Sociedad de Medicina Interna Aragón Navarra La Rioja País Vasco

Internistas

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

Nº 4: 1 de julio de 2016

Originales:

Estudio descriptivo Enfermedad por *Mycobaterium Kansasii* en HCU Basurto
Ruiz Sada Pablo, Palacios García Lara, López Matínez Miriam, Garmendia Antía Itziar, Intxausti Urrutibeaskoa Maider **1**

La diabetes en la práctica clínica diaria: control glucémico en pacientes pluripatológicos
Moreno Díaz J., Cabrero Pascual L., Ballester Luna A., García Aranda A. **5**

Notas clínicas:

Síndrome de secreción ectópica de ACTH secundario a tumor pancreático neuroendocrino. A propósito de un caso
A Labirua, J Martí, E Zubillaga **12**

Hipoparatiroidismo primario
Labirua-Iturburu Ruiz, Ane. Lasa Inchausti, Begoña. Zurutuza Auzmendi, Amaia. Martí Cabané Juan **14**

Hipercalcemia hipocalciurica familiar. A propósitos 3 casos
J Marti, I Frago, K Leizaola, B Lasa **16**

Insuficiencia renal severa por gammapatía monoclonal G en linfoma linfoplasmacítico con larga supervivencia
Juan José Alonso, Araceli Canovas, Marta María Riñón 19

Neumonía Eosinofílica Aguda inducida por Daptomicina
J. Moreno Díaz, E. Morte Romea, A. Nuño Alves, E. Salvador Ruperez, M. Villaba Montaner **22**

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

PRESIDENTE:
Juan Carlos Ferrando Vela

VICEPRESIDENTE:
Julio Sánchez Álvarez

SECRETARIO Y TESORERO:
Fernando Escolar Castellón

VOCALES:
Pilar Lambán Aranda
Eva Calvo Beguería
Francisco Javier Lerín Sánchez
María V. Bonilla Hernández.
José Luis Peña Somovilla.
Paola Tarabini-Castellani Ciola
Gabriel Zubillaga Garmendia
Daniel Solano López
Claudia Martínez Huguet
Ana Yasmina Brito Díaz
Nuria López Oslé
Mª 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 Berriotxoa
Luis Sáez Comet

Internistas (Pamplona)
ISSN 2340-5252

Estudio descriptivo Enfermedad por *Mycobaterium Kansasii* en HCU Basurto

Ruiz Sada Pablo[1], Palacios García Lara[1], López Matínez Miriam[1], Garmendia Antía Itziar[1], Intxausti Urrutibeaskoa Maider[2]

(1) Servicio Medicina Interna (2) Servicio Respiratorio. HCU Basurto (Bilbao)

Correspondencia: Pablo Ruiz Sada. c/ San Fermín, 38. Ablitas (Navarra) cp.: 31523. Email: pablitasitas@gmail.com

RESUMEN

Estudio descriptivo de los casos de Enfermedad por *Micobacterium Kansasii* (EMK) que cursan ingreso en un hospital terciario durante un período de 20 años. Se analizaron retrospectivamente 22 casos encontrándose por un lado datos dispares respecto a lo descrito en la literatura previamente y por otro una tendencia temporal estable en un área, de por sí, con alta incidencia de la EMK.

Palabras clave: Micobacterium Kansasii, VIH, Tuberculosis

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium kansasii (MK) forma parte de un gran grupo compuesto por 125 micobacterias no tuberculosas descritas hasta el momento. Junto con otras como el complejo *Mycobacterium avium intracellulare, M. chelonae, M. marinum y M. xenopi*, entre otros, son llamados patógenos oportunistas[1]. El MK es, de entre este grupo, la segunda especie en frecuencia tras el *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) y se le atribuye una gran capacidad virulenta, cuando asienta sobre pacientes con secuelas de tuberculosis previa, inmunodeprimidos o individuos VIH en el estadío 3 de la enfermedad[1].

El hábitat natural de esta micobacteria no se conoce con exactitud, pero se presume que los reservorios de este agente infeccioso se pueden encontrar en el agua de los acueductos, el suelo y los alimentos[2]. La infección por MK puede afectar a pacientes de cualquier sexo, raza o edad y no se ha demostrado la transmisión de la infección de hombre a hombre o de animal a hombre

La Enfermedad por *Micobacterium Kansasii* (EMK) se distribuye geográficamente de manera muy diversa variando en zonas de Europa desde un 0,5 hasta un 16.6 casos por 100.000 habitantes[3]. En el País Vasco, sin embargo, se ha reportado llamativamente un importante número de casos de EMK, existiendo trabajos fechados a principio de década que así lo describen[4]. Los autores se preguntan, sin embargo, si la EMK mantiene una tendencia temporal estable en el área de Bilbao.

MATERIAL Y MÉTODO

Con el objetivo de describir los casos de Enfermedad por *Mycobacterium Kansasii* (EMK), que hayan justificado ingreso hospitalario en HCU Basurto desde el año 1994 hasta la actualidad se han revisado las historias clínicas y se ha realizado el análisis estadístico con SPSS. Este análisis descriptivo se efectuó exclusivamente con el sistema Global-Clínic.

Se consideraron los casos definitivos de EMK aplicándose los criterios de la ATS[5] así como los criterios de los Centers for Disease Control de 1993 para el diagnóstico de VIH o SIDA[6].

Se midieron variables cuantitativas continuas como la edad, utilizándose la N, media y desviación típica. Como variables cualitativas, utilizándose frecuencias y porcentajes del sexo, factores de riesgo (ambiente urbano, tabaco y alcohol), comorbilidades presentes al diagnóstico (VIH, EPOC, neoplasia activa, trasplante, toma de corticoides), estadío de VIH (<500 CD4, 500-300 CD4 y <300 CD4), formas de presentación (sintomatología respiratoria, anemia, síndrome general, fiebre, clínica gastrointestinal o cutánea) y de patrón radiológico, estancia hospitalaria prolongada, ingreso en UCI, uso de tratamiento estándar (régimen de más de 9 meses que incluya etambutol) y mortalidad a 5 años.

Se comparó entre variables cualitativas la presencia de VIH o no, como su estadío al diagnóstico con la forma de presentación, el patrón radiológico y la mortalidad. Además, se intentó relacionar la presencia o no de VIH con el desarrollo de afectación extrapulmonar o no.

RESULTADOS

Se analizaron e incluyeron 22 pacientes en total, en la base de datos. El 90,9% varones y el resto mujeres. Con una media de edad de 53,68 años y se observó mayor incidencia en menores de 60 años (Figura 1). Se constató una tendencia temporal estable, existiendo 5 casos en los últimos 3 años.

COMORBILIDAD	FRECUENCIA
VIH	68,2%
Corticoides	27,3%
Neoplasia activa	22,7%
Diabetes	0%
Inmunosupresión	0%
Transplantes	0%
Enfermedad renal crónica	0%

Tabla 1

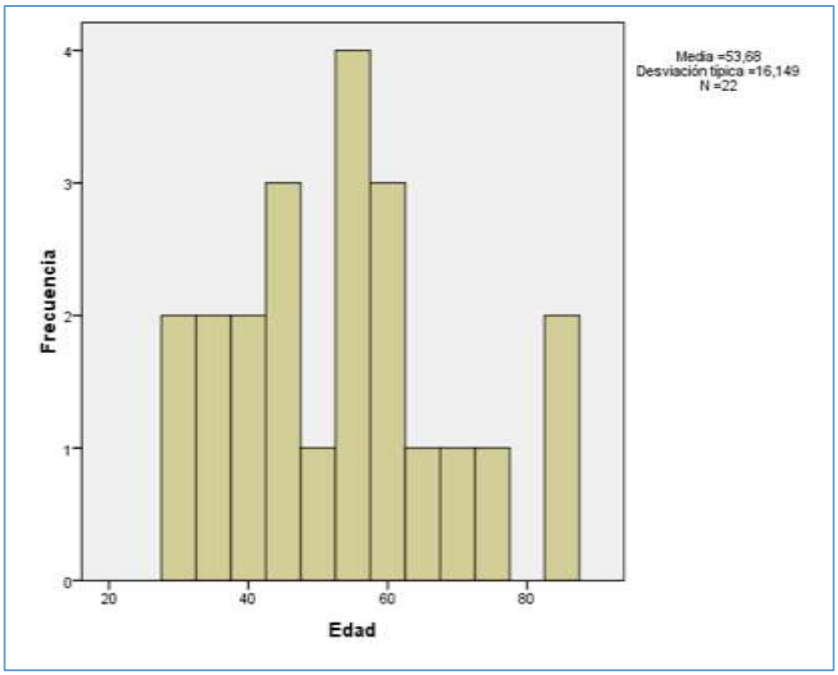

Figura 1

En cuanto a los factores de riesgo analizados se observa que 77,3% de los pacientes viven en ambiente urbano, que el 63% bebe y el 95,5% es fumador. De las comorbilidades asociadas a la EMK en la literatura, en nuestra serie destaca la presencia de infección por VIH, el uso de corticoides y neoplasia activa (Tabla 1). De los infectados por VIH, solo 1 presentaba una cifra >300 CD4 (Figura 2).

