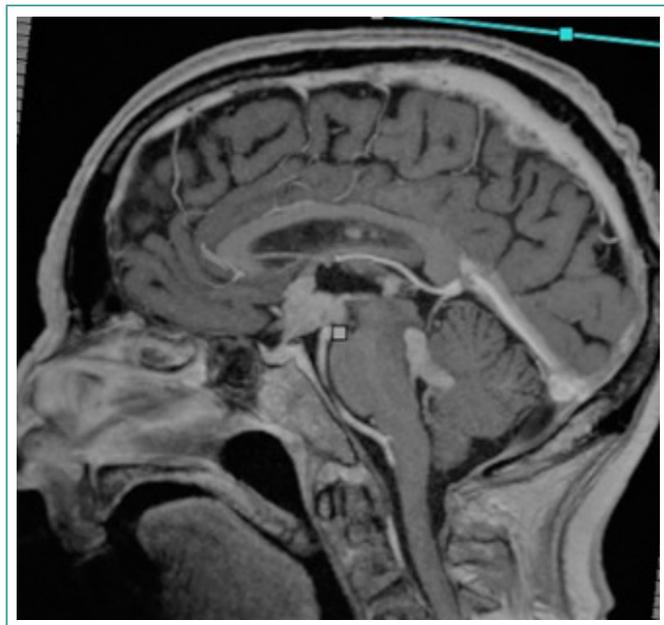


Figura 1. RM craneal: masa hipotalámica y focos de diseminación subependimaria en tercer y cuarto ventrículo

Se inició tratamiento con dexametasona 4 mg/8 h y se hizo una biopsia tumoral, con resultado de linfoma B difuso de células grandes, tipo centrogerminal con doble expresión para BCL2 intenso y c-MYC.

El estudio funcional, bajo tratamiento con dexametasona, mostró: TSH 0,10 μ U/ml (0,27-4,2), T4L 0,88 ng/dl (0,93-1,7), T3L 1,11 pg/ml (2,0-4,4), prolactina 47,8 ng/ml (4,0-15,2), FSH 0,5 mUI/ml (1,5-12,4), LH < 0,3 mUI/ml (1,7-8,6), testosterona total < 0,025 ng/ml (1,93-7,4), GH 0,4 ng/ml (< 3,0), IgF1 55,4 ng/ml (35,1-216), ACTH < 5 pg/ml (< 46), cortisol 1,1 μ g/dl (3,7-19,4).

Ante el diagnóstico de hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotropo, probable insuficiencia suprarrenal secundaria e hiperprolactinemia leve, se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina e hidrocortisona, tras finalizar dexametasona en pauta descendente.

El paciente recibió tratamiento quimioterápico según esquema MCP (metotrexato, lomustina y procarbina). Tras el primer ciclo, la RM evidenció respuesta parcial (**Figura 2**), pero 3 semanas después de haber recibido un segundo ciclo de quimioterapia, ingresó en el Servicio de Hematología por episodio de pielonefritis aguda.

Durante dicho ingreso, comenzó con clínica de poliuria (diuresis 4-5 l/día) y polidipsia, evidenciándose cifras de sodio de 152 mEq/l (135-145), osmolalidad sérica de 320 mOsm/kg (280-300) y osmolalidad urinaria baja (89 mOsm/kg), hallazgos compatibles con diabetes insípida, que se corroboró en vista de la buena respuesta a desmopresina. Este diagnóstico hizo sospechar una progresión de su patología hematológica de base, la cual se confirmó radiológicamente (**Figura 3**).

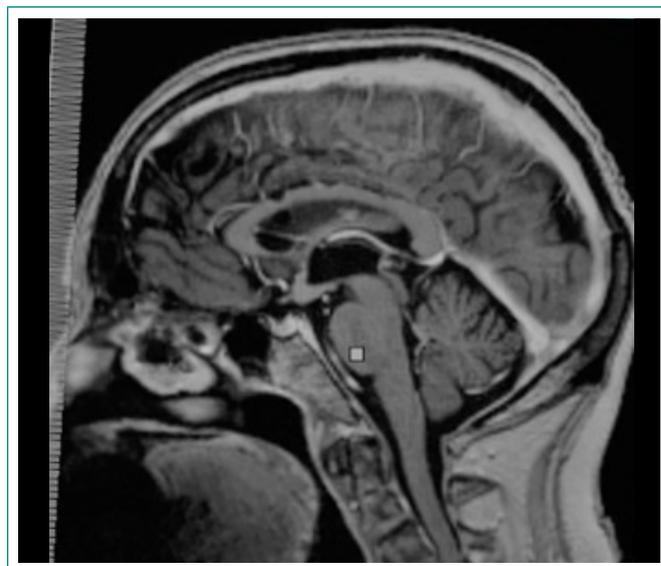


Figura 2. RM craneal: linfoma cerebral primario con mejoría radiológica respecto a RM previa, con disminución de tamaño de la masa hipotalámica y menor afectación del tallo infundibular y cuerpos mamilares, así como reducción de los focos de diseminación subependimaria en tercer y cuarto ventrículo

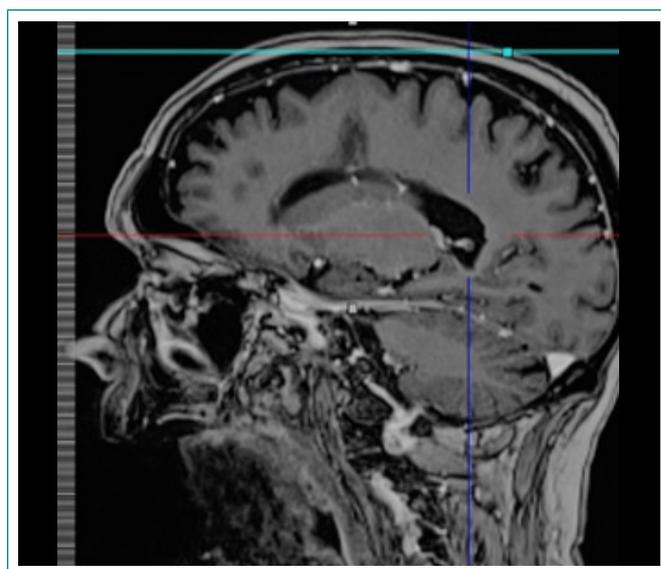


Figura 3. RM craneal: empeoramiento radiológico con aumento de tamaño de la masa hipotalámica así como de los focos de diseminación subependimaria en tercer y cuarto ventrículo

Discusión y conclusiones

Las lesiones de la región hipotálamo-hipofisaria a menudo se presentan con síntomas neurológicos secundarios al efecto masa, exceso o deficiencia hormonal o como un hallazgo radiológico incidental. Las causas incluyen patologías del desarrollo, autoinmunes, infecciosas, infiltrativas y malignas. Las lesiones infecciosas/infiltrativas que conducen a panhipopituitarismo y, a menudo, a diabetes insípida incluyen tuberculosis, sarcoidosis e histiocitosis de células de Langerhans. Entre las neoplasias localizadas en la región hipotálamo-hipofisaria, se encuentran gliomas, meningiomas, germinomas y linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC)¹.

El LPSNC es una neoplasia maligna primaria rara del SNC que comprende el 0,85-2,0% de todos los tumores cerebrales primarios y el 0,2-2,0% de los linfomas malignos. La lesión se localiza comúnmente en la región periventricular, especialmente alrededor de los ventrículos laterales. El linfoma del SNC que se presenta como una masa única y solitaria localizada en la región hipotalámica y/o en la tercera región ventricular es muy inusual², como ocurre con nuestro paciente. Los subtipos histopatológicos más comunes que se observan en el SNC son los linfomas de células B grandes.

La presencia de un estado de inmunosupresión (congénito y/o adquirido) es el principal factor de riesgo relacionado con el desarrollo de esta neoplasia³, típicamente es una entidad en la que no suele evidenciarse la formación tumoral característica de muchas otras neoplasias, hecho que retrasa en innumerables ocasiones el diagnóstico y tratamiento oportuno de este tipo de linfoma, afectando de manera significativa la supervivencia de los pacientes⁴. La edad de presentación del LPSNC oscila entre los 45-70 años, con una edad media al momento del diagnóstico de 50 años aproximadamente⁵.

Los hallazgos en la RM del LPSNC son lesiones en masa que varían de iso a hipointensas en imágenes ponderadas en T1, y en T2 tienden a tener un fuerte aumento homogéneo después de la administración de contraste, especialmente en pacientes inmunocompetentes⁶.

El PH hace referencia a la deficiencia global de la función de la adenohipófisis. La DIC no está contemplada en la definición de PH y su asociación simultánea implica la destrucción o degeneración de las neuronas localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular a nivel hipotalámico, es decir, un compromiso más extenso; dicha asociación de PH y DI se ha reportado en el 27% de los casos de LPSNC⁷.

Las opciones de tratamiento para el LPSNC incluyen corticoesteroides, quimioterapia y radiación. La resección del linfoma no es una opción de tratamiento viable, excepto en aquellos con hernia cerebral debido al efecto de la masa. Aunque el LPSNC es un tumor cerebral potencialmente curable en un paciente inmunocompetente, el pronóstico continúa siendo poco favorable, con tiempos de supervivencia que oscilan entre 15-45 meses en aquellos pacientes que reciben tratamiento⁸, lo cual puede deberse tanto a la agresividad *per se* de esta neoplasia, como al diagnóstico tardío.

Para concluir, es importante una adecuada sospecha clínica con el fin de establecer y planificar el tratamiento adecuado temprano que condicionará la evolución de este tipo de pacientes y su pronóstico.

Bibliografía

1. Sam S, Molitch ME. The pituitary mass: diagnosis and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005; 6(1): 55-62. doi: 10.1007/s11154-005-5225-z.
2. Tanki HN, Malik KN, Makhdoomi R, Feroz S, Ramzan AU. Primary hypothalamic lymphoma in an adult male: a case report and literature review. *Oman Med J.* 2018; 33(4): 346-351. doi: 10.5001/omj.2018.63.
3. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS/Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(10): 675-679. doi: 10.1093/jnci/88.10.675.
4. Akhtar S, Cheesman E, Jude EB. SIADH and partial hypopituitarism in a patient with intravascular large B-cell lymphoma: a rare cause of a common presentation. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. pii: bcr2012007147. doi: 10.1136/bcr-2012-007147.
5. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer.* 1994; 74(4): 1383-1397. doi: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1383::aid-cnrcr2820740432>3.0.co;2-1.
6. Matsuyama J, Ichikawa M, Oikawa T, Sato T, Kishida Y, Oda K, et al. Primary CNS lymphoma arising in the region of the optic nerve presenting as loss of vision: 2 case reports, including a patient with a massive intracerebral hemorrhage. *Brain Tumor Pathol.* 2014; 31(3): 222-228. doi: 10.1007/s10014-013-0159-8.
7. Giustina A, Gola M, Doga M, Rosei EA. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4567-4575. doi: 10.1210/jcem.86.10.7909.
8. Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology.* 2008. 29; 70(5): 401-402. doi: 10.1212/01.wnl.0000300671.37279.0e.

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular: aneurismas coronarios en paciente de 37 años sin factores de riesgo cardiovascular

Patricia Martín-Moyano-Cuevas, Cristian Hilario Gómez-Torrijos, Estrella Blasco-García, Amparo Blasco-Claramunt, Irene Bonig-Trigueros

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de la Plana. Vila-Real (Castellón). España

Recibido: 10/09/2019

Aceptado: 22/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Martín-Moyano-Cuevas P, Gómez-Torrijos CH, Blasco-García E, Blasco-Claramunt A, Bonig-Trigueros I. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular: aneurismas coronarios en paciente de 37 años sin factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 15-17. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a6.

Cite this as: Martín-Moyano-Cuevas P, Gómez-Torrijos CH, Blasco-García E, Blasco-Claramunt A, Bonig-Trigueros I. Ehlers-Danlos syndrome type IV or vascular: coronary aneurysms in a 37 year-old patient without cardiovascular risk factors. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 15-17. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a6.

Autor para correspondencia: Patricia Martín-Moyano-Cuevas. patrimmc@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Ehlers-Danlos
- ▷ Hiperlaxitud articular
- ▷ Escala de Beighton
- ▷ Aneurisma coronario
- ▷ Rotura aneurismática

Keywords

- ▷ Ehlers-Danlos syndrome
- ▷ Hyperlaxity
- ▷ Beighton Score
- ▷ Coronary aneurysms
- ▷ Aneurysmal rupture

Resumen

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular. Presentamos a una mujer de 37 años que acudió a Urgencias por dolor torácico inespecífico. Como antecedentes, presentó hemoperitoneo masivo tras rotura aneurismática de hilio esplénico en el tercer trimestre de gestación, 4 años antes del episodio actual. A la exploración, destacaba hiperlaxitud articular y, en las pruebas de imagen, la presencia de múltiples aneurismas en diferentes localizaciones, entre ellos aneurismas coronarios. Fue diagnosticada de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular tras identificar una mutación en COL3A, gen que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III.

Abstract

Ehlers-Danlos syndrome is a group of inherited connective tissue disorders characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility and tissue fragility. We present a 37 year-old woman who goes to the emergency department for nonspecific chest pain. As background, she presented massive hemoperitoneum after aneurysmal rupture of splenic hilum in the third trimester of pregnancy, four years before the current episode. The examination highlighted joint hyperlaxity and in the imaging tests the presence of multiple aneurysms in different locations, including coronary aneurysms. She was diagnosed with Ehlers-Danlos syndrome type IV or vascular after identifying a mutation in COL3A, a gene that encodes the precursor protein of type III procollagen.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular.
- ▷ El tipo IV o vascular es una patología rara que requiere un diagnóstico precoz con el fin de evitar complicaciones catastróficas.
- ▷ Los aneurismas coronarios son una entidad rara que puede conducir a infarto de miocardio por trombosis, embolismo y ruptura espontánea.

cia¹, consecuencia de alteraciones en los genes que codifican el colágeno. Se pueden diagnosticar en función de la historia familiar y los criterios clínicos, incluido el grado de afectación de la piel, las articulaciones, el esqueleto y la vasculatura².

Historia clínica

Presentamos el caso de una mujer de 37 años de edad que acudió a Urgencias por dolor centrotorácico opresivo y continuo, de 2 semanas de evolución, que aumentaba con la inspiración y mejoraba con la flexión del tronco. Como antecedentes, presentaba hemoperitoneo masivo tras rotura aneurismática de hilio esplénico en el tercer trimestre de gestación, 4 años antes del episodio actual. No presentaba disnea, cuadro infeccioso concomitante ni presencia de

Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, relativamente raros, caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular. Se han descrito un total de 13 subtipos, basados en los hallazgos clínicos y tipos de heren-

otros síntomas. A la exploración, destacaban hiperlaxitud articular llamativa en miembros superiores, de predominio distal (**Figura 1**) y presencia de múltiples hematomas sin traumatismo previo. El resto de la exploración fue completamente anodina.



Figura 1. Hiperlaxitud articular en miembros superiores de predominio distal

Pruebas complementarias

A su llegada a Urgencias, se realizó un electrocardiograma (ECG), donde destacaba una rectificación del segmento ST en cara anterolateral. En la analítica de ingreso, se observó elevación de creatina cinasa (CK) de 1.680 U/l (valores normales: 24-192 U/l) y de troponina T de 224,5 pg/ml (considerándose normal hasta 14 pg/ml en nuestro laboratorio). Dados los hallazgos, se decidió ingreso en planta de hospitalización para estudio.

El resto de la analítica, incluyendo hemograma, bioquímica y coagulación, estaba dentro de normalidad. Se solicitó serología de virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), rubéola, herpes simple, *Coxsackie*, *Echovirus* y *Parvovirus*, con resultado negativo. Serología de sífilis negativa. Se amplió la analítica con estudio inmunológico básico, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C3, C4 y CH50 del complemento, y determinación del factor reumatoide, todo dentro de la normalidad. Anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con resultado normal. La radiografía de tórax no mostró alteraciones. Asimismo, se realizó a su ingreso un ecocardiograma donde se excluyeron alteraciones importantes.

Ante la sospecha de síndrome coronario agudo, se inició tratamiento antiagregante y anticoagulante y, debido a los hallazgos en pruebas complementarias, se realizó estudio coronariográfico que mostró segmentos aneurismáticos a nivel del tronco coronario izquierdo, la arteria descendente anterior y circunfleja, sin describirse estenosis asociadas.

La presencia de dilataciones aneurismáticas en una paciente joven, sin factores de riesgo cardiovascular, nos planteó realizar un diagnóstico diferencial entre las enfermedades con afectación vascular, como la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan, el síndrome de Loays-Dietz o el síndrome de Ehlers-Danlos. En este sentido, se completó el estudio vascular con angio-tomografía computarizada (angio-TC) aórtica que mostró un aneurisma bilobulado y sacular dependiente de la arteria carótida interna derecha de unos 11 mm de

diámetro, así como una marcada reducción del calibre de la arteria carótida interna derecha en su tercio medio de 5 cm de extensión que afectaba al 80% del calibre (**Figura 2**). Asimismo, en la angio-TC aórtica se apreciaron aneurismas en otras localizaciones, en la región distal de la arterial pancreática y en la arteria renal derecha. También se realizó angio-TC de coronarias, que confirmó los hallazgos descritos en la coronariografía (**Figura 3**).



Figura 2. Se observa un aneurisma bilobulado y sacular dependiente de la arteria carótida interna derecha, en su segmento supraclinoideo (*flecha roja*), así como una marcada reducción del calibre de la arteria carótida interna derecha en su tercio medio (*flecha azul*)



Figura 3. Segmentos aneurismáticos del tronco coronario izquierdo y arteria descendente anterior

Evolución

La paciente evolucionó favorablemente durante su estancia hospitalaria, sin complicaciones mientras estaba ingresada. Fue valorada por Neurocirugía,

decidiéndose la realización de arteriografía terapéutica, identificándose un aneurisma sacular bilobulado en carótida derecha. Tras liberación de *stent*, se observó una estenosis en la porción media del *stent* que se remodeló. Se decidió tratamiento conservador para los aneurismas coronarios.

Diagnóstico

El diagnóstico fue síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular tras confirmación con estudio genético mediante ultrasecuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) para la detección de una mutación en el gen COL3A1 que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III. Para el estudio genético, se remitió muestra de ADN procedente de sangre periférica al laboratorio, confirmando la mutación en dicho gen.

Discusión y conclusiones

En el caso del síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular, la herencia es autosómica dominante y resulta de mutaciones en el procolágeno tipo III. El 50% de los casos aparece debido a mutaciones de novo³. En estos pacientes, la piel es delgada y puede parecer traslúcida con un patrón venoso prominente. Las anomalías esqueléticas incluyen acrogeria, caracterizada por la falta de grasa subcutánea en las extremidades distales y una apariencia facial particular con ojos prominentes, cara y nariz delgadas, y orejas sin lóbulos⁴. La recesión gingival es común. Se puede ver estatura baja, pero no es típica. Se ha reportado pie zambo en el 12% de los neonatos y el 3% presenta dislocaciones congénitas de cadera³. El tipo vascular es potencialmente mortal, debido al riesgo de rotura vascular o visceral espontánea (como el intestino y el útero grávido). La mortalidad materna durante el embarazo es aproximadamente del 12%, aunque el parto a menudo no tiene complicaciones³. El 80% de estos pacientes experimentan un evento vascular importante antes de los 40 años³.

En cuanto a los aneurismas coronarios, son una entidad poco frecuente que puede conducir a infarto de miocardio por trombosis, embolismo y ruptura espontánea. Su incidencia varía entre el 1,5-5%, en las diferentes series de cateterismos cardíacos⁵. Se definen como la presencia de una dilatación focal en un segmento arterial coronario que sobrepasa 1,5 veces el diámetro de los segmentos coronarios adyacentes normales. Son diagnosticados mediante coronariografía por sospecha de enfermedad coronaria obstructiva^{6,7}. La angiografía coronaria es el método más utilizado para el diagnóstico de los aneurismas coronarios. Sin embargo, se están utilizando métodos menos invasivos para la evaluación diagnóstica y el seguimiento de dichos aneurismas, como la TC multicorte, que puede proporcionar información con respecto a tamaño, forma, localización, número y presencia de calcificación⁸. Para los aneurismas sin estenosis asociadas, el tratamiento conservador con antiagregación y anticoagulación oral de forma indefinida, junto con un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular, es una de las opciones más mencionadas en la literatura⁹.

La ruptura arterial puede afectar a las arterias ilíacas, esplénicas, renales o a la aorta. Los aneurismas preexistentes rara vez se detectan antes de una ruptura. El diagnóstico se basa en las imágenes obtenidas por técnicas no invasivas y

en la identificación de una mutación en el gen COL3A1 que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III¹⁰.

Presentamos un caso clínico de dolor torácico de etiología poco frecuente. Es importante la identificación precoz de estos enfermos y de las familias con síndrome de Ehlers-Danlos, en aras de predecir futuras complicaciones con el fin de evitarlas o tratarlas lo antes posible. El síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV es poco común y, en parte debido a su rareza, el diagnóstico, a menudo, se realiza sólo después de una complicación catastrófica o en un examen *post mortem*. La presencia de aneurismas en diferentes localizaciones, unido a los hallazgos en la exploración física como la hiperlaxitud articular, estratificado mediante la escala de Beighton, así como la aparición de hematomas frecuentes, nos hizo sospechar en una enfermedad del colágeno, concretamente la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular. Se remitió a la paciente a la Unidad de Genética, confirmando la mutación para dicha patología en el gen COL3A1.

Bibliografía

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.
2. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavallee M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(11): 2368-2370. doi: 10.1002/ajmg.a.33070.
3. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. 1999 Sep 2 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1): 8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
5. Sokmen G, Tuncer C, Sokmen A, Suner A. Clinical and angiographic features of large left main coronary artery aneurysms. *Int J Cardiol*. 2008; 123(2): 79-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.01.054.
6. Hawkins JW, Vacek JL, Smith GS. Massive aneurysm of the left main coronary artery. *Am Heart J*. 1990; 119: 1406-1408.
7. Burns CA, Cowley MJ, Wechsler AS, Vetrovec GW. Coronary aneurysms: a case report and review. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992; 27(2): 106-112. doi: 10.1002/ccd.1810270205.
8. Lin TY, Chiu KM, Shieh JS, Chu SH. Surgical treatment of left main coronary artery aneurysm: a case report. *Circ J*. 2009; 73(4): 770-771. doi: 10.1253/circj.cj-08-0114.
9. Topaz O, DiSciascio G, Cowley MJ, Goudreau E, Soffer A, Nath A, et al. Angiographic features of left main coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*. 1991; 67(13): 1139-1142. doi: 10.1016/0002-9149(91)90881-k.
10. Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforêt K, Khau Van Kien P, Denarié N, Mousseaux E, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Presse Med*. 2006; 35(12 Pt 2): 1864-1875. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74919-3.

Miopatía secundaria a insuficiencia suprarrenal en paciente con síndrome de la silla turca vacía

María del Mar Bermejo-Olano¹, Elena López-Hernández², José Luis Dobato-Ayuso³, María Almudena Martínez-Pérez³, Sergio Donnay-Candil²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España

²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España

³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España

Recibido: 15/09/2019

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Bermejo-Olano MM, López-Hernández E, Dobato-Ayuso JL, Martínez-Pérez MA, Donnay-Candil S. Miopatía secundaria a insuficiencia suprarrenal en paciente con síndrome de la silla turca vacía. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 18-20. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a7.

Cite this as: Bermejo-Olano MM, López-Hernández E, Dobato-Ayuso JL, Martínez-Pérez MA, Donnay-Candil S. Myopathy secondary to adrenal insufficiency in a patient with syndrome empty sella syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 18-20. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a7.

Autor para correspondencia: María del Mar Bermejo-Olano. mar.bermejo.olano@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Insuficiencia suprarrenal
- ▷ Miopatía
- ▷ Síndrome de silla turca vacía
- ▷ Glucocorticoides

Keywords

- ▷ Adrenal insufficiency
- ▷ Muscular diseases
- ▷ Empty sella syndrome
- ▷ Glucocorticoids

Resumen

Mujer de 21 años que consultó por astenia y debilidad proximal en miembros inferiores, presentando cifras de CPK elevadas en la analítica y electromiograma con signos de miopatía. En el estudio de la misma, se diagnosticó a la paciente de insuficiencia suprarrenal secundaria en relación con un síndrome de la silla turca vacía. Como hallazgo atípico, destacaba la presencia de anticuerpos anticélulas suprarrenales positivos. Tras instaurar tratamiento con hidroaltesona oral, se objetivó mejoría progresiva hasta la resolución completa del cuadro clínico, con normalización de las cifras de CPK y del estudio electromiográfico.

Abstract

A 21 year-old female requests medical assistance for asthenia and proximal lower limbs weakness. Through a blood test and electromyogram, it is stated that she has high CPK levels with signs of myopathy. After completing the study, she is diagnosed secondary adrenal insufficiency with regard to empty sella syndrome. As an atypical finding, the presence of positive anti-adrenal cells antibodies is highlighted. After establishing treatment of oral hydroaltesona, a progressive improvement has been detected until the complete solution of the clinical symptoms, as well as the normalization of the CPK levels and the electromyographic study.

Puntos destacados

- ▷ El interés del caso clínico reside en la excepcionalidad, al confluir varios aspectos atípicos en el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria, como son el debut en forma de miopatía, la presencia de anticuerpos anticélulas suprarrenales y el diagnóstico de síndrome de la silla turca vacía.

turca vacía, con un debut atípico en forma de miopatía por hipocortisolismo.

Historia clínica

Mujer de 21 años remitida a consulta para estudio de miopatía. Entre sus antecedentes, destacaban tabaquismo, historia de migraña y menstruaciones irregulares, con estudio normal por parte de Ginecología. No tomaba medicamentos ni productos de parafarmacia. La paciente refería cuadro de astenia y debilidad progresiva de predominio en miembros inferiores de un año y medio de evolución, con dificultad para levantarse de la silla y subir las escaleras. Refería, además, pérdida ponderal involuntaria, no cuantificada. En la exploración física, destacaba debilidad proximal en miembros inferiores a la maniobra de Gowers e hiporreflexia patelar bilateral, sin otras alteraciones. No hiperpigmentación cutánea.

Introducción

La silla turca vacía es una entidad radiológica que suele detectarse de forma casual al realizar una prueba de neuroimagen. Sin embargo, en ocasiones, puede asociar diferentes manifestaciones clínicas, entre ellas, déficits hormonales, y es entonces cuando hablamos de síndrome de la silla turca vacía.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria en relación con un síndrome de la silla

Pruebas complementarias

Aportó una analítica de otro centro en la que presentaba CPK 510 U/l (≤ 190), resonancia magnética (RM) de columna sin signos de compresión radicular, y RM craneal sin hallazgos relevantes. Por último, estudio de enfermedad de Pompe, patología mitocondrial y metabolopatías con biopsia muscular negativa.

En nuestro centro, se solicitó una nueva analítica que confirmó cifras de CPK elevadas, presentando además hipotiroidismo subclínico con TSH 7,26 $\mu\text{U/ml}$ (0,55-4,78) y T4 libre 1,07 ng/dl (0,78-2,19), con autoinmunidad tiroidea negativa. Se detectó, además, discreta coagulopatía y déficit leve de proteínas C, S y polifactorial. El resto del estudio era normal, incluyendo bioquímica básica, gasometría, estudio de autoinmunidad y proteinograma.

Se realizó electromiograma/electroneurograma (EMG/ENG) que informó de la presencia de rasgos miopáticos en territorios musculares de las extremidades derechas, tanto a nivel proximal como distal, de intensidad moderada. Se solicitó también determinación de niveles de cortisol basal, que resultaron muy bajos: 0,3 $\mu\text{g/dl}$ (5-25). Mediante test de Synacthen, se confirmó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (cortisol basal: 0,5 $\mu\text{g/dl}$; cortisol 30' tras ACTH: 1,15 $\mu\text{g/dl}$; cortisol 60' tras ACTH: 1,38 $\mu\text{g/dl}$).

Se amplió estudio con determinación de hormonas hipofisarias, objetivándose niveles de corticotropina (ACTH) indetectables, sin otros defectos. Por otra parte, se detectó la presencia de anticuerpos anticélulas suprarrenales positivos a título 1:40. El resto del estudio de autoinmunidad endocrinológica resultó negativo. Se completó estudio con tomografía computarizada de abdomen, que no mostró hallazgos patológicos, y RM hipofisaria, en la que se identificó la glándula hipofisaria excavada, cóncava y muy poco desarrollada, con líquido cefalorraquídeo que rellena la región correspondiente, con tallo hipofisario centrado y no comprimido, hallazgos compatibles con el diagnóstico de silla turca vacía (Figura 1).

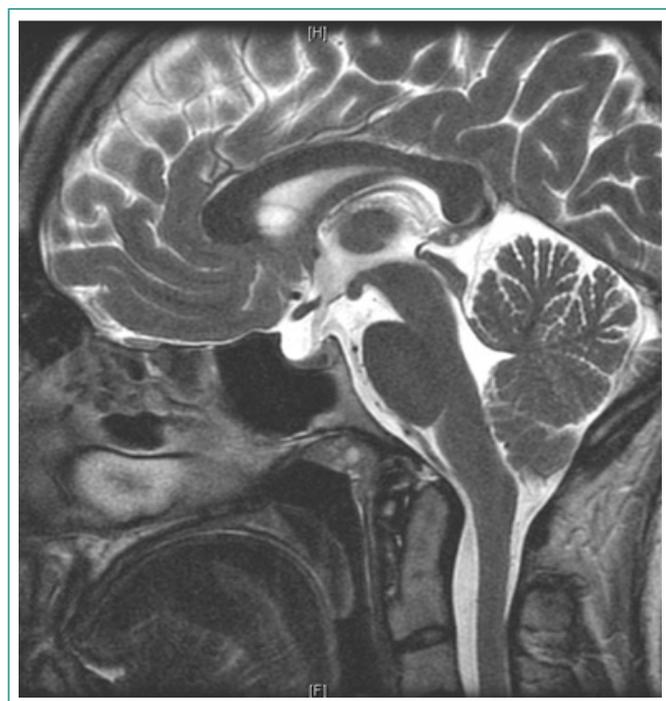


Figura 1. Imagen de silla turca vacía en RM hipofisaria

Evolución

Se inició tratamiento con hidroaltesona oral a dosis de 10 mg en desayuno y 5 mg en cena, con mejoría clínica progresiva hasta la resolución completa del cuadro clínico y ganancia ponderal de 7 kg en las 6-8 semanas posteriores. No precisó rehabilitación física. En EMG/ENG seriados, se confirmó mejoría progresiva en los signos de miopatía hasta la normalización del estudio. Desde el punto de vista analítico, las cifras de CPK también se normalizaron y se resolvió la coagulopatía (Tabla 1). Se ha realizado RM hipofisaria de control que muestra estabilidad de los hallazgos radiológicos.

Parámetro (rango de referencia)	Valor (en momento de diagnóstico)	Valor (tras 8 semanas de tratamiento)
CPK (< 190)	226 U/l	67 U/l
Cortisol (5-25)	0,3 $\mu\text{g/dl}$	0,5 $\mu\text{g/dl}$
APTT (25-35)	40 s	32,6 s
Proteína C (70-140)	60%	113,4%
Proteína S (> 54)	43%	64%

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos alterados tras la instauración del tratamiento sustitutivo con hidroaltesona

En la actualidad, la paciente permanece asintomática y mantiene seguimiento en consultas con revisión anual.

Diagnóstico

- Insuficiencia suprarrenal secundaria a síndrome de la silla turca vacía.
- Miopatía y coagulopatía leve secundarias a hipocortisolismo.

Discusión y conclusiones

El déficit de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal se relaciona con síntomas como astenia o pérdida ponderal, con una prevalencia cercana al 100%, y mialgias en el 6-13% de los pacientes¹. Normalmente, esto último no se traduce en un patrón de miopatía, pero existen algunas publicaciones que relacionan los estados de hipocortisolismo y déficit de ACTH con contracturas musculares en flexión y elevación de las enzimas musculares en sangre²⁻⁴, como en nuestro caso. Con respecto a la coagulopatía asociada a insuficiencia suprarrenal, no hemos encontrado referencias bibliográficas, pero la resolución de los defectos de coagulación tras instaurar el tratamiento con hidroaltesona sugiere una relación entre ambas entidades.

En cuanto a la etiología de la insuficiencia suprarrenal, las cifras indetectables de ACTH en plasma confirman un origen central, así como la ausencia de hiperpigmentación cutánea y de alteraciones iónicas, y el hecho de que la paciente no ha precisado tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides. Los anticuerpos anticélulas suprarrenales sin especificidad no son de utilidad en el diagnóstico de enfermedad de Addison, a diferencia de los anticuerpos dirigidos contra la enzima 21-hidroxilasa, que están presentes en un 85-95% de los pacientes frente al 0,5% de la población sana. Por otra parte, más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Addison presentan algún otro desorden autoinmune asociado, generalmente formando parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)⁵. En nuestro caso, ante la certeza de un origen central de la insuficiencia suprarrenal y, dado que el título de anticuerpos fue bajo y no existía evidencia de patología autoinmune aso-

ciada, se decidió no ampliar el estudio con la determinación de anticuerpos específicos y mantener una actitud expectante.

Finalmente, queremos señalar el papel de la silla turca vacía en el desarrollo de la insuficiencia suprarrenal. La silla turca vacía es una descripción radiológica, consecuencia de la herniación de la subaracnoides hacia el interior de la silla y que asocia aplanamiento hipofisario en grado variable. Puede ser secundaria a una patología hipofisaria (isquémica, tumoral...) o primaria, cuya causa es desconocida, como sucede en nuestro caso, aunque parece que podría relacionarse con fluctuaciones en la presión intracraneal y cambios en el volumen hipofisario (fundamentalmente durante la gestación).

La silla turca vacía primaria suele ser un hallazgo incidental (prevalencia 8-35%), pero en ocasiones asocia manifestaciones clínicas: es lo que se conoce como síndrome de la silla turca vacía, que suele presentarse en mujeres con sobrepeso, y cuyos síntomas más frecuentes son cefalea (85%), pérdida de agudeza visual (30%) e irregularidades menstruales (40%). Hasta un 19% presenta trastornos hormonales: el déficit de GH es el más frecuente, seguido del déficit de ACTH, TSH y gonadotropinas⁶; es infrecuente el panhipopituitarismo. Un 7-10% presenta hiperprolactinemia, constituyendo en algunas series el hallazgo endocrinológico más frecuente⁷.

El manejo de estos pacientes requiere vigilar la aparición de signos de hipertensión intracraneal, y su tratamiento en caso de confirmarse, así como el tratamiento del hipopituitarismo y dietético para favorecer la pérdida de peso. Se han descrito en este perfil de pacientes defectos en algunos genes que intervienen en la organogénesis hipofisaria (Pit-1 y PROP1)⁸, pero no existen recomendaciones respecto a la indicación de estudio genético.

En el caso de nuestra paciente, la historia de cefalea e irregularidades menstruales junto con el déficit de ACTH confirmaban el síndrome de la silla turca vacía. Los episodios de cefalea que presentaba la paciente eran ocasionales, de intensidad leve, con buena respuesta a analgesia estándar y sin defectos

visuales asociados, por lo que no se ha realizado estudio dirigido a descartar hipertensión intracraneal. La paciente continúa con tratamiento sustitutivo hormonal y mantiene seguimiento periódico en consultas.

Bibliografía

1. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2152-2167. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
2. Harbuz V, Bihan H, Salama J, Reach G, Cohen R. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism: two case reports. *J Neurol*. 2010; 257(7): 1129-1133. doi: 10.1007/s00415-010-5477-8.
3. Anton E. Hypopituitarism due to primary empty sella and uncommon muscular symptoms. *Rheumatol Int*. 2012; 32(2): 565-566. doi: 10.1007/s00296-010-1753-2.
4. Calañas-Contiente AJ, López-Velasco R, Vega-López O, Vila-Dupla MJ, Alonso-Sánchez N, Rodríguez-García V. Sintomatología neuromuscular como forma de presentación de panhipopituitarismo. *Endocrinol Nutr*. 2000; 47(1): 31.
5. Hellesen A, Bratlanda E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease—An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017. doi: org/10.1016/j.ando.2018.03.008.
6. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Capobianco A, Anile C, et al. Diagnosis of endocrine disease: primary empty sella: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(6): R275-R285. doi: 10.1530/EJE-17-0505.
7. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9): 5471-5477. doi: 10.1210/jc.2005-0288.
8. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold JJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(3): 942-945. doi: 10.1210/jcem.84.3.5537.

Neuropatía por déficit de cobre idiopática, tratada por vía subcutánea

Joaquín Antón-Martínez¹, Cristina González-Tena¹, María del Carmen Pecero-Hormigo¹, Lara Martín-Rizo², María Inmaculada Rubio-Merino²

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres. España

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres. España

Recibido: 26/09/2019

Aceptado: 18/01/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Antón-Martínez J, González-Tena C, Pecero-Hormigo MC, Martín-Rizo L, Rubio-Merino MI. Neuropatía por déficit de cobre idiopática, tratada por vía subcutánea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 21-23. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a8.

Cite this as: Antón-Martínez J, González-Tena C, Pecero-Hormigo MC, Martín-Rizo L, Rubio-Merino MI. Copper deficiency neuropathy idiopathic, treated subcutaneously. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 21-23. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a8.

Autor para correspondencia: Joaquín Antón-Martínez. juaqanton@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Mieloneuropatía
- ▷ Déficit de cobre

Keywords

- ▷ Myeloneuropathy
- ▷ Copper deficiency

Resumen

La mieloneuropatía asociada a la deficiencia adquirida de cobre es una rara entidad que ha sido descrita en varias especies y, recientemente, en humanos, con mucha variabilidad en su forma de presentación, habitualmente acompañada de anemia y leucopenia. Se han informado casos entre 30-82 años. La mitad de los casos son por malabsorción secundaria a cirugía resectiva gástrica, apareciendo la sintomatología incluso años después, similar a la provocada por déficit de vitamina B₁₂. Hay casos idiopáticos, como el que presentamos, que mejoró clínica y analíticamente con suplementos subcutáneos de cobre histidina.

Abstract

Myeloneuropathy associated with acquired copper deficiency is a rare condition that has been detected in several species and, recently, in humans, with much variability in its form of display, and usually with anemia and leukopenia. Cases have been reported on people between 30-82 year-old. Half of the cases are due to secondary malabsorption of the gastric resection surgery, with symptomatology appearing even years later. These symptoms are similar to those caused by vitamin B₁₂ deficit. There are idiopathic cases, like the one we are presenting, where the patient improved both clinically and analytically by administering subcutaneous copper histidine supplements.

Puntos destacados

- ▷ El déficit de cobre debe estar en nuestra batería diagnóstica por su variable expresión clínica hematológica y neurológica.
- ▷ Nuestro caso aporta una opción terapéutica novedosa y más cómoda para el paciente, con buenos resultados y tolerancia sin efectos secundarios.

Introducción

El cobre (Cu) es un elemento esencial para el correcto funcionamiento del organismo, sobre todo para el sistema nervioso. Aunque su mecanismo de acción no se conoce completamente¹, sí se sabe que es un elemento crucial para la acción de las enzimas que intervienen en los procesos del sistema nervioso, como la superóxido dismutasa y la ceruloplasmina². Se ha reconocido recientemente que la deficiencia adquirida de cobre causa una mielopatía en humanos³. Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de cobre suelen acompañarse, aunque no siempre, de trastornos hematológicos como anemia y leucopenia.

Historia clínica

Varón de 53 años, ex fumador y con válvula aórtica bicúspide. Sin antecedentes familiares de interés. En 2009, se le diagnosticó úlcera gástrica por *Helicobacter pylori* con erradicación exitosa, pero, desde entonces, presentó despeños diarreicos sin relación con la ingesta que aparecían de forma irregular. Unos meses después, comenzaron calambres y espasmos en miembros inferiores en cualquier posición en reposo, que mejoraban con la actividad, intensificándose por la tarde e interfiriendo en el sueño. Se le diagnosticó síndrome de piernas inquietas, sin mejoría terapéutica.

Posteriormente, en 2011, fue ingresado a raíz de un cuadro agudo febril con mialgias generalizadas, tos, hemoptisis, cefalea, visión oscilante, parestesias en la punta de los dedos de los pies, con sensación de pérdida de memoria y concentración. Se detectaron, como únicos hallazgos exploratorios de interés, hiporreflexia generalizada y nistagmo en la mirada a la derecha, mioclonías en gemelos con marcha normal y fondo de ojo sin anillo de Kayser.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Hemograma normal con frotis normal. Bioquímica hepática, renal, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico normales.
- Cortisol, hormona adrenocorticotropa, parathormona, hormona tiroestimulante, hemoglobina glicosilada, vitamina B₁₂ y fólico normales. Proteínograma, cuantificación de inmunoglobulinas normales.
- Cadenas ligeras en sangre y orina de 24 horas normales.
- Radiografía de tórax, abdomen y tomografía computarizada torácica sin hallazgos.
- Fibrobroncoscopia con estudios histológicos, citológicos y lavado bronquioalveolar normales.
- Electroneurograma y electromiograma que demostraron polineuropatía sensitiva leve inespecífica.
- Niveles de plomo, mercurio, aluminio, zinc y arsénico dentro de la normalidad.
- Cuantificación de ácido láctico basal y tras ejercicio normales.
- Niveles de cobre 51 µg/dl (70-140 µg/dl) y ceruloplasmina baja 9,7 mg/dl (20-60 mg/dl). Cupruria en orina de 24 horas repetidamente normal.
- Creatinfosfocinasa y aldolasa normales.
- Serologías de VIH 1 y 2, virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr, Lúes, *Coxiella*, rickettsias, *Echinococcus* y parvovirus B₁₉, negativos para infección activa o aguda. Parásitos en heces negativos.
- Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, anticitoplasma de neutrófilo, anticélulas parietales y antifactor intrínseco, antipeptidos citrulinados negativos y negatividad de anticuerpos onconeuronales (anti-Yo, anti-Hu, anti-ri, antifisina, CV2/CRMP5, Ma2/TA, Tr, gangliosidos GM1, GA1b, GQ1b, asialogangliosidos, anticanales de calcio).
- Negatividad de estudio de porfirinas, crioglobulinas y tocoferoles.
- Calprotectina en heces normal.
- Anticuerpos anti gliadina, antiendomiso, antitransglutaminidasas negativos, con haplotipo DQA1o5 positivo, pero con endoscopia y biopsias duodenales distales sin alteraciones.
- Colonoscopia normal; biopsias con edema ligero y eosinofilia, diagnósticas de colitis eosinofílica con estudio de alérgenos que demostró ser producida por leche de vaca no IgE mediada.
- Resonancia magnética cerebral y de columna completa normal.

En varias ocasiones, a partir de 2012, consultó de forma urgente por déficit visual brusco en ojo derecho con miodesopsias, sin hallazgos exploratorios por parte de Oftalmología, tomografía cerebral y una ecografía Doppler de troncos supraaórticos normales.

En ENG de control, mantenía PNP sensitiva, axonal en grado muy leve, que se mantuvo en estudios posteriores. En 2013, se realizaron potenciales evocados visuales con lentificación de conducciones en nervio óptico derecho de grado leve.

Evolución

Ante el diagnóstico de neuropatía por déficit de cobre idiopática y de colitis eosinofílica por leche no IgE mediada, se trató al paciente con cobre, administrado por vía oral, y se suprimió la leche. Mejoró la diarrea, pero no la cupremia ni la clínica neurológica. En un principio, se pautó gluconato de cobre, sin obtener respuesta. Posteriormente, se pautó sulfato de cobre. Aunque esta sal se considera de elección para las deficiencias de cobre, el paciente tampoco presentó mejoría de los niveles de cobre en sangre y mantuvo la misma clínica, a pesar de tomar también suplementos de cacao natural, que también contribuye al aporte de cobre.

Dada la falta de respuesta a la vía oral, decidimos su administración parenteral con cobre histidina (cloruro de cobre dihidratado 0,295 g % + histidina L base 0,564 g %). Se administró un vial diario subcutáneo. El cobre histidina se puede administrar tanto por vía intravenosa como subcutánea. Decidimos utilizar esta última por ser más cómoda para el paciente y favorecer su administración en el domicilio. Tras la administración de 30 ampollas, el paciente normalizó los niveles de cobre y experimentó una mejoría clínica sin presencia de efectos secundarios.

Una vez alcanzados los niveles normales de cobre, procedimos a su retirada para comprobar la duración del efecto. Siguió con controles periódicos y, a los 2 meses, se detectaron de nuevo niveles bajos de cobre con reaparición de la sintomatología, por lo que decidimos continuar con la administración subcutánea. De nuevo, se obtuvo elevación progresiva de cobre y mejora sintomatológica, manteniéndose así en la actualidad.

Discusión y conclusiones

La neuropatía por déficit de cobre está bien documentada en cuanto a su expresividad clínica, pero no tanto las causas que lo provocan, pues, en un porcentaje de casos no desdeñable, se desconoce la causa de ese déficit^{4,5}, como es nuestro caso, en el que podemos pensar que se trata de un déficit de transporte intracelular del cobre. Quizá aquí juegue un papel algún trastorno de proteínas condicionadas genéticamente, como sucede en el síndrome de Menkes.

No existe un claro consenso respecto al tratamiento para reponer el cobre y alcanzar niveles óptimos. Dos puntos importantes en el tratamiento son el tipo de sal que se utilice y la vía de administración, en caso de compromiso de la vía oral. La sal de elección suele ser el sulfato de cobre, ya que proporciona buenos resultados cuando se administra por vía oral⁴. Si existiera compromiso de esta vía, se podría usar la forma de histidinato de cobre por vía intravenosa o subcutánea, ya que es la forma en la que el cobre atraviesa la barrera hematoencefálica. De hecho, varios estudios han demostrado que el histidinato de cobre es un buen tratamiento paliativo en pacientes con enfermedad de Menkes^{6,7}.

Se han llevado a cabo experimentos en tejido hepático que han demostrado que la L-histidina aumenta la captación de cobre por los hepatocitos. Además, estudios *in vitro* demuestran un aumento de la entrada del cobre en el tejido cerebral de mamíferos⁸, favoreciendo su liberación y estando disponible para las enzimas dependientes de este elemento. Por ello, se planteó tratar al paciente con histidinato de cobre por vía parenteral. El histidinato de cobre no se encuentra comercializado en España, pero se puede elaborar como fórmula magistral. Dado que se trata de un uso *off label*, solicitamos la correspondiente autorización a la Comisión de Uso Compasivo para su utilización.

Bibliografía

1. Kumar N. Copper deficiency myeloneuropathy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on September 25, 2019).
2. Urtiaga S, Terrero R, Malumbres M, Pinel A. Mielopatía por déficit de cobre: la gran simuladora. *Neurología*. 2018; 33(4): 278-281. doi: 10.1016/j.nrl.2017.02.009.
3. Schleper B, Stuerenburg HJ. Copper deficiency-associated myelopathy in a 46-year-old woman. *J Neurol*. 2001; 248(8): 705-706. doi: 10.1007/s004150170118.

4. Koppel BS. Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol. En: Goldman L, Schafer AI. Tratado de Medicina Interna, 25 ed. Barcelona. Elsevier, 2017; 2507-2510.
5. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc. 2006; 81(10): 371-384. doi: 10.4065/81.10.1371.
6. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. J Neurol. 2010; 257(6): 869-881. doi: 10.1007/s00415-010-5511-x.
7. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. J Pediatr. 1993; 123(5): 828-830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4.
8. Kreuder J, Otten A, Fuder H, Tümer Z, Tønnesen T, Horn N, et al. Clinical and biochemical consequences of copper-histidine therapy in Menkes disease. Eur J Pediatr. 1993; 152(10): 828-832. doi: 10.1007/bf02073380.

Adenopatía inguinal a estudio: ¿debemos incluir siempre el linfogranuloma venéreo en el diagnóstico diferencial?

Luis Rivas-Prado¹, José Ángel Satué-Bartolomé¹, Alicia González-Antelo², Juan José Ortiz-Zapata², Jesús Canora-Lebrato¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid). España

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid). España

Recibido: 30/09/2019

Aceptado: 28/01/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Rivas-Prado L, Satué-Bartolomé JA, González-Antelo A, Ortiz-Zapata JJ, Canora-Lebrato J. Adenopatía inguinal a estudio: ¿debemos incluir siempre el linfogranuloma venéreo en el diagnóstico diferencial? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 24-26. doi: 10.32818/recmci.a5n1a9.

Cite this as: Rivas-Prado L, Satué-Bartolomé JA, González-Antelo A, Ortiz-Zapata JJ, Canora-Lebrato J. Inguinal adenopathy under study: should be always included venereal lymphogranuloma in the differential diagnosis? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 24-26. doi: 10.32818/recmci.a5n1a9.

Autor para correspondencia: Luis Rivas-Prado. lrvivas_92@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Linfogranuloma venéreo
- ▷ Adenopatía
- ▷ Granulomas necrotizantes

Keywords

- ▷ *Lymphogranuloma venereum*
- ▷ *Adenopathy*
- ▷ *Necrotizing granulomas*

Resumen

El linfogranuloma venéreo es una enfermedad con un importante aumento de prevalencia en España en los últimos años, de forma que debe tenerse en cuenta en el cribado de enfermedades de transmisión sexual. En este caso, se muestra un paciente con presencia únicamente de una adenopatía inguinal unilateral que negaba relaciones sexuales de riesgo. Tras el estudio histológico de la adenopatía, que mostraba granulomatosis, y tras descartar tuberculosis, entre otras entidades, se solicitó serología de *Chlamydia trachomatis*, que resultó positiva, con buena respuesta clínica y serológica al tratamiento.

Abstract

Lymphogranuloma venereum is a disease with a significant increase in prevalence in Spain in recent years, so it must be taken into account in the screening of sexually transmitted diseases. In this case, a patient with the presence of a unilateral inguinal adenopathy that denied risky sexual relations is shown. After the histological study of the adenopathy, which shows granulomatosis, and discarding tuberculosis, among other entities, Chlamydia trachomatis serology was requested, being positive, with a good clinical and serological response to the treatment.

Puntos destacados

- ▷ Se ha producido un notable aumento de casos de linfogranuloma venéreo en nuestro país en los últimos años, coincidente con la consideración de enfermedad de declaración obligatoria de esta entidad desde 2015.
- ▷ Hay que incluir el cribado de *Chlamydia trachomatis* ante la sospecha de una enfermedad de transmisión sexual, más aún en los casos de afectación anorrectal y adenopática.

unilateral y que puede acabar produciendo abscesos. En esta segunda fase, también suelen producirse síntomas sistémicos, como fiebre o artromialgias. En los casos de exposición rectal, también destaca la presencia de proctitis, con otra clínica asociada, como rectorragia o exudados purulentos anales, que obliga al diagnóstico diferencial con otras entidades, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

Esta enfermedad era poco frecuente en Europa a principios del siglo XXI, y la mayoría de casos venían importados del trópico. Desde entonces, la proporción ha aumentado, sobre todo en hombres que mantienen sexo con hombres, entre 35-44 años y, más aún, si son portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}, enfermedad de declaración obligatoria en muchos países de Europa desde 2008 y, finalmente, en España desde 2015.

Introducción

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una infección de transmisión sexual causada por *Chlamydia trachomatis*, concretamente por los serovares L1, L2 y L3, siendo el más frecuente L2b. Clínicamente, la enfermedad consta de una serie de fases sucesivas, pudiendo llegar a producir, según el lugar de inoculación, una enfermedad inguinal o un síndrome anorrectal. La primera fase se produce durante el primer mes postexposición, con la aparición de una pápula indolora en muchas ocasiones inadvertida. La segunda fase tiene lugar unas 2-6 semanas después, con la inflamación de los ganglios regionales, generalmente

Historia clínica

Varón de 46 años con únicos antecedentes de dislipemia y amigdalectomía en la infancia que fue derivado a consultas de Medicina Interna para estudio

de una adenopatía a nivel inguinal izquierdo. El paciente refería la aparición de dicha adenopatía unos 4 meses antes, siendo dolorosa a la palpación y acompañándose de sensación distérmica ocasional, sin llegar el paciente a termometrarse. También reconocía hábito asténico durante dichos meses, con pérdida de peso subjetiva no cuantificada, aunque recuperada en las semanas previas a la consulta. Negaba tanto secreciones peneanas o disuria (aunque sí reconocía haber presentado puntualmente dificultad para iniciar la micción), como cambios en hábito intestinal y relaciones sexuales de riesgo.

A la exploración, presentaba constantes en rango, con tensión arterial 111/60 mmHg, frecuencia cardíaca 80 lpm y un índice de masa corporal de 30. Consciente y orientado en tres esferas, bien hidratado y perfundido, buena coloración mucocutánea. Destacaba la presencia de una adenopatía a nivel inguinal izquierdo, redondeada y móvil, de 1 cm de tamaño aproximadamente, y dolorosa al roce.

Pruebas complementarias

A su llegada a consultas, el paciente aportó una analítica con bioquímica sin alteraciones y hemograma con leucocitos en límite alto de la normalidad (9.530 leucocitos/ μ l) a expensas de monocitos, y ligero ascenso de VSG (42 mm/h). Aportó en su primera visita una ecografía de partes blandas solicitada desde Atención Primaria, que confirmaba la presencia de adenopatías inguinales y en cadena ilíaca izquierda de aspecto patológico, recomendándose la realización de biopsia ganglionar, con resultado de granulomatosis necrotizante BAAR (bacilos ácido alcohol resistentes) negativa, sin observarse signos histológicos de malignidad, también aportado por el paciente.

Se decidió ampliar el estudio con serologías de VIH, virus de hepatitis B y C, lúes y *Leishmania*, que resultaron negativas, y virus de Epstein-Barr pasado. Autoinmunidad y enzima convertora de angiotensina negativas. Para completar el estudio, se realizó tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica, sin hallarse adenopatías a otros niveles, decidiéndose finalmente realizar una biopsia quirúrgica de la adenopatía, de nuevo con resultado de granulomatosis necrotizante con células gigantes multinucleadas (Figura 1), siendo finalmente tanto el cultivo de Lowenstein como la medición de interferón gamma (IGRA) negativos.

En la revisión de los resultados, el paciente persistía con astenia y con la exploración inguinal sin cambios respecto a la inicial. Reinterrogando de forma dirigida ante la negatividad de las pruebas realizadas, el paciente admitió haber

mantenido relaciones de riesgo recientemente. Se decidió por ello ampliar el estudio con serología de *Chlamydia trachomatis*, presentando IgM positiva y llegándose así al diagnóstico de LGV.

Evolución

Se inició antibioterapia con doxiciclina a dosis de 100 mg/12 h durante 21 días. Se procedió a la declaración de la enfermedad (como viene establecido desde 2015 en nuestro país) y se informó al paciente de la necesidad de informar a su pareja sexual del diagnóstico para realizar estudio clínico-serológico.

Acudió a revisión 6 meses después, encontrándose asintomático y sin nuevas alteraciones a nivel inguinal. Se realizó entonces una nueva ecografía, en la cual únicamente persistían dos ganglios, disminuidos de tamaño respecto a ecografías previas. Semanas más tarde, se realizó el control serológico del paciente, con negativización de IgM para *Chlamydia*, considerándose al paciente curado de su enfermedad.

Diagnóstico

LGV por *Chlamydia trachomatis*.

Discusión y conclusiones

El LGV es una enfermedad de transmisión sexual cuya frecuencia está aumentando en los últimos años, alcanzando cifras anuales en Europa por encima de los 1.500 casos desde 2015³⁻⁵, cuando se consideró enfermedad de declaración obligatoria en España. En nuestro país, las cifras llegan a más 700 casos desde entonces, con afectación en siete comunidades autónomas diferentes. Esto motiva la necesidad de considerar esta enfermedad cuando se realiza el despistaje de enfermedades de transmisión sexual, principalmente en pacientes que presentan adenopatías inguinales⁶ o afectación anorrectal (tales como rectorragia, secreción purulenta o tenesmo). De los casos notificados en los últimos años en España, es precisamente la afectación anorrectal la más frecuente, causada en la práctica totalidad de los casos por el serovar L2b³.

En el caso expuesto, se presentaron dificultades para llegar al diagnóstico, principalmente por partir de un diagnóstico histológico, además de no presentarse la enfermedad en su forma más frecuente, y la negativa del paciente a comunicar haber mantenido relaciones sexuales de riesgo. Esto último es el principal factor de riesgo para adquirir *Chlamydia trachomatis*, junto con la presencia de enfermedades de transmisión sexual previas, principalmente VIH, que el paciente del caso expuesto no presentaba.

La presencia de granulomas necrotizantes obliga siempre a descartar enfermedad tuberculosa, entre otras

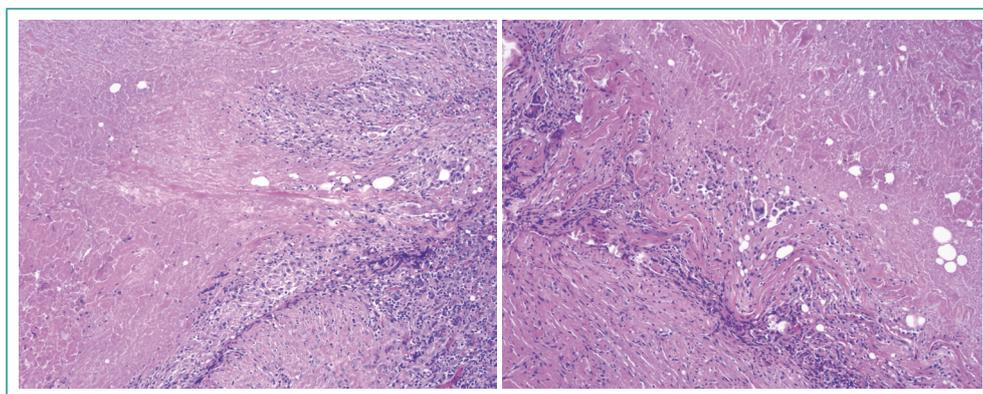


Figura 1. Tejido fibroconectivo con inflamación crónica moderada, reacción granulomatosa crónica con extensa necrosis y células gigantes multinucleadas dispersas. Se realizó técnica Ziehl-Neelsen, con la cual no se identificaron BAAR

entidades, como se realizó en este caso. Una vez descartada esta posibilidad, y teniendo una imagen anatomopatológica compatible, se decidió descartar LGV mediante serología debido a la sensibilidad de esta prueba, además de su sencillez y disponibilidad, a diferencia de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), únicamente disponible en algunos centros. La posibilidad de añadir certeza al diagnóstico confirmando seroconversión a IgG, como se realizó en el caso expuesto, es otro aspecto a favor de la serología.

Una vez alcanzado el diagnóstico, hay que iniciar tratamiento de forma temprana, eligiendo doxiciclina en dosis de 100 mg/12 h durante 21 días, y quedando como alternativas eritromicina o azitromicina⁷. Cumplido el ciclo antibiótico, además de la comprobación serológica de curación, se recomienda el despistaje en los compañeros sexuales del paciente afecto.

El aumento de frecuencia de la enfermedad ha llevado a plantearse la posibilidad de un cribado poblacional. Hasta ahora, únicamente se considera en pacientes con VIH positivo, en los que es más frecuente la infección por *Chlamydia trachomatis*. Sin embargo, se recomienda en las últimas guías clínicas de esta enfermedad realizar estudio sistemático mediante serología de LGV en hombres que mantengan sexo con hombres que refieran prácticas anales receptivas en los 6 meses previos.

En el resto de casos, incluyendo pacientes VIH negativo, aún no hay estudios que justifiquen la realización de una prueba de cribado de LGV.

Bibliografía

1. Macdonald N, Sullivan AK, French P, White JA, Dean G, Smith A, et al. Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the UK. *Sex Transm Infect.* 2014; 90(4): 262-268. doi: 10.1136/sextrans-2013-051404.
2. Rönn MM, Ward H. The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011 Mar 18; 11: 70. doi: 10.1186/1471-2334-11-70.
3. Díaz A, Ruiz-Algueró M, Hernando V. Linfogranuloma venéreo en España, 2005-2015: revisión de la bibliografía. *Med Clin (Barc).* 2018; 151(10): 412-417. doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.036.
4. Vall-Mayans M, Caballero E, Sanz B. The emergence of lymphogranuloma venereum in Europe. *Lancet.* 2009; 374(9686): 356. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60993-4.
5. Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A, van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, et al. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) network. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. *Euro Surveill.* 2009; 14(48). doi: 10.2807/ese.14.48.19428-en.
6. Feltes F, Vellés L, Alcaraz I, Kutzner H, Requena L. Lymphogranuloma venereum: report of two cases with "Bubonulus" as primary stage and immunohistochemical demonstration of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2015; 6: 262. doi: 10.4172/2155-9554.1000262.
7. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(RR-03): 1-137.

Un síndrome febril de larga duración

Elizabeth Lorenzo-Hernández¹, Fernando Salgado-Ordóñez¹, Iván Pérez-de-Pedro¹, Gloria Millán-García², Ricardo Gómez-Huelgas¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España

²Unidad de Cuidados Médicos y Paliativos. Centro Asistencial San Juan de Dios. Málaga. España

Recibido: 31/10/2019

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Lorenzo-Hernández E, Salgado-Ordóñez F, Pérez-de-Pedro I, Millán-García G, Gómez-Huelgas R. Un síndrome febril de larga duración. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 27-30. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a10.

Cite this as: Lorenzo-Hernández E, Salgado-Ordóñez F, Pérez-de-Pedro I, Millán-García G, Gómez-Huelgas R. A long-lasting febrile syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 27-30 doi: 10.32818/reccmi.a5n1a10.

Autor para correspondencia: Elizabeth Lorenzo-Hernández. eli.lorenzo.hernandez@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome hemofagocítico
- ▷ Enfermedad de Still del adulto
- ▷ Fiebre
- ▷ Ferritina
- ▷ Hemofagocitosis
- ▷ Rash
- ▷ Esplenomegalia

Keywords

- ▷ Hemophagocytic syndrome
- ▷ Adult-onset Still's disease
- ▷ Fever
- ▷ Ferritin
- ▷ Hemophagocytosis
- ▷ Rash
- ▷ Splenomegaly

Resumen

Dentro del diagnóstico diferencial de los síndromes febriles de duración intermedia-larga, es necesario incluir el síndrome hemofagocítico, una entidad rara y potencialmente mortal debido a la hiperactivación inmune. Se caracteriza por una clínica *sepsis-like* y en él se observa hemofagocitosis (ingestión de células sanguíneas y sus precursores por macrófagos). Puede ser primario o secundario a alguna enfermedad, como una infección o una neoplasia, como entidades más frecuentes, o a una enfermedad autoinmunitaria, como la enfermedad de Still del adulto, como en nuestro caso. Para poder iniciar un tratamiento dirigido debemos sospechar el síndrome hemofagocítico, así como su causa. Es fundamental un diagnóstico precoz debido a su gravedad y la mortalidad que conlleva un retraso en el tratamiento.

Abstract

It is necessary to include the hemophagocytic syndrome within the differential diagnosis of intermediate-long febrile syndrome. This is a rare and life-threatening entity due to immune hyperactivation. It is characterized by sepsis-like manifestations and it shows hemophagocytosis (ingestion of blood cells and their precursors by macrophages). It can be primary or secondary to some disease, such as an infection or a neoplasia, as more frequent entities, or to an autoimmune disease, such as the adult-onset Still's disease, as it was in our case. The secondary entities must be searched for to start the targeted treatment. It is essential an early diagnosis of hemophagocytic syndrome due to its severity and the mortality resulting from a delay in treatment and to the low incidence.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome hemofagocítico es una causa rara de síndrome febril de larga duración, normalmente secundaria en adultos a una enfermedad que hay que buscar.
- ▷ Es un síndrome potencialmente mortal que requiere inicio precoz del tratamiento, aunque su diagnóstico, en ocasiones, es complejo.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) es una entidad rara y grave producida por hiperactivación inmune, que conlleva una actividad macrofágica descontrolada. Puede ser primario/genético, propio de la infancia, o secundario a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, en ese orden de frecuencia, incluida entre estas últimas la enfermedad de Still de adulto (ESA)^{1-5, 8}. El diagnóstico del SH se realiza según los criterios HLH-2004 o del

HScore (**Tabla 1**) y su manejo requiere un diagnóstico precoz, tratamiento de soporte, fundamentalmente con esteroides, y diagnosticar y tratar la causa inicial o tratar la patología desencadenante.

La ESA es la forma adulta de la artritis idiopática juvenil, una rara enfermedad autoinflamatoria, con clínica sistémica y articular, que se diagnostica con la suma de criterios clínicos y analíticos y también es tratada en primera línea con esteroides.

Debido a la potencial gravedad, la baja incidencia del SH y la posibilidad de superposición clínica con las enfermedades a las que es secundario, nuestro objetivo es intentar fomentar la alta sospecha clínica del SH. Presentamos un caso de SH secundario a ESA donde se solaparon ambas entidades y fue preciso distinguir los procesos e iniciar tratamiento de soporte y anti-IL6 para su control. Queremos hacer hincapié en la importancia de hacer un diagnóstico y tratamiento precoz del SH por su elevada mortalidad.

Criterios diagnósticos HLH-2004	HScore
1. Diagnóstico molecular de mutaciones patológicas para SH 2. Cumplir 5 de los siguientes 8 criterios: a. Fiebre b. Esplenomegalia c. Ferritina ≥ 500 ng/ml d. Citopenias ≥ 2 líneas: I. Hemoglobina < 9 g/dl II. Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ III. Neutrófilos absolutos $< 1.000/l$ e. Triglicéridos ≥ 265 mg/dl o fibrinógeno $\leq 1,5$ g/l f. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos g. Baja o nula actividad de células NK h. CD25 soluble ≥ 2.400 U/ml	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de inmunodepresión (no: 0 puntos; sí: 18 puntos) Fiebre ($< 38,4$ °C: 0 puntos; $38,4-39,4$ °C: 33 puntos; $> 39,4$ °C: 49 puntos) Organomegalias (no: 0 puntos; esplenomegalia o hepatomegalia: 23 puntos; esplenomegalia y hepatomegalia: 38 puntos) Triglicéridos ($\leq 1,5$ g/l: 0 puntos; $1,5-4$: 44 puntos; > 4: 64 puntos) Ferritina (< 2.000 ng/ml: 0 puntos; $2.000-6.000$: 35 puntos; > 6.000: 50 puntos) Aspartato aminotransferasa (< 30: 0 puntos; ≥ 30: 19 puntos) Fibrinógeno ($> 2,5$ g/l: 0 puntos; $\leq 2,5$: 30 puntos) Citopenias (1 línea: 0 puntos; 2 líneas: 24 puntos; 3 líneas: 34 puntos) Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea (no: 0 puntos; sí: 35 puntos)
Se establece el diagnóstico si se cumplen los criterios 1 o 2	<ul style="list-style-type: none"> Score entre 0-337. Cuanto mayor, mayor probabilidad de SH, además de ofrecerla en porcentaje Se puede calcular en: saintantoine.aphp.fr/score

Tabla 1. Criterios diagnósticos HLH-2004 y HScore para el diagnóstico de SH²

Historia clínica

Mujer de 71 años que llegó a Urgencias por caída en domicilio. Como antecedentes personales presentaba hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística anticoagulada con warfarina y tromboembolismo pulmonar 15 años antes secundario a inmovilización por cirugía protésica de rodilla, sin hábitos tóxicos conocidos.

Refería caída accidental, no presenciada, con pérdida de control de esfínteres y posterior desorientación, sin poder precisar si había sufrido pérdida de consciencia, movimientos involuntarios o traumatismo craneoencefálico. Relataba además un cuadro de fiebre de hasta 39 °C, odinofagia, artromialgias, malestar general, cefalea y disuria de 1 mes de evolución. En ese periodo de tiempo había estado en tratamiento con azitromicina y amoxicilina-clavulánico sin mejoría.

A la exploración destacaba impresión de malestar general, inflamación y dolor del carpo derecho, dolor de hombro derecho con movilidad activa casi nula, pasiva de hasta unos 45° limitada por el dolor para la abducción y dolor a la palpación a nivel de la corredera del tendón del bíceps, con auscultación, abdomen y miembros inferiores anodinos.

Análiticamente destacaban leucocitos $15,09 \times 10^9/l$ (normal 4-11,5) con 87,6% de neutrófilos, aspartato transaminasa (AST) 105 U/l (13-40), alanina transaminasa (ALT) 129 (7-40), gamma glutamiltransferasa (GGT) 411 U/l (5-55), fosfatasa alcalina 316 U/l (45-117), con bilirrubina normal y proteína C reactiva (PCR) 373 mg/l (< 5), mientras que en la tira de orina aparecieron dos cruces de proteínas e indicios de hematías. Radiografía de tórax normal.

Fue ingresada como un síndrome febril de larga duración sin foco claro, a estudio. Al inicio se trató como una infección del tracto urinario con ceftriaxona, sin mejoría. Este hecho obligó a replantear el diagnóstico, sospechando un proceso autoinmunitario. Se inició corticoterapia oral y se cambió a piperacilina-tazobactam por aparecer clínica digestiva en forma de dolor abdominal.

Durante toda la evolución los cultivos (sangre, orina, heces) fueron negativos. Tras replantear el diagnóstico se recibieron los siguientes resultados analíticos: ferritina > 40.000 ng/ml (8-252 ng/ml) e hipertrigliceridemia de 249 mg/dl (20-200 mg/dl) y empeoramiento del perfil hepático.

Se realizaron ecocardiografía transtorácica y ecografía de abdomen, que resultaron normales, y una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen, en la que el único hallazgo fue una ligera esplenomegalia. En ese momento se comenzó a pensar en un SH, por lo que se inició, con la sospecha y HScore de 185 (probabilidad del 74,6%) y HLH-2004 con cuatro de los cinco criterios mínimos, pulsos de metilprednisolona intravenosa e inmunoglobulinas durante 5 y 3 días, respectivamente. Se continuó posteriormente con corticoterapia oral y hubo leve mejoría de la clínica articular y leve descenso de ferritina, aunque persistieron la fiebre y el quebrantamiento del estado general. Se realizó biopsia de médula ósea que no fue diagnóstica.

Durante su hospitalización empezó con disminución de la agudeza visual, y fue valorada por Oftalmología, con el diagnóstico de queratitis herpética bilateral. Se inició aciclovir intravenoso durante 2 semanas hasta la resolución del cuadro oftalmológico, pero sin mejoría de la clínica sistémica. Se investigó una neoplasia oculta y como la TC de tórax y abdomen era negativa se realizó una tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) en la que aparecieron poliadenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas e incremento metabólico esplénico compatibles como primera posibilidad con linfoma de bajo grado sin poder descartar patología neoplásica o inflamatoria sistémica. Se realizó biopsia de la adenopatía de mayor significación, siendo negativa para linfoma.

Apareció un nuevo síntoma en este punto del estudio, un *rash* no pruriginoso en tronco (**Figura 1**). Con este dato, se sospechó ESA al cumplir sus criterios diagnósticos⁶. Se inició tratamiento con anakinra, persistiendo la fiebre y el malestar general, anemizándose hasta llegar a una hemoglobina de 6,5 mg/dl.

En ese momento se intentó yugular el SH con ciclosporina, acompañada de inmunoglobulinas intravenosas, quedándose afebril y mejorando progresivamente de las artromialgias y la astenia (**Figura 2**). Tras el inicio de la ciclosporina se realizó una nueva biopsia de médula ósea en la que se observó hemofagocitosis, cumpliéndose en ese momento el quinto criterio HLH-2004 y un HScore de 220 (probabilidad del 96,27 %). Todo el estudio microbiológico resultó negativo, salvo IgG para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus herpes simple.

Desde el inicio de la ciclosporina, la paciente se ha mantenido sin fiebre y, actualmente, 20 meses después del diagnóstico, continúa tratamiento de mantenimiento con ciclosporina y anakinra.



Figura 1. Rash

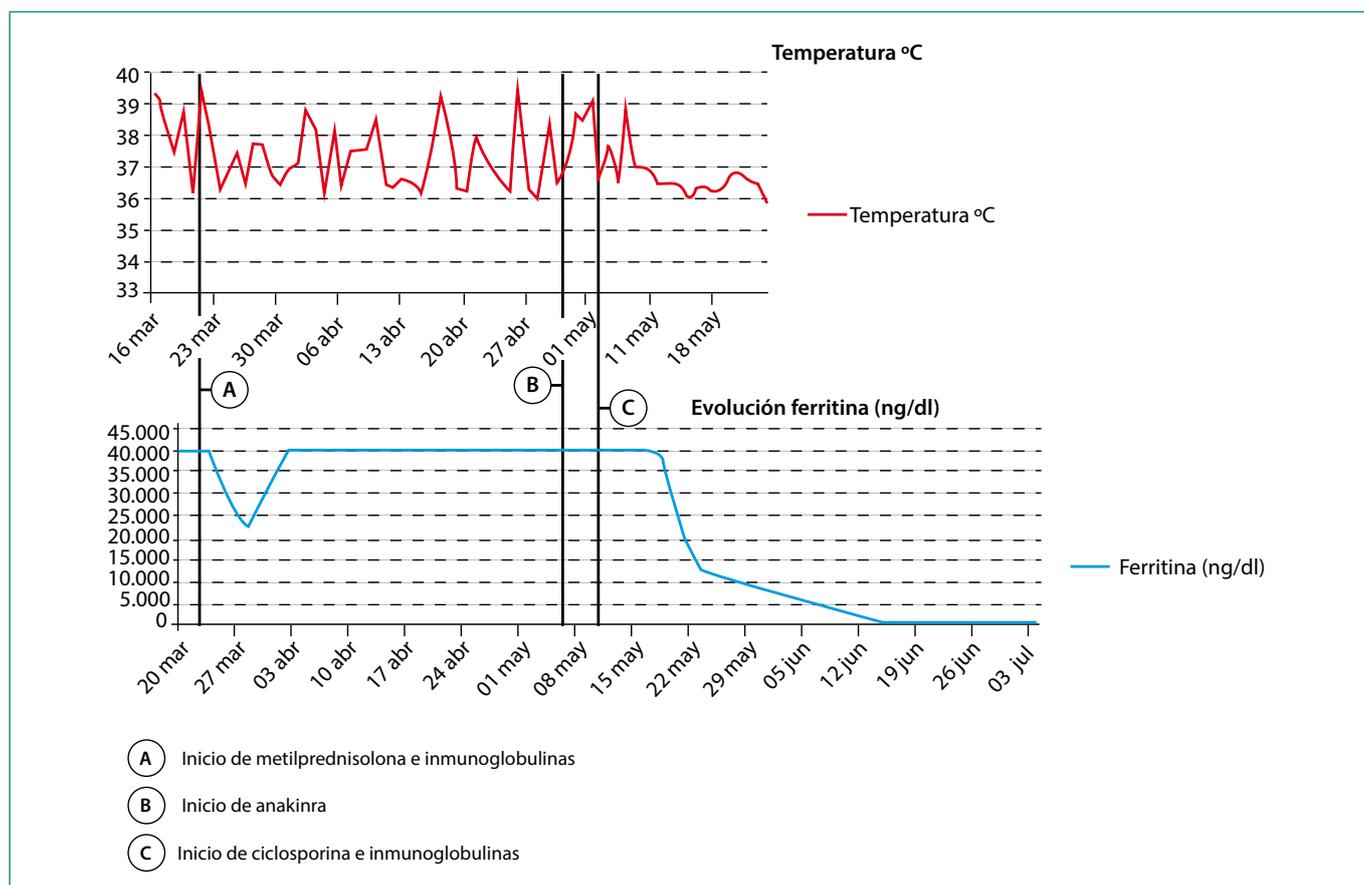


Figura 2. Evolución clínico-analítica

Diagnóstico

- Síndrome hemofagocítico secundario a enfermedad de *Still* del adulto.
- Queratitis herpética bilateral.

Discusión

El SH es una entidad rara y potencialmente mortal que se produce por la hiperactivación inmune y la liberación masiva de citoquinas inflamatorias,

que conlleva una actividad macrófaga descontrolada. Se manifiesta de forma *sepsis-like*, con hemofagocitosis, disfunción celular, fiebre alta, citopenias, hiperferritinemia, organomegalias, disfunción neurológica o edemas, que puede conllevar un fracaso multiorgánico^{1-5,8}. Se trata de una enfermedad grave donde la muerte se presenta en el 24,5-74,8% de los casos². Puede ser, bien primario/genético, más propio de la infancia, población en la que es más frecuente y se encuentra más establecido, o bien, secundario a otras entidades. Por similitud clínica, la paciente empieza a ser tratada en su inicio como si se tratase de un proceso infeccioso, y posteriormente como un SH, al cumplir un 75% de probabilidad², desencadenado por una infección, sospechando como posible causante una queratitis herpética.

Tras la nula respuesta al tratamiento, se profundiza el estudio, procurando descartar una patología neoplásica, al ser una causa frecuente de SH secundario, siendo negativa la biopsia para un supuesto linfoma sugerido por PET-TC. Finalmente aparecen durante la evolución síntomas sugerentes de una enfermedad autoinmune, tercera causa más frecuente, siendo el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still del adulto (ESA) las enfermedades autoinmunes más frecuentemente relacionadas con SH².

El SH es una entidad infradiagnosticada, con una incidencia de 1/2.000 adultos ingresados en hospitales de tercer nivel. Debido a lo previo, y a su potencial gravedad, es necesario que sea identificado de forma prematura para iniciar un tratamiento precoz^{1-5, 8}. El diagnóstico se realiza según los criterios HLH-2004 o del HScore (**Tabla 1**), siendo este último más sensible y específico².

Su manejo requiere tratamiento de soporte y diagnosticar y tratar la causa subyacente. En la primera línea se encuentran los corticoesteroides, fundamentalmente dexametasona y metilprednisolona, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, junto con ciclosporina y etopósido. Las inmunoglobulinas intravenosas se pueden usar, con mejores resultados cuando la enfermedad de base es una enfermedad reumatológica^{1, 2}.

La ESA es la forma adulta de la artritis idiopática juvenil. Es una rara enfermedad autoinflamatoria caracterizada por fiebre, *rash* evanescente, artritis, odinofagia, organomegalias, leucocitosis con neutrofilia, disfunción hepática e hiperferritinemia^{4, 5, 8}, que en este caso no es posible diagnosticar hasta que no aparece el *rash*, gracias al cual nos hace sospecharla, cumpliendo además criterios diagnósticos. El tratamiento se realiza fundamentalmente con corticoides sistémicos, a los que se añade, si hay compromiso vital inhibidores de la calcineurina o anti-interleucina (IL) 1 o 6 junto con inmunoglobulinas intravenosas, o metotrexato/ciclosporina si no lo hay. En el caso de no haber compromiso vital, si responde a esta terapia, se mantiene, y si no responde, en función de la clínica, si es de predominio sistémico o articular, se añaden anti-IL1 o anti-IL6 en el primer caso o anti-TNF o anti-IL6 en el segundo^{6, 7}.

La particularidad de este caso es la unión de dos enfermedades poco frecuentes y que son capaces de compartir síntomas, donde ha sido necesario un periodo de hospitalización largo (68 días), con numerosas pruebas diagnósticas y su correspondiente iatrogenia para poder llegar al diagnóstico definitivo y controlar la sintomatología.

Es fundamental conocer el SH debido a la potencial gravedad que presenta y a la facilidad de solapamiento de la clínica con las enfermedades a las que puede ser secundario y a otras que pueden confundir el diagnóstico para poder iniciar el tratamiento de forma precoz y disminuir las complicaciones del propio proceso y las derivadas del proceso diagnóstico.

Bibliografía

- Emenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005; 135: 299-314. Disponible en: <https://smw.ch/en/resource/jf/journal/file/view/article/smw/en/smw.2005.10976/d9988fc7dda9215cd876ebe-73c05ad9c70ac9e95/smw.2005.10976.pdf/> (último acceso 11 de febrero de 2020).
- Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM*. 2020 Jan 14. pii: hcaa011. doi: 10.1093/qjmed/hcaa011.
- Ruscitti P, Iacono D, Ciccio F, Emmi G, Cipriani P, Grembale RD, et al. Macrophage activation syndrome in patients affected by adult-onset Still disease: analysis of survival rates and predictive factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort. *J Rheumatol*. 2018 Jun; 45(6): 864-872. doi: 10.3899/jrheum.170955.
- Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e451. doi: 10.1097/MD.0000000000000451.
- Zhang XH, Han YM, Wang WW, Cheng H, Zhu KJ. Hemophagocytic syndrome secondary to adult-onset Still's disease but very similar to lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012; 5(4): 377-381. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365815/> (último acceso marzo 2020).
- Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(5): 736-757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633.
- Yoo DH. Treatment of adult-onset still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Sep; 13(9): 849-866. doi: 10.1080/1744666X.2017.1332994.
- Mehta MV, Manson DK, Horn EM, Haythe J. An atypical presentation of adult-onset Still's disease complicated by pulmonary hypertension and macrophage activation syndrome treated with immunosuppression: a case-based review of the literature. *Pulm Circ*. 2016; 6(1): 136-142. doi: 10.1086/685112.

Whipple, un caso menos común de diarrea

Carmen Pradera-Cibreiro¹, María del Carmen Vázquez-Friol², Tamara Dalama-López²

¹Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos. Ferrol (A Coruña). España

²Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos. Ferrol (A Coruña). España

Recibido: 11/11/2019

Aceptado: 28/12/2019

En línea: 30/04/2020

Citar como: Pradera-Cibreiro C, Vázquez-Friol MC, Dalama-López T. Whipple, un caso menos común de diarrea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 31-32. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a11.

Cite this as: Pradera-Cibreiro C, Vázquez-Friol MC, Dalama-López T. Whipple, a less common case of diarrhea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 31-32 doi: 10.32818/reccmi.a5n1a11.

Autor para correspondencia: Carmen Pradera-Cibreiro. carmen.pradera.cibreiro@sergas.es

Palabras clave

- ▷ *Tropheryma whipplei*
- ▷ Enfermedad de Whipple
- ▷ Diarrea
- ▷ Artritis

Keywords

- ▷ *Tropheryma whipplei*
- ▷ Whipple disease
- ▷ Diarrhea
- ▷ Arthritis

Resumen

Presentamos el caso de un varón joven con diarrea y artritis monoarticular como debut clínico de la enfermedad de Whipple. Aunque los principales síntomas de esta patología son la pérdida de peso, la diarrea crónica, las artralgiyas y el dolor abdominal, se trata de una afectación multisistémica que puede afectar a diversos órganos, siendo la afectación del sistema nervioso central la que peor pronóstico confiere a la enfermedad.

Abstract

We report the case of a young male with diarrhea and monoarticular arthritis as a clinical debut of Whipple's disease. Even though the common symptoms of this pathology are weight loss, chronic diarrhea, arthralgias and abdominal pain, this is a multisystem disease that can affect many organs, being the CNS involvement the one which confers the worst prognosis for the disease.

Puntos destacados

- ▷ La enfermedad de Whipple es poco frecuente y no se suele incluir entre los diagnósticos diferenciales iniciales de diarrea. Por ello, consideramos importante conocer y aportar nuevos casos y formas de presentación clínica para ayudar a reconocer más fácilmente dicha entidad.

Introducción

La enfermedad de Whipple (EW) es una enfermedad infecciosa poco frecuente, multisistémica y crónica causada por la bacteria *Tropheryma whipplei*. La EW clásica es la forma más común; se manifiesta con síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y artralgiyas, aunque puede afectar a otros muchos órganos, siendo la afectación del sistema nervioso central (SNC) la manifestación más grave de la enfermedad, presente en el 6-63% de los pacientes¹. Presentamos el caso de un paciente que presentó diarrea y artritis como debut clínico de la EW.

Historia clínica

Varón de 30 años, con antecedentes de psicosis orgánica en la infancia y retraso psicomotor, que consultó por diarrea intermitente y rectorragias de 6 meses

de evolución, cuyo inicio coincidió epidemiológicamente con la ingesta de agua de pozo contaminada.

Analíticamente, destacaban reactantes de fase aguda (RFA) y calprotectina elevada, así como anemizaciones frecuentes que precisaron soporte transfusional. El estudio con coprocultivos y serología de celiaquía resultó negativo. Ante la sospecha inicial de posible enfermedad inflamatoria intestinal y la negativa familiar, dada su patología psiquiátrica, a realizar estudios endoscópicos, se inició tratamiento con 5-ASA y esteroides, sin mejoría clínica destacable.

Posteriormente, comenzó con coxalgia derecha, impotencia funcional y datos de inflamación local, por lo que se realizó artrocentesis. Se inició antibioterapia de amplio espectro y se decidió ingreso para estudio. Durante el mismo, se programó endoscopia digestiva baja, sin alteraciones objetivables, completándose estudio con gastroscopia, en la que se demostró afectación duodenal por múltiples placas difusas de color blanquecino (**Figura 1**), sugestivas de EW. Por ello, se instauró antibioterapia intravenosa con ceftriaxona, con confirmación histológica posterior de la misma y sin datos de artritis séptica en los cultivos articulares.

Se realizó punción lumbar y ecocardiograma que descartaron afectación a esos niveles. La evolución fue lenta, pero satisfactoria. A los 20 días, se desescaló antibioterapia a trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral, que se mantuvo al alta durante al menos 1 año.

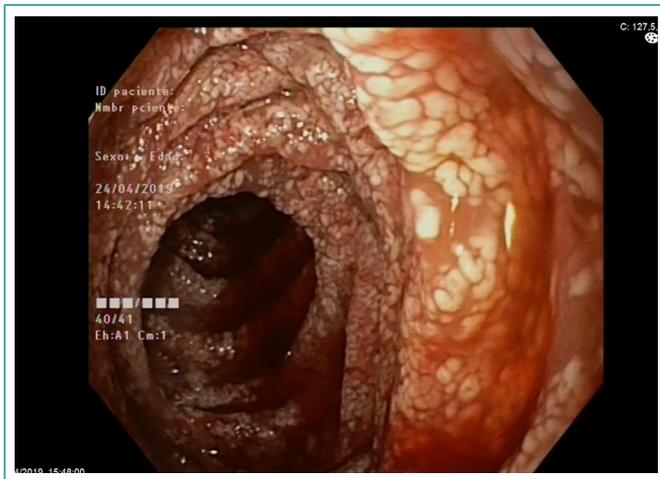


Figura 1. Afectación duodenal por múltiples placas difusas de color blanquecino

Discusión y conclusiones

La EW es un padecimiento multisistémico que puede afectar a múltiples órganos, sobre todo al intestino delgado. Tiene una incidencia de aproximadamente 1 caso/1.000.000 habitantes. La edad media del diagnóstico es de unos 55 años, y la mayoría de los pacientes son varones (85%). *Tropheryma whipplei*, agente causal de la enfermedad, es un bacilo grampositivo que posee afinidad por la tinción del ácido periódico de Schiff (PAS). La bacteria se encuentra fundamentalmente en aguas residuales de zonas rurales, y se ha sugerido su transmisión fecal-oral con un periodo de incubación variable de meses e incluso años².

La evolución de esta enfermedad se suele dividir en dos etapas: una primera fase prodrómica, durante la cual predominan síntomas vagos, como artralgias y fatiga, y una segunda fase o etapa sistémica clásica, en la que predominan

los síntomas gastrointestinales (la pérdida de peso es el más frecuente), así como otras manifestaciones sistémicas como fiebre, adenopatías y anemia². La afectación articular se presenta en torno al 65-90% de los pacientes: suele ser simétrica, migratoria y no destructiva, siendo la articulación sacroilíaca una de las más afectadas.

El hallazgo histológico más importante es la presencia de macrófagos con gránulos citoplasmáticos PAS positivo. Dado que estos hallazgos no son patognomónicos, el diagnóstico puede confirmarse mediante la realización de reacción en cadena de polimerasa en los tejidos de biopsia duodenal o de los fluidos orgánicos como el líquido cefalorraquídeo². Aunque la evolución de la EW puede ser fatal, está muy relacionada con la duración del tratamiento. Por ello, es importante conocerla y sospecharla en ciertas situaciones³.

El objetivo del manejo de la enfermedad es instaurar antibiótico inicial intravenoso con ceftriaxona u otro betalactámico de amplio espectro durante 2 semanas, seguida de antibioterapia oral prolongada con trimetoprim-sulfametoxazol o alternativamente con doxiciclina, así como seguimiento endoscópico posterior².

Consideramos importante conocer los síntomas clínicos de esta enfermedad para poder establecer la sospecha diagnóstica y el diagnóstico diferencial adecuado para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. *J Neurol Sci.* 2017; 377: 197-206. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.048.
2. García Sánchez V, Barreiro de Acosta M. Enfermedad de Whipple, tuberculosis intestinal y otras enfermedades infecciosas crónicas. En: Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas, 3.ª ed. Editado por Asociación Española de Gastroenterología. Barcelona. Elsevier España; 233-236.
3. Oteo JA, Blanco JR. Enfermedad de Whipple. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2000; 18(8): 428-430.

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con EPOC

María Luisa García-Aguinaga^{1,4}, Clara Tamiri Rodríguez-González², Edgar Joseph Sabado-Angngasing², Rafael Velayos-Rubio³, Juan González-González¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid). España

²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid). España

³Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España

⁴Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. España

Recibido: 12/11/2019

Aceptado: 10/02/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: García-Aguinaga ML, Rodríguez-González CT, Sabado-Angngasing EJ, Velayos-Rubio R, González-González J. Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con EPOC. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a12.

Cite this as: García-Aguinaga ML, Rodríguez-González CT, Sabado-Angngasing EJ, Velayos-Rubio R, González-González J. Invasive pulmonary Aspergillosis in COPD patient. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a12.

Autor para correspondencia: María Luisa García-Aguinaga. marisa_aguinaga@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Aspergilosis pulmonar invasiva
- ▷ *Aspergillus fumigatus*
- ▷ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- ▷ Fiebre de origen desconocido

Keywords

- ▷ Invasive pulmonary aspergillosis
- ▷ *Aspergillus fumigatus*
- ▷ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- ▷ Fever of unknown origin

Resumen

Paciente con EPOC grave que ingresó con febrícula mantenida, disnea, tos productiva y síndrome constitucional, tras hospitalizaciones en los últimos meses por sobreinfecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Se confirmó aspergilosis pulmonar invasiva, variante crónica, tras estudio completo. Fue tratada con antifúngicos durante 8 semanas, con mejoría clínica, radiológica y negativización de esputos. Es vital tener un alto índice de sospecha de esta entidad en broncopatas con esteroides previos y tratar de forma precoz, pues alcanza una mortalidad del 80-95% sin tratamiento.

Abstract

Severe COPD patient admitted to hospital with sustained fever, dyspnea, productive cough and constitutional syndrome, following several hospitalizations in the previous months due to superinfection with *Pseudomonas aeruginosa*. After investigation, the chronic form of Invasive Pulmonary Aspergillosis was diagnosed. The patient was treated with antifungals for 8 weeks, achieving clinical and radiological improvement, and sputum negativization. A high index of suspicion of this entity is very important for early diagnosis and early treatment in bronchopaths, since mortality has been estimated to reach 80-95% in untreated patients.

Puntos destacados

- ▷ Importancia de sospechar aspergilosis pulmonar invasiva en broncopatas que presentan infecciones pulmonares repetidas y mala respuesta a antibióticos.
- ▷ Internistas y neumólogos debemos pensar en esta entidad para tratarla precozmente, evitar ingreso en UCI y reducir la morbimortalidad.

es más habitual en inmunocomprometidos: la variante aguda, en tumores oncohematológicos, trasplantes o neutropenia; la crónica, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La API es muy grave y sin tratamiento causa una alta mortalidad. Para el diagnóstico, es necesario histología o cultivo de *Aspergillus*, galactomanano y tomografía axial computarizada torácica de alta resolución (TACAR).

Introducción

Aspergillus fumigatus es un hongo filamentoso ubicuo, la especie más patógena y que más se aísla en cuadros invasivos, causante de aspergiloma (colonización de cavidades previas de tuberculosis, sarcoidosis...), aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergilosis pulmonar invasiva (API)¹. Esta última

Historia clínica

Mujer de 73 años dislipémica, ex fumadora, con EPOC tipo enfisema estadio III de la Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD), con bronquiectasias, portadora de oxígeno domiciliario. Estable hasta enero de 2019, cuando inició disnea progresiva hasta ser de mínimos esfuerzos, pérdida ponderal progre-

siva (7 kg en 6 meses, 13% del peso global), astenia, anorexia, amiotrofia, sudoración nocturna, febrícula diaria de hasta 37,5 °C e infecciones respiratorias recidivantes. Fue tratada con voriconazol durante 10 días al aislarse *Aspergillus fumigatus* en esputo. Ingresó en junio y julio de 2019 por sobreinfección de bronquiectasias por *Pseudomonas aeruginosa*, recibiendo varios ciclos de antibióticos, el último con piperacilina-tazobactam y, posteriormente, amikacina y ciprofloxacino, al alta con colistina inhalada.

Acudió a nuestro hospital en agosto de 2019 por aumento de su disnea habitual hasta ser de reposo, tos y expectoración verdosa oscura, dolor torácico punzante ocasional y febrícula de hasta 37,8 °C. A la exploración, caquéctica (peso de 46 kg), afebril y eupneica, saturaciones de 92-96% con oxígeno suplementario a 2 l/min, crepitantes y roncus en la base pulmonar derecha. Resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Cultivo de esputo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* y tres cultivos positivos para *Aspergillus fumigatus*. Hemocultivos y urocultivos estériles.
- Análisis anodinas, con elevación persistente de proteína C reactiva 13-15 mg/dl (normal $\leq 0,60$), precipitinas negativas, galactomanano negativo.
- Radiografía tórax. Signos de enfisema, lesiones lineales en campo medio e inferior derechos compatibles con atelectasias-bronquiectasias (Figura 1).
- Ecocardiograma transtorácico. Sin hallazgos significativos.
- TACAR. Signos de enfisema centrolobulillar, extensas áreas de vidrio deslustrado y síndrome de lóbulo medio crónico. Se sobreañaden zonas de consolidación parcheadas múltiples periféricas, predominantes en lóbulo inferior derecho, imágenes en halo propias de *Aspergillus*, a considerar sobreinfección como causa más probable de aspergilosis semiinvasiva o broncoinvasiva u otras etiologías de neumonía inusual parcheada (Figura 2).

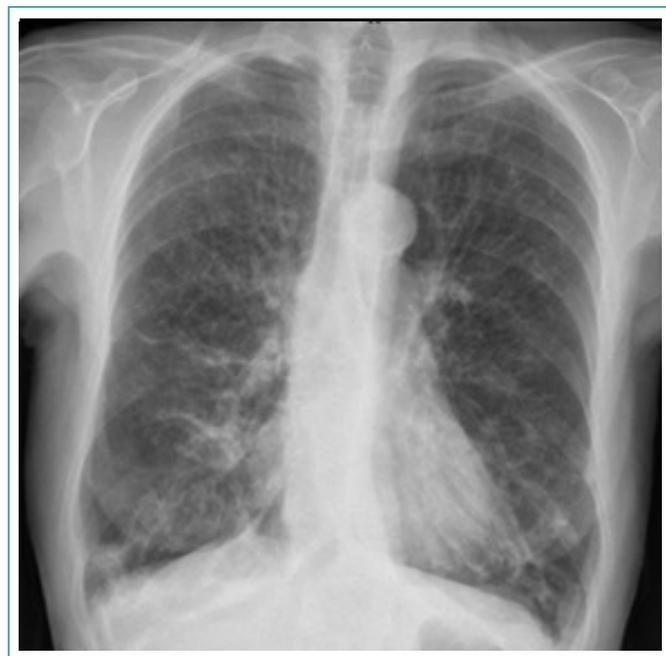


Figura 1. Radiografía de tórax. Signos de enfisema, lesiones lineales en campo medio e inferior derechos compatibles con atelectasias-bronquiectasias



Figura 2. TACAR torácica. Síndrome de lóbulo medio crónico (flecha superior) y nódulo con signo del halo propio de aspergilosis pulmonar invasiva (flecha inferior)

Evolución

Se decidió ingreso y tratamiento con meropenem y amikacina cubriendo probable *Pseudomonas*, confirmada en cultivo de esputo. Persistió la mala evolución con febrícula, disnea y tos, por lo que, a la vista de la TACAR, con nódulos-signo del halo no visibles en TC previa, y aislamiento repetido de *Aspergillus fumigatus*, se inició tratamiento antifúngico con voriconazol y caspofungina intravenosa, y se solicitó broncoscopia: lavado broncoalveolar con cultivo positivo de *Aspergillus*.

Se planteó el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), que la paciente rechazó, manteniendo tratamiento en planta de hospitalización. A la semana, desapareció la fiebre y disminuyó la tos, por lo que se decidió alta y continuar con voriconazol hasta completar 6-12 semanas (niveles 1,54 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [normal 1-5,5]). Al tener malnutrición severa, se añadieron acetato de megestrol y batidos hiperproteicos, con mejoría ponderal; mantuvo colistina inhalada. Se suspendió voriconazol en la octava semana por efectos secundarios; tuvo cultivos de esputo negativos a *Aspergillus*, pero positivos para *Pseudomonas*.

Requirió nuevo ingreso con piperacilina-tazobactam, presentando posterior mejoría clínica y TACAR de control en octubre de 2019 con resolución de las lesiones.

Diagnóstico

Probable API, variante crónica necrotizante.

Discusión y conclusiones

En las últimas dos décadas, se ha objetivado un aumento de la incidencia de API en pacientes críticos con hemopatías, trasplante o neutropenia, pero cada vez más asociada a otras enfermedades como la EPOC (30-50% de los casos de API)². De hecho, en los pacientes con EPOC, la mortalidad es mayor que en los hematológicos (89% frente a 59%), en parte por el retraso en el diagnóstico y el tratamiento^{3,4}. La causa del aumento de casos de API en los pacientes con

EPOC no está bien precisada, pero sí se han descrito factores de riesgo: deterioro del aclaramiento mucociliar, gravedad de la EPOC, tratamiento corticoideo superior a 3 semanas, otras infecciones bacterianas y víricas, antibióticos de amplio espectro previo, exposición o colonización por *Aspergillus*, obras de construcción o renovación del hospital y factores genéticos²⁻⁵.

El daño histológico pulmonar es distinto según el estado inmunológico de los pacientes: en los neutropénicos, hay angioinvasión, hemorragia intraalveolar e infartos pulmonares, mientras que en los no neutropénicos, predomina la necrosis inflamatoria sin invasión vascular⁶ (la afectación en la EPOC es más broncoinvasiva que angioinvasiva). Esto explica que los pacientes con EPOC tengan menores lesiones radiológicas pulmonares propias de la API que los neutropénicos, como el signo del halo (zona hemorrágica periférica a un nódulo) que sí tenía nuestro caso clínico, o el signo de aire creciente (que es tejido pulmonar infartado delimitado por espacio de aire)³⁻⁵.

Con respecto a la clínica, los pacientes con EPOC y con API suelen referir astenia, disnea, fiebre, sudoración nocturna, tos, sibilancias, hemoptisis, dolor torácico y pérdida ponderal²⁻⁵. El diagnóstico se suele establecer después de varios meses de evolución y la API entra en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido. Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos son inespecíficos, pero lo habitual son infiltrados y nódulos, en general, sin halo en los pacientes con EPOC por las alteraciones histológicas antes descritas³.

Por tanto, el diagnóstico de certeza de API en los pacientes con EPOC es difícil: no existe ningún signo clínico o radiológico patognomónico y es de escasa utilidad la determinación sérica de galactomanano y de 1.3-beta-D-glucan, pues su sensibilidad y especificidad son más bajas en personas con EPOC que en neutropénicas⁵. Se está investigando con buenos resultados la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero aún no está comercializada para su uso clínico. Es importante tener un alto índice de sospecha como en el caso presentado: broncópatas tratados con corticoides, con infecciones respiratorias que no responden a tratamiento antibacteriano de amplio espectro y en los que se aísla *Aspergillus* en las muestras respiratorias, sabiendo que cuantos más cultivos positivos haya, más sugerente es la infección y no la simple colonización⁵. Recientemente, se han propuesto los criterios de API probada, probable y posible en pacientes con EPOC² (Tabla 1) ya utilizados en la mayoría de estudios.

Ante el diagnóstico de API, el tratamiento debe ser precoz y casi siempre empírico. En primera línea, está indicado el voriconazol (6-12 semanas mínimo, siendo de meses en inmunocomprometidos) pudiendo añadir, en casos severos, una equinocandina, como caspofungina intravenosa (10-14 días), vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios⁷⁻⁸.

Bibliografía

- Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizaola M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(6): 435-454. doi: 10.1016/j.eimc.2011.01.010.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 30(4): 782-800. doi: 10.1183/09031936.00062206.
- Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007; 33(10): 1694-1703. doi: 10.1007/s00134-007-0791-z.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(5): 577-584. doi: 10.1086/505870.
- Valle JM, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chil*. 2010; 138(5): 612-620. doi: /S0034-98872010000500013.
- Stergiopoulou T, Meletiadi S, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, et al. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127(3): 349-355. doi: 10.1309/UJRV9DL-C11RM3G8R.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
- Patterson TF. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Post TW, ed. UpToDate. Kauffman CA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on July, 2017).

API probada
Muestra histológica o citológica obtenida de una lesión pulmonar presente durante al menos 3 meses, en la que se observan hifas consistentes con <i>Aspergillus</i> y con evidencia de daño tisular, que se acompaña de alguno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> spp en una muestra de las vías aéreas inferiores Test sérico de antígeno/anticuerpo positivo para <i>Aspergillus fumigatus</i> (incluidas precipitinas) Confirmación de que las hifas observadas son de <i>Aspergillus</i> por un método molecular, inmunológico y/o cultivo
API probable
<ul style="list-style-type: none"> Igual que la API probada pero sin la confirmación de que <i>Aspergillus</i> es el responsable (puntos 1, 2 y 3 están ausentes), o... Paciente con EPOC grave (estadio III o IV GOLD), generalmente en tratamiento con corticoides, con aumento reciente de la disnea, radiografía o TC sugestivas (< 3 meses) y uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Cultivo positivo y/o visualización microscópica de <i>Aspergillus</i> en las vías respiratorias inferiores Anticuerpos en sangre positivos para <i>Aspergillus</i> (incluyendo precipitinas) Dos test consecutivos de galactomanano en sangre positivos
API posible
Paciente con EPOC grave (estadio III o IV GOLD), generalmente en tratamiento con corticoides, con aumento reciente de la disnea, radiografía o TC sugestivas (< 3 meses) pero sin cultivo positivo, visualización microscópica de <i>Aspergillus</i> en muestras de la vía aérea inferior, o serología
Colonización
Paciente con EPOC con cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> en las vías respiratorias inferiores sin aumento de la disnea, presencia de broncoespasmo o de nuevos infiltrados pulmonares

Tabla 1. Definiciones de aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²

Temas al día

Dispositivos de asistencia circulatoria e infecciones asociadas: nuevas terapias, nuevas complicaciones

María Sánchez-Ledesma¹, David González-Calle², Ana Elvira Laffond², Eduardo Villacorta-Argüelles², Javier de la Fuente-Aguado³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. España

²Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. España

³Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 19/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Sánchez-Ledesma M, González-Calle D, Laffond AE, Villacorta-Argüelles E, Fuente-Aguado J de la. Dispositivos de asistencia circulatoria e infecciones asociadas: nuevas terapias, nuevas complicaciones. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a13.

Cite this as: Sánchez-Ledesma M, González-Calle D, Laffond AE, Villacorta-Argüelles E, Fuente-Aguado J de la. Circulatory assist devices and associated infections: new therapies, new complications. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a13.

Autor para correspondencia: María Sánchez-Ledesma. mariasanchezledesma@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Dispositivos de asistencia circulatoria
- ▷ Endocarditis
- ▷ Insuficiencia cardíaca
- ▷ Antibioterapia

Keywords

- ▷ Circulatory assist devices
- ▷ Endocarditis
- ▷ Heart failure
- ▷ Antibiotherapy

Resumen

El empleo de los dispositivos de asistencia ventricular ha aumentado exponencialmente. Esto se ha acompañado de la aparición de complicaciones, entre las que destacan las infecciones. Presentamos el caso de la portadora más longeva de uno de estos dispositivos en nuestro medio. Excelente evolución respecto a su patología cardiovascular, aunque con recurrentes infecciones del cable del dispositivo y reingresos que limitaban su calidad de vida. Las complicaciones asociadas al empleo de los dispositivos de asistencia ventricular, como las infecciones, supone un creciente y desafiante campo en el que trabajar. Un abordaje ambulatorio y multidisciplinar puede ser la base para obtener grandes resultados.

Abstract

The use of left ventricular assist devices (LVAD) has significantly increased in the past few years. As a result, new complications, such as infections, have emerged. We present the case of the oldest LVAD carrier in our environment. Her cardiovascular disease has significantly improved, although at the cost of recurrent driveline infections and admissions to hospital. Complications associated with the implant of LVAD, such as infections, is a growing and challenging field. An outpatient and multidisciplinary approach might be the key to improve outcomes.

Puntos destacados

- ▷ A pesar de la mejora de su cardiopatía, la calidad de vida de los pacientes portadores de dispositivos de asistencia ventricular de larga duración se puede ver mermada por las complicaciones infecciosas.
- ▷ El tratamiento antibiótico ambulatorio puede ser una opción.
- ▷ Carecemos de guías para el tratamiento de estos pacientes. Resulta fundamental el trabajo conjunto para mejorar la asistencia.

trasplante o como terapia de destino¹. Esta terapia (**Figura 1**), que ofrece una excelente oportunidad a pacientes en los que el tratamiento médico resulta insuficiente, no está exenta de complicaciones, que son potencialmente graves y complejas de manejar. La generalización de estos nuevos dispositivos, con más de 3.000 implantes anuales en Estados Unidos o más de 200 realizados en nuestro país hasta la fecha, nos obliga a conocerlos y familiarizarnos con ellos^{2,3}.

Introducción

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) suponen una nueva opción terapéutica para los pacientes con disfunción ventricular avanzada que permite la asistencia del ventrículo izquierdo como puente a la recuperación,

Las complicaciones infecciosas son una causa de morbimortalidad importante en estos pacientes, constituyendo la primera causa de muerte durante el seguimiento, mayor del 20%⁴. La infección del dispositivo puede llegar a ocurrir en aproximadamente un 40% de los casos, siendo la infección del *driveline* el tipo más frecuente, que puede llegar a afectar a un 25-30% de los pacientes⁵. La presentación clínica de este tipo de infecciones es con frecuencia atípica y

su manejo no viene recogido en las guías de práctica clínica habitual, lo que supone un auténtico reto para los clínicos implicados en la atención a estos pacientes.

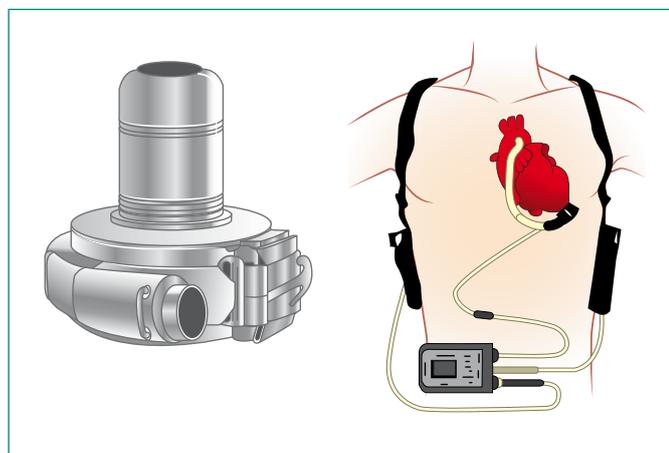


Figura 1. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), implante apical y conexión externa (*driveline*)

Se presenta el caso de la paciente portadora de uno de estos dispositivos con mayor tiempo desde el implante en nuestro país (desde 2014 hasta la actualidad).

Historia clínica

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. Infarto de miocardio en 2014, enfermedad arterial coronaria de tres vasos revascularizados mediante ACTP *stent*-fármaco. La paciente presentaba mala evolución clínica, hasta llegar a cardiopatía isquémica en fase dilatada con disfunción ventricular grave y clase funcional III de la NYHA. Por este motivo, se decidió implante de DAVI como terapia definitiva, al desestimarse la opción del trasplante cardíaco.

A los 4 meses del implante del DAVI, se produjo una externalización del *driveline* que no se acompañó de fiebre o elevación de marcadores de respuesta inflamatoria (leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina normales). La paciente ingresó en Cardiología con tratamiento antibiótico intravenoso (meropenem y vancomicina). La radiografía de tórax y el ecocardiograma resultaron normales y los hemocultivos negativos. En el cultivo del raspado del *driveline*, se aisló *Serratia marcescens*, por lo que se decidió dar de alta a la paciente con antibioterapia dirigida (ciprofloxaco por vía oral) durante 6 semanas y buena evolución clínica.

Tras 12 meses del implante, se produjo una nueva externalización del *driveline* con empastamiento del cable, acompañado de fiebre y de la aparición de una fístula, así como elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva de 10 mg/dl, leucocitosis 16.000/mm³). La paciente ingresó de nuevo en Cardiología, pautándose antibioterapia empírica con meropenem, linezolid y rifampicina. Se realizó nuevo cultivo del raspado de *driveline* y fístula cutánea (**Figura 2**), que resultó positivo para *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible y nuevos hemocultivos negativos. Se solicitó en este ingreso PET-TC, que demostró captación a nivel del cable y pared abdominal (**Figura 3A**). La paciente fue dada de alta hospitalaria por Cardiología con linezolid, rifampicina y cotrimoxazol vía oral y seguimiento ambulatorio.

Al mes de la última alta, la paciente presentó dolor abdominal, intolerancia oral y un episodio de hemorragia digestiva alta acompañado de febrícula,

con persistencia del empastamiento del *driveline* y los siguientes hallazgos analíticos: hemoglobina 8 g/dl, leucocitos dentro del rango de la normalidad con fórmula normal, plaquetas 25.000/ μ l, proteína C reactiva 6 mg/dl y procalcitonina normal. Ingresó entonces a cargo del Servicio de Digestivo, iniciándose meropenem más vancomicina. Se consultó a la Unidad de Enfermedades Infecciosas, que decidió dar de alta con dalbavancina durante 6 semanas por fracaso clínico de la antibioterapia pautada previamente y pancitopenia severa (contraindicación de linezolid), y como opción a tratamiento ambulatorio eficaz en paciente con un pronóstico de vida limitado. A pesar de ello, sus únicos ingresos han sido debidos a complicaciones infecciosas asociadas al dispositivo (*driveline*).

La paciente presenta buena evolución clínica y analítica con dalbavancina ambulatoria. Actualmente, continúa en tratamiento antibiótico supresor con cotrimoxazol 3 días a la semana, pautado tras recuperar las cifras de hemograma. Hasta el momento actual, no ha vuelto a precisar ingresos hospitalarios. Se solicitó un nuevo PET-TC, en el que se observó mejoría de su infección asociada al dispositivo (**Figura 3B**).



Figura 2. Fístula cutánea y exteriorización de *driveline* del dispositivo

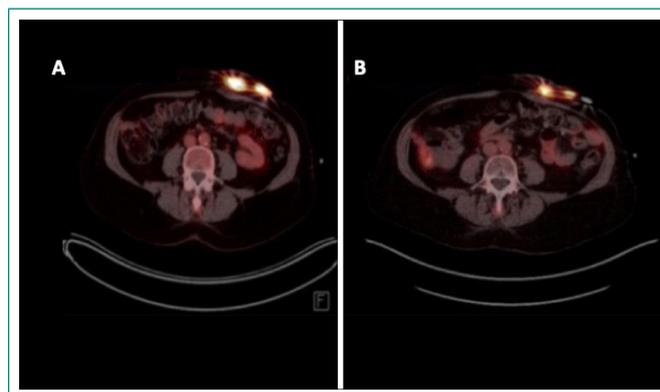


Figura 3. Infección asociada a *driveline* cuantificada mediante PET-TC (A) y mejoría cuantitativa tras tratamiento ambulatorio con dalbavancina (B)

Discusión

El exponencial aumento de pacientes portadores de DAVI, secundario a una mayor incidencia en cardiopatía isquémica y prevalencia de insuficiencia cardíaca avanzada en los últimos años, nos obliga a conocer su manejo y principales complicaciones, entre las que destacan las infecciosas¹. La complejidad de estos pacientes no sólo radica en su patología cardiovascular, sino que involucra a una diversidad de especialistas y patologías que deben comprender la importancia de un manejo multidisciplinar

en pacientes cuya esperanza de vida a los 5 años se sitúa por debajo del 60% y donde la calidad de vida se convierte en una auténtica prioridad⁶. Probablemente este aspecto sea uno de los más novedosos y controvertidos, pues debemos buscar nuevos protocolos de actuación conjunta y regímenes de tratamiento y seguimiento ambulatorio con el fin de primar la calidad de vida de estos pacientes⁷.

En nuestro medio, Europa, el implante de estos dispositivos aumentó un 274% en los últimos 12 meses y su empleo continuará generalizándose, por lo que conocimiento y mejora será un tema recurrente en los próximos años³.

En relación con el tratamiento antibiótico, en las infecciones complicadas del bolsillo o del generador (criterios de sepsis o hemocultivos positivos), infección del cable o en caso de endocarditis asociada, la antibioterapia indicada es daptomicina 10 mg/kg/día o vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h i.v. con meropenem 2 g/8 h o piperacilina-tazobactam 4,5 g/6 h i.v.⁸. En el caso de infección del cable, como el aquí presentado, este tratamiento debe mantenerse por lo menos 2 semanas después de la extracción del cable. No obstante, en esta paciente la retirada del cable no fue posible, por lo que en estas situaciones es preciso considerar la antibioterapia supresora oral domiciliaria. El tratamiento supresor debe ajustarse al microorganismo aislado, siendo preferible el empleo de rifampicina y levofloxacino o la monoterapia con dalbavancina, linezolid o cotrimoxazol⁹. La reinfección es relativamente frecuente a pesar de la terapia antibiótica supresora⁹; por ello resulta fundamental la experiencia del especialista en enfermedades infecciosas.

Con todo, el abordaje de estas infecciones continúa siendo controvertido, existiendo grupos de trabajo que abogan por el recambio completo del dispositivo (a expensas de un nuevo riesgo quirúrgico y costes que superan los 100.000 euros por implante), y otros, como los de nuestro entorno, que optan por un manejo conservador. La protocolización, creación de grupos de trabajo e inclusión en registros internacionales serán clave para obtener conclusiones y continuar mejorando nuestros resultados.

Conclusiones

Los nuevos DAV de larga duración han supuesto una revolución en el mundo de la Cardiología en la última década. Con la mejora de los resul-

tados iniciales de supervivencia (supervivencia anual superior al 80%), se han convertido en una terapia a tener en cuenta y su uso ha comenzado a generalizarse. La aparición de nuevas terapias conlleva nuevas complicaciones y nuevos retos a los que enfrentarnos. Por su frecuencia y morbimortalidad asociada, las infecciones de estos dispositivos se han convertido en un nuevo campo en el que crecer y trabajar.

Bibliografía

1. Hanff TC, Birati EY. Left ventricular assist device as destination therapy: a state of the science and art of long-term mechanical circulatory support. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16(5): 168-179. doi: 10.1007/s11897-019-00438-x.
2. Briasoulis A, Inampudi C, Akintoye E, Adegbola O, Alvarez P, Bhamra J. Trends in utilization, mortality, major complications, and cost after left ventricular assist device implantation in the United States (2009 to 2014). *Am J Cardiol*. 2018; 121(10): 1214-1218. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.041.
3. Barrio A, Dobarro D, Alzola E, Raposeiras S, González-Santos JM, Sánchez PL. Durable left ventricular assist device therapy in non transplant centers in Spain: initial experience. *Rev Esp Cardiol*. 2020; S1885-5857(19)30408-6. doi: 10.1016/j.rec.2019.09.025.
4. Siméon S, Flécher E, Revest M, Niculescu M, Roussel JC, Michel M, et al. Left ventricular assist device-related infections: a multicentric study. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(10): 748-751. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.008.
5. O'Horo JC, Abu Saleh OM, Stulak JM, Wilhelm MP, Baddour LM, Rizwan So-hail M. Left ventricular assist device infections: a systematic review. *ASAIO J*. 2018; 64(3): 287-294. doi: 10.1097/MAT.0000000000000684.
6. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(20): 1435-1443. doi: 10.1056/NEJMoa012175.
7. Adams EE, Wrightson ML. quality of life with an LVAD: a misunderstood concept. *Heart Lung*. 2018; 47(3): 177-183. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.02.003.
8. Mensa J, Soriano A, García Sánchez JE, Marco F, Letang E, Llinares P, et al. Guía terapéutica antimicrobiana. Madrid. Antares, 2020.
9. Jennings DL, Chopra A, Chambers R, Morgan JA. Clinical outcomes associated with chronic antimicrobial suppression therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Artif Organs*. 2014; 38(10): 875-879. doi: 10.1111/aor.12254.

Temas al día

Inicio de la terapia antirretroviral en el paciente VIH a partir de un caso clínico

Fernando Maroto-Piñeiro¹, Antonio Ocampo-Hermida², Alexandre Pérez-González^{2,3}, Javier de la Fuente-Aguado¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

²Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo (Pontevedra). España

³Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Maroto-Piñeiro F, Ocampo-Hermida A, Pérez-González A, Fuente-Aguado J de la. Inicio de la terapia antirretroviral en el paciente VIH a partir de un caso clínico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 39-41. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a14.

Cite this as: Maroto-Piñeiro F, Ocampo-Hermida A, Pérez-González A, Fuente-Aguado J de la. Initiation of antiretroviral therapy in a HIV patient from a clinical case. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 39-41 doi: 10.32818/reccmi.a5n1a14.

Autor para correspondencia: Fernando Maroto-Piñeiro. fmaroto@povisa.es

Palabras clave

- ▷ VIH
- ▷ Neumonía
- ▷ *Pneumocystis*
- ▷ Terapia antirretroviral altamente activa

Keywords

- ▷ HIV
- ▷ *Pneumoniae*
- ▷ *Pneumocystis*
- ▷ Antiretroviral therapy, highly active

Resumen

En la actualidad, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se considera una enfermedad crónica tratable, en la que se ha conseguido que la mayoría de los pacientes alcancen la supresión virológica y tengan una esperanza de vida equiparable a la de la población general. No obstante, casi la mitad de los nuevos diagnósticos siguen siendo en personas con enfermedad avanzada. Presentamos el caso de un paciente que debutó con una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y fue diagnosticado de infección por VIH. Según las últimas evidencias, el inicio de la terapia antirretroviral debe ser lo más precoz posible, tanto por los beneficios sobre el paciente como para evitar la transmisión de la infección.

Abstract

*Nowadays HIV infection has become a potentially treatable disease, although transmission and new diagnosis rates remain high. The majority of patients reach undetectable viral replication rates and have a life expectancy similar to normal population. We present the case of a patient which was admitted to the hospital with the diagnosis of pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* and was later diagnosed with HIV infection. According to the latest evidence, early initiation of antiretroviral therapy is the most beneficial and recommended management for patients with HIV diagnosis, not only because of benefits for the patient, but to reduce transmission.*

Puntos destacados

- ▷ Se presenta el caso de un varón joven que fue diagnosticado de infección por VIH en el contexto de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que evolucionó favorablemente tras tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol e inicio de tratamiento antirretroviral (TAR).
- ▷ En la actualidad, se recomienda el inicio de TAR precoz en pacientes con diagnóstico de infección por VIH, sin que sea indispensable disponer de los resultados de estudio de resistencias.
- ▷ El inicio precoz del TAR se ha asociado a menores tasas de transmisión del VIH y a un menor tiempo necesario para alcanzar respuesta virológica.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) forma parte del diagnóstico diferencial de una amplia variedad de patologías. El índice de sospecha debe ser alto, especialmente cuando se detecta patología infecciosa que sea definitoria de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

A continuación, presentamos el caso de un varón diagnosticado de infección por el VIH tras ingresar en el hospital con diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Historia clínica

Varón de 29 años que acudió a Urgencias por cuadro de tos con expectoración blanquecina de varias semanas de evolución, astenia, pérdida de 2-3 kg de peso en aproximadamente 2 meses y disnea de moderados esfuerzos. Refería relaciones sexuales con otros hombres sin medidas de protección de forma habitual. Fumador de 20 cigarrillos/día, consumía alcohol los fines de semana e inhalaba cocaína de forma ocasional. No tenía otros antecedentes de interés ni tomaba tratamiento de forma habitual.

A la exploración física, mostraba constantes normales, a excepción de temperatura de 37,2 °C y crepitantes finos en ambas bases pulmonares. Su estado general era bueno, presentaba una exploración abdominal normal y ausencia de adenopatías palpables en territorios accesibles. Se realizó analítica básica (hemograma, bioquímica y gasometría arterial basal), que resultó normal salvo por: linfopenia de 148 células/mm³ (valor normal: 1.500-4.000 células/mm³), lactato deshidrogenasa (LDH) 171 UI/l (140-280 UI/l), β_2 microglobulina 470 μ g/l (800-2.000 μ g/l) y PCR 3,6 mg/l (< 1 mg/l). Asimismo, la radiografía de tórax realizada mostró infiltrado intersticial en ambas bases pulmonares (Figura 1).



Figura 1. Infiltrado intersticial en ambas bases pulmonares

Evolución

El paciente ingresó en el Servicio de Medicina Interna; se le realizó baciloscopia de esputo y cultivo de esputo en medio de Löwestein, así como test Mantoux, que resultaron negativos. Se solicitó una serología de VIH que fue positiva, de manera que se llevó a cabo prueba confirmatoria por Western blot que ratificó la sospecha diagnóstica. Se completó el estudio con solicitud de carga viral del VIH, que fue de 345.625 copias/ml (límite de referencia para carga viral indetectable < 40 copias/ml), un recuento de linfocitos CD4+ de 90 células/mm³ (valor normal 500-1.500 células/mm³).

Se tomó muestra para *Pneumocystis jirovecii* en esputo inducido, que resultó positiva, por lo que se inició antibioterapia con trimetoprim-sulfametoxazol

durante 21 días con mejoría clínica progresiva, manteniéndose posteriormente a dosis profiláctica por el bajo recuento de linfocitos CD4 (< 200 copias/mm³).

Durante el ingreso, se solicitó estudio de resistencias y haplotipo HLA-B5701 y se inició tratamiento antirretroviral con triple terapia basada en la combinación de raltegravir (RAL), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF). El paciente presentó una evolución favorable, siendo dado de alta para seguimiento ambulatorio en Consultas Externas. A los 12 meses, alcanzó cifras de linfocitos CD4 superiores a 200 células/mm³ con carga viral indetectable, por lo que se suspendió el tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol.

Discusión

Actualmente, las principales guías de práctica clínica^{1,2} recomiendan el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) en todo paciente adulto con infección por VIH lo antes posible, independientemente del tiempo de evolución, estadio, carga viral, manifestaciones clínicas o recuento de linfocitos CD4. No es indispensable disponer del resultado del estudio de resistencias en el momento de iniciar el tratamiento, dada la baja tasa de resistencias actual. El inicio precoz del TAR se ha asociado a menores tasas de transmisión del VIH y a un menor tiempo necesario para alcanzar respuesta virológica. En ensayos clínicos llevados a cabo en países con menor desarrollo socioeconómico, como Sudáfrica³ o Haití⁴, el inicio inmediato del tratamiento en el momento del diagnóstico es una estrategia que ha mostrado tasas significativas de aumento de adherencia y supresión virológica.

En el sector de pacientes denominados controladores de élite (carga viral indetectable y CD4 > 500 células/mm³ desde el momento del diagnóstico sin haber recibido tratamiento), no existe evidencia actual que apoye el inicio de TAR, aunque existen recomendaciones basadas en la opinión de expertos que sugieren que el inicio de tratamiento puede aportar beneficios como puede ser, entre otras ventajas, el control del reservorio del virus⁵.

Las principales guías de práctica clínica^{1,2,6,7} recomiendan pautas basadas en tres fármacos para inicio de TAR. Los regímenes contemplados consisten en combinaciones de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con un inhibidor de la integrasa (INI), inhibidor de la proteasa (IP) o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN). Las combinaciones de primera elección recomendadas en los principales documentos de consenso de referencia son las basadas en inhibidores de la integrasa con dos ITIAN^{1,2,6}. Las pautas concretas y alternativas a las mismas se exponen de forma resumida en la Figura 2.

En el momento actual, existe la opción de iniciar el TAR con regímenes de dos fármacos. Las guías españolas de GeSIDA¹ y las estadounidenses² recomiendan una única pauta doble para inicio de TAR basada en la combinación de DTG con lamivudina (3TC). En el caso de las guías de la European Aids Clinical Society, se contempla también la alternativa de iniciar tratamiento con efavirenz (EFV) en combinación con darunavir (DRV) potenciado con ritonavir o cobicistat.

Al inicio del tratamiento, se debe disponer de serologías para virus hepatotropos, especialmente virus de la hepatitis B (VHB), puesto que en el caso de que el paciente sea diagnosticado de una infección crónica por VHB, el tratamiento del VIH deberá iniciarse utilizando como mínimo dos fármacos activos frente al VHB². En el supuesto de pacientes embarazadas, hay que valorar las características de los fármacos y adecuarlos a cada situación. Otros factores que condicionan el TAR de inicio son comorbilidades, interacciones farmacológicas, dificultades para la deglución e infección tuberculosa⁷.

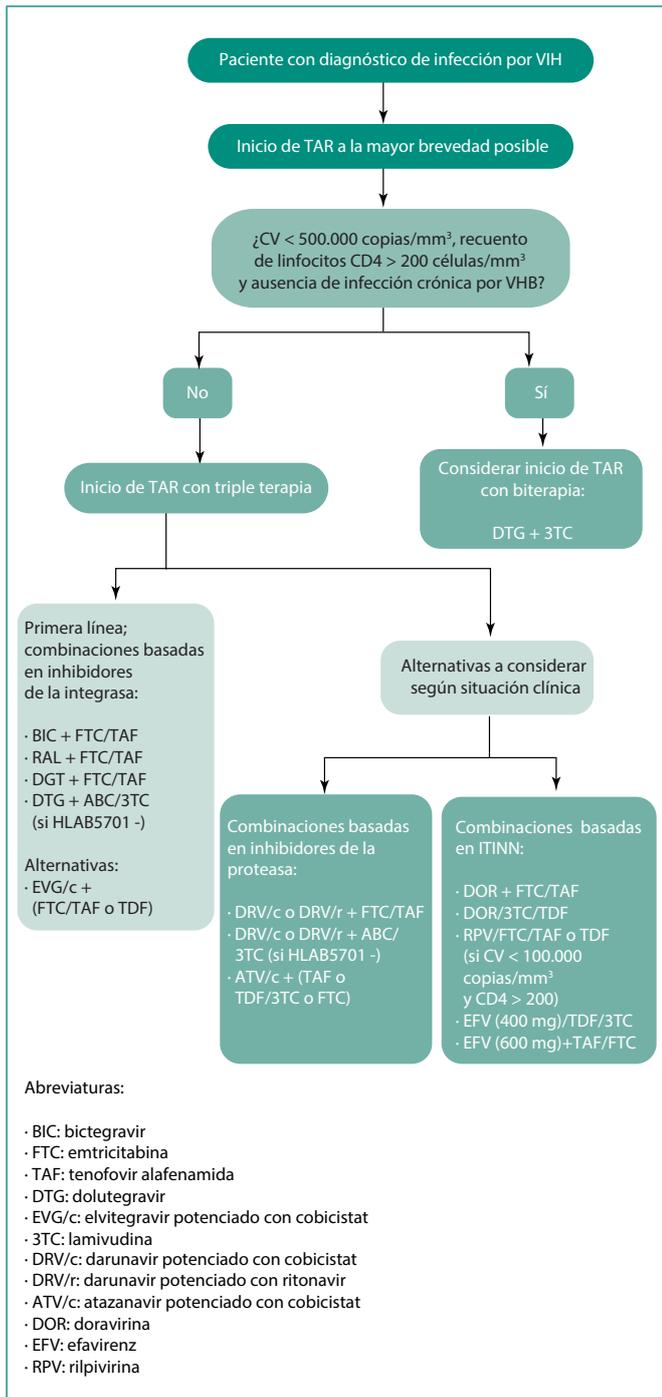


Figura 2. Resumen de las principales opciones recomendadas para inicio de TAR en algunos de los documentos de consenso vigentes

En el caso de nuestro paciente, el inicio precoz del TAR ofrecía a priori ventajas como la reducción de la carga viral y la transmisibilidad. Al plantear iniciar el TAR en el momento del diagnóstico, se debe tener en cuenta que no se podrá disponer inmediatamente de la determinación del haplotipo HLAB5701, por lo que el TAR de inicio no debería contener abacavir (ABC) hasta disponer de dicho resultado.

No existe actualmente una recomendación clara sobre qué régimen de tratamiento sería mejor para el inicio inmediato. No obstante, la combinación utilizada (RAL + FTC/TAF) nos ofrecía una toxicidad baja y no requería disponer del resultado del haplotipo HLAB5701. Por ello, se consideró una alternativa razonable.

Conclusiones

Pese a las campañas de información y acceso universal a la asistencia sanitaria en nuestro país, se siguen dando casos de diagnóstico tardío de infección por VIH, como es el caso de nuestro paciente, lo cual pone de manifiesto la necesidad de mantener siempre una elevada sospecha diagnóstica y realizar cribado en pacientes con factores de riesgo.

El inicio precoz del TAR es la actitud recomendada hoy en día en pacientes con infección por VIH-1, independientemente de factores clínicos o analíticos. Las pautas normalmente utilizadas se basan en la combinación de dos o tres principios activos, en función de las características del enfermo. Los regímenes de triple terapia se basan en la combinación de dos ITIAN y un INI como primera línea. Otras alternativas plausibles, según la situación clínica, consisten en la combinación de dos ITIAN y un IP o un ITINN.

Bibliografía

1. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2020). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/borradores>
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (último acceso 13 de febrero de 2020).
3. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Malet G, et al. Correction: initiating antiretroviral therapy for HIV, at a patient's first clinic visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. PLoS Med. 2016; 13(6): e1002050. doi: 10.1371/journal.pmed.1002050.
4. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: a randomized unblinded trial. PLoS Med. 2017; 14(7): e1002357. doi: 10.1371/journal.pmed.1002357.
5. Promer K, Karris MY. Current treatment options for HIV elite controllers: a review. Curr Treat Options Infect Dis. 2018; 10(2): 302-309. doi:10.1007/s40506-018-0158-8.
6. Update of recommendations on first and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en> (último acceso marzo 2020).
7. European AIDS Clinical Society (EACS). José Arribas, Catia Marzolini, Patrick Mallon, Andri Rauch, Ole Kirk Manuel Battegay and Lene Ryom. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 10.0. Nov 2019. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf (último acceso marzo 2020).

Temas al día

Neutropenia febril

María Mar Cutillas-Pérez¹, Cristina Macía-Rodríguez², Lucía Santomé-Couto³, Javier de la Fuente-Aguado²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España

²Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

³Servicio de Oncología. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 19/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Cutillas-Pérez MM, Macía-Rodríguez C, Santomé-Couto L, Fuente-Aguado J de la. Neutropenia febril. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 42-44. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a15.

Cite this as: Cutillas-Pérez MM, Macía-Rodríguez C, Santomé-Couto L, Fuente-Aguado J de la. Febrile neutropenia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1):42-44. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a15.

Autor para correspondencia: Cristina Macía-Rodríguez. cmacia@povisa.es

Palabras clave

- ▷ Neutropenia febril
- ▷ MASCC
- ▷ Talcott
- ▷ CISNE
- ▷ Tratamiento ambulatorio

Keywords

- ▷ Febrile neutropenia
- ▷ MASCC
- ▷ Talcott
- ▷ CISNE
- ▷ Outpatient treatment

Resumen

La quimioterapia deprime la mielopoyesis y afecta a la integridad de las mucosas gastrointestinales aumentando el riesgo de infecciones sistémicas por translocación de bacterias y hongos. La neutropenia febril es una complicación grave cuya tasa de mortalidad es de hasta el 11%. Es fundamental reconocer precozmente este cuadro e iniciar antibioterapia empírica de inmediato. En pacientes sin datos de gravedad, el tratamiento ambulatorio es igual de eficaz y seguro que el hospitalario.

Abstract

Most chemotherapy treatments have a negative effect in myelopoiesis and the integrity of gastrointestinal mucous membranes, increasing the risk of invasive translocation infections of bacteria and/or fungi. Neutropenic fever is a serious complication; its mortality rate varies from 11 % to 50 % in the case of severe sepsis or septic shock. It is essential to recognize this early and start empirical antibacterial therapy immediately. In patients with good prognosis criteria, outpatient treatment is an option to consider.

Puntos destacados

- ▷ La neutropenia febril tiene alta mortalidad, por lo que la evaluación del paciente debe ser precoz y se recomienda que la primera dosis del antibiótico se administre en los primeros 60 minutos.
- ▷ La elección del tratamiento antibiótico empírico, de la duración y del lugar de administración, depende de la gravedad del paciente.
- ▷ Se ha demostrado que, en pacientes con criterios de complicaciones de bajo riesgo, el tratamiento ambulatorio es igual de eficaz que el hospitalario, con menor riesgo de complicaciones y mejor aceptación del paciente.

Introducción

La neutropenia febril es una complicación grave que es necesario tratar con antibioterapia de manera precoz. Dicho tratamiento, en pacientes estables y sin complicaciones, se puede llevar a cabo de forma ambulatoria con la misma eficacia que en el hospital.

Historia clínica

Varón de 37 años que consulta por fiebre de 38 °C con escalofríos, tiritona, astenia, anorexia, odinofagia y dolor abdominal. Cinco días antes del inicio de la clínica, se administró el primer ciclo de quimioterapia con taxolifosfamidato-cisplatino por un seminoma testicular con adenopatías retroperitoneales.

En la exploración física: presión arterial (PA) 115/72 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 80 lpm y temperatura 35,2 °C, aceptable estado general, eupneico. Destacaba mucositis orofaríngea con ulceración lateral de la lengua, sin candidiasis, y dolor difuso a la palpación abdominal en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio.

El resto de exploración fue normal. En analítica destacaba: leucocitos 710/μl con 120/μl neutrófilos, plaquetas 93.000/μl y proteína C reactiva 3,5 mg/dl. El resto de parámetros y el análisis básico de orina y la radiología de tórax eran normales.

Evolución

Con el diagnóstico de neutropenia febril, se decidió hospitalizar al paciente e iniciar tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h), fluconazol (100 mg/24 h) y filgrastim (30 MU/24 h). Presentó mejoría progresiva, con resolución de la mucositis y normalización de las cifras de neutrófilos. Los hemocultivos extraídos fueron negativos. Se completó el tratamiento durante 7 días y fue dado de alta.

Ingresó nuevamente para la administración del segundo ciclo de quimioterapia y, durante el ingreso, comenzó con fiebre de 38,5 °C. En la exploración, destacaba: PA 86/59 mmHg, FC 95 lpm, temperatura 38,5 °C y flebitis en brazo derecho. En analítica, presentaba neutrófilos 130/μl. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h), vancomicina (1 g/12 h) y filgrastim (48 MU/24 h). En hemocultivos, se aisló *Staphylococcus haemolyticus* resistente a oxacilina y sensible a vancomicina (CMI < 0,5) por lo que se continuó con el tratamiento antibiótico durante 7 días, con mejoría clínica y recuperación de la neutropenia.

Discusión y conclusiones

La neutropenia se define como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 1.000 células/μl. Es grave cuando RAN ≤ 500 células /μl, y profunda cuando RAN ≤ 100 células/μl¹. El riesgo de infección es mayor cuando RAN < 500 células/μl durante más de 7 días. En la evaluación de un paciente con neutropenia febril es fundamental realizar una detallada anamnesis y exploración física en busca de signos o síntomas que orienten hacia el foco de la infección. En pacientes neutropénicos, las reacciones inflamatorias están disminuidas, de tal forma que un ligero eritema o sensibilidad en la zona de inserción de un catéter pueden ser la única evidencia de una infección grave. Todos los pacientes deben tener un análisis sanguíneo completo con bioquímica, hemograma, un análisis básico de orina y una radiografía de tórax. Se deben extraer dos pares de hemocultivos de diferentes sitios anatómicos (incluido un sitio periférico y de la luz del catéter venoso central), además de cultivos de orina, esputo o toxina de *Clostridium difficile* en función de la clínica predominante¹.

La evaluación de la gravedad del paciente debe incluir la valoración de los signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis (FC, PA, nivel de alerta) y es fundamental determinar el RAN. Existen, además, escalas pronósticas; las más validadas y utilizadas son la de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Tabla 1), la clasificación Talcott (Tabla 2) y el índice clínico de neutropenia febril estable o CISNE (Tabla 3), específica para pacientes con tumores sólidos².

Características	Valor
Síntomas del enfermo*: Sin síntomas/síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión (TAS > 90 mmHg)	5
Sin EPOC	4
Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica previa	4
No hospitalizado	3
Sin signos de deshidratación	3
Edad < 60 años	2
* Influencia del episodio de fiebre neutropénica en el estado general del enfermo	

Tabla 1. MASCC Score. La puntuación máxima es 26; una puntuación ≥ 21 indica bajo riesgo de complicaciones

Grupo	Características
I	Hospitalizados en el momento de la fiebre
II	No hospitalizados pero con comorbilidades
III	No hospitalizado pero con neoplasia no controlada
IV*	No hospitalizados con neoplasia controlada y sin comorbilidades
* El grupo IV se considera de bajo riesgo	

Tabla 2. Clasificación Talcott

Características	Valor
ECOG ≥ 2	2
Hiperglucemia de estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos < 200 mm ³	1

Tabla 3. CISNE Score

Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con ausencia de signos de gravedad, no comorbilidades significativas, no SIRS ni sepsis grave, duración esperada de la neutropenia < 7 días y MASCC ≥ 21 puntos o CISNE 1-2 puntos¹. Los pacientes que cumplen con todos los criterios para tener bajo riesgo de complicaciones podrían ser tratados de forma ambulatoria (Figura 1). En ellos, los regímenes orales ambulatorios tienen la misma seguridad y eficacia que los intravenosos¹. Se debe administrar una primera dosis intravenosa observando su evolución durante 4-24 h¹, y realizar un seguimiento estrecho con control precoz de la cifra de neutrófilos. Se planteará el ingreso hospitalario si la fiebre persiste tras 2 días de tratamiento o ante nuevos signos o síntomas de infección. En cuanto a los regímenes antibióticos de elección, para los pacientes con neutropenia de bajo riesgo se recomienda la terapia empírica oral con una combinación de ciprofloxacino (750 mg/12 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) y amoxicilina-clavulánico (500 mg-125 μg/8 h). En pacientes alérgicos a penicilinas, levofloxacino o moxifloxacino (400 mg/24 h) en monoterapia o asociado a clindamicina (300 mg/6 h)^{1,3}.

En los pacientes de alto riesgo, está indicada la monoterapia intravenosa con cefepima (2 g/8 h), meropenem (1 g/8 h), imipenem (500 mg/6 h) o piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h). Está indicado añadir vancomicina (1 g/12 h) o daptomicina (4 mg/kg/24 h) ante la sospecha de infección del catéter o de piel y tejidos blandos¹. Se debe considerar la cobertura antimicótica empírica con fluconazol (100-200/24 h) en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente tras 4-5 días, sin fuente identificada de fiebre o si hay signos evidentes de infección fúngica. Se debe administrar la primera dosis del antibiótico en los primeros 60 minutos de la llegada a Urgencias¹.

Nuestro paciente, en el primer ingreso, no reunía criterios de gravedad y tenía una puntuación MASCC de 24 puntos, por lo que una opción razonable hubiera sido continuar con el tratamiento de forma ambulatoria. Sin embargo, se optó por el ingreso hospitalario porque tenía una puntuación CISNE de 2, mucositis y neutropenia profunda de larga duración. Se eligió un agente betalactámico con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam y fluconazol, por la úlcera oral. Al no haber datos de gravedad, ni sospecha de infección por microorganismos grampositivos, no se añadió un segundo antibiótico. En el segundo ingreso, el paciente sí reunía criterios de gravedad, por lo que la única opción válida fue mantener el ingreso hospitalario y continuar el tratamiento antibiótico intravenoso. Presentaba una flebitis como posible origen de la infección y, por eso, se completó con vancomicina.

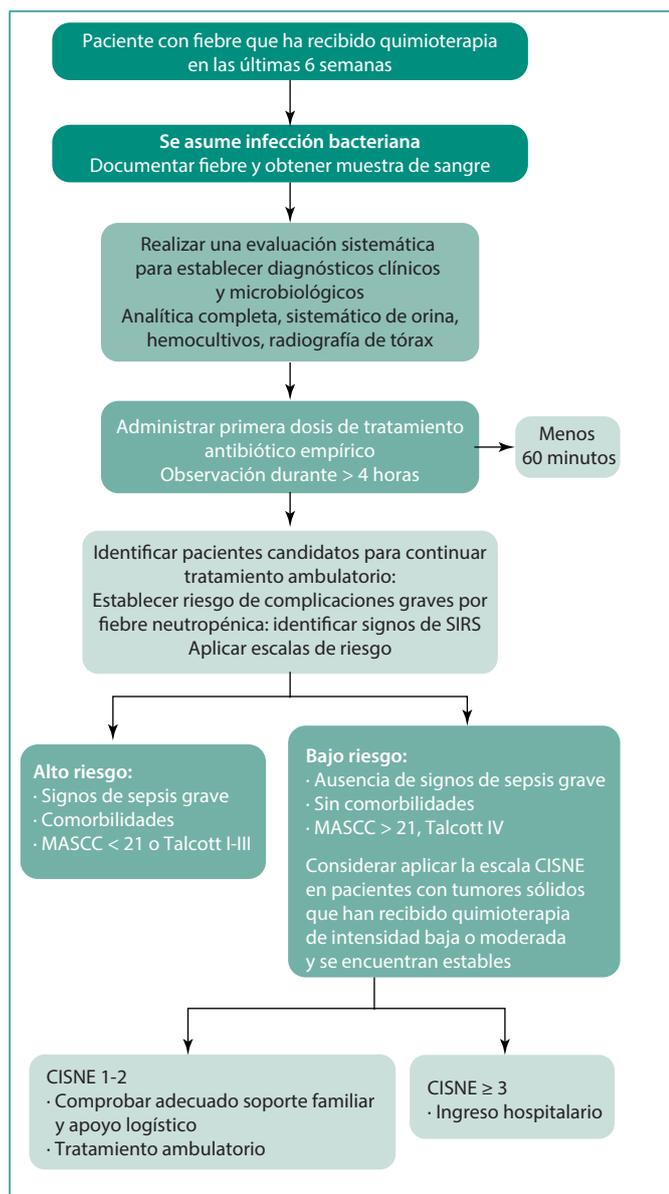


Figura 1. Algoritmo para el manejo ambulatorio de pacientes con fiebre neutropénica

En cuanto a la administración de los factores estimulantes de granulocitos (G-CSF), la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network^{4,5} sugieren añadirlos en pacientes con alto riesgo de complicaciones o con factores que predicen mal resultado clínico (neutropenia esperada prolongada o profunda, edad superior a 65 años, sepsis, infección micótica invasiva, episodio previo de neutropenia febril o estar hospitalizado en el momento de la fiebre). En nuestro caso, el paciente recibió G-CSF en los dos ingresos porque presentaba neutropenia grave y de larga duración, y por estar ingresado en el momento de la fiebre.

Como conclusión, la neutropenia febril es una complicación frecuente y potencialmente mortal, el pronóstico del paciente depende de la gravedad del cuadro. En la mayoría de las ocasiones, está indicado el ingreso hospitalario. Aquellos pacientes con criterios de bajo riesgo y con buen soporte sociofamiliar pueden ser tratados de forma ambulatoria sin diferencias en los resultados clínicos.

Bibliografía

1. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Out-patient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 May 10; 36(14): 1443-1453. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
2. Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, Marcos R, Castañón E, Antonio M, et al. A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *Br J Cancer.* 2016 May 24; 114(11): 1191-1198. doi: 10.1038/bjc.2016.118.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 20; 36(30): 3043-3054. doi: 10.1200/JCO.18.00374.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15; 52(4): e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
5. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. prevention and treatment of cancer-related infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jul; 14(7): 882-913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.

Temas al día

Neumonía grave adquirida en la comunidad

Sonia Marín-Real, José Lorca-Barchin, Rosa Bravo-Jover, Reyes Pascual-Pérez
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elda. Elda (Alicante). España

Recibido: 18/03/2020
Aceptado: 18/03/2020
En línea: 30/04/2020

Citar como: Marín-Real S, Lorca-Barchin J, Bravo-Jover R, Pascual-Pérez R. Neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 45-48. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a16.

Cite this as: Marín-Real S, Lorca-Barchin J, Bravo-Jover R, Pascual-Pérez R. Severe community-acquired pneumonia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 45-48. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a16.

Autor para correspondencia: Sonia Marín-Real. sonia_90mr@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Neumonía adquirida en la comunidad
- ▷ CURB-65
- ▷ FINE
- ▷ *Legionella*

Keywords

- ▷ Community-acquired pneumonia
- ▷ CURB-65
- ▷ FINE
- ▷ Legionella

Resumen

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se caracteriza por la concurrencia de síntomas y signos de infección aguda del tracto respiratorio inferior e infiltrado pulmonar por radiografía de tórax u otra prueba de imagen. Presentamos un caso clínico de neumonía grave y comentamos algunos aspectos novedosos y controvertidos del diagnóstico y su tratamiento.

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is characterized by the concurrence of symptoms and signs of acute lower respiratory tract infection and pulmonary infiltrate on the chest x-ray or other imaging test. We present a clinical case of severe pneumonia and discuss some novel and controversial aspects of diagnosis and its treatment.

Puntos destacados

- ▷ Las escalas ayudan a decidir el lugar de ingreso, pero no deben sustituir al juicio clínico.
- ▷ La antigenuria positiva para *Legionella* es diagnóstica. En la neumonía adquirida en la comunidad, la rentabilidad de los cultivos es limitada.
- ▷ Los corticoides están indicados en la neumonía adquirida en la comunidad grave con *shock* refractario.
- ▷ No se debe repetir la radiología de forma rutinaria si la evolución ha sido buena.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las patologías infecciosas más prevalentes, uno de los principales motivos de ingreso hospitalario y una causa importante de morbimortalidad.

Exponemos el caso de una paciente con neumonía grave por *Legionella*. Se comentan algunos aspectos controvertidos del diagnóstico y tratamiento y recomendaciones de las nuevas guías.

Historia clínica

Mujer de 51 años, nacionalidad británica, fumadora de 1 paquete/día y bebedora de fin de semana, con antecedentes de dislipemia y esplenectomía. No tratamiento farmacológico. Consultaba por sensación distérmica, molestias abdominales inespecíficas y deposiciones blandas sin productos patológicos desde hacía 2 días. Exploración física: tensión arterial 108/60 mmHg, temperatura 37 °C, SatO₂ 91% basal, frecuencia respiratoria 24 rpm, frecuencia cardíaca 90 lpm. Consciente y orientada. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen doloroso en hipocondrio derecho y epigastrio, y hepatomegalia de tres traveses de dedo.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Bioquímica: sodio 130 mEq/l, urea 70 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl, GOT 204 U/l, GPT 144 U/l, proteína C reactiva (PCR) 543,8, mg/l, procalcitonina (PCT) 41,65 ng/ml.

- Hemograma: leucocitos 13.200/mm³ (88,3% segmentados).
- Gasometría arterial basal: pH 7,45, pCO₂ 31,3 mmHg, pO₂ 64,7 mmHg, SpO₂ 93%, HCO₃⁻ 23,9 mm/l.
- Coagulación normal.
- Radiografía de tórax: veladura del hemitórax izquierdo (**Figura 1**).
- Ecografía abdominal: hepatomegalia homogénea.

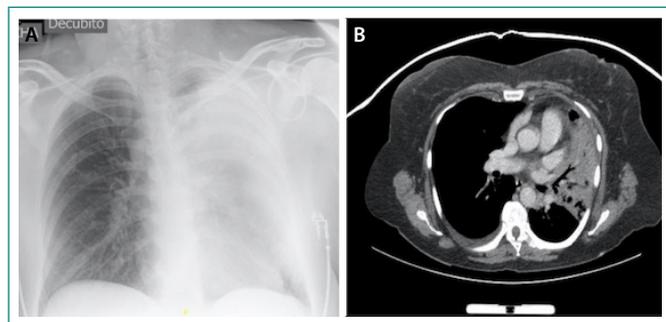


Figura 1. A: radiografía de tórax que muestra velamiento del hemitórax izquierdo. **B:** condensación con broncograma aéreo que afecta a la mayor parte del LSI en relación con neumonía. Se observa moderada desviación mediastínica hacia el hemitórax izquierdo; pequeño derrame pleural bilateral

Evolución

La paciente presentó hipotensión refractaria a fluidos en sala de hospitalización e ingresó en UCI. Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, levofloxacino, corticoides, oxigenoterapia y fluidoterapia intensiva. Hemocultivos y cultivo de esputo negativos. Antigenuria positiva para *Legionella* y negativa para neumococo. Se suspendió ceftriaxona y se añadió rifampicina, que se retiró, posteriormente, por aumento de transaminasas. La evolución clínica, hemodinámica y analítica fue favorable. En el seguimiento, la radiografía de tórax se normalizó.

Diagnóstico

Shock séptico por NAC grave por *Legionella pneumophila*, CURB-65 1, FINE II (61 puntos).

Discusión y conclusiones

Nivel de los cuidados

El nivel de los cuidados (ambulatorio, ingreso hospitalario o ingreso en UCI) se basa en escalas pronósticas y criterios de gravedad. Nuestra paciente presentaba una NAC de bajo riesgo al ingreso por las escalas CURB-65 y FINE/PSI (Pneumonia Severity Index). Sin embargo, en la evolución, presentó shock séptico con criterios de gravedad según la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) de 2007 (**Tabla 1**), y precisó ingreso en UCI.

Las escalas CURB-65 y FINE/PSI son pronósticas y predicen mortalidad a los 30 días (FINE/PSI tiene mayor poder discriminativo), mientras que la gravedad y la necesidad de ingreso en UCI dependen de criterios como los de la IDSA/ATS de 2007. La escala SMART-COP (**Tabla 1**) es una alternativa a las anteriores para decidir el ingreso en UCI, soporte vasopresor o ventilación mecánica, pero utiliza la albúmina, que no siempre está disponible. El juicio clínico debe prevalecer sobre estas escalas y criterios. La valoración de gravedad e ingreso en UCI debe hacerse desde Urgencias, pues los pacientes que son transferidos a UCI desde la sala de hospitalización presentan mayor mortalidad, probablemente por progresión de la enfermedad, pero también por ausencia del reconocimiento de la gravedad inicial.

Marcadores bioquímicos

Varios estudios han sugerido la utilidad de la PCT para distinguir entre etiología viral o bacteriana, aunque su sensibilidad en este sentido varía ampliamente (38-91%). Se postula que el diagnóstico de neumonía bacteriana es improbable si no hay aumento de PCR y PCT. Las guías NICE¹ recomiendan no ofrecer tratamiento si la PCR < 20 mg/l, considerar su retraso si se encuentra entre 20-100 mg/l y ofrecerlo si > 100 mg/l.

Estudios microbiológicos

En el caso que presentamos, el diagnóstico etiológico se estableció por la presencia de antígeno de *Legionella pneumophila* SG1 en orina concentrada por RIA, lo que se considera caso confirmado.

Las guías NICE¹ recomiendan la determinación de antigenuria de *Legionella* y neumococo en NAC moderada o grave. Las IDSA/ATS² no la reco-

Crterios 2007 de IDSA/ATS para definir NAC grave	SMART-COP
<p>Crterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FR > 30 rpm • Cociente PaO₂/FiO₂ ≤ 250 • Infiltrados multilobares • Confusión/desorientación • Uremia (nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl) • Leucopenia (leucocitos < 4.000 cel./μl) • Trombopenia (plaquetas < 100.000/μl) • Hipotermia (temperatura central < 36 °C) • Hipotensión que requiere tratamiento agresivo con fluidos <p>Crterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock séptico con necesidad de vasopresores • Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica <p>Valoración. Se considera neumonía grave si cumple un criterio mayor o tres o más criterios menores</p>	<p>S. PAS < 90 mmHg: 2 puntos M. Afectación multilobar: 1 punto A. Albumina < 3,5 g/dl: 1 punto R. FR ajustada por edad¹: 1 punto T. Taquicardia ≥ 125: 1 punto</p> <p>C. Confusión: 1 punto O. Oxigenación ajustada por edad²: 2 puntos P. pH < 7,35: 2 puntos</p> <p>Valoración:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-2 puntos: riesgo bajo • 3-4 puntos: riesgo moderado • 5-6 puntos: riesgo alto • ≥ 7 puntos: riesgo muy alto (riesgo de necesidad de soporte ventilatorio o ingreso en UCI)
<p>¹ FR. Si edad ≤ 50 años: > 25 rpm; si edad > 50 años: > 30 rpm ² Oxigenación. Si edad < 50 años: pO₂ < 70 mmHg o SpO₂ < 94% o PaO₂/FiO₂ < 333; si edad > 50 años: pO₂ < 60 mmHg o SpO₂ < 90% o PaO₂/FiO₂ < 250</p>	

Tabla 1. Criterios de severidad de la NAC y escala SMART-COP

miendan de rutina, excepto en adultos con NAC grave y si existen factores epidemiológicos que lo sugieran. Según el análisis epidemiológico de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de 2018³, en España se notificaron 1.398 casos de legionelosis (3 casos/100.000 habitantes) y en la Comunidad Valenciana 215 casos (4,30 casos/100.000 habitantes), por lo que consideramos recomendable la realización de esta prueba en nuestro medio.

Las guías recomiendan cultivo de sangre y esputo en NAC moderada o grave. La rentabilidad de los hemocultivos en pacientes hospitalizados es del 9%², y rara vez modifica el tratamiento empírico inicial. En nuestra paciente estas pruebas resultaron negativas.

La justificación para determinar la etiología se basa en la posibilidad de identificar patógenos resistentes, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) y *Pseudomonas*, estrechar el espectro antibiótico, implicaciones de salud pública de *Legionella*, ajuste de tratamiento si fracasa y evaluación de cambios epidemiológicos. No disponemos de evidencia que demuestre que las pruebas etiológicas mejoren los resultados en la NAC. Las nuevas técnicas de diagnóstico rápido pueden ayudar a identificar microorganismos resistentes y tomar decisiones respecto al tratamiento antibiótico inicial, pero se necesitan estudios que valoren su impacto.

Tratamiento antibiótico

En la **Figura 2**, se muestran las pautas de tratamiento empírico de la NAC, según las guías IDSA/ATS 2019².

Nuestra paciente fue tratada empíricamente con ceftriaxona y levofloxacino, combinación frecuentemente utilizada en NAC graves y recomendada en las guías². Con el resultado de la antigenuria, se ajustó la antibioterapia. En NAC grave por *Legionella* se aconseja levofloxacino 500 mg/12 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h intravenosos hasta la defervescencia, continuando luego con levofloxacino 500 mg/día o ciprofloxacino 500 mg/12 h orales hasta completar 10-14 días. En algunos casos graves, se ha utilizado la combinación de levofloxacino con azitromicina o rifampicina. Sin embargo, el tratamiento combinado no parece mejorar los resultados y puede aumentar los efectos adversos como sucedió en nuestro caso. El uso de dosis más altas de levofloxacino (750 mg/día) puede acortar el tiempo de estabilidad clínica y la duración del tratamiento. Los pacientes con complicaciones e inmunodeprimidos necesitan cursos más prolongados.

Tratamiento con corticoides

El tratamiento con corticoides es un tema actual y controvertido. Se han publicado varios metaanálisis^{4,5} que muestran beneficios respecto al tiempo de

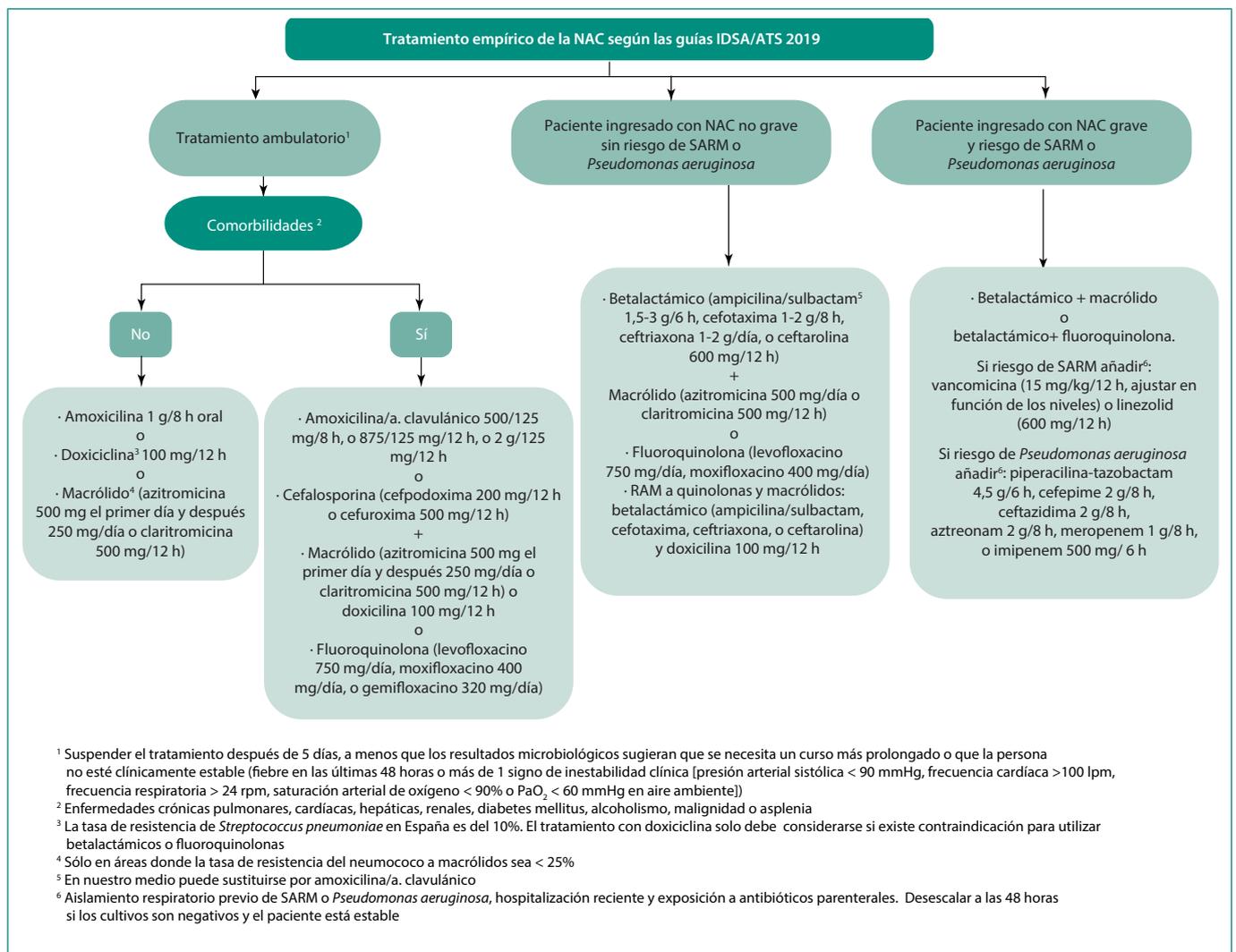


Figura 2. Pautas de tratamiento empírico de la NAC, según las guías IDSA/ATS 2019²

estabilidad clínica y estancia hospitalaria. Respecto a la mortalidad, algunos observan una reducción significativa y menor necesidad de ventilación mecánica en NAC grave⁵. En uno de ellos, la reducción de la mortalidad únicamente se observó con prednisona y metilprednisolona, no con hidrocortisona⁵. Por el contrario, Briel et al.⁶, en otro metaanálisis, no observaron impacto de los corticoides sobre la mortalidad (8% versus 12% sin esteroides), y sí aumento de los reingresos a los 30 días. La mayoría de estudios se asociaron con una incidencia mayor de hiperglucemia. Las guías ATS² no recomiendan su uso rutinario, salvo en caso de *shock* séptico refractario a vasopresores, tal y como se indica en la Surviving Sepsis Campaign 2016⁷. Se deben evitar en neumonía viral, fúngica o micobacteriana, porque la relación riesgo-beneficio no está bien aclarada. Un metaanálisis reciente concluye que los corticoides en neumonía por gripe se asocian con mayor mortalidad⁸. En resumen, los datos disponibles son lo suficientemente heterogéneos como para extraer conclusiones definitivas.

Pruebas de imagen en el seguimiento

Las últimas guías IDSA/ATS² no recomiendan radiografía de tórax de control en NAC con evolución clínica favorable (5-7 días). Su rendimiento varía entre el 0,2-5,0%, siendo superior en pacientes con criterios para cribado de cáncer de pulmón, como tabaquismo actual o pasado. Se necesitan más estudios para determinar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de evaluaciones radiológicas tras la NAC.

Bibliografía

1. 2018 Surveillance of pneumonia in adults: diagnosis and management (NICE Guideline CG191). Accesible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/resources/2018-surveillance-of-pneumonia-in-adults-diagnosis-and-management-nice-guideline-cg191-pdf-8546423643637> (último acceso marzo 2020).
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7): e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
3. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Subdirección General de Epidemiología, Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Informe Legionelosis. Vigilancia Epidemiológica del año 2018. Junio de 2018. Accesible en: http://webdgsp2.oddec.es/DgspPortal/docs/Inf_Legionelosis_2018.pdf (último acceso marzo 2020).
4. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12: CD007720. doi:10.1002/14651858.CD007720.pub3.
5. Huang J, Guo J, Li H, Huang W, Zhang T. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(13): e14636. doi: 10.1097/MD.00000000000014636.
6. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, Torres A, Fernandez-Serrano S, Meduri GU, et al. Ovidius Study Group; Capisce Study Group; STEP Study Group. Corticosteroids in Patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18; 66(3): 346-354. doi: 10.1093/cid/cix801.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): 486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
8. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.

Temas al día

Bacilos gramnegativos multirresistentes. Cuándo tenerlos en cuenta y cómo tratarlos a día de hoy

Jorge Calderón-Parra, Elena Muñoz-Rubio, Ana Fernández-Cruz, Alejandro Callejas-Díaz, Antonio Ramos-Martínez

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid). España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, Callejas-Díaz A, Ramos-Martínez A. Bacilos gramnegativos multirresistentes. Cuándo tenerlos en cuenta y cómo tratarlos a día de hoy. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 49-52. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a17.

Cite this as: Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, Callejas-Díaz A, Ramos-Martínez A. Multiresistant gram negative bacilli. When consider them and how to treat them today. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 49-52. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a17.

Autor para correspondencia: Jorge Calderón-Parra. jorge050390@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Multirresistencia
- ▷ Bacterias gramnegativas
- ▷ Nuevos fármacos

Resumen

Las infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes son frecuentes y con elevada morbimortalidad, siendo importante reconocer a aquellos pacientes con riesgo alto. Su manejo es complejo y ha presenciado en los últimos años novedades importantes. Entre ellas, encontramos el uso de nuevos antibióticos, como ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam. Presentamos un caso de varón de 50 años, con trasplante hepático reciente, que ingresó por una neumonía por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, incluyendo resistencia a carbapenémicos.

Keywords

- ▷ Multidrug resistance
- ▷ Gram negative bacteria
- ▷ New drug approval

Abstract

*Infections due to multiresistant gram-negative bacilli are frequent and associated with elevated morbidity and mortality. It is important to recognize those patients at high risk. Its clinical management is complex, having witnessed important developments in recent years. Among these developments, we have new antibiotics, such as ceftolozane/tazobactam or ceftazidime/avibactam. We present a case of a 50 year-old man, with a recent liver transplant, that is admitted with pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, including carbapenemic resistance.*

Puntos destacados

- ▷ Elevada mortalidad de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes.
- ▷ Importancia de la epidemiología local y los factores de riesgo de estas infecciones.
- ▷ Utilidad de nuevos fármacos como ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam en su manejo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una lista con los principales microorganismos que hay que vigilar, destacando que en la prioridad 1 solamente encontramos gérmenes RC, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) RC (PARC) y *Enterobacteriaceae* RC (ERC). Recientemente, se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento de estos microorganismos, destacando la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)².

Introducción

El tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) multirresistentes es complicado. En muchas ocasiones, no se inicia una antibioterapia empírica eficaz o no se dispone de antibiótico plenamente activo, lo que implica un aumento de la morbimortalidad. Son especialmente preocupantes aquellos BGN con resistencias a carbapenémicos (RC), dado que se asocian a resistencias a otras familias de antibióticos¹.

Historia clínica

Varón de 50 años bebedor de 1 cerveza/día, sin otros hábitos tóxicos. Antecedente de trasplante hepático, en septiembre de 2018, por fallo hepático fulminante por hepatitis B. Neumonía en mayo de 2019 tratada con meropenem 7 días, sin aislamientos. Colonización rectal previa por *Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa tipo Verona Integron-encode metalo-betalactamasa (VIM).

Acudió a Urgencias el 6 de junio de 2019 por cuadro de fiebre de hasta 38 °C, junto con tos y expectoración purulenta de 5 días de evolución. Sin otros síntomas. En la exploración física, destacaba regular estado general, tensión arterial 80/45 mmHg, frecuencia cardíaca 120 lpm, saturación de oxígeno basal 95%. Auscultación pulmonar con crepitantes en campos basales izquierda, sin otros hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica: pH 7,25, bicarbonato 18 mg/l (21-28), lactato 4,3 mmol/l (< 2,5), creatinina 2,98 mg/dl (0,3-1,2), proteína C reactiva 138 mg/l (< 10), leucocitos 25.000 cel./mm³ (4.000-10.000) con 81% neutrófilos (50-75%), plaquetas 123.000/mm³ (150.000-450.000), actividad de protrombina 63% (80-120%). Resto de analítica no relevante.
- Radiografía de tórax con aumento de densidad en base izquierda, retrocardíaco, no presente en previas.
- Cultivos respiratorios (esputo y lavado broncoalveolar) con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, productora de VIM, resistente, además, a ciprofloxacino, cotrimoxazol, gentamicina y nitrofurantoína; sensible a aztreonam.

Evolución

Se inició aztreonam y ceftazidima/avibactam intravenoso durante 7 días, combinado con fosfomicina durante las primeras 72 horas. Resolución de la clínica y hallazgos analíticos, con negativización de cultivos respiratorios.

Diagnóstico

Neumonía nosocomial por *Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa.

Discusión y conclusiones

La prevalencia de multirresistencia entre los BGN va en aumento. La presencia de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en las enterobacterias es del 40%, mientras que los BGC con RC suponen el 5%. La RC entre PA es del 35%. La dificultad para seleccionar un antibiótico correcto puede provocar un aumento de morbimortalidad.

La RC suele ser mediada por betalactamasas con actividad carbapenemasa³, siendo menos frecuentes mecanismos no enzimáticos. En enterobacterias, destacan carbapenemasa clase A (KPC), clase B o metalo-betalactamasas (MBL, por ejemplo VIM) y clase D (OXA-like). En nuestro medio, son más frecuentes las OXA-48 y VIM, encontrando menor porcentaje de KPC. En PA son más frecuentes mecanismos no enzimáticos (porinas tipo OrpD o bombas de eflujo), siendo menos habitual las carbapenemasas tipo VIM. En la **Tabla 1**, se detallan los principales mecanismos de resistencias.

Para estimar el riesgo de RC, es de suma importancia conocer la epidemiología local². Entre los factores de riesgo vinculados a la presencia de RC, destacamos colonizaciones previas, uso reciente de antibióticos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas y carbapenémicos), estancia en UCI, ventilación mecánica, catéteres, trasplante de órgano, diabetes mellitus y cáncer³.

Clásicamente, el tratamiento de estos pacientes pasaba por emplear combinaciones de antibióticos basadas en colistina, con muy elevada toxicidad y mortalidad. Sin embargo, en los últimos años, se han producido avances significativos^{1,4}, como los siguientes:

- Nuevos antibióticos. Destaca ceftazidima/avibactam, que es activo frente a BLEE, AmpC, KPC, algunas OXA (incluyendo OXA-48) y algunas cepas de PARC. Su principal utilidad es el tratamiento de infecciones graves con sospecha de ERC por carbapenemasa distintas a MBL. Se han descrito raramente resistencias en ERC por mutaciones de *blaKPC3*, siendo más frecuente la aparición de resistencias en PA. Otro nuevo antibiótico es ceftolozano/tazobactam, activo frente a BLEE, algunas OXA-48 y, especialmente, contra PA. Su principal utilidad es el tratamiento de estas últimas. Se ha documentado aparición de resistencias en PA, aunque de forma infrecuente. Otros medicamentos aprobados con posible utilidad son meropenem/vaborbactam, plazomicina, everaciclina, y el novedoso cefiderocol⁵, un prometededor antibiótico sideróforo activo frente a todas las ERC y PARC. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA, pendiente de su aprobación en Europa, y se espera el comienzo de su uso durante los próximos años.
- Tratamiento combinado. Se han creado herramientas, como el score INCREMENT⁶, que nos ayudan a identificar pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de tratamiento combinado, al menos las primeras 48-72 horas. El tratamiento combinado estaría indicado para asegurar eficacia y disminuir riesgo de resistencias. Los pacientes de bajo riesgo podrían tratarse con un solo fármaco.
- Optimización de posología. Aprovechando las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas de los antibióticos. Destaca el uso de dosis de carga e intervalos de mantenimiento prolongados en colistina⁷ y aminoglucósidos, así como el uso de altas dosis en perfusión extendida para carbapenémicos².
- Otras novedades. Se están rescatando viejos antibióticos¹ para su uso en estas infecciones, tales como tigeciclina o fosfomicina intravenosa.

Mecanismo	Tipos	Microorganismos	Sustrato	Otros
Clase A	BLEES: TEM, SHV...	Enterobacterias	Penicilinas y cefalosporinas	Frecuentemente acompaña a clases B y D
	Carbapenemasa: KPC	Enterobacterias	Todos los betalactámicos	Mayor afinidad por ertapenem
Clase B	Metallo-betalactamasas: NDM, VIM, IMP	Enterobacterias y no fermentadores	Todos salvo aztreonam	Mayor hidrólisis carbapenémicos
Clase C	Cefalosporinerasas: AmpC, CMY	SPICE y BGN no fermentadores	Penicilinas y cefalosporinas	Inducible
Clase D	Oxacilinasas: OXA	Enterobacterias y <i>A. baumannii</i>	Oxacilina y carbapenémicos variable	Sensible a cefalosporina
Otros	Porinas Bombas eflujo	No fermentadores Enterobacterias	Variable	Más importante como mecanismo acompañante

Tabla 1. Principales mecanismos de resistencia a carbapenémicos

También hay que destacar el uso de aztreonam para el manejo de carbapenemasas MBL, donde ninguno de los nuevos fármacos es eficaz. En muchos casos, debido a la coexistencia de BLEE, será necesario asociar avibactam al aztreonam, en forma de ceftazidima-avibactam. Esta combinación se ha demostrado eficaz *in vitro* e *in vivo*⁸.

En la **Tabla 2**, se exponen los principales antibióticos en el tratamiento de estos microorganismos, sus dosis recomendadas y su espectro antimicrobiano¹; la **Tabla 3** revisa los principales factores al elegir tratamiento en monoterapia; y la **Figura 1** y la **Figura 2** resumen el esquema terapéutico de las principales bacterias RC.

En resumen, será necesario conocer los factores de riesgo de RC, así como la epidemiología local y los mecanismos de resistencia, para sospechar qué pacientes están en riesgo de infección por estos microorganismos y guiar correctamente el antibiótico.

En el tratamiento empírico y dirigido de los BGN RC deberemos tener en cuenta los nuevos antibióticos³, especialmente ceftolozano-tazobactam

para PA, ceftazidima-avibactam para KPC y OXA-48, y la combinación ceftazidima-avibactam con aztreonam para MBL. Se recomienda que en pacientes de alto riesgo el tratamiento sea combinado con un segundo fármaco, al menos, las primeras 48-72 horas, incluso combinaciones de tres o más fármacos en organismos panresistentes⁷. Si no se pudieran emplear estos nuevos antibióticos, serán necesarios tratamientos basados en colistina, que implican limitada eficacia y elevado riesgo de toxicidad. Será combinada preferentemente con meropenem en perfusión extendida si la concentración mínima inhibitoria al mismo es inferior de 16 mg/l². Otros antibióticos útiles en combinación incluyen tigeciclina, fosfomicina y aminoglicósidos.

Por último, decir que el empleo de los nuevos antibióticos ha de basarse en la optimización de recursos, debiendo reservarse para casos bien seleccionados y, preferentemente, bajo los criterios y vigilancia de programas de optimización de uso de antibióticos y *stewardship*, con el fin de retrasar la aparición de resistencias y evitar el abuso de los mismos. Únicamente así podremos garantizar la longevidad de estas nuevas armas y el beneficio de los pacientes que realmente lo necesiten.

	Dosis	I. ren	KPC	MBL	OXA	PA	AB
Cefto/tazo	2 g/1 g cada 8 h, infusión 1 h	Sí (< 50)					
Ceft/avivac	2 g/0,5 g cada 8 h, infusión 2 h	Sí (< 50)					
Mero/varorb	2 g/2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí (< 50)					
Plazomicina	15 mg/kg cada 24 h, infusión 30 min	Sí (< 60)		No NDM			
Eravacciclina	1 mg/kg cada 12 h, infusión 1 h	No					
Cefiderocol	2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí					
Aztreo/avivac	Aztreonam: 2 g cada 8 h bolo	Sí (< 30)					
Colistina	4,5 MU cada 12 h (carga 9 MU)	Sí					
Gentamicina	5-7 mg/kg cada 24 h	Sí					
Meropenem	2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí (< 50)					
Tigeciclina	100 mg cada 12 h (carga 200)	No					
Fosfomicina	6-8 g cada 8 h	Sí (< 40)					

Tabla 2. Principales antibióticos para el tratamiento de BGN RC. Las dosis y formas de administración de los nuevos antibióticos corresponden a las empleadas en los ensayos clínicos y aprobadas por FDA/EMA. Para los antibióticos antiguos, son modificaciones recomendadas para optimizar el PK/PD respecto a las dosis habituales, con distintos grados de evidencia disponible

Parámetros en los pacientes	Parámetros en los hospitales
<ul style="list-style-type: none"> Sin shock séptico Infección localizada Mejoría clínica tras muestra de antibiograma Ausencia de comorbilidad severa Ausencia de factores de riesgo a la exposición de medicamento de obesidad mórbida, con aumento del aclaramiento renal estable de la función renal 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidad de monitorización de medicamentos terapéuticos Disponibilidad de gestión de posibles acontecimientos adversos relacionados con altas dosis Experiencia clínica con patógenos de resistencia a múltiples fármacos o extremadamente resistentes
Parámetros de los antibióticos	Parámetros de los patógenos
<ul style="list-style-type: none"> Sin problemas previos de toxicidad Antibiótico disponible con propiedades PK/PD para el área infectada Ausencia de factores de riesgo para la selección de resistencia 	<ul style="list-style-type: none"> Concentración mínima inhibitoria buena por debajo del punto de resistencia Infección no concomitante o coinfección por otros patógenos Sin carga extrema bacteriológica (ejem. fuente de infección incontrolada)

Tabla 3. Factores que se han de tener en cuenta al elegir tratamiento en monoterapia

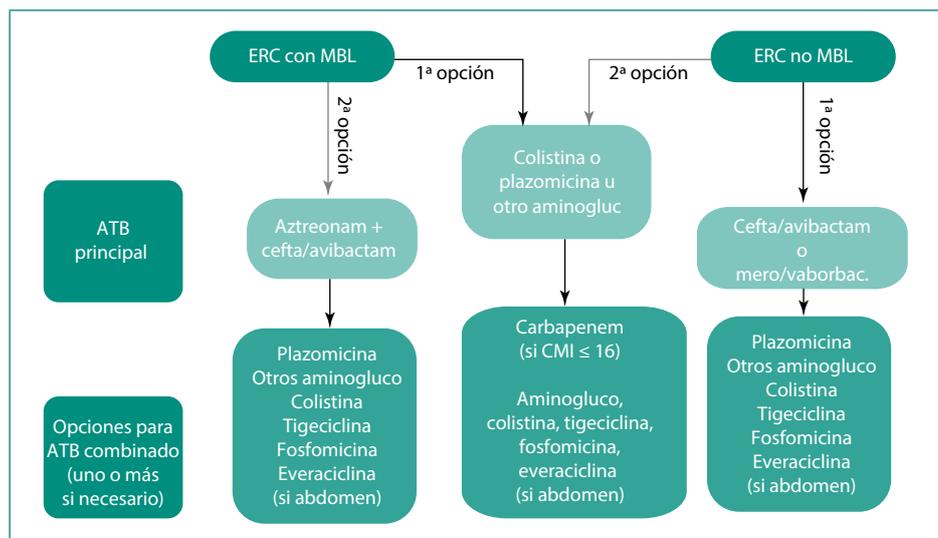


Figura 1. Esquema del tratamiento actual de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) (CMI: concentración mínima inhibitoria; MBL: metalo-betalactamas; NDM-1: Nueva Delhi metalo-betalactamasa tipo 1)

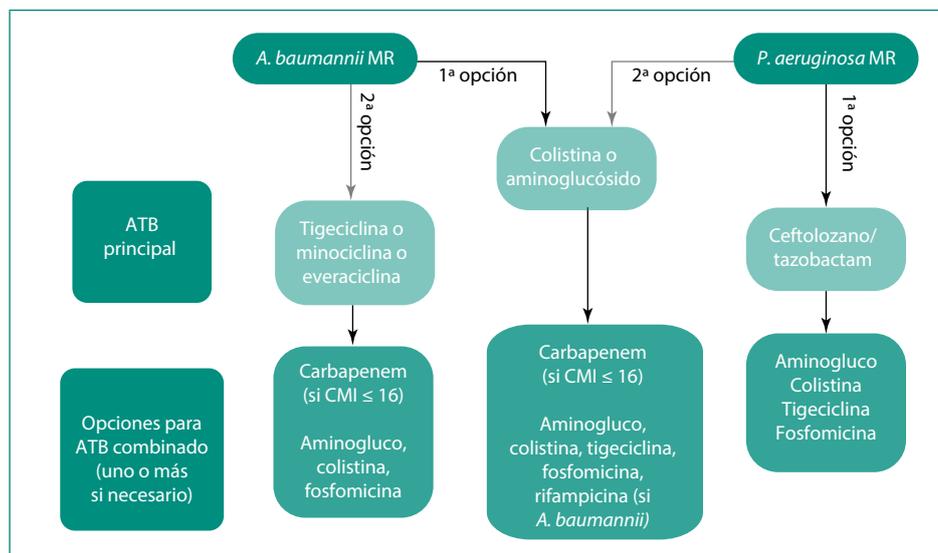


Figura 2. Esquema terapéutico actual para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (MR)

Bibliografía

1. Karaiskos, Lagou, Pontikis, et al. The "old" and the "new" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when and how. *Front. Public Health* 7: 151. doi: 10.3389/fpubh.2019.00151.
2. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al.; Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multi-

drug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(5): 337.e1-337.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.009.

3. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampc-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2). pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
4. Kouletsi D, Song A, Ellingboe A, Abdul-Aziz MH, Harris P, Gavey E, et al. Infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: what's new in our arsenal and what's in the pipeline? *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(3): 211-224. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.011.
5. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Drugs*. 2019; 79(3): 271-289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.
6. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cuento M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(7): 726-734. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
7. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA),

International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019; 39(1): 10-39. doi: 10.1002/phar.2209.

8. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4): pii: e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.

Temas al día

Manejo de las infecciones en pacientes embarazadas

María Ángeles Requena-Calleja¹, Javier Moreno-Díaz²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Real Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Requena-Calleja MÁ, Moreno-Díaz J. Manejo de las infecciones en pacientes embarazadas. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 53-54. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a18.

Cite this as: Requena-Calleja MÁ, Moreno-Díaz J. Management of infections in pregnant patients. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 53-54. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a18.

Autor para correspondencia: María Ángeles Requena-Calleja. marianrequena91@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Antibióticos
- ▷ Embarazo
- ▷ Infección urinaria
- ▷ Teratógenos

Keywords

- ▷ Antibiotics
- ▷ Pregnancy
- ▷ Urinary tract infection
- ▷ Teratogens

Resumen

Durante el embarazo, hay cambios fisiológicos que producen alteraciones en la farmacocinética de los diferentes antimicrobianos, además de los efectos tóxicos que los mismos pueden tener sobre el embrión y el feto. La mayor parte de los antibióticos pasan la barrera hematoplacentaria y hay una limitación al realizar ensayos clínicos en el embarazo para valorar la efectividad de unos fármacos u otros. A continuación, se presentan diferentes escenarios clínicos durante el embarazo y las mejores opciones de tratamiento antibiótico.

Abstract

During pregnancy, there are physiological changes that produce changes in the pharmacokinetics of the different antimicrobials, in addition to the toxic effects they may have on the embryo and the fetus. Most antibiotics pass the blood-placental barrier and there is a limitation when conducting clinical trials in pregnancy to assess the efficacy of drugs or others. We present different clinical situations during pregnancy and the best antibiotic treatment options for each moment.

Puntos destacados

- ▷ Es muy importante establecer protocolos del control de infecciones en mujeres embarazadas y su detección precoz.
- ▷ Las infecciones de orina son muy frecuentes a lo largo del embarazo, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente, al igual que en las mujeres no embarazadas.
- ▷ Los antibióticos son fármacos que atraviesan la placenta y hay que saber cuándo están indicados y cuáles son los más seguros para cada trimestre.

serología del VIH y test de estreptococo del grupo B. Además, en los tres trimestres se realiza analítica de orina y urocultivo para evitar la infección perinatal¹.

Historia clínica

Mujer gestante de 31 años, sin antecedentes médicos de interés, excepto intervenida de apendicitis cuando tenía 11 años. Acudió a Urgencias por un cuadro de disuria, polaquiuria y dolor en hipogastrio de 2 días de evolución, pero más acentuado en las últimas horas. A la exploración física, constantes normales, afebril, con auscultación pulmonar y cardíaca normal, y con exploración abdominal sin alteraciones.

Pruebas complementarias

Se le realizó una ecografía transvaginal por el dolor presentado en hipogastrio, sin objetivarse alteraciones, y una analítica de orina y urocultivo. En la

Introducción

En el embarazo, es necesario realizar un estrecho control y seguimiento de las infecciones que pueda presentar la gestante previamente y/o que pueda adquirir. Es muy importante para disminuir el riesgo de transmisión vertical en los diferentes trimestres y en el momento del parto. Por eso, durante el embarazo se realizan diferentes cribados de infecciones. En el primer trimestre, se solicitan serologías del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B, hepatitis C, rubéola, sífilis y toxoplasmosis; en el tercer trimestre, se realiza nuevamente

analítica de orina, se objetivó leucocituria y el cultivo de orina se mandó a Microbiología.

Evolución

Al obtenerse los resultados de las pruebas realizadas, se pautó tratamiento con fosfomicina, con buena evolución de la paciente, desapareciendo la sintomatología y mejorando el estado general. Se citó a la paciente en consultas de Ginecología a los 7 días para recoger urocultivo y repetirle el cultivo una vez finalizado el tratamiento.

Diagnóstico

Infección del tracto urinario no complicada en una paciente embarazada.

Discusión y conclusiones

Durante el primer trimestre del embarazo, se realizan serologías de rubéola, hepatitis B, hepatitis C, toxoplasmosis, sífilis, VIH, junto con la analítica completa y sedimento de orina. En el segundo trimestre, analítica con sedimento de orina nuevamente; y en el tercer trimestre, se solicita analítica completa (sedimento de orina, nuevamente serologías de VIH y test del estreptococo del grupo B).

Hay que realizar un cribado activo mediante urocultivo acompañando al sedimento de orina en todos los trimestres y, si es positivo, hay que iniciar

antibiótico y realizar un urocultivo de control a los 7 días de finalizar el tratamiento.

Las infecciones del tracto urinario son las más frecuentes durante todo el embarazo. Podemos dividir las bacteriurias asintomáticas, cistitis y pielonefritis, y todas ellas deben ser tratadas con antibiótico. Las indicaciones para realizar una ecografía renal son la persistencia de la fiebre tras 48 horas de tratamiento antibiótico, episodios recurrentes, afectación del estado general, cuadro clínico compatible con absceso o hematuria¹.

Las infecciones son uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo y los antimicrobianos son fármacos que tememos durante la gestación. No se han realizado suficientes ensayos clínicos en el embarazo, aunque es baja la probabilidad de que tengan un efecto diferente en la mujer embarazada que en la no embarazada; el problema mayor es el paso de éstos a través de la barrera hemato-placentaria con su poder teratogénico y tóxico sobre el feto^{2,3} (Tabla 1).

Bibliografía

- Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(9): 536-542. doi: 10.1016/j.eimc.2009.09.001.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008; 372(9646): 1319-1327. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61203-9.
- Urbina O, Ferrández O, Salas E, Grau S. Seguridad de nitrofurantoína en el embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jun-Jul; 28(6): 403. doi: 10.1016/j.eimc.2009.12.016.

Penicilinas y cefalosporinas	Atraviesan la placenta. Las concentraciones de esta familia de antibióticos en las mujeres embarazadas son menores que en las no embarazadas, ya que durante la gestación hay un aumento en la eliminación renal y produce una semivida más corta. Son seguras durante el embarazo. El uso de amoxicilina-clavulánico se asoció a un aumento en la incidencia de enterocolitis necrosante
Quinolonas	Atraviesan la placenta. Se desaconseja el uso de esta familia de antibióticos en las mujeres embarazadas y en los niños, ya que presentan mucha afinidad por el tejido óseo y el cartilago, con sus posteriores consecuencias
Macrólidos y lincosamidas	Cruzan la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales pueden alcanzar hasta el 15-20%. La clindamicina llega hasta el 50%, pero sin objetivarse malformaciones en los niños cuyas madres han sido tratadas durante el embarazo
Sulfamidas y trimetoprim	Las sulfonamidas atraviesan la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales obtenidas son de un 70 a un 90 % de las concentraciones plasmáticas maternas. No se recomienda su uso en el tercer trimestre del embarazo por el aumento de hiperbilirrubinemia o kernicterus en el recién nacido. En el caso del trimetoprim-sulfametoxazol también cruza la placenta y no se aconseja su uso en el primer trimestre del embarazo, ya que en algunos estudios se ha observado aumento de labio leporino, defectos del tubo neural y malformaciones cardiovasculares
Aminoglucosidos	Atraviesan la placenta; las concentraciones son menores en las mujeres embarazadas por el aumento en la eliminación renal. El uso de esta familia durante el embarazo se ha asociado a sordera congénita y nefrotoxicidad en los neonatos, por lo que no está indicado el uso de ninguno de los aminoglucósidos durante el embarazo
Tetraciclinas	Atraviesan placenta y están contraindicadas en el embarazo, ya que sienten mucha afinidad por las estructuras óseas y dentales del embrión. Además, se han descritos varios casos de hepatotoxicidad en mujeres embarazadas

Tabla 1. Características farmacodinámicas de los diferentes grupos de antibióticos en el embarazo

Nota editorial

Agradecimiento a los revisores de 2019

El valor de cualquier revista científica y, por tanto, el nuestro de Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna (RECCMI), depende de los autores y de sus trabajos. Pero en gran medida viene dado también por el esfuerzo de nuestros revisores, que prestan un servicio altruista difícilmente evaluable

para los editores, los propios autores y la comunidad científica en general. Desde RECCMI manifestamos nuestro aprecio y gratitud a todos ellos exponiendo el listado de los mismos.

Ruiz Hueso, Rocío	Fanlo Mateo, Patricia	Epelde Gonzalo, Francisco
Barbero Allen, José María	Alberca Páramo, Ana	González Vázquez, Laura
Contreras Camarena, Carlos Walter	Cortés Rodríguez, Begoña	Menéndez Capot, Reinaldo Luis
Boixeda y Viu, Ramón	Torres Esteche, Verónica	Martos Pérez, Francisco
Velazquez Benito, Alba	Pérez Belmonte, Luis Miguel	Zambrana García, José Luís
Dueñas Gutiérrez, Carlos Jesús	Ramos Rincón, José Manuel	Guijarro Merino, Ricardo
Lemus Barrios, Gustavo Alexis	Inglada Galiana, Luís	Olalla Sierra, Julián
Torralaba Cabeza, Miguel Ángel	Horta, Gabriel	Pedrajas Navas, José María
Larruxea, Alex	Poquet Catalá, Inmaculada	Sáez Comet, Luis
Gigler, María Cristina	Santana Téllez, Tomás Noel	Moreno Madrigal, Luís Guillermo
Cabeza Osorio, Luis	Cairolí, Ernesto	Sánchez Montón, Trinitario
Ruiz Mesa, Juan Diego	Ruiz Laiglesia, Fernando	Nava Mateos, Juan José
Breme, Gustavo	Royuela Juncadella, Meritxell	Pérez Arellano, José Luís
Quirós López, Raúl	Fernández Sepúlveda, Sonsoles	De La Fuente Aguado, Javier
Anarte Salvador, Leopoldo	Aguilar García, Josefa Andrea	Llorente García, Joaquín
Amao Ruiz, Elvis	López Andreu, Francisco Román	Pérez Castrillón, José Luís
Dávila Alcalá, Erik Lester	Guil García, María	Romaniouk Jakovler, Igor
Artero Mora, Arturo	Pallás Beneyto, Luis Alberto	Pérez Bejarano, Domingo
Di Stilio, Gisela	Nieto Martín, María Dolores	González Ramallo, Víctor José
Velilla Marco, José	López Palmero, Serafín	Crisolino Pozas, Ángel Pedro
Gil Díaz, Aida	Romero Gómez, Carlos	Díaz García, Juan Daniel

María Dolores Martín Escalante, Javier Moreno Díaz, Carlos María de San Román y de Terán
 Editores de RECCMI