

Nº 2: 1 de diciembre de 2014

## Editorial

*Fernando Escolar*

1

Original:

### **Utilidad de un panel de biomarcadores en la valoración pronóstica de la insuficiencia cardíaca aguda**

*Matía Sanz M, Búcar Barjud M, Morales Rull JL, Lasierra Díaz P, Sánchez Marteles M, Josa Laorden C, Pérez Calvo JI*

3

Artículo especial:

### **Medicina Basada en la Evidencia**

*Gabriel Zubillaga*

7

Notas clínicas:

### **Absceso cerebral por *Listeria monocytogenes*. Descripción de un caso y revisión de la literatura**

*Calvo Beguería E, Galve Valle B, Omiste Sanvicente T, Egido Murciano M, Pérez Lorenz JB, Berdún Cheliz MA*

13

### **Parotiditis, brote epidémico en Gupuzkoa en 2012**

*Ruiz I, Iturzaeta A, Arrospide A, Alkorta M*

16

### **Realizando el diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing**

*Frago I, Martí J, Lasa B, Serrano T*

18

### **Síndromes paraneoplásicos asociados a carcinoma de células escamosas de pulmón**

*López Díaz LM, Martínez Pérez-Balsa A, Villamil Cajoto I, Vadillo-Olmo FJ*

21

### **Síndrome constitucional y afectación ocular en paciente con Enfermedad de Whipple**

*Antoñana Sáenz V, Arróniz Pérez V, Jiménez Bermejo F, González Recio P, Mendoza Roy P*

23

EDITA:

Sociedad de Medicina Interna de Aragón, Navarra, La Rioja y País Vasco

PRESIDENTE:

Juan Carlos Ferrando Vela

VICEPRESIDENTE:

Julio Sánchez Álvarez

SECRETARIO:

Fernando Escolar Castellón

TESORERO:

VOCALES:

Pilar Lambán Aranda

Eva Calvo Beguería

Eduardo Aguilar Cortés

María V. Bonilla Hernández.

José Luis Peña Somovilla.

Paola Tarabini-Castellani Ciola

Gabriel Zubillaga Garmendia

Agustín Martínez Berriochoa

Julien Caballero Castro

María Mellado Ferreiro

Nuria López Oslé

M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas

(Colegio de Médicos de Navarra).

Av. Baja Navarra, 47

31002 – Pamplona.

COMITÉ EDITORIAL:

Fernando Escolar Castellón

María V. Bonilla Hernández

Pilar Gracia Sánchez

Agustín Martínez Berriotxo

Luis Sáez Comet

Internistas (Pamplona)

**ISSN 2340-5252**

**EDITORIAL**

El día 30 de octubre se celebró la XII Reunión de Jefes de Servicio/Unidad de Medicina Interna de la Sociedad de Medicina Interna de Aragón, Navarra, La rioja y País Vasco, bajo el lema de “La gestión del Servicio de Medicina Interna orientada a resultados”. En la mesa hubo representación de la gestión, la planificación y la asistencia. Su aportación habló de la dificultad a la hora de fijar los resultados finales, en los que había que tener en cuenta las diferentes líneas de actividad (o producción) como pueden ser atención a pacientes complejos o en urgencias, hospitalización y otras. Los objetivos debían fijarse en torno a resultados y no actividad, siendo importante el hacer las cosas bien y mejor, pero no más actividad. Una vez más se señaló la necesidad que tenemos los internistas de justificar lo que somos y que, a pesar de las buenas palabras de gestores y autoridades, no se nos tiene en cuenta.

Hubo unanimidad en la necesidad de los incentivos, así como en la falta de recorrido de los económicos, la importancia del reconocimiento y la autonomía de gestión y desempeño, paradójicamente en unos tiempos en que se tiende de nuevo a la centralización. También en la potencia incentivadora del “riesgo”, pero de difícil implantación en un sistema funcional como el nuestro.

Los asistentes señalaron la importancia de explorar nuevas líneas de actividad, relatando experiencias como: apoyo a los servicios quirúrgicos, consultorías en asistencia primaria, programas de hospitalización domiciliaria y otras.

En la encuesta realizada a los asistentes se destacó la resolución de los problemas de salud de los pacientes sobre la brillantez de un diagnóstico, también se consideró la garantía en la accesibilidad. Los incentivos que se consideraron más importantes fueron: el estatus profesional reconocido, la capacidad de organizar el propio trabajo y el económico. También se señaló necesidad de coherencia y alineación de los objetivos de los servicios y los institucionales.

Fernando Escolar Castellón

Comité Editorial



## Utilidad de un panel de biomarcadores en la valoración pronóstica de la insuficiencia cardíaca aguda

Matía Sanz M, Búcar Barjud M, Morales Rull JL<sup>1</sup>, Lasierra Díaz P<sup>2</sup>, Sánchez Marteles M, Josa Laorden C, Pérez Calvo JI.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Facultad de Medicina, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Zaragoza.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "Arnau de Vilanova", Lleida.

<sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

### RESUMEN

**Fundamento:** los biomarcadores han demostrado ser importantes marcadores pronósticos sin embargo poseen limitaciones. Se ha planteado la utilización de la combinación de biomarcadores que podía compensar las limitaciones de cada prueba individual.

**Objetivo:** valorar la capacidad pronóstica de la combinación de biomarcadores en insuficiencia cardíaca.

**Método:** estudio prospectivo de pacientes ingresados con IC aguda con un seguimiento posterior para evaluar los resultados a 90 días. Se calcularon sensibilidad y especificidad de los biomarcadores para predecir la mortalidad y para la construcción de curvas ROC y el cálculo del área bajo la curva. Mediante el método de Kaplan-Meier se realizó el estudio de supervivencia para evaluar la mortalidad.

**Resultados:** Se analizaron 90 pacientes con seguimiento de 90 días. Los que sumaban 3 ó 4 marcadores elevados por encima del P66 presentaron una mortalidad de 27,3% y 50% respectivamente ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con elevación de tres y cuatro biomarcadores, presentaron mayor mortalidad en relación a los pacientes con menos biomarcadores elevados ( $P < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El número ideal de biomarcadores a incluir en el panel sería de 3, siendo dudoso que la adición de un cuarto marcador aporte ventajas en la estratificación del riesgo.

### INTRODUCCIÓN

Dado el pronóstico adverso de la insuficiencia cardíaca (IC) a pesar de las mejoras progresivas en el tratamiento, se han intentado identificar a los pacientes de mayor riesgo para intensificar el tratamiento y realizar un seguimiento más estrecho.

Los biomarcadores han demostrado ser importantes marcadores pronósticos<sup>1</sup> sin embargo su empleo de modo individual tiene limitaciones<sup>2</sup>, por cuanto cada uno de los biomarcadores es reflejo de una parte limitada del proceso fisiopatológico implicado<sup>3</sup>. Desde esta perspectiva, el empleo de biomarcadores combinados, aportaría una información más completa y real de los distintos componentes fisiopatológicos que subyacen en la descompensación de la IC.

Existen muchos biomarcadores empleados en la IC<sup>4</sup> pero no se conoce con exactitud cuál es la combinación de más rendimiento, ni cuál es el número ideal de biomarcadores a incluir en el panel.

El objetivo del presente estudio es valorar la capacidad pronóstica de la combinación de varios biomarcadores en IC aguda.

### MÉTODO

#### Población de estudio y protocolo

Estudio prospectivo, validado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza desde junio 2010 hasta octubre 2011, por insuficiencia cardíaca descompensada, definida según los criterios de Framingham y concentración sanguínea de NT-proBNP en las primeras 24-48 horas del ingreso por encima del punto de corte diagnóstico acorde a la edad<sup>5</sup>. Durante el ingreso se realizó ecocardiograma y en las 24-48 h previas al alta se determinó Cistatina C (CysC) y se extrajo una muestra de sangre que se centrifugó y se congeló a -80°C para determinación posterior de Hepatocyte Growth Factor (HGF) y Troponina de alta sensibilidad (hsTnT). El seguimiento fue de 3 meses y el "end point" fue mortalidad por cualquier causa.

### Análisis estadístico

Se realizó estudio descriptivo y tras comprobar la normalidad de la muestra con el test Kolmogorov-Smirnoff se utilizaron los test adecuados en la comparación de parámetros. Se calcularon sensibilidad y especificidad de los biomarcadores en predecir la mortalidad y para la construcción de curvas ROC y el cálculo del área bajo la curva. Mediante el método de Kaplan-Meier se realizó el estudio de supervivencia para evaluar la mortalidad. Para la elaboración de los cálculos estadísticos se utilizó el programa informático SPSS y se consideraron significativas aquellas diferencias con valor de  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

La muestra se compuso de un total de 90 pacientes, siendo el 56% varones y 44% mujeres y con edad media de 79 años (DE 7,13).

y Especificidad (E), los valores que mejor comportamiento mostraron fueron los correspondientes al P66 que son 6245 pg/ml para NT-proBNP (S 100%, E 72.2%), 1.7 mg/l para CysC (S 85%, E 68%), 63 ng/l para hsTnT (S 71%, E 73%) y 2524U/L para HGF (S 71%, E 68%).

En cuanto a las curvas ROC para predecir mortalidad, también se observa buen comportamiento de todos los parámetros, siendo el área bajo la curva de 0.893 para NTproBNP, 0.758 para CysC, 0.694 para hsTnT y 0.689 para HGF.

Al dividir la muestra en terciles se definieron tres grupos empleando como puntos de corte los P33 y P66. Se observó relación directa entre terciles y mortalidad para todos los biomarcadores excepto HGF.

Respecto a la relación entre el sumatorio de marcadores con la mortalidad se observa que existe una relación significativa para aquellos pacientes que suman 3 ó 4 marcadores elevados por

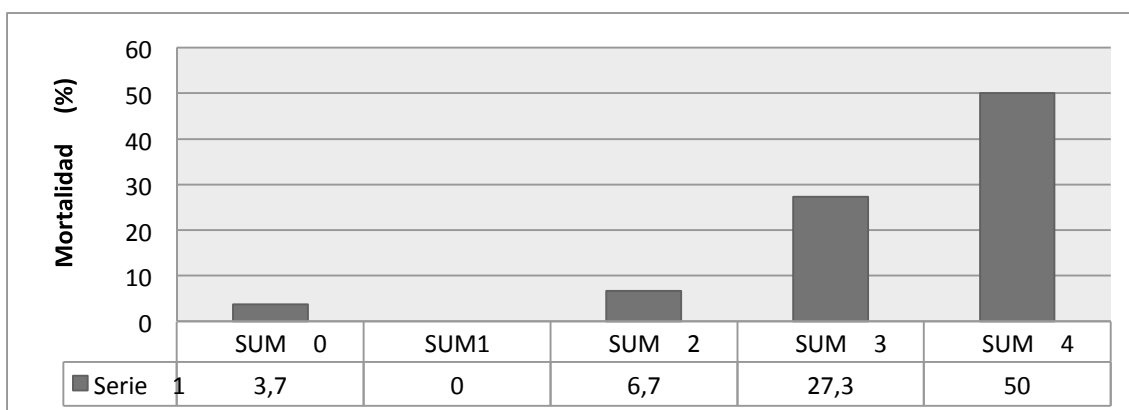


Gráfico 1. Relación entre sumatorio de marcadores alterados (p66) con mortalidad

En cuanto a las comorbilidades, el 76.6% eran hipertensos, el 60% tenían fibrilación auricular, el 52.2% insuficiencia renal (definida por aclaramiento de creatinina estimado  $< 60$  ml/min), el 51.1% diabetes mellitus, el 41.1% anemia, el 37.7% cardiopatía isquémica y el 15.6% enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El 58.8% tenían clase funcional I-II de la NYHA y el 41.2% III-IV. A los 90 días se produjeron un 21% de reingresos y un 9% de mortalidad.

Las medianas de los biomarcadores estudiados fueron las siguientes: NT-proBNP: 4307,50 pg/ml, CysC: 1,54 mg/L, HGF: 2074,78 pg/ml y hsTnT: 41,99 pg/ml. Respecto a los valores de Sensibilidad (S)

encima del P66 con una mortalidad de 27,3% y 50% respectivamente ( $p < 0,05$ ). En cambio cuando sólo hay alterado 1, 2 o ninguno, la relación no es estadísticamente significativa (gráfico nº 1).

El estudio de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier mostró mayor mortalidad de los pacientes con biomarcadores cuyos valores fueron superiores al P66 respecto a los pacientes que se encontraban por debajo de dicho percentil. Estas diferencias fueron significativas para NTproBNP, CysC y hsTnT. Sin embargo, al realizar el mismo análisis en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica, los 4 biomarcadores mostraron significación estadística. Al

analizar mediante estas curvas, la supervivencia en el total de la muestra, los pacientes con elevación de tres y cuatro biomarcadores por encima del P66, presentaron mayor mortalidad en relación a los pacientes con menos biomarcadores elevados ( $P < 0,05$ ) (gráfico nº 2).

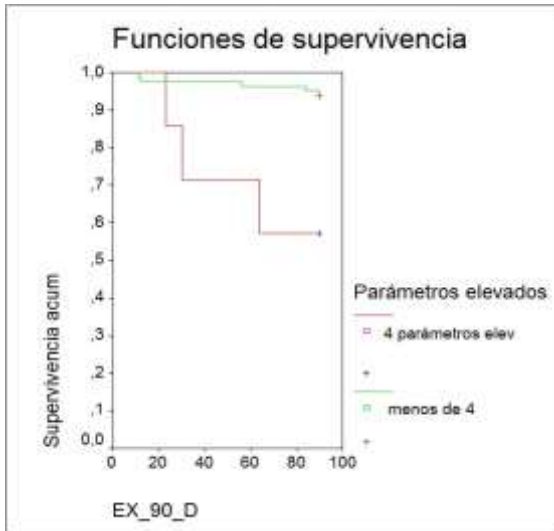


Gráfico 2. Curvas de Kaplan-Meier para pacientes con cuatro biomarcadores elevados.

## DISCUSIÓN

El uso de la combinación de biomarcadores ha sido analizado en diferentes trabajos<sup>6</sup> demostrando que la inclusión de nuevos biomarcadores mejoraba de forma significativa la estratificación del riesgo de muerte respecto a los FRCV clásicos<sup>7</sup>. En pacientes con IC también se observaron resultados similares, demostrándose como al combinar la información pronóstica proporcionada por varios biomarcadores se producía un incremento de riesgo paralelo al número de biomarcadores elevados<sup>8</sup>.

En nuestro trabajo, los biomarcadores seleccionados aportarían información complementaria reflejando daño renal y cardíaco. El NT-proBNP constituiría el patrón oro por su alto valor pronóstico y representaría, de modo genérico, el estrés miocárdico<sup>8</sup>, la CysC sería mejor marcador de disfunción renal precoz y podría reflejar además fenómenos de disfunción endotelial. La hsTnT sería un marcador de daño miocárdico directo y el HGF se relacionaría con apoptosis e inflamación.

Nuestra serie incluyó una población mayoritariamente hipertensa, con importante comorbilidad, y con predominio

de FEP y CF leves-moderadas según la NYHA. De manera similar a los estudios anteriores, se observó un buen comportamiento predictivo de mortalidad de los cuatro biomarcadores estudiados, especialmente en NT-proBNP, observándose un incremento gradual de mortalidad según los terciles, siendo significativa para todos los biomarcadores excepto para HGF en el conjunto de la muestra, aunque si mostró capacidad predictiva de mortalidad entre los pacientes con disfunción sistólica. En el estudio de supervivencia, se observó mayor mortalidad en los pacientes con NTproBNP, CysC y hsTnT elevado y también en aquellos que presentarían 3 ó 4 biomarcadores elevados, respecto a los que presentaban menos de 3, observándose mayor separación de la curva en los que tenían los 4 biomarcadores elevados. Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios anteriores, lo que parece indicar que el uso combinado de biomarcadores implicados en procesos fisiopatológicos diferentes daría más información del grado de afección del individuo, así como de su pronóstico individual.

Si los diferentes biomarcadores reflejan aspectos distintos de la fisiopatología de un síndrome tan complejo como la IC, es probable que la mayor utilidad de los paneles de biomarcadores sea la posibilidad de estratificar el pronóstico en subgrupos concretos de pacientes con IC.

La limitación de nuestro estudio es su pequeño tamaño muestral que nos impide el análisis de subgrupos, además de seguimiento a corto plazo. Por ello, harían falta más trabajos con poblaciones más amplias para confirmar nuestros resultados.

## CONCLUSIONES

El empleo de biomarcadores aislados permite detectar el riesgo de mortalidad a corto plazo en una población no seleccionada de pacientes con IC. También su uso combinado permite detectar una población de alto riesgo de mortalidad en el seguimiento inmediato tras el alta. De acuerdo con nuestra experiencia el número ideal de biomarcadores a incluir en el panel sería de tres, siendo dudoso que la adición de un cuarto marcador aporte ventajas en la estratificación del riesgo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):635-9.
2. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115: 949-52.
3. Maisel A. Biomarkers in heart failure. Does prognostic utility translate to clinical futility? *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 11;50(11):1061-3.
4. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008; 358:2148-59 .
5. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006; 27:330-337.
6. Bjurman C, Jensen J, Petzold M, Hammarsten O, Fu ML. Assessment of a multimarker strategy for prediction of mortality in older heart failure patients: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3: 1-7.
7. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, et al. Use of Multiple Biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16
8. Manzano-Fernandez S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, et al. Complementary prognostic value of Cystatin C, N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in patients with Acute Heart Failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1753–1759



## Medicina basada en la evidencia - Evidence based medicine (EBM)

Dr. Gabriel Zubillaga

Servicio de Medicina Interna – Hospital Universitario Donostia

---

Este concepto se ha introducido recientemente (1992) en la Universidad de Mc Master-Ontario-Canadá. Si bien la traducción literal del Inglés, sería Medicina Basada en pruebas, datos, indicios que es la traducción de “evidence”, y en cambio, en castellano representaría algo que no hiciera falta demostrar, algo que saltara a la vista como demostrado. En la realidad, se utiliza más como demostración de pruebas y argumentos demostrables que apoyan una opinión o forma de actuar. Desde hace muchos años todos los médicos clínicos hemos estudiado y practicado una medicina extraída de las revistas más importantes de ámbito nacional o internacional, por ello todos hemos practicado esta Medicina Basada en la Evidencia (EBM) de nuestra lecturas, Protocolos, Consensos, Congresos, etc. Pero el grupo de Mc Master creó en 1992 un “*Evidence-Based Medicine Working Group*” que publicaron en JAMA<sup>1,2</sup> añadiendo a la práctica clínica nuevos valores y grados de seguridad en nuestras afirmaciones basados en ensayos clínicos; los creadores de entonces han sido entrevistados por JAMA en el 2014, y se recoge en un video<sup>3</sup> publicado este año que es universal y excelente.

La práctica de MBE requiere la integración de la experiencia clínica individual con los mejores datos objetivos cuando se toma una decisión terapéutica. Los datos científicos más utilizados derivan de ensayos clínicos controlados, estudios de investigación y ensayos clínicos controlados, investigaciones de vigilancia farmacológica post-comercialización, meta-análisis, revisiones sistemáticas o análisis económicos. Una de las herramientas básicas sobre las que se asienta la EBM es la lectura crítica de la literatura biomédica. Precursores de la falta de fundamento de muchas decisiones clínicas fueron enunciadas por Cochrane en 1972, e Ivan Illich en la variabilidad de la práctica clínica y la crítica a la medicina de Mc Keown en 1976.

Posteriormente las metodologías empleadas para determinar la mejor evidencia fueron establecidas por el equipo de Mc Master conducido por los médicos David Sackett y Gordon Guyatt.

El modelo de la toma de decisiones clínicas se apoya en: a) Búsqueda y hallazgo de la

literatura biomédica original y relevante. Lectura crítica de la misma y establecimiento de su nivel de evidencia para interpretarla correctamente. El razonamiento fisiopatológico tradicional se considera insuficiente para tomar decisiones clínicas. b) La experiencia clínica y el conocimiento sistemático del contexto de esa práctica. c) Explicación y participación del paciente en la toma de decisiones.

La sistemática de este proceso de EBM parte de: 1) Plantearse una pregunta a partir de una situación clínica dada. 2) Búsqueda en la literatura nacional o internacional de artículos originales apropiados para el problema. 3) Análisis crítico de los mismos, validez, grados de evidencia. Y 4) aplicación de estos resultados a la práctica clínica del paciente, teniendo en cuenta su contexto y preferencias.

La crítica a esta forma de actuar existe y algunos autores han señalado que no se tienen en cuenta demasiado factores psicológicos, emocionales, y sociales de los pacientes. Que se cree demasiado en algunos ensayos médicos patrocinados por la industria farmacéutica con resultados demasiado favorables a sus productos. Que posteriores seguimientos post-comercialización han demostrado futilidad en algunos productos. Que se medicaliza demasiado la vida diaria, cuando otros factores genéticos y factores de riesgo ambientales y de costumbres tienen mayor peso. Que existe iatrogenia en exceso en la actividad médica. También, que se reduce la libertad clínica y que tiene una visión de controlar costes.

La EBM que ya lleva 22 años implantada tiene su forma de divulgación expresada en una Revista electrónica desde 1995<sup>4</sup>: Esta edición escanea las 100 revistas más importantes de la especialidades y alrededor de 50.000 artículos al año para identificar los 140 artículos de investigación más importantes y publicarlos en 6 volúmenes cada año. Tendríamos que leer 227 artículos del Lancet ó 118 de NEJM para leer la información relevante contenido en un solo artículo de la EBM. La EBM incluye otros artículos relevantes con criterios de relevancia facilitando la lectura crítica. Estas revistas son accesibles electrónicamente, on-

line mediante suscripción en las Bibliotecas de nuestros Hospitales y Centros de trabajo.

Otro formato es *Clinical Evidence*, creada en 1999<sup>5</sup>, que muestra, enseña y practica EBM. Consiste en una base de datos internacional de alta calidad, desarrollando revisiones sistemáticas mostrando los beneficios y riesgos-daños de los tratamientos mostrando herramientas y entrenamiento de los materiales de la EBM. Está traducido a otros idiomas entre ellos el castellano. Así nos hemos familiarizado con nuevos conceptos como NNT (número de pacientes necesario para tratar beneficiosamente un producto obteniendo mejoría) y NNH (número de pacientes que aplicando el tratamiento experimentan perjuicio o daño corporal iatrogénico) que expresan de una forma fácil inteligible al profesional y puede mostrar a los pacientes estas balanzas de ventajas e inconvenientes.

Un concepto que es fundamental para leer y filtrar las publicaciones internacionales de calidad de los ensayos clínicos es la escala de Jadad<sup>6</sup>, que puntúa los ensayos clínicos de 0 a 5 en función de que cumplan cada uno de los siguientes criterios:

- Si el estudio fue aleatorizado.
- Si el estudio fue doble ciego
- Si están descritas las pérdidas y retiradas.
- Si se describió y es adecuado el método para generar la secuencia de aleatorización.
- Si las condiciones de enmascaramiento son adecuadas.

Se considera que el ensayo es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3. Muchas medidas de calidad de los ensayos confunden la validez del diseño y los factores de confusión inherentes.



Siguiendo estas recomendaciones otros grupos como la iniciativa CASP (Critical

Appraisal Skills Program - Programa de Habilidades en Lectura Crítica)<sup>7,8</sup> han creado herramientas para facilitar la lectura crítica de artículos científicos. Estas guías incluyen entre otras: recomendaciones para la lectura crítica de ensayos clínicos. La lectura crítica de un ensayo clínico debe incluir: a) la valoración de su validez interna, b) la valoración de la importancia de los resultados, y c) valoración de su aplicabilidad.

El ensayo clínico controlado y aleatorizado, es el diseño que proporciona la mejor calidad y el menor sesgo, para medir la eficacia de una intervención.

La lectura crítica de un ensayo clínico se inicia evaluando *su validez interna*: la adecuación metodológica de su diseño y desarrollo que garantice que los resultados no estén sesgados. La lectura del apartado de material y métodos proporciona la información necesaria para valorar la validez interna del ensayo. Los tres aspectos esenciales para analizar la validez interna de un ensayo clínico son: Clara definición de los objetivos, asignación aleatoria y seguimiento adecuado y análisis por intención de tratar.

Otros aspectos secundarios o adicionales incluyen: El diseño ciego, la similitud de las características basales de los grupos, y la igualdad de tratamiento de los distintos grupos (salvo en la intervención estudiada).

La evaluación de la importancia clínica de los *resultados de un ensayo clínico* se determina a través de las medidas de magnitud del efecto: riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar; y de las medidas de precisión: intervalos de confianza.

La *aplicabilidad de los resultados*, la exposición detallada de los datos clínicos relevantes y los beneficios y costes de la intervención definen la validez externa del ensayo clínico.

La lectura crítica es una técnica que ofrece la oportunidad de aumentar la efectividad de nuestra lectura, adquiriendo las habilidades necesarias para excluir con la mayor prontitud los artículos científicos de mala calidad y aceptar aquellos otros con la suficiente calidad científica para ayudarnos en nuestra toma de decisiones para el cuidado de los pacientes.

Nuestra aproximación a la lectura crítica sigue la estructura y las herramientas propuestas por CASPe. CASPe propone 3 grandes bloques en el proceso de lectura crítica:

•Validez del estudio, o dicho de otro modo, ¿podemos fiarnos de este estudio?. Es decir, enjuicamos la validez metodológica del artículo. Los criterios de validez de los artículos son diferentes para las diferentes preguntas: preguntas sobre tratamiento, diagnóstico, pronóstico, evaluación económica.

•Magnitud de los resultados. ¿Cuáles son los resultados?. Por ejemplo, ¿la intervención experimental frente al control muestra un gran efecto?. ¿Cómo miden el efecto? (Unidades, etc.). ¿Son precisos los resultados?

•Aplicabilidad del estudio. ¿Son pertinentes o aplicables estos resultados en mi medio?

Para ayudarnos en la evaluación de estos tres aspectos, CASPe<sup>9</sup> ha diseñado unas parrillas de preguntas que nos guían en el proceso de lectura crítica. En la página web de CASPe se encuentran las diferentes parrillas correspondientes a los diseños de estudios más habituales en la literatura médica. Estas parrillas están publicadas en las páginas Web de CASPe en Oxford y la Universidad de Alicante, otras están en nuestros servicios hospitalarios, pero al ser instituciones hospitalarias y bibliotecas de servicios sanitarios no están disponibles en red pública sino tras identificación y password.

Los diferentes ensayos clínicos determinan **diferentes Grados de Evidencia** que se recogen en criterios de diferentes Sociedades, las más utilizadas son las de la US Agency for Health Research and Quality es GRADE<sup>10</sup> evidencia que se resume así:

**Ia:** La evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

**Ib:** La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

**Ila:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

**Iib:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse.

**III:** La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos,

estudios de correlación o estudios de casos y controles.

**IV:** La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Con ello se obtienen diferentes **Grados de la Recomendación**

**A:** La buena evidencia científica sugiere que los beneficios del servicio clínico superan sustancialmente los riesgos potenciales. Los médicos deben discutir el servicio con los pacientes.

**B:** La evidencia científica sugiere que los beneficios del servicio clínico son mayores que los riesgos potenciales. Los médicos deben discutir el servicio con los pacientes.

**C:** La evidencia científica sugiere que hay beneficios proporcionados por el servicio clínico, pero el balance entre los beneficios y los riesgos son demasiado cercanos para hacer recomendaciones generales. Los médicos no deben ofrecer el servicio a menos que haya consideraciones individuales.

**D:** La evidencia científica sugiere que los riesgos del servicio clínico son mayores que los beneficios potenciales. Los médicos no deben ofrecer rutinariamente el servicio a los pacientes asintomáticos.

**E:** La evidencia científica es deficiente, de mala calidad, o en conflicto, de tal forma que el balance del riesgo en comparación con el beneficio no se puede evaluar. Los médicos deben ayudar a los pacientes a entender la incertidumbre que rodea el servicio clínico.

El sistema GRADE considera dos categorías en relación a la fuerza de las recomendaciones:

- a) **Recomendación fuerte:** se formula una recomendación fuerte a favor de una intervención cuando se confía en que los efectos deseables de la intervención superan a los indeseables; o fuerte en contra en la situación inversa, en la que los efectos indeseables de la intervención superan los deseables.
- b) **Recomendación débil:** las recomendaciones débiles, tanto a favor como en contra de una intervención, se formulan cuando no se disponen de pruebas concluyentes sobre los efectos de la intervención. En la Tabla se resumen las

implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores).

algunas iniciativas puede llevar a confusión por parte de los usuarios de guías o incluso de los elaboradores. Por tanto, es importante conocer el sistema con cierta profundidad

<b>Implicaciones de una recomendación fuerte</b>	
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.
<b>Para los clínicos</b>	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
<b>Para los gestores</b>	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
<b>Implicaciones de una recomendación débil</b>	
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.
<b>Para los clínicos</b>	Se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
<b>Para los gestores</b>	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

El sistema GRADE es un sistema exhaustivo, transparente y explícito para la evaluación de la calidad y la formulación de recomendaciones. Estas características conllevan que, a pesar de su atractivo enfoque, sus usuarios tengan que realizar juicios a la hora de decidir el grado de confianza que tienen en los resultados de la investigación o en que adherirse a una recomendación conlleve más beneficios que riesgos. GRADE pone de manifiesto la importante incertidumbre alrededor de la mayoría de las decisiones clínicas de cada día. El sistema ya ha sido adoptado por numerosas instituciones tan importantes como la OMS, la Colaboración Cochrane, el Instituto NICE (National Institute of Clinical Excellence), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) o publicaciones como Clinical Evidence o Uptodate, entre otras.

Es importante señalar que el uso incompleto o de forma parcial del sistema GRADE por

tanto para aplicarlo como para reconocer su correcta aplicación. El Journal of Clinical Epidemiology y el BMJ han elaborado recientemente Guías de Práctica Clínica que facilitan su utilización a usuarios que quieran profundizar en su aplicación.

El Programa Nacional español de Elaboración de Guías de Práctica Clínica ha incluido al sistema GRADE. Durante algún tiempo en el Programa cohabitarán dos sistemas, el sistema SIGN y el sistema GRADE, para en un futuro realizar las guías exclusivamente con GRADE.

En los últimos 20 años la EBM ha sido un nuevo paradigma para la enseñanza y la práctica de la medicina clínica. La tradición, la anécdota y el razonamiento teórico de las ciencias básicas han sido reemplazadas por la evidencia de estudios randomizados, controlados y estudios observacionales en

combinación con la práctica clínica y las necesidades y deseos de los pacientes. Así han surgido la Colaboración Cochrane como resúmenes de evidencia, las mejoras en las metodologías de la investigación, las guías de práctica clínica, la lectura crítica arriba expresada, creando el conocimiento y la transmisión del mismo a las nuevas generaciones y universales.

Algunas de las críticas<sup>11</sup> se han manifestado como que las ciencias básicas se han devaluado, no se tienen en cuenta algunas peculiaridades del personal y pacientes, los pacientes en la actualidad tienen más de un problema y la comorbilidad de muchos pacientes, que el volumen de la evidencia es inmanejable al clínico actual, que algunos beneficios estadísticos tiene poco significado clínico, que el concepto de evidencia ha sido usurpado interesando a algunos grupos, que la utilización de la tecnología y cuidados son tratados en grupos no orientada al paciente.

Otras críticas se refieren a la medicalización en exceso instigada por la industria farmacéutica que elabora los ensayos y grupos control en patologías casi inexistentes: alopecia masculina y finasteride, deseo sexual femenino y andrógenos, osteopenia y prevención, déficit de atención, etc. La selección de los pacientes, los sesgos, los puntos intermedios de evaluación, los objetivos intermedios, la no publicación de ensayos con resultados negativos y el meta-análisis de ensayos con resultado positivo lleva a la convicción científica de verdades no existentes. Los críticos han condenado la gran influencia de la industria farmacéutica en el diseño y aplicación en la vida real de los estudios.

Otra crítica ha sido la inmanejable multitud de protocolos y guías en las mismas patologías diferentes unas de otras, con criterios discrepantes, contradictorias algunas, evidenciando el peso relativo del valor de las mismas de forma diferente. Véase las diferentes guías del tratamiento antihipertensivo europeas de las americanas, de las sociedades de cardiología, todas diferentes entre sí; lo mismo de los niveles de colesterol, chequeos médicos preventivos, discrepancias de las medidas farmacológicas con las higiénico-dietéticas, en España las guías de EPOC (GOLD y GESepoc), etc.

La EBM ha pasado recientemente de investigar y tratar enfermedades a crear escalas de riesgo "basados en la evidencia" en situaciones no de enfermedad, creando algoritmos para enfermedad cardíaca posible,

diabetes, cáncer, osteoporosis, por ejemplo. El escaso beneficio marginal en muchos tratamientos y la suma de fármacos en polifarmacia e interacciones en pacientes con enfermedades crónicas, degenerativas, frágiles, pluripatológicos, aunque los ensayos clínicos hayan mostrado utilidad en casos parecidos sin esas comorbilidades. Los criterios de inclusión y exclusión de muchas publicaciones marginan al grupo real de aplicación de los tratamientos.

Con las nuevas tecnologías y el control de las agencias gestoras sanitarias, hay una supervisión de "calidad" y de resultados por no profesionales médicos fijando como objetivos valores, resultados (ej. Glucemias, cifras tensionales, IMC, etc) y analizando su cumplimiento de una manera mecánica sin contar con la opinión del clínico veterano que lleva el caso.

Por ello, **en resumen**, se ha desarrollado gran progreso y muchas vidas se han salvado con la aplicación sistemática, síntesis y filtrado de la evidencia empírica de alta calidad; sin embargo la EBM no ha resuelto el problema de los sesgos e intereses ocultos que subyacen que son más difíciles y sutiles de detectar. El actual complejo de salud económico, político, tecnológico y comercial ha dirigido la agenda de la evidencia hacia poblaciones, estadísticas, riesgos, y certeza marginal. A pesar de que se habla y recomienda mucho de información al paciente, éstos están confundidos y forzados cuando su manejo clínico está guiado por algoritmos de protocolos y directivas superiores y objetivos en la población. Los creadores de este movimiento de EBM recomiendan volver a los principios del movimiento fundacional, es decir, individualizar la evidencia y compartir con el paciente a través de una conversación humanista y profesional en la relación médico-enfermo. Para aplicar estas directivas deben trabajar conjuntamente: los pacientes, los clínicos, educadores, autores y publicadores de la evidencia, los políticos sanitarios, los financiadores de la investigación, otros investigadores de otras disciplinas.

Muchas de estas recomendaciones se recogen los últimos años en campañas de las revistas más importantes mundiales que expresan Secciones de: "too much medicine", "less medicine is more medicine", "overdiagnosis, overscreening and overtreatment", "preventing overdiagnosis";

“all trials” para garantizar la publicación si sus resultados no son los esperados. “Improving publishing standards”. “Conflict of interest”. “Integrated medical education”. Estas iniciativas recogen numerosos trabajos y ejemplos de aplicar mejor la EBM.

**Epílogo:** Nuestro Hospital<sup>12</sup>, liderado por el Dr. J. Emparanza y en nuestro Servicio, liderado por los Dres. J. Artetxe y K. Aranegui se ha adherido a esta corriente y desarrolla una página web y sesiones semanales de lectura crítica de una publicación seleccionada (de 30 minutos) y búsqueda-solución de problemas siguiendo la estructura de búsqueda de la evidencia (pregunta, intervención, resultado, aplicabilidad) (otro día). Este estilo de trabajo impregna, enriquece y motiva el trabajo de los internistas.

## REFERENCIAS

1. Evidence-Based Medicine Working Group: A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992 Nov 4; 268(17):2420-5.
2. Evidence based medicine: what is it and what it isn't . Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. BMJ 1996; 312: 71-2.
3. EBM – an oral history en JAMA 2014, en <http://ebm.jamanetwork.com/>
4. Evidence-based design: part of evidence-based medicine?. Richard Saitz. Evid Based Med 2013; 18:1 Published Online First: 4 August 2012 doi:10.1136/eb-2012-100934.
5. Clinical Evidence . BMJ Publishing Group Limited 2014. All rights reserved.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.
7. Centre for Health Evidence. Users' Guides to Evidence-Based Practice [en línea]
8. <http://www.cche.net/usersguides/main.asp> [Consulta: 20 mayo 2005]
9. Guyatt G, Rennie D. Guías para usuarios de literatura médica. Manual para la práctica clínica basada en la evidencia. Barcelona: Ars Medica, 2004.

10. CASPe “Que hacemos” en parrillas de preguntas - plantillas en: <http://www.redcaspe.org>

11. Rating the Evidence: Using GRADE to Develop Clinical Practice Guidelines (Text Version). December 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

<http://www.ahrq.gov/news/events/conference/2009/falck-ytter-schunemann/index.html>

12. Evidence based medicine: a movement in crisis?. BMJ 2014; 348: g3725 (published 13 June 2014)

13. Medicina Basada en la Evidencia-Hospital Donostia en <https://10.ikere.net/CoP/BP/9873.php>

## Absceso cerebral por *Listeria monocytogenes*. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Eva Calvo Beguería. Beatriz Galve Valle. Teresa Omiste Sanvicente. Miguel Egido Murciano. Juan Blas Pérez Lorenz. Miguel Angel Berdún Cheliz

Servicio de Medicina Interna. Hospital General San Jorge. Huesca

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer 57 años, sin alergias medicamentosas con antecedentes personales de depresión y dislipemia.

Tratamiento habitual: fluoxetina, zolpidem, lorazepam, ibuprofeno, omeprazol.

Refiere cefalea, fiebre y otalgia derecha de una semana de evolución, en tratamiento con cefuroxima. Acude a Urgencias por empeoramiento de la clínica, añadiendo confusión y alteración del comportamiento.

En la exploración física presenta, tensión arterial: 143/83 mm/Hg, frecuencia cardiaca: 80 l.p.m, frecuencia respiratoria: 36 r.p.m, Tª 38.7°C, eupneica con saturación basal de 91%. Auscultación cardiopulmonar normal. Pulsos periféricos simétricos en las 4 extremidades. Sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Exploración neurológica: Orientada con tendencia al sueño, no rigidez de nuca ni signos meníngeos. No alteración de pares craneales ni de vías largas. No disimetrías ni alteración en la marcha.

ECG en ritmo sinusal a 80 lpm sin alteraciones de la repolarización. Radiografía de tórax y abdomen sin alteraciones. Análisis: bioquímica: glucosa 136 mg/dl, urea 25 mg/dl, creatinina 0.73mg/dl, ionograma y perfil hepático normal, proteínas y albúmina normal. Proteína C reactiva 115. Procalcitonina <0.5ng/ml. Hemograma: Hb 122 g/l Hto 36%, plaq 239.000/ml, leuc 9.500/ml PMN 76%. TAC Craneal (sin contraste): no imágenes patológicas. No hidrocefalia.

Se realiza punción lumbar; bioquímica de LCR: glucosa 34, proteínas 205, leucocitos 660 (39% PMN, 61% MN), hematíes 40, ADA 19. Serologías LCR: Brucella, Lúes, Borrelia negativos. Gram y tinta china negativas. PCR para herpes virus negativo.

Electroencefalograma: signos de sufrimiento cerebral difuso leve-moderado. No se registran actividades epileptiformes.

Mantoux negativo, serologías en suero, hemocultivos seriados y urocultivo negativos

Con el diagnóstico de meningoencefalitis subaguda se inicia tratamiento con ceftriaxona 2gr cada 12 horas, ampicilina 2gr cada 6h, vancomicina 1gr cada 12horas.

Se solicitó PCR de mycobacterium tuberculosis en liquido cefalorraquideo siendo negativa y PCR de *Listeria monocytogenes*, con el resultado positivo para DNA de listeria.

Ante la persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento adecuado se solicita RMN Craneal objetivando ventriculitis con componente hemorrágico y lesión parenquimatosa en el núcleo dentado derecho con realce leve con contraste que sugiere lesión inflamatoria

Se modifica tratamiento pautando linezolid 600 mg cada 12horas y ampicilina 4gr cada 8horas y gentamicina 240mg cada 24horas. A las 48horas cede la fiebre y la cefalea mejorando paulatinamente el nivel de conciencia. Tras 15 días de tratamiento intravenoso, se da de alta con linezolid 600 cada 12 horas y rifampicina 600 cada 24horas completando 4 semanas, con recuperación completa.

### DISCUSIÓN

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo, no esporulado, sigue siendo una importante causa de zoonosis y de contaminación de muchos alimentos (vegetales, leche, pescado, aves y carne).

Los autores, Rossi ML et al<sup>1</sup>, analizan las diferentes vías de transmisión a través de una revisión de los últimos brotes a nivel mundial, diferencian aquellos secundarios a leche pasteurizada contaminada, encuentran que entre 1991 y 2001 el número de casos declarados en Europa ascendieron a 2065. En los brotes

asociados a ingesta de queso blando sin pasteurizar se recogen un total de 122 casos ocurridos entre 1983 y 1987, 2 en EEUU y 1 en Suiza, con afectación principalmente del SNC, 32% de mortalidad y un 30% de secuelas. Y respecto a los brotes asociados a ingesta de no lácteos, se describe un brote ocurrido en Canadá que afectó a 34 embarazadas, por ingesta de vegetales crudos, con el resultado de 9 embarazos a no término. Los autores aconsejan ingerir siempre alimentos pasteurizados y no cercanos a la fecha de caducidad.

Nuestra paciente había ingerido una gran cantidad de queso fresco que aunque estaba pasteurizado y había sido adquirido en un supermercado, había caducado cuando se lo comió.

La infección puede iniciarse con una gastroenteritis febril con bacteriemia y posterior siembra del bacilo en otros órganos. El periodo de incubación es variable, oscila entre 6 horas y 10 días en la gastroenteritis y 35 días de media en la infección sistémica.

La forma sistémica afecta con más frecuencia a pacientes mayores de 50 años con alguna alteración de la inmunidad celular, tratamiento inmunosupresor o enfermedades debilitantes (alcoholismo, diabetes mellitus hemocromatosis), niños y embarazadas. Schuchat A et al<sup>2</sup>, publican en 1997 una revisión de los casos de listeria en 4 estados de EEUU, encuentran un 22% de casos en ancianos, 23% en neonatos y solo un 4% de casos en adultos inmunocompetentes.

En nuestro caso, se trata de una paciente inmunocompetente, quizás la gran cantidad de inóculo ingerido provocó la presentación tan agresiva.

*Listeria monocytogenes* tiene especial tropismo por el parénquima cerebral, haciendo posible el desarrollo de meningoencefalitis, cerebritis con evolución a abscesos intraparenquimatosos y romboencefalitis, a partir de una diseminación hematogena del microorganismo. Se requiere un elevado índice de sospecha para su detección precoz y tratamiento antibiótico correcto que redunde en una mejor evolución<sup>3</sup>.

Se trata de una meningitis con líquido cefalorraquídeo linfocitario principalmente (60%) con niveles de glucosa disminuidos y proteínas moderadamente altas. No hemos

encontrado en la literatura muchos casos de meningitis por listeria con ADA alto en LCR<sup>4</sup>.

La adenosindeaminasa (ADA) es una enzima del catabolismo de las purinas que se encuentra en todas las células del organismo, sobre todo en el tejido linfóide y en las células T. En la práctica clínica, la determinación de ADA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Sin embargo, no se puede descartar otras etiologías como toxoplasmosis, sífilis, citomegalovirus, criptococosis y neoplásicas.

El cultivo en el líquido cefalorraquídeo es positivo tan solo en un 38-41% de los casos<sup>5</sup>.

El tratamiento de la meningitis debe de ser con ampicilina a altas dosis asociada al inicio con aminoglucósido por ser la primera bactericida lenta. Si se sospecha absceso, la vancomicina in vivo no ha demostrado buenos resultados, sin embargo el linezolid pasa la barrera hematoencefalica siendo un buen antibiótico tanto al inicio como en la terapia secuencial asociado a rifampicina<sup>6</sup>.

La buena evolución de nuestra paciente quizás se deba al inicio precoz del antibiótico adecuado y a la celeridad de las pruebas complementarias, principalmente el resultado positivo para DNA de listeria en el líquido cefalorraquídeo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.M. Laura Rossi, Analía Paiva, Mariela Tornese, Sabrina Chianelli y Alcides Troncoso. Brotes de infección por *Listeria monocytogenes*: Una revisión de las vías que llevan a su aparición. Rev. chil. Infectol. [online]. 2008; 25 (5)
- 2.Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. N Engl J Med 1997;337
3. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore) 1998;77:313
4. Nishida Y, Komachi H, Mizusawa H. A case of *Listeria meningitis* associated with increased adenosine deaminase in



cerebrospinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* .2007;57:435-7.

5. Mireia Moragas , Sergio Martínez-Yélamos, Oscar Murillo y Pedro Fernández-Viladrich. Absceso cerebral del adulto por *Listeria monocytogenes*: presentación de 6 casos y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:87–94.

6. Cone LA, Leung MM, Byrd RG, Annunziata GM, Lam RY, Herman BK. Multiple cerebral abscesses because of *Listeria monocytogenes*: three case reports and a literature review of supratentorial listerial brain abscess(es). *Surg Neurol*. 2003;59:320-8.

## Parotiditis, brote epidémico en Gipuzkoa en 2012

I. Ruiz\* , A. Iturzaeta\*\* , A Arrospe\*\*\* , M. Alkorta\*\* .

Servicios de Medicina Interna\* , Microbiología\*\* y Unidad de Investigación AP-OSIs Gipuzkoa\*\*\* , del Hospital de Zumarraga , Gipuzkoa.

**Palabras clave:** parotiditis, brote epidémico

### INTRODUCCIÓN

El virus de la parotiditis se ha visto que presenta ondas virales epidémicas cada cierto tiempo, pasando de la endemia a la epidemia.<sup>1</sup>

### OBJETIVOS

1-Describir los casos que son atendidos en nuestro hospital, integrado en la OSI (Organización Sanitaria Integrada ) del Goierri-Alto Urola en la provincia de Gipuzkoa, que atiende a una población de 100.000 habitantes, durante los años 2009 a 2012.

2- Analizar si hemos tenido un brote epidémico como ocurrió en Gipuzkoa en el 2012.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo de los casos de parotiditis en 4 años de 2009 a 2012. Se recogieron datos epidemiológicos así como características clínicas o de diagnóstico. Se interpreta como caso confirmado: el que presenta PCR en saliva o exudado faríngeo positiva y/o IgGM específica positiva; y como caso probable: el que presenta clínica compatible y vínculo epidemiológico. El análisis descriptivo de los casos se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas.<sup>1,2</sup>

### RESULTADOS

Se recogen 82 casos de los cuales 1 es del año 2009, 17 del 2011 y 64 del 2012.

El rango de edad es de 11 a 91 años con mediana de 17 años.

Respecto al sexo : 26 casos mujeres( 32%) y 56 casos varones el( 68%).

La presentación clínica más frecuente tras la parotiditis fue la orquitis 14 casos (16%), seguida de la meningitis 10 casos (10%).

Precisaron ingreso 10 casos (12%) de los atendidos en nuestro centro, siendo estos el 3% de todos los registrados en nuestra OSI; los cuales todos presentaron meningitis.

Los días de ingreso variaron entre 1 y 8 días con una media de 3,8 días.

La secuela más importante la atrofia testicular en 4 casos (5%).

El 100% de los ingresados había sido vacunado correctamente.

### DISCUSION

Según datos del Informe Epidemiológico del Departamento de Salud del Gobierno Vasco en el 2012 se recogieron en nuestra OSI 343 casos, lo que supone una tasa de incidencia 343 casos/100000 habitantes, siendo esta mayor que la de todo Gipuzkoa, donde se registraron 1438 casos, que corresponde a una tasa de 204'58/100000 habitantes.<sup>3</sup>

De estos 343 casos fueron atendidos en nuestro hospital 82 casos (24%) de los registrados en nuestra OSI y a su vez estos casos suponen en el 24% de los registrados en todo Gipuzkoa.

### CONCLUSIONES

Destacar la elevada incidencia de parotiditis en nuestra área geográfica del Goierri , especialmente en el año 2012 y afectando más a los varones, lo mismo que acontece en Gipuzkoa.<sup>3</sup>

Las complicaciones más frecuentes fueron la orquitis y la meningitis, siendo en todos los casos PCR del LCR negativa.

Solo conocemos la situación vacunal de los que ingresan (12%), que estaban correctamente vacunados, habiendo recibido dos dosis según nuestro calendario vacunal.

Todos ellos evolucionaron favorablemente y sin secuelas.

Habría que realizar estudios posteriores para ver nuevas ondas epidémicas así como población susceptible.

## **BIBLIOGRAFIA**

1- Ortuondo EM . Soria LL . Mayo JE . de Castro Laiz V . Agirre NM . Outbreak of viral parotiditis in a school in Bizkaia, Spain, in 2006. Revista Española de Salud Pública. 2007;81:33-42

2- Barskey AE. Whitaker BL. Erdman DD. Oberste MS. Chern SW .Schmid DS . Radford KW. McNall RJ. Rota PA. Hickman CJ. Bellini WJ. Wallace GS. Viruses detected among sporadic cases of parotitis, United States, 2009-2011. Journal of Infectious Diseases. 2013;208):1979-86

3-Informe de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco de Mayo y Agosto de 2012

## Realizando el diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing

Itziar Frago<sup>1</sup>, Juan Martí<sup>1</sup>, Begoña Lasa<sup>1</sup>, Teresa Serrano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio Medicina Interna. Hospital Zumárraga. Guipúzcoa

<sup>2</sup> Servicio Endocrinología. Hospital Zumárraga. Guipúzcoa

Palabras clave: hipercortisolismo, enfermedad Cushing.

### CASO CLÍNICO

El síndrome de Cushing endógeno es una entidad muy rara; su incidencia es de 2 a 4 casos por millón de habitantes y año. La causa más frecuente es la enfermedad de Cushing (origen hipofisario), 5 - 6 veces más frecuente que el síndrome de Cushing de origen suprarrenal. Tiene una incidencia entre 1,2 y 2,4 casos por millón de habitantes y año. El único estudio sobre incidencia de la enfermedad de Cushing en España se ha realizado en Vizcaya, con una prevalencia de 39,1 casos por millón de habitantes y una incidencia de nuevos casos de 2,4 casos por millón de habitantes y año<sup>1,2</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 44 años con clínica de hinchazón facial de 10 meses y aumento 12 kg de peso que ingresa para estudio de hipercortisolismo. Sus antecedentes eran hipotiroidismo y anemia ferropénica en tratamiento con levotiroxina y hierro. A la exploración física, presentaba cara hinchada (de luna llena), vello facial, acné leve en espalda, giba de búfalo y piel fina.

#### Exploraciones complementarias

Destacaba elevación de cortisol libre urinario: 250,8 mcg/24h, con resto de parámetros (bioquímica, hemograma, cortisol basal, TSH, FSH, LH, 17-B estradiol, prolactina, testosterona, dehidroepiandrosterona, SHBG, metanefrinas) dentro de la normalidad. El test de Nuggent fue 5,2 mcg/dL. Tras test de supresión débil con 2 mg dexametasona el cortisol fue 16,2 mcg /dL. Ante no supresión, se realizó test de supresión fuerte con 8 mg dexametasona: cortisol 1,7 mcg/dl.

Tanto TAC abdominal como la resonancia hipofisaria fueron normales. La ACTH era normal: 39,2 pg/ml. Ante la sospecha de tumoración hipofisaria, se repitió resonancia, evidenciándose nódulo intraglandular parasagital anterior izquierdo, sospechoso de adenoma (5x3 mm) (Fig 1), Se solicitó cateterismo de senos petrosos. Los gradientes ACTH central/periférico fueron: basal 10,5 (>2)

y 5 minutos tras CRH 59,24 (>3), lo cual indica origen hipofisario y se excluyó el origen ectópico. En la tabla 1, se resumen las determinaciones analíticas realizadas.

Se indicó tratamiento quirúrgico. Previo a intervención se administró ketoconazol 200 mg oral cada 12horas. Se resecó el adenoma vía transesfenoidal, siendo el informe anatomopatológico: Adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para ACTH, negativas GH y PRL. Ki 67 0%.La paciente mejoró clínicamente y precisó hidroaltesona por hipocortisolismo.



Figura 1. RMN hipofisaria. 1

Se indicó tratamiento quirúrgico. Previo a intervención se administró ketoconazol 200 mg oral cada 12horas. Se resecó el adenoma vía transesfenoidal, siendo el informe anatomopatológico: Adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para ACTH, negativas GH y PRL. Ki 67 0%.La paciente mejoró clínicamente y precisó hidroaltesona por hipocortisolismo.

Cortisol basal en sangre	15,2 mcg/dL	
Cortisol libre urinario	250,8 mcg/24h elevado	(cifras normales 10-90) Test de screening
Test de Nugent (dar 1 mg dexametasona 23h y analizar el cortisol plasmático a 8am)	Cortisol 5,2 mcg/dL. No suprime	Lo normal sería que estuviera suprimido (<1,8 mcg/dl) Test de screening
Test supresión débil con 2 mg (dar 0,5 mg dexametasona c/6h durante 2 días y 3ª día 8am analizar cortisol)	16,2 mcg /dL. No suprime	Lo normal sería que estuviera suprimido ( < 1,8 mcg/dl) Confirma y descarta pseudocushing
Test supresión fuerte con 8 mg (dar 8mg dexametasona por la noche y analizar cortisol 8 am)	1,7mcg/dl Sí suprime	Los adenomas hipofisarios sí inhiben cortisol tras dosis altas, los tumores ectópicos no
ACTH	39,2 pg/ml normal	Para ver si es ACTH dependiente (hipófisis o ectópico) o independiente (ACTH suprimida), que indica causa suprarrenal
<b>Cateterismo senos petrosos</b>	<b>ACTH basal</b>	<b>ACTH 5 min tras CRH</b>
PERIFÉRICO	76,58	90,77
SENO IZQUIERDO	827	2491
SENO DERECHO	790	8265

Tabla 1. Determinaciones analíticas.

## COMENTARIOS

La presencia de hipercortisolismo obliga a realizar un diagnóstico diferencial entre las distintas causas, fundamentalmente origen suprarrenal, hipofisario (enfermedad de Cushing) o ectópico-paraneoplásico (generalmente relacionados con tumores carcinoides pulmonares). Para el screening se realiza el test de Nugent (consiste en administrar 1 mg de dexametasona a las 23h y analizar el cortisol plasmático a las 8 am) y lo normal sería que a las 8 am el cortisol plasmático estuviera suprimido (<1,8 mcg/dl) y por encima de dicho valor, es compatible con S. de Cushing. Para confirmar el Cushing y descartar pseudocushing (cuyas causas más frecuentes son la depresión, el alcoholismo y la obesidad abdominal), se realizó el test de supresión débil con 2 mg de dexametasona (consiste en administrar 0,5 mg dexametasona c/6h durante 2 días y el 3ª día a las 8 am se

analiza el cortisol) y lo normal sería que fuese < 1,8 mcg/dl. A continuación se realizó el test de supresión fuerte (consiste en administrar 8 mg dexametasona por la noche y analizar el cortisol a la mañana siguiente), que en nuestra paciente fue de 1,7 mcg/dl. Los adenomas hipofisarios conservan cierta capacidad de inhibición tras dosis elevadas de glucocorticoides, pero no los tumores ectópicos (porque su secreción suele ser completamente autónoma). Es decir, como el cortisol post 8 mg dexametasona se frenó > 50%, iba a favor de tumor hipofisario. Creemos que la negatividad de la primera resonancia fue un falso negativo y relacionada con la técnica empleada, pues se realizó en una resonancia móvil a diferencia de la segunda que se usó una resonancia convencional. Se solicitó un cateterismo de los senos petrosos, que está indicado cuando los análisis muestran sospecha de adenoma hipofisario pero no existe lesión visible en resonancia

magnética o ésta es inferior a 6 mm, y excluye la posibilidad de tumor ectópico con seguridad 100%, gracias a lo cual se confirmó el origen hipofisario. Se trata de una técnica difícil y con riesgo de trombosis y daño neurológico, y consiste en determinar ACTH en ambos senos petrosos y compararlo con sangre periférica, de forma basal, y 5 minutos después de haber administrado CRH. Previo a la cirugía se debe administrar ketoconazol con el fin de mejorar el hipercortisolismo<sup>3-5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lahera M, Varela da Costa, C. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*, 2009;56:32-39
2. J. Etxabe, J.A. Vazquez. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*,1994;40:479-84.
3. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing *Endocrinol Nutr*. 2009;56:71-84
4. Salvador J. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. MTE 27. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, 5-9 may 2012, Florence.
5. Leal-Cerro A, Soto A, Mangas MA, Leon A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*.2009;56:187-94.

## Síndromes paraneoplásicos asociados a carcinoma de células escamosas de pulmón

LM López Díaz<sup>1</sup>, A Martínez Pérez-Balsa<sup>1</sup>, I Villamil Cajoto<sup>2</sup> FJ Vadillo-Olmo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología. H. da Costa. Burela (Lugo)

<sup>2</sup> Servicio Medicina Interna. Burela (Lugo).

<sup>3</sup> IDINS.Asturias.

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos suelen presentarse de forma aislada. Presentamos el caso clínico de un paciente que presenta dos síndromes paraneoplásicos (endocrino y neurológico) asociados en contexto de un carcinoma epidermoide de pulmón.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años, fumador activo, que consulta por cuadro de ansiedad, diplopía, parestesias en MMII e inestabilidad de la marcha de tres meses de duración. En la exploración neurológica presenta: nistagmus binocular en mirada lateral. La exploración de pares craneales es normal. Fuerza y sensibilidad conservadas. Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral. En la exploración cerebelosa destaca: dismetría D-N bilateral. Marcha inestable con aumento base sustentación. En la analítica presenta hiponatremia y la determinación de anticuerpos anti-Hu fue positiva. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta: 70 leucos/mm<sup>3</sup> (predominio polimorfonucleares), aumento de proteínas y presencia de bandas oligoclonales. Entre los estudios de imagen, la tomografía axial computerizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica presenta: adenopatías mediastínicas de localización infracarinal e hiliares derechas. La TC cerebral y Resonancia cerebral resultaron normales. El estudio Electromiográfico indica polineuropatía sensitivo-motora de carácter desmielinizante. En cuanto al electroencefalograma no hay alteraciones. Se realiza broncoscopia evidenciándose un carcinoma de células escamosas de pulmón en el estudio anatomopatológico. Recibió tratamiento con quimioterapia consiguiéndose remisión de las adenopatías. Posteriormente se administran corticoides iv seguidos de pauta oral con remisión parcial de síntomas sensitivos.

### DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti-Hu pueden observarse en síndromes paraneoplásicos únicos o múltiples (formas combinadas) entre ellos: neuropatía sensitivo-motora, neuropatía y degeneración cerebelosa, encefalitis de tronco, encefalitis límbica, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton, pseudo-obstrucción gastrointestinal y opsoclonus-mioclonus<sup>1,2</sup>.

La neuropatía sensitiva paraneoplásica (NSP) puede desarrollarse sola, asociada a encefalomiелitis paraneoplásica, y de forma infrecuente a degeneración cerebelosa paraneoplásica. Se asocia clásicamente a carcinoma de células pequeñas de pulmón, aunque también puede asociarse a cáncer de mama, ovario, linfoma y esófago. La patogenia de los anticuerpos anti-Hu en la NSP se basa en la mayor facilidad de acceder a las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales, lo que explica la evidente ataxia con pseudoatetosis y Romberg presente en estos pacientes. Esto se debe, en parte, a la ausencia parcial de la barrera hematoencefálica a ese nivel<sup>3</sup>. En cuanto a la Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), el cerebelo es una diana frecuente de autoinmunidad frente a proteínas del sistema nervioso central en pacientes con cáncer sistémico, suele asociarse a cáncer células pequeñas, ovario y linfoma. En ambos casos, es muy rara la asociación con carcinoma células escamosas de pulmón<sup>4,5</sup>, aunque de forma combinada no han sido descritos como es el caso que presentamos. La NSP presenta síntomas sensitivos asimétricos de evolución subaguda y afecta tronco y extremidades. En cuanto a la DCP clínicamente se caracteriza por una disfunción pancerebelosa, incluyendo nistagmus, ataxia y disartria<sup>6</sup>.

En ambos síndromes paraneoplásicos el LCR es frecuentemente anormal, con aumento de proteínas, pleocitosis, BOC y

síntesis intratecal de IgG <sup>2</sup>, como en nuestro caso. En general el tratamiento de ambos síndromes paraneoplásicos neurológicos suele ser el tratamiento del tumor primario. El tratamiento con plasmáferesis e inmunosupresores (corticoides, inmunoglobulinas, ciclofosfamida, rituximab) pueden resultar beneficiosos <sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich F, Schober R, Brinck U, Hartung HP. Multiple paraneoplastic syndromes in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu). *J Neurol* 1995;242:210-6
2. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72
3. Vega F, Graus F, Chen QM, Poisson M, Schuller E, Delattre JY. Intrathecal synthesis of the anti-Hu antibody in patients with paraneoplastic encephalomyelitis or sensory neuronopathy: clinical-immunologic correlation. *Neurology* 1994;44:2145-7
4. Noto Y, Shiga K, Fujinami J, Nakagawa M, Tanaka K. Subacute sensory neuronopathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009;49:497-500.
5. Konishi J, Yamazaki K, Chikai K, Nagashima K, Sakai K, Kinoshita I, et al. *Inter Med*. 2004;43:602-6.
6. Rosenfeld MR, Dalmau J. (2006). Trastornos paraneoplásicos del sistema nervioso. En: Bradley WG et al (Ed). *Neurología Clínica* vol. II. pp 1444-1445.
7. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-690.



## Síndrome constitucional y afectación ocular en paciente con Enfermedad de Whipple

V. Antoñana Sáenz, V. Arróniz Pérez, F. Jiménez Bermejo, P. González Recio, P. Mendoza Roy.

Servicio Medicina Interna B. Complejo Hospitalario de Navarra.

Presentamos a un paciente de 52 años, sin antecedentes de interés, que ingresa en el Servicio de medicina interna por clínica de un mes aproximado de evolución consistente en astenia, anorexia, dispepsia, disgeusia, saciedad precoz y repulsión por alimentos. Pérdida de peso aproximado de 7 Kg en los últimos 25 días. Episodios diarreicos autolimitados, con heces flotantes y mal olientes. Afebril en domicilio. Poliartralgias generalizadas inespecíficas, ocasionales, sin claros signos inflamatorios acompañantes.

A lo anterior se le había añadido unos días antes miodesopsias en ojo izquierdo.

A la exploración física, estabilidad hemodinámica, afebril y buena coloración de piel y mucosas. Auscultación cardiaca y pulmonar normal. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. No edemas ni signos de TVP en EEII. No datos inflamatorios articulares en dicho momento, no dolor articular con la movilidad.

En cuanto a las pruebas complementarias: ECG y radiografía de tórax sin hallazgos de interés. Laboratorio central que objetivaba anemia de perfil ferropénico, función renal, hepática e iones en rango de normalidad. Hipoalbuminemia. Hipoinmunoglobulinemia a expensas de IgG e IgM. VSG y PCR ligeramente elevadas. Complemento y función tiroidea normal. Marcadores tumorales negativos.

Se decide completar estudio con TAC toraco-abdominal que objetivaba múltiples adenopatías mesentéricas, alguna de ellas con centro hipodenso. Se realizó estudio ocular que mostraba agudeza visual normal, polo anterior sin alteraciones y polo posterior con lesiones ovoideas en coroides y retina amarillo-naranjas crema de bordes mal definidos.

Realizada gastroscopia: muestra mucosa duodenal de características inflamatorias, cuarteada y con placas blanco-amarillentas parcheadas. La biopsia duodenal con macrófagos con inclusiones PAS positivas en lámina propia Ziehl- Neelsen negativos.

PCR de biopsia duodenal positiva para Tropheryma Whipplei.

Se diagnosticó al paciente de Enfermedad de Whipple con afectación ocular en forma de coriorretinitis y se inició tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 h, hidroxycloquinina 200 mg cada 8 h y terapia corticoidea en dosis descendentes. El paciente experimentó desaparición de los síntomas en los primeros días de inicio del tratamiento. Reevaluado al año en consultas externas con objetivación de negativización de PCR para Tropheryma en biopsia duodenal, procediendo así a la retirada de la antibioterapia.

### DISCUSIÓN<sup>1-3</sup>

La enfermedad de Whipple es una enfermedad infecciosa poco frecuente, con una incidencia de 0.4 casos por millón de habitantes/año, causada por un bacilo gram positivo, PAS positivo, no ácido alcohol resistente, denominado Tropheryma Whipplei.

Existen cuatro manifestaciones clínicas cardinales en la enfermedad: pérdida de peso como clínica más frecuente, poliartralgias migratorias de grandes articulaciones, dolor abdominal por distensión por ascitis o por adenopatías masivas y diarrea en el contexto de malabsorción con esteatorrea. Las artralgias pueden preceder al diagnóstico hasta en 6 años. En fases avanzadas puede aparecer afectación cardíaca (1/3 pacientes, en alguna de las series revisadas), siendo la afectación valvular mitral, la afectación del pericardio y los signos de IC congestiva lo más frecuente. La demencia y otros datos de afectación focal del sistema nervioso central (oftalmoplejía supranuclear, nistagmo, mioclonias...) ocurren (21 % en una serie revisada) en etapas avanzadas de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, siendo la endoscopia digestiva alta con biopsia de intestino delgado la prueba

diagnóstica de elección, precisando de PCR positiva del bacilo en un tejido afecto para confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

Para el tratamiento, se utiliza como primera línea, doxiciclina e hidroxicloroquina.

Como alternativa se ha aprobado el trimetoprim sulfametoxazol precedido de terapia corta endovenosa con ceftriaxona con buena respuesta clínica y de recidivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. T. Marth, D. Raoult. Whipple's disease. *Lancet*, 2003;361:239–46
2. F. Fenollar, X. Puechal, D. Raoult. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55–66
3. Whipple's disease. Schwartzman S, Schwartzman M. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:313-21. doi: 10.1016/j.rdc.2013.03.005. Review.

NOTA PARA LOS AUTORES:

Los trabajos deberán seguir las siguientes especificaciones:

- Originales: serán estudios clínico-epidemiológicos y ensayos. El manuscrito constará de 12 a 16 páginas, tamaño DIN A4, escritas en Arial 10 ó en Times New Roman 12, espaciado de línea 1,5, en archivo Word o LibreOffice, se admitirán hasta 6 tablas y/o figuras.
- Artículos especiales: lo constituirán revisiones y temas de actualidad.
- Notas clínicas y comunicaciones breves: incluye casos clínicos, notas y observaciones a otros artículos de interés (propios o de otras publicaciones): el manuscrito constará de hasta 2 páginas, tamaño DIN A4, escritas en Arial 10 ó en Times New Roman 12, espaciado de línea 1,5, archivo Word o LibreOffice, podrán tener hasta 2 tablas y/o figuras.

Los trabajos aceptados y publicados no podrán ser reproducidos en otros medios sin la autorización expresa de "Internistas".

Los trabajos serán remitidos en formato electrónico al correo electrónico: [escolar@navarra.es](mailto:escolar@navarra.es) y deberán acompañarse del "escaneado" de un documento donde figure la identificación completa de los autores y firma, con la declaración expresa de haber intervenido y ser conocedores del trabajo presentado, así como de aceptar las condiciones de publicación.