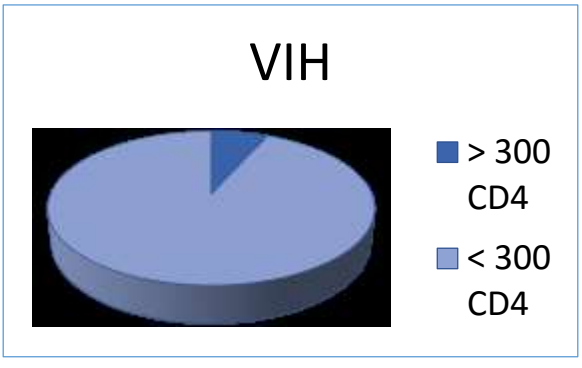

Figura 2

Clínicamente, nuestros pacientes presentaron mayoritariamente sintomatología respiratoria y anemia (Tabla 2) y solo un 13,6% de casos cursaron con afectación extrapulmonar. Radiológicamente hablando queda patente la preponderancia de los infiltrados y las cavitaciones frente al resto de patrones radiológicos (Figura 3) y desde el punto de vista del tratamiento el 86,4% fue tratado con una combinación que incluyese Etambutol (junto con R + H + Pz o R +H) durante 12 meses.

FORMA DE PRESENTACIÓN	FRECUENCIA
Síntomas respiratorios	86,4%
Anemia	63,6
Síndrome general	40,9%
Fiebre	36,4%
Gastrointestinal	13,6%
Cutáneo	13,6%

Tabla 2

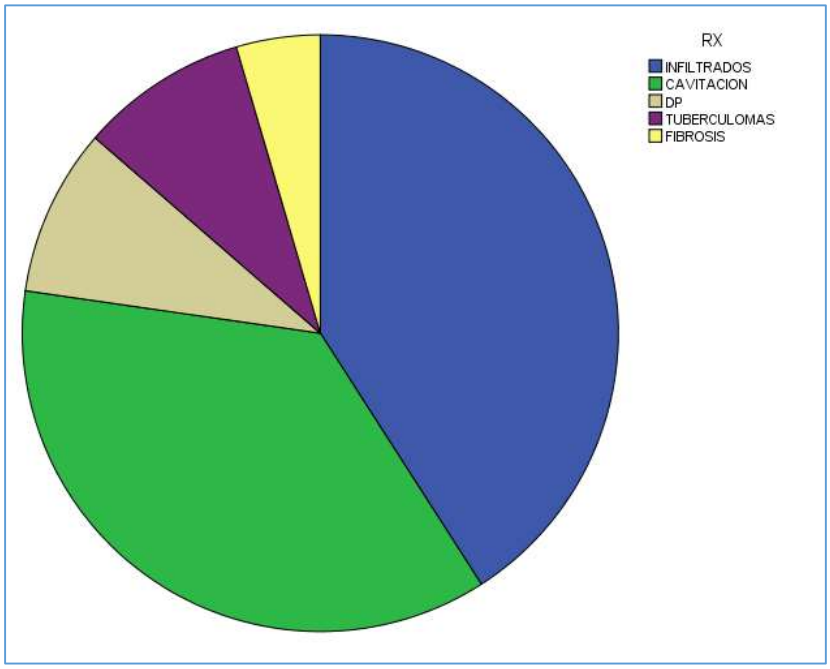

Figura 3

Ninguno de los pacientes fue ingresado en UCI y el 54% requirió una estancia hospitalaria prolongada de más de 7 días. Se observa una mortalidad a 5 años del 50%.

En cuanto al análisis comparativo, en nuestra muestra no se encontraron diferencias significativas. El estadístico utilizado fue el de un test no paramétrico (U Man whitney), debido al pequeño tamaño de la muestra y a que no seguía una distribución normal (comparándose rangos) para las variables cualitativas y Xi cuadrado para las dicotómicas.

DISCUSIÓN

Desde el año 1994, 259 son todos los casos de *Micobacterias Atipicas* ingresadas en el hospital de Basurto. Si contabilizamos los ingresos por enfermedad por *Micobacterias Típicas y Atípicas* suponen 2094. Después de la importante mejoría en todos los ámbitos de la atención sanitaria de los que somos testigos en los últimos años, patógenos clásicos como el MK sigue estando presente en áreas concretas de la geografía. El hecho de haber realizado el estudio en el área de Salud de Bilbao, probablemente condicione este punto, así como la alta tasa de infección por VIH presente en nuestra muestra (78.2%).

Encontramos datos contrarios a lo descrito previamente en la literatura, como es la predominancia de sintomatología de esfera respiratoria y los pocos casos de micobacteriosis extrapulmonar. Habitualmente, la extensión de la EMK se relaciona positivamente con la presencia de VIH[7]. Existiendo en nuestra muestra un

predominio de pacientes infectados por VIH, nos resulta interesante. Encontramos, sin embargo, similitudes con lo previamente reportado, como es el hecho de que la mayoría de los regímenes de tratamiento (86,4%) incluyen Etambutol y que la mortalidad a 5 años sea del 50%.

Para terminar, señalar que tanto el escaso número de casos como su procedencia limitan y sesgan en parte los resultados.

CONCLUSIONES

Parece claro tras analizar los datos, que MK sigue siendo un patógeno importante en ciertas Áreas de Salud. Teniendo en cuenta los datos respecto a mortalidad a 5 años creemos que se precisa de más estudios para evaluar si supone o no un problema de salud

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsaia c-W, Wangc J-T, Tsaib c-c, yeh k-H, et al. Disseminated Mycobacterium kansasii infection in an HIv-negative patient presenting with mimicking multiple bone metastases. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006; 54: (Issue 3), 211-216.
2. Cattamanchi a, Nahid P, Marras kT, Gotway bM, Lee JT, et al. Detailed analysis of the Radiographic Presentation of Mycobacterium kansasii Lung Disease in Patients With HIV Infection. Chest 2008; 133: 875-880.
3. Reparaz J. Enfermedad por Mycobacterium kansasii. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1999;17: 85-90.
4. Leal Arranza MV, Gaafarb A, Unzaga Barañanob MJ, Crespo Notarioa JA, Cisterna Cáncer R y García Cebrián F. Estudio clinicoepidemiológico de la enfermedad por Mycobacterium kansasii en el área urbana de Bilbao. Arch Bronconeumol. 2005; 41(4): 189-96
5. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
6. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 41: 1-19.
7. Field kS, cowie LR, Lung Disease Due to the More common Nontuberculous Mycobacteria. Chest 2006; 129; 1653-1672.

La diabetes en la práctica clínica diaria: control glucémico en pacientes pluripatológicos

Moreno Díaz J., Cabrero Pascual L., Ballester Luna A., García Aranda A.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el control glucémico en pacientes con alta comorbilidad ingresados en Medicina Interna.

Material y Métodos: Registro epidemiológico descriptivo durante 16 semanas en Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet. Se recogieron datos demográficos y de comorbilidad así como de niveles de glucemia, en pacientes ingresados más de 3 días con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y sin tratamiento con Corticoides.

Resultados: Los pacientes evaluados con presentan en su mayoría una avanzada edad y más de 4 puntos en la escala de Charlson. Tras el segundo día de ingreso el 50% de los pacientes presentaban ya cifras de glucemia dentro del rango aceptable; fue necesaria una media de 34 UI de insulina para alcanzar este control siendo en su mayoría insulina basal. En menos del 4% de los pacientes se produjo hipoglucemias en alguna ocasión, siendo los pacientes de más edad los que más riesgo tenían ($p<0,05$).

Conclusiones: A pesar de la edad y de la comorbilidad de los pacientes que tratamos en la hospitalización habitual en Medicina Interna, se pueden conseguir un control aceptable de su diabetes en los primeros días del ingreso con bajo riesgo de hipoglucemia.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es un problema muy frecuente en los pacientes ingresados y su buen control se ha relacionado con menores complicaciones en los pacientes hospitalizados en situaciones no críticas[1,2]. El tratamiento recomendado en el medio hospitalario es el insulínico, preferentemente con pautas basal-bolus[3,4]. Sin embargo la principal limitación del tratamiento es el riesgo de hipoglucemias que influyen en la mortalidad y condicionan tanto la estancia hospitalaria como la posibilidad de reingreso precoz[5-7]. Este problema es especialmente relevante en los pacientes más susceptibles a la hiperglucemia: los pacientes ancianos y los frágiles o con comorbilidades[5,8].

El estudio que se presenta analiza el grado de control glucémico y su seguridad con tratamiento insulínico, en un grupo de pacientes de edad avanzada y con comorbilidad en las condiciones habituales de la práctica clínica en hospitalización de Medicina Interna

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia del tratamiento de la glucemia en pacientes con Diabetes tipo 2, con diagnóstico conocido o realizado durante el ingreso, y que presentan comorbilidad significativa, valorando el resultado en función de los días necesarios para alcanzar el objetivo de control glucémico establecido durante la hospitalización en las condiciones de la práctica clínica habitual. Además, se evalúa el grado de control glucémico en función a los casos de hipoglucemia.

Como objetivos secundarios se evaluó el tipo de insulina que llevaba en el tratamiento cada paciente, así como la cantidad de inyecciones subcutáneas necesarias al día y el tipo de protocolo que se le había aplicado en el momento del ingreso.

MATERIAL Y MÉTODO

Registro epidemiológico retrospectivo observacional llevado a cabo en Medicina

Interna del Hospital Universitario Miguel Servet.

Se recogieron de forma correlativa en el momento del alta hospitalaria todos aquellos pacientes que habían permanecido ingresados más de 3 días y que entre sus antecedentes contaban con el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 o ésta había sido diagnosticada durante el ingreso según los criterios establecidos; así mismo, era necesario presentar una comorbilidad elevada (definida con Escala de Charlson igual o superior a 3 puntos) para ser seleccionados. La recogida de datos se llevó a cabo durante 16 semanas, habiendo iniciado el registro en noviembre de 2012. Se recogen los criterios de inclusión y exclusión en la Tabla 1.

El objetivo de control glucémico se estableció en obtener glucemias en ayunas entre 70 y 150 mg/dl.

Una vez seleccionados los pacientes, se recogieron los datos demográficos, el motivo del ingreso y su evolución de forma retrospectiva conforme a los datos de su historia clínica. Se incluyó en la recogida de datos la estrategia de manejo la glucemia del paciente, su control glucémico y el tiempo medio para alcanzar el control de la glucemia desde el ingreso hasta el alta hospitalaria

Fueron agrupados los pacientes aquellos que, durante el ingreso, hubieran presentado en algún momento del ingreso una situación de hiperglucemia (glucemia capilar superior a 150 mg/dl) o bien de hipoglucemia (glucemia capilar menor de 70 mgr/dl).

RESULTADOS

Se seleccionaron 75 pacientes de los cuales 10 fueron excluidos por haber estado ingresados menos de 3 días y otros 3 por haber sido tratados con corticoides durante el ingreso, obteniendo finalmente una muestra de 62 pacientes válidos para nuestro estudio.

La edad media de los paciente fue de 78,9 +/- 8,5 años con un IMC medio de 27,7 +/- 5,3, en su mayoría, por tanto, con sobrepeso. Los pacientes Insulinizados presentaban un IMC mayor (p=0,05).

En cuanto a las comorbilidades, 18 pacientes (29%) tenía un valor en la escala de Charlson de 3 puntos, 29 pacientes (46,8%) un valor de 4 puntos, y, finalmente, los 15 pacientes restantes (24,2%) un valor de 5 puntos.

El control glucémico previo al ingreso se valoró mediante el nivel de hemoglobina glicosilada, con un valor medio de 7,2%.

Durante la estancia hospitalaria hasta un 64,5% de los pacientes presentaron cifras de glucemia de más de 150 mg/dl en alguno de los controles realizados.

Se alcanzó el último día del ingreso el objetivo de control glucémico con valores entre 70 y 150 mg/dl en 44 pacientes, lo que representa un 71% del total.

Para valorar las hiperglucemias y el control glucémico posterior se recogieron los datos de los controles realizados durante el ingreso, lo cual se muestra la tabla 2 y en la figura 1.

De la misma manera, se valoraron las hipoglucemias que ocurrieron durante el ingreso, lo cual se muestra en la figura 2 y en la tabla 3.

En ninguno de los casos se recogieron hipoglucemias graves (glucemia <40 mg/dl) o la hipoglucemia produjo consecuencias clínicas de entidad moderada o grave.

No existieron diferencias significativas (p=0,056) entre los pacientes con tratamiento insulínico previo al ingreso y la presencia de hipoglucemias.

Cabe destacar que si se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes, presentando mayor riesgo de hipoglucemia cuanto más ancianos eran (p=0,009). No existen diferencias entre la presencia de hipoglucemias y el valor de Hemoglobina Glicada o el valor de la Escala de Charlson.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad > 18 años.	Diabetes mellitus tipo 1 (según criterios clínicos habituales).
Paciente hospitalizado. Ingresados en el servicio de Medicina Interna desde noviembre del 2012, con un índice de comorbilidad de Charlson, igual o superior a 3 puntos.	Pacientes con menos de tres días de ingreso hospitalario.
Diagnóstico documentado de diabetes mellitus tipo 2 o no diabético conocido con hiperglucemia > 150 mg/dl al ingreso.	Pacientes en tratamiento con corticoides.
Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito.	Pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar.
	Pacientes críticos, con inestabilidad hemodinámica o trasladados desde la Unidad de Cuidados Intensivos.
	Pacientes con indicación de insulina intravenosa una vez trasladados a la planta de hospitalización.
	Pacientes de los que no se disponga de las revisiones previstas en el registro.

Tabla 3

Día de Ingreso	Objetivo de control glucémico alcanzado (% pacientes)
Al ingreso	**29,5**
Primer día	**47,5**
Segundo día	**53,3**
Tercer día	**59**
Cuarto día	**65**
Quinto día	**63,2**

Tabla 4

Para obtener el control glucémico adecuado en los pacientes del estudio, la media de días que fueron necesarios fue de 1,5 días.

Se ha evaluado en el estudio la dosis de insulina necesaria y el número de inyecciones subcutáneas de insulina. La cantidad de insulina necesaria para cada pacientes ha sido muy diferente dependiendo de cada uno de los casos, pero de media se necesitaron 34,1 UI por paciente.

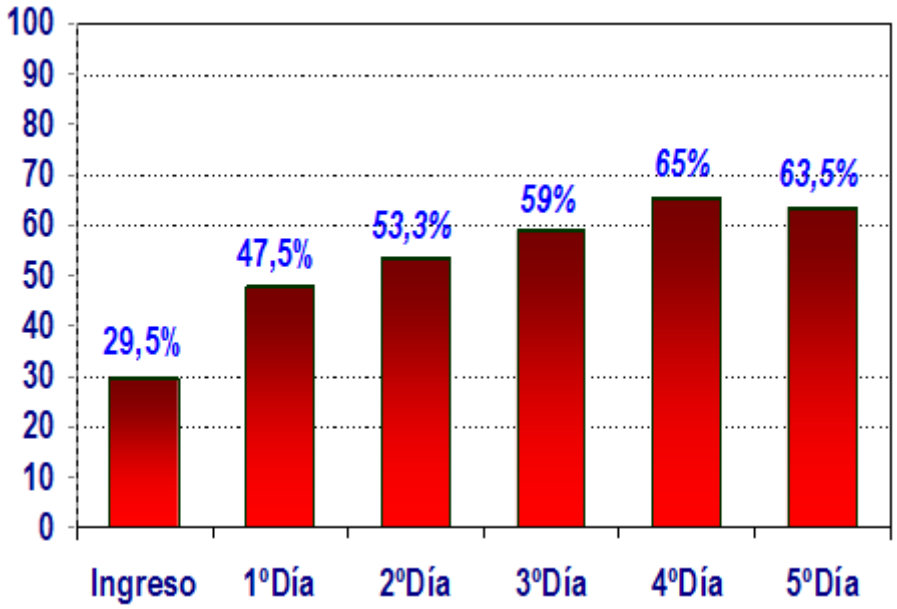

Figura 4

Día de Ingreso	Hipoglucemias durante el ingreso (% de pacientes)
Primer día	1,6
Segundo día	3,3
Tercer día	4,8
Cuarto día	0
Quinto día	7,1

Tabla 5

A continuación se muestra en la figura 3 el porcentaje de pacientes a los cuales les fue inyectada cada tipo de insulina.

Analizando la cantidad de unidades necesarias de cada tipo de insulina por separado, obtuvimos los siguientes datos mostrados en la tabla 4.

Independientemente de la cantidad de UI que se inoculaba a nuestros pacientes, evaluamos la cantidad de veces que era necesario realizar inyecciones subcutáneas por cada tipo de insulina, obteniendo estos datos expresados en la siguiente tabla5.

Finalmente, se evaluó el tipo de protocolo seguido en el momento del ingreso, lo cual se muestra en la figura 4.

DISCUSIÓN

La hiperglucemia, sea a consecuencia de una diabetes descompensada o desconocida o bien de forma aislada relacionada con la hospitalización, se presenta en la tercera parte de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna. La hiperglucemia hospitalaria es un potente predictor clínico

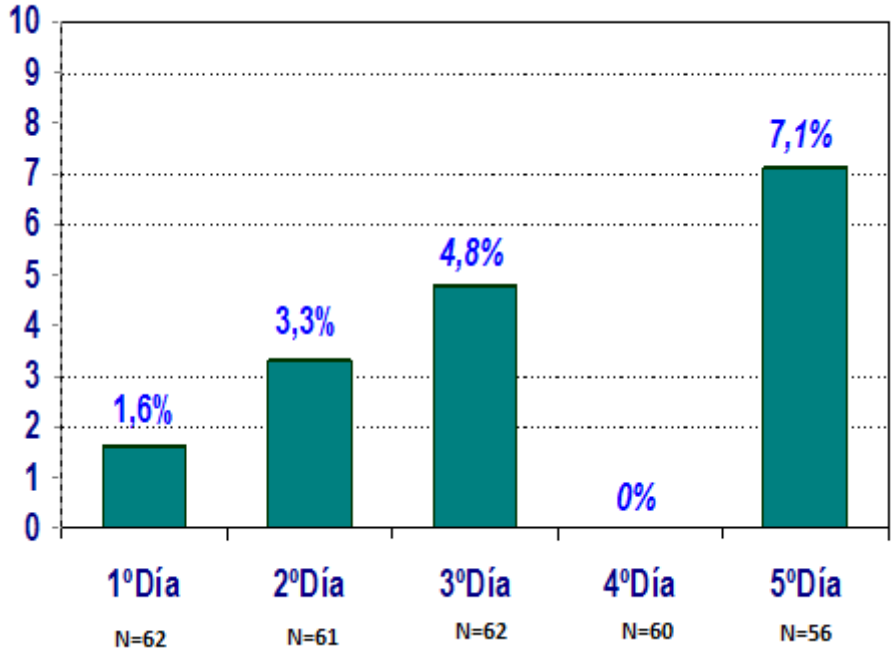

Figura 5

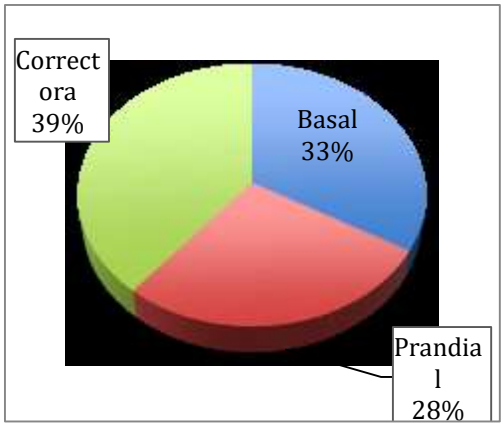

Figura 6

de mortalidad, fundamentalmente Cardio-vascular, independientemente de la condición de diabetes[9] y diferentes estudios han indicado que la mejora del control glucémico reduce la tasa de complicaciones hospitalarias tanto en enfermos médicos como quirúrgicos[1,2].

Las guías recomiendan en los pacientes hospitalizados pautas de insulina subcutánea, estandarizadas en régimen basal-bolus-correctora, en función del abordaje nutricional del paciente. Los objetivos de control glucémico para los pacientes no críticos hospitalizados son 100-140 mg/dl para la glucemia basal y no superiores a 180 mg/dl para las postprandial. El principal obstáculo para la aplicación segura de esta pauta y estos objetivos es el riesgo de hipoglucemia, dado que ésta se relaciona claramente con mayores complicaciones hospitalarias, prolongación de la estancia y mayor frecuencia de reingresos[5-7].

Dosis (UI)	Media
Insulina Basal	21,5
Insulina Prandial	14,1
Insulina Correctora	7,7

Tabla 6

El riesgo de hiperglucemia es mayor en diabéticos de larga evolución con menor reserva insulínica, en ancianos y en los pacientes con comorbilidades. Por eso se ha recomendado que los objetivos de control glucémico sean menos exigentes en estos pacientes, manteniendo el límite de 200 mg/dl para minimizar los síntomas de hiperglucemia, sus consecuencias hidro-electrolíticas y el riesgo de infección[10].

Tipo de Insulina	1 inyección subcutánea	2 inyección subcutánea	3 inyección subcutánea	Media
Basal	30	3	4	1,3 inyecciones
Prandial	2	0	29	2,9 inyecciones
Correctora	16	15	7	1,8 inyecciones

Tabla 7

Los pacientes de nuestro estudio tiene una mediana de edad de 80 años y un índice de Charlson igual o superior a 3 puntos y hemos considerado un adecuado control glucémico la glucemia basal inferior a 150 mg/dl, sin hipoglucemias inferiores a 70 mg/dl, y glucemias aleatorias no superiores a 200 mg/dl.

La mayoría de los tratamientos registrados en la serie estudiada corresponden a la recomendada pauta basal-bolus-correctora si bien todavía se han recogido casos con tratamiento inicial con antidiabéticos orales e insulina correctora. No se ha recomendado el tratamiento durante la hospitalización con los antidiabéticos orales habituales (metformina, sulfonilureas) por no ajustarse a las necesidades de la variabilidad glucémica de los pacientes, además de por sus potenciales efectos secundarios. No hay experiencia para determinar el papel que puedan tener antidiabéticos más recientes, como los inhibidores de DPP-IV o los STLG-2, pero un reciente estudio con sitagliptina ha mostrado eficacia y seguridad, usada tanto en monoterapia como con insulina basal, en pacientes hospitalizados en planta de medicina general y cirugía[11]. Además, se comienza a sugerir la posibilidad de mantener los antidiabéticos orales en aquellos pacientes bien controlados previamente al ingreso con estas terapias y que además van a mantener durante el ingreso una ingesta de alimentos regular[12].

CONCLUSIONES

La estrategia de control de glucemia en nuestro Servicio de Medicina Interna a través de insulinización con pautas bolo-basal o añadiendo insulina rápida a los tratamientos previos consiguen, a los dos días del ingreso hasta un 50% de glucemias en rango aceptable y, tras cinco días de hasta un 65%.

Además, el riesgo de hipoglucemia es menor de 4% en el total del ingreso, lo cual supone que una buena estrategia de control no está confrontada con la seguridad en el tratamiento. Cabe destacar que en nuestro estudio encontramos mayor riesgo de hipoglucemias en los pacientes insulinizados de más edad, lo que nos induce a tener que ser más precavidos a la hora de ajustar las pautas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 16-38.
2. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 49-58.
3. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of

Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009; 32 (6): 1119-31.

4. Pérez Pérez A, Conthe Gutierrez P, Aguilar Diosado M et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. Med Clin (Barc) 2009; 132 (12): 465-75
5. Turchin A, Matheny ME, Shubina M et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. Diabetes Care 2009; 32: 1153-7.
6. Leite SA, Locatelli SB, Niece SP et al. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. Diabetol Metab Syndr 2010; 2: 49.
7. Zapatero A, Gomez-Huelgas R, Gonzalez N et al. Frequency of hypoglycemia and its impact on length of stay, mortality, and short-term readmission in patients with diabetes hospitalized in internal medicine wards. Endocr Pract 2014; 20: 870-5.
8. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. Am J Med 2011; 124: 1028-35.
9. Tuna M, Manuel DG, Bennett C et al. One- and five-year risk of death and cardiovascular complications for hospitalized patients with hyperglycemia without diagnosed diabetes: An observational study. J Hosp Med 2014; 9: 365-71.
10. Kirkman MS, Jones Briscoe V, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012; 35 (12): 2650-2664.
11. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. A pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care 2013; 36(11):3430-5
12. Jansen S, et al. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico con alimentación oral. Rev Clin Esp. 2011. doi:10.1016/j.rce.2011.05.014

Síndrome de secreción ectópica de ACTH secundario a tumor pancreático neuroendocrino. A propósito de un caso

A Labirua, J Martí, E Zubillaga

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Zumárraga.

Correspondencia: A Labirua, Departamento de Medicina Interna, Hospital Zumarraga. Guipuzcoa. España. E-mail: ane.labirua@gmail.com

Palabras clave: Cushing syndrome, neuroendocrine tumor.

La secreción ectópica de corticotropina (ACTH) de tumores no pituitarios causa aproximadamente un 10-20% de los casos de síndrome de Cushing. Los carcinomas neuroendocrinos del aparato digestivo son una causa rara de síndrome de ACTH ectópica. Los tumores neuroendocrinos (TNE) del sistema gastro-entero-pancreático son poco frecuentes, con una incidencia de 1-2/100.000 individuos al año, y se distribuyen de manera homogénea entre ambos sexos. Entre los TNE pancreáticos, el insulinoma (31.7%) y el gastrinoma (8.6%) son los tumores de células de islotes más frecuentes, aunque existen también neoplasias de células de islotes no funcionantes (47.7%) y tumores productores de otras hormonas (1.2%) como ACTH[1].

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años sin antecedentes patológicos que ingresó por aumento de peso y edema facial de 4 meses de evolución. El examen físico mostró una tensión arterial de 167/124, frecuencia cardiaca de 49 latidos por minuto, temperatura 36.5ºC, saturación de oxígeno de 97%. Destacaba edema facial y obesidad troncular, sin otras alteraciones en la exploración. Los análisis de laboratorio mostraron: hemograma normal, glucosa 148 mg/dl, kaliemia 2,8 mEq/l. Estudio endocrino: cortisol 102 ug/dl, cortisol nocturno 132 ug/dL, cortisol libre en orina 4.000 mcg/24h, ACTH 427 pg/ml. cromogranina A 526 ng/mL. Ausencia de supresión y de ritmo circadiano tras la administración de dosis bajas y altas (8 mg) de dexametasona. La tomografía axial computarizada mostró la presencia de una masa pancreática de 30 x 20mm y aumento de ambas glándulas suprarrenales. La PET-TAC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada) mostró acúmulos patológicos de fluorodeoxyglucosa en el área pancreática, en múltiples áreas hepáticas y aumento de ambas glándulas suprarrenales (Figura 1). Se realizó una intervención quirúrgica que puso de manifiesto un gran tumor pancreático con múltiples metástasis hepáticas, realizándose pancreatectomía y esplenectomía. El estudio histopatológico mostró un tumor neuroendocrino pancreático, positivo a cromogranina, sinaptofisina y CKAE1-AE3, Ki 67 hasta 50%, con metástasis ganglionares y hepáticas de tumor neuroendocrino. Se descartó la intervención quirúrgica sobre las glándulas suprarrenales. Se realizó tratamiento con ketokonazol y metirapona sin mejoría por lo que se añadió mifepristona, con disminución de las cifras de cortisol. Pese a ello la evolución fue desfavorable y la paciente falleció a los 3 meses del diagnóstico de distress respiratorio y complicaciones del síndrome de Cushing.

Figura 7

DISCUSIÓN

Los tumores que más frecuentemente presentan síndrome de secreción ectópica de ACTH son los carcinoides bronquiales (5-40%), carcinomas pulmonares de célula pequeña (3.3-50%), carcinoides pancreáticos o tumores de células de islote de páncreas (7.5-25%) y carcinoides tímicos (5-42%). El síndrome de secreción ectópica de ACTH es algo más frecuente en mujeres. La edad media de

presentación ronda los 45-50 años, siendo más alta que aquella de la enfermedad de Cushing, que ocurre a los 30-40 años[2]. Esta paciente con carcinoma pancreático neuroendocrino representa un caso raro de síndrome de secreción ectópica de ACTH. Los síntomas incluyen debilidad muscular proximal, aumento ponderal, hipertensión, irregularidades menstruales, hirsutismo e hipopotasemia. El fenotipo cushingoide con cara de luna, joroba de búfalo y obesidad troncular son menos frecuentes.

El tratamiento etiológico es la extirpación del tumor primario, pero la cirugía curativa se consigue sólo en un 30-47% de los casos. Si la lesión no es resecable, la adrenectomía suprarrenal es un tratamiento efectivo. Los inhibidores del cortisol incluyen el ketokonazol y la metirapona. Es necesario un abordaje multidisciplinar para controlar el crecimiento del tumor y los síntomas asociados al síndrome de secreción ectópica de ACTH[3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H , Matsuo Y, Sasak K, Goto R.et al. A Case of Ectopic Adrenocorticotropic Hormone-producing Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Liver Metastases. Endocrine Journal 2010, 57 (3), 229-236.
2. Salgado LR, Villares MC, Knoepfelmacher M ,Machado MC, Domenice S, Albegaria MA, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases .European Journal of Endocrinology 2006;155,725-733.
3. Aaron I. Vinik, Eugene A. Woltering, M Richard R. P. Warner, Martyn Caplin, et al. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. Pancreas 2010; 39(6), 713-734.

Hipoparatiroidismo primario

Labirua-Iturburu Ruiz, Ane. Lasa Inchausti, Begoña. Zurutuza Auzmendi, Amaia. Martí Cabané Juan.

Servicio Medicina Interna. Hospital de Zumarraga. Guipúzcoa.

El hipoparatiroidismo idiopático (HPI) es una rara entidad con una incidencia aproximada de 0.02%, que puede ocurrir como fenómeno aislado o asociado a una condición autoinmune. El debut del HPI puede ocurrir a cualquier edad y persiste durante toda la vida. Exponemos un caso de HPI.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años, sin antecedentes personales ni patológicos de interés, que ingresa por cuadro de astenia, debilidad, parestesias en manos, dolores musculares y calambres en hombros y brazos. La exploración física no mostró alteraciones relevantes.

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemograma normal, calcio 5.9 mg/dl (corregido por albúmina), fósforo 5.58 mg/dl, magnesio 1.8 mg/dl, albúmina 4.2 g/dl, fosfatasa alcalina 72 U/l, alanina transaminasa (ALT) 45 U/l, aspartato transaminasa (AST) 22 U/l, urea 27 mg/dl, pH 7.45, bicarbonato 22 mEq/l, parathormona (PTH) 3.7 pg/ml, vitamina-D3 17 ng/ml, calcitonina <4. La función tiroidea y adrenal fue normal. Los anticuerpos IgA antigliadina y antitransglutaminasa, anti-TPO, anti-citoplasma de células paratiroideas, anti-células parietales y anti-21-hidroxilasa fueron negativos. Se descartó la deleción del cromosoma 22q11.2.

La radiografía de tórax y la tomografía axial computerizada cérvico-tóraco-abdómino-pélvica no mostraron alteraciones. Se inició tratamiento con carbonato cálcico 2gr tres veces al día y calcitriol 0.75mg una vez al día. Actualmente la paciente se encuentra asintomática con niveles normales de calcio pero disminuidos de PTH (2.2 pg/ml), siguiendo tratamiento con 1gr de carbonato cálcico tres veces al día y calcitriol 0.75 mg una vez al día.

DISCUSIÓN

El HPI adquirido no relacionado con la cirugía es una entidad poco frecuente, que suele deberse a un proceso autoinmune, bien por destrucción de las glándulas paratiroideas, bien por anticuerpos activadores del receptor sensible al calcio que disminuyen la secreción de PTH. Estos fenómenos autoinmunes pueden aparecer tanto en pacientes con hipoparatiroidismo aislado como con hipoparatiroidismo en el seno de un síndrome poliglandular autoinmune tipo I (candidiasis mucocutánea, insuficiencia suprarrenal e hipoparatiroidismo). Otras causas de destrucción de la glándula incluyen, además de la radioterapia, patología infiltrativa (enfermedades granulomatosas, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, metástasis) e infecciosa (se ha descrito asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana)[1].

La clínica del HPI es debida a la hipocalcemia debida al déficit de PTH o al defecto en su activación. La presentación clínica depende de la duración, severidad y velocidad de aparición de la hipocalcemia. Su aparición brusca da lugar a síntomas graves como tetania, convulsiones, alteración del estado mental, insuficiencia cardiaca refractaria o estridor laríngeo. La aparición progresiva se manifiesta predominantemente por clínica neuromuscular como mialgias, parestesias y calambres. De manera crónica predispone a la aparición de cataratas, pseudotumor cerebri y calcificaciones de ganglios basales. Pacientes con niveles muy bajos de calcio iónico sérico pueden encontrarse asintomáticos si la hipocalcemia se instaura de manera progresiva[2].

El diagnóstico de hipoparatiroidismo se realiza tras una detección de PTH intacta normal o inapropiadamente baja en pacientes con niveles disminuidos de calcio ionizado, tras descartar hipomagnesemia[3]. Una vez descartadas causas quirúrgicas, infiltrativas, tumorales, infecciosas familiares y síndrome poliglandular tipo I tal y como se ha expuesto anteriormente, se podrá llegar al diagnóstico de exclusión de HPI. El tratamiento incluye suplementos de calcio y metabolitos o análogos de la vitamina D, y requiere de un control

analítico regular para monitorización de niveles de los mismos en suero[3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Jiménez C, et al. Hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismos. Medicine 2012, 11: 951-60.
2. Shoback D. Hypoparathyroidismo. NEJM 2008; 391-403.
3. Goltzman D, Hypoparathyroidism. UpToDate 2015.

Hipercalcemia hipocalciurica familiar. A propósitos 3 casos

J Marti, I Frago, K Leizaola, B Lasa

Servicio Medicina Interna. Hospital de Zumarraga. Guipúzcoa.

Correspondencia: Dr. Juan Martí. Servicio Medicina Interna. Hospital Zumárraga. Zumárraga. Guipúzcoa. E-mail: juan.marticabane@osakidetza.net

Palabras clave: hipercalcemia hipocalciurica familiar. PTH, CaSR.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una causa infrecuente de hipercalcemia, se hereda de forma autosómica dominante y posee una alta penetráncia. Su prevalencia global no está claramente definida, aunque se han reportado prevalencias de 1:78.000 se cree que podrían estar subestimadas. Es el resultado de una mutación inactivante en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR) del que se han descrito hasta 200 mutaciones[1-5]. Presentamos estudio familiar.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1(caso índice): varón de 17 años remitido para estudio de hipercalcemia. Sus antecedentes personales carecían de interés: nacido de embarazo y parto normales con posterior desarrollo psicomotor y pondo-estatural adecuados. Analítica: hemograma dentro de la normalidad. Bioquímica; calcio plasmático de 11,3 mg/dl (8,5-10,5); fósforo 3,2 mg/dl (2,5-4,5); magnesio 2,4 mg/dl (1,7-2,5); calcio urinario orina 24 horas, 52 mg/24h (100-300), calcio urinario 4,5 mg/dl. Aclaramiento de calcio 0,001; PTH 28,5 pg/ml (10-65); vitamina D 36,5 ng/ml (28-75), resto analítica sin hallazgos. La gammagrafía de paratiroides no mostró captaciones patológicas, ecografía cervical sin hallazgos.

CASO 2: varón 19 años, sin antecedentes personales de interés. Exploración física normal. Analítica: calcio 11,5 mg/dl, fosforo 3,4 mg/dl, magnesio 2,1 mg/dl. PTH 30 pg/ml. Vit D 33,6 ng/ml, calcio urinario orina 24 horas, 63 mg/24h, calcio urinario 5,7 mg/dL. Aclaramiento de calcio 0,002.

CASO 3: varón 19 años, hermano de los anteriores y gemelo del caso 2. Sin antecedentes de interés. Exploración física normal. Analítica; calcio 11.5 mg/dl, fósforo 2.8 mg/dl, magnesio 2.1 mg/dl, PTH 34 pg/ml, Vitamina D 29,9 ng/ml, calcio urinario orina 24 horas, 97.5 mg/24h, calcio urinario 8,9 mg/dl. Aclaramiento de calcio 0,003.

Padre (progenitor de los 3 varones) no se pudo estudiar por haber fallecido, madre y 2 hermanas (procedentes de otro matrimonio) analítica normal, no detectándose alteraciones del metabolismo del calcio.

El estudio genético de gen CaSR a los 3 pacientes varones. Demostró mutación en el exón 2, consistente en c.164C>T; p.Pro55Leu. La secuenciación del gen CaSR muestra que las personas a estudio presentan un cambio en heterozigosis consistente en la sustitución de citosina en posición 164 por timina (c.164C>T) lo que conlleva a nivel proteico el cambio de prolina por leucina en posición 5 5 (p.Pro55leu).

DISCUSIÓN

La HHF es una entidad caracterizada por hipercalcemia leve a moderada, cuyos valores generalmente no superan un 10% del límite superior de la normalidad se asociada con niveles de PTH normal (aunque entre el 15-20% de las HHF cursan con PTH elevada), la calciuria es baja (típicamente menor de 200 mg/día) o relativa al calcio plasmático, cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina, menor de 0,01 se ha considerado esta ,como prueba de valor diagnóstico, aunque presenta una especificidad del 0,88 con una sensibilidad de 0,80, creemos que el punto de corte debe ser 0,02 entonces se diagnostican el 98% de pacientes con HHF, si se utiliza el corte clásico de 0,01 un 35% de pacientes pueden quedar sin diagnosticar. Sin embargo, la medición de la excreción renal de calcio se caracteriza por una gran variación intraindividual e interindividual, siendo el estudio genético el que determina el diagnóstico definitivo[2-4]. Los hallazgos en el estudio genético de nuestros pacientes son similares a los recogidos por Pearce y Fernández[6,7].

La HHF supone aproximadamente el 2% de todas las causas de hipercalcemia. Ante la presencia de la misma hay que descarta otras causas, fundamentalmente el hiperparatiroidismo y otras como son: neoplasias, intoxicación por vitamina D, enfermedades granulomatosas, tirotoxicosis, inmovilización prolongada[5-9]. En nuestra serie el cuadro de HHF se sospechó ante la presencia de una hipercalcemia con hipocalciuria y aclaramiento de calcio disminuido con PTH y Vit D normales**.**

El calcio se reabsorbe en el segmento cortical de la rama ascendente de Henle mediante un proceso pasivo. Este mecanismo está regulado por el sensor del calcio, que se encuentra en la superficie basocelular de estas células y detecta los cambios en el calcio iónico. La pérdida de función de CaSR da lugar a una reducción de la sensibilidad de las células paratiroides y renales a los niveles de calcio por lo que la hipercalcemia se percibe como normal[8-9]. El gen Casr está localizado en la región 3q13.3-21 y está compuesto por 7 exones. Existen 3 tipos genéticos de HHF basados en su localización cromosómica. La FHH tipo 1 representa el 65% de los casos y es debida a mutaciones inactivantes en el gen CaSR, en 3q21.1. El otro 35% de los FHH tiene, o bien una mutación en el gen AP2S1, adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit en 19q13.2-q13.3 y conocido como FHH tipo 3, o bien anomalías genéticas en genes aún no identificados. La FHH tipo 2 ha sido recientemente localizada en 19p. La FHH puede estar causada en muy raras ocasiones por auto-anticuerpos contra CaSR[4-5,11].

El grado de hipercalcemia parece relacionarse con el tipo de defecto genético. Mientras que los pacientes con un solo alelo mutado habitualmente son diagnosticados de forma incidental o por cribado de familiares de afectados, las situaciones de homocigosis (2 alelos mutados) comportan un hiperparatiroidismo neonatal grave, con hipercalcemias mayores de 15 mg/dl[5,10]. La HHF presenta un curso generalmente benigno y no se relaciona con manifestaciones clínicas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden presentar pancreatitis de repetición o condrocalcinosis. La evolución benigna de la HHF hace que no precise tratamiento. La paratiroidectomía no está indicada, salvo en los casos homocigotos o en los pacientes con pancreatitis de repetición. Se recomienda el cribado familiar una vez que se ha diagnosticado un paciente para evitar estudios posteriores recurrentes[7,9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ubetagoyena M, Castaño L, Pérez de Nanclares, Arruebarrena D, Imaz, R, Areses R. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación. An Pediatr. 2011;74:47-50.
2. Aparicio EJ, Núñez FJ, Rajado I,San Martin MA,Fernandez MC.Quilez I. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar debida a mutación de novo del gen sensible al calcio. Bol S Vasco-Nav Pediatr 2013;45:34-36.
3. 3.Shinall MC, Dahir K,Broome JT.Differentiating familial hypocalciuric hipercalcemia from primary hyperparathyroidism.Endocr Pract,2013;19:697-702.
4. Christensen S, Nissen P, Vestergaard P,Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity. 201118:359–37.
5. Sarli M, Fradinger E, Zanchetta J. Hipercalcemia hipocalciúrica debida a una mutación de *novo* del gen del receptor sensor de calcio. Medicina (B. Aires) 2004;64: 337-339.
6. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism.J Clin Invest.1995;96:2683-2692.
7. Fernández I, Fernández I, Cózar MV, Viloria MM, Martínez De Pinillos G, Tomé M et al. Utilidad del estudio genético en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar en familias con presentaciones clínicas atípicas. Endocrinol Nutr.2011; 58:325-330.
8. Souza L, Arias A, Zgoda L, Bastida G, Brunetto O,Silveira PH, Matsunaga R. New mutation in the *CASR* gene in a family with familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) and neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT). Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55:67-71.

9. Aparicio C, Anton P, Gil B, Ramiro S, Pérez G, Pérez de Nanclares G et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: new mutation in the CASR gene converting valine 697 to methionine. Eur J Pediatr 2012; 171:147–150.

10. Olivar J, Pavón I, IglesiasP .Familiar Hipocalciuric Hypercalcemia: Review of three cases. Endocrinol Nutr.2008; 55: 267-269.

11. Orpha.net [Internet].Francia: Orphanet.1995.(Actualizado May 2014.citado Marzo 2015). Disponible en. http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=405

Insuficiencia renal severa por gammapatía monoclonal G en linfoma linfoplasmacítico con larga supervivencia

Juan José Alonso[1], Araceli Canovas[1], Marta María Riñón[2]

[1]Servicio de Medicina Interna. [2]Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Cruces. Osakidetza. UPV-EHU. Vizcaya

Correspondencia: Juan José Alonso. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces: Plaza de Cruces 12. 48903-Baracaldo (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

La afectación renal en linfoma linfoplasmocítico (LLP) se debe sobre todo a microtrombos intravasculares por hiperviscosidad [1,2] en la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Hay pocos casos publicados de nefropatía relacionada con gammapatía monoclonal similar a la del mieloma (nefropatía por cilindros:CN), en esta entidad, y el seguimiento ha sido de corta duración. En todos ellos la paraproteína implicada ha sido inmunoglobulina (Ig) M[3, 4] en un caso añadida a Ig G[5].Hemos tratado a un paciente con insuficiencia renal aguda en diálisis por insuficiencia renal debida a LLP IgG k, que sigue en remisión completa más de 12 años después, y creemos interesante comunicar su evolución. Hemos revisado la literatura en Pubmed y Medline, con los descriptores "cast nephropathy, renal failure and lymphoplasmacytic lymphoma", sin encontrar ningún caso similar.

CASO CLÍNICO

En marzo-2003 ingresó en nuestro servicio un varón de 64 años, procedente de otro centro, donde se había iniciado hemodiálisis por insuficiencia renal aguda, con creatinina sérica de 10 mg/dl, uricemia de 14 mg/dl, fosforemia de 7.8 mg/dl, un componente monoclonal sérico (CMS) de 7 g/dl y urinario (CMU) de 8 g/día. Se había detectado la enfermedad en un estudio analítico de su médico por malestar general y astenia de semanas de evolución. En la exploración clínica se observaba una discreta esplenomegalia, que también fue la única anomalía en la TAC corporal. Los datos más relevantes de la analítica fueron: anemia (Hb:8.6 g/dl), con hipoalbuminemia (2.5 g/dl); los referidos a la insuficiencia renal; β2microglobulina (16 mg/l) y gammapatía monoclonal Gk en suero y k en orina. En el estudio óseo sólo se vio osteopenia. En el aspirado y la biopsia de médula ósea se encontró 16% de células plasmáticas (CD38+; k +) y 46% de células linfoplasmáticas y linfocitos (CD[5,19,20,22]+; CD 38+/-; CD23-; k+); en sangre periférica 1500 linfocitos/µl que tenían los mismos marcadores. A la espera de un diagnóstico histológico concluyente (se envió la muestra al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-Madrid) se inició tratamiento con VAD en infusión (vincristina-adriamicina-dexametasona) obteniéndose una rápida mejoría de función renal después del primer ciclo(creatininemia:2.3 mg/dl), con supresión de hemodiálisis, y descenso de CMS (a 3.6 g/dl) y CMU (4.6 g/día).El diagnóstico del centro de referencia fue linfoma linfoplasmocítico, pero a la vista del resultado del primer ciclo se continuó la citada combinación. Sin embargo después el tercer ciclo aumentó el CMS por lo que se cambió a MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etoposido), con escasa respuesta, y después a fludarabina, con progresión después de tres ciclos. Con la pauta rituximab (RTX)-mitoxantrona-ciclofosfamida-dexametasona (4 ciclos) y posterior consolidación con RTX descendió el CMS a 1.8 g/dl y el urinario a 0.5g/día, siendo la creatinina sérica de 1.5 mg/dl (diciembre de 2004). El paciente se mantuvo prácticamente asintomático, con aumento lento de CMS y CMU hasta mayo-2009 (CMS:3g/dl, trombocitopenia), por lo que se reanudó tratamiento con rituximab-ciclofosfamida-dexametasona (6 ciclos), consiguiéndose desaparición de CMU, descenso de CMS a 0.5 g/dl y estabilidad de la función renal (creatinina sérica:1.4 mg/dl; filtrado glomerular estimado (FGE) 48 cc/min). De nuevo se completó consolidación con RTX. Como resultado adverso presentó linfopenia (200/µl) e hipogammaglobulinemia severas, con infecciones respiratorias y digestivas (campylobacter, blastocystis…) recurrentes, así como un cuadro de malabsorción con pérdida de hasta 10 kg de peso. Se inició administración periódica de inmunoglobulinas intravenosas con mejoría solo de las infecciones respiratorias. Por enteroscopia y biopsia intestinal se detectó atrofia vellositaria, con inflitrado linfocitario

intraepitelial de tipo T, sin clonalidad, compatible con enfermedad celíaca, pero no mejoró con dieta sin gluten. Progresivamente fueron recuperándose los niveles de inmunoglobulinas, remitiendo la diarrea y ganando peso, llegando a quedar prácticamente asintomático. En mayo-2015 la biopsia de médula ósea era normal, el CMS (por inmunofijación) y CMU negativos, y la creatinina sérica de 1.5 mg/dl con FGE de 48 cc/min. En la actualidad se mantiene asintomático sin variaciones analíticas.

DISCUSIÓN

Aunque para un diagnóstico "académico" de nefropatía por cilindros(CN), es importante contar con una biopsia renal concordante, no se practicó en nuestro paciente porque el contexto era suficientemente explícito, no eran descartables complicaciones derivadas de la biopsia y no existían alternativas teóricas que condujeran a un tratamiento diferente.

Tres aspectos son destacables en la historia de nuestro paciente. En primer lugar el ser el primero descrito con insuficiencia renal en diálisis por gammapatía monoclonal secundaria a LLP con CMS IgG[1,6,7] y la obtención de rápida respuesta inicial con quimioterapia utilizada en mieloma múltiple; la reducción precoz de CMU es el objetivo prioritario en este escenario[5]. En segundo lugar, aunque precisó sucesivas pautas de quimioterapia por progresión, se mantenía la mejoría de la función renal y se alcanzó finalmente remisión completa, muy infrecuente en LLP (2 a13%)[8,9]. La supervivencia del paciente supera ampliamente la mediana esperada[10]. Por último, como consecuencia del efecto reductor de quimioterapia y RTX sobre la inmunidad B, el paciente sufrió una inmunodeficiencia B secundaria con infecciones recurrentes respiratorias y digestivas y clínica de malabsorción del tipo de celiaquía, que se ha superado con infusiones periódicas de inmunoglobulinas y progresiva recuperación de funcionalidad intestinal e inmunidad B.

Como corolario, creemos que, en nuestro paciente, la combinación de diversos enfoques terapéuticos como diálisis, diversas alternativas de quimioterápicos, complementos dietéticos y aporte de inmunoglobulinas, ejemplifica la superación de sucesivas situaciones clínicas complicadas aplicando con coherencia los procedimientos terapéuticos disponibles en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salviani C, Guido G, Serriello I, Giannakakis K, and Rocca A.Renal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case report and review of literature. Ren Fail 2014; 36: 114–18
2. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia Study of sixteen cases. N Engl J Med 1970; 283:123-129,
3. Isaac J, Herrera GA. Cast nephropathy in a case of Waldenström's macroglobulinemia. Nephron 2002; 91:512-15,.
4. Miwa M, Sakao 1,Ishigaki S, Ono M, Fujikura T, Yasuda H et al . Recovery of Kidney Function by Rituximab-based Therapy in a Patient with Waldenström's Macroglobulinemia related Nephropathy Presenting Cast Nephropathy and Interstitial Lymphocytic Infiltration. Intern Med 2012; 51: 1725-30
5. Pérez N, Garcia-Herrera A, Rosiñol L, Palos L, Santiago E , Espinosa G et al. Lymphoplasmacytic lymphoma causing light chain cast nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 450-53
6. Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrek L, Javaugue V, Sirac V, Arnulf B et al. Kidney Diseases Associated With Monoclonal Immunoglobulin M–Secreting B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients. Am J Kidney Dis. Available online 16 May 2015. http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.035
7. Gnemmi V, Leleu X, Provot F, Moulonguet F, Buob D. Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia. Am J Kidney Dis. 2012;60:487–91.
8. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with

217 cases Spanish Group for the Study of Waldenström Macroglobulinaemia and PETHEMA (Programme for the Study and Treatment of Haematological Malignancies).Br J Haematol. 2001;115:575-82.

9. Papamichael D, Norton AJ, Foran JM, Mulatero C, Mathews J, Amess JA et al. Immunocytoma: a retrospective analysis from St Bartholomew's Hospital-1972 to 1996. J Clin Oncol 1999;17:2847-53

10. Kyrtsonis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris P, Kontopidou FN, Dimopoulou MN et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. Ann Hematol. 2001; 80:722-27.

Neumonía Eosinofílica Aguda inducida por Daptomicina

J. Moreno Díaz[1], E. Morte Romea[1], A. Nuño Alves[2] , E. Salvador Ruperez [3], M. Villaba Montaner [3]

[1] Medicina Interna, [2] Oncología Médica, [3] Hematología y Hemoterapia; Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

La Neumonía Eosinofílica Aguda es una entidad rara cuya etiología varía desde infestaciones parasitarias (Síndrome de Löeffler) hasta reacciones de hipersenbilidad a fármacos.

CASO CLÍNICO

Presentamos un paciente varón de 69 años de edad, alérgico a Penicilinas, sin antecedentes médicos de interés.

Ingresó en nuestro Servicio como Fiebre de Origen Desconocido por presentar durante el mes de agosto de 2015 picos febriles aislados. El paciente había acudido a un podólogo en Julio por presentar un papiloma en el 5º dedo del pie izquierdo, habiéndosele infectado en alguna ocasión dicha lesión.

Tras solicitar los primeros estudios analíticos, hemocultivos, serologías y una TAC Toraco-Abdominal, se decidió realizar una Ecografía Cardíaca transtorácica, la cual arrojó el diagnóstico de endocarditis al detectar dos lesiones verrugosas, una sobre la válvula aórtica y otra sobre unión mitroaórtica.

Inicialmente la PCR del paciente era de 30 mg/dl, con fórmula leucocitaria normal. Se decidió iniciar un régimen de tratamiento antibiótico empírico con Daptomina a dosis de 8 mg/Kg/día y Gentamicina a 3 mg/Kg/día. Al ser negativos todos los hemocultivos seriados que se realizaron al paciente así como las serologías de gérmenes menos habituales, se decidió mantener durante 42 días el tratamiento con Daptomicina.

La evolución del paciente fue favorable, con desaparición de picos febriles y descenso de la PCR hasta 2,5 mg/dl. Se realizó una Ecografía transesofágica de control el día 20 de tratamiento, objetivándose la desaparición de la lesión sobre válvula aórtica y disminución de tamaño de la lesión sobre unión mitroaórtica.

El día 30 de tratamiento el paciente inicia cuadro de tos sin expectoración, junto con picos febriles hasta 38,5ºC, manteniendo saturación de oxígeno en sangre por encima de 95% en todo momento y sin clínica de insuficiencia respiratoria.

La analítica en ese momento mostró un ascenso de la PCR hasta 25 mg/dl, aumento de cifras de creatinina hasta 1,39 mg/dl, GGT 560, Fosfatasa Alcalina 220 y una fórmula leucocitaria con 14000 leucocitos, de los cuales 1500 eran Eosinófilos. Se realizó una Radiografía de Tórax (Imagen 1), donde se observaron infiltrados pulmonares; ante el hallazgo, se decide solicitar una TAC Torácica (Imagen 2), el cual se informa como afectación de parénquima pulmonar distal parcheado compatible con Neumonitis versus Embolismos Sépticos.

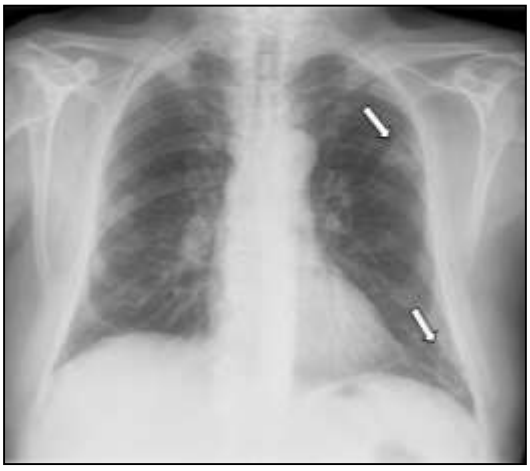

Imagen 1

Dado que la evolución de la Endocarditis era favorable, solicitamos una broncoscopia para aclarar el origen de las alteraciones pulmonares; la citología del Lavado Broncoalveolar mostró un 5,5% de Eosinófilos y un 85% de Macrófagos.

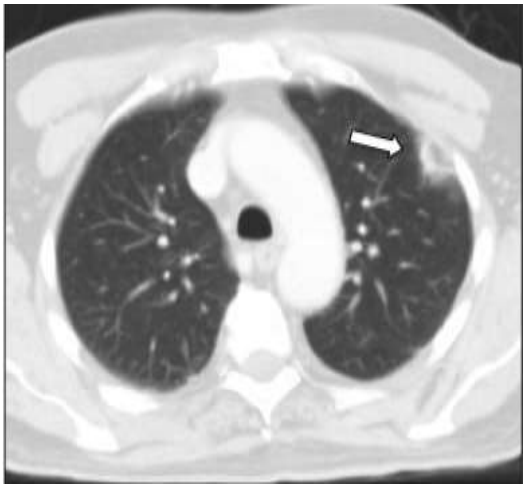

Imagen 2

Con estos datos, el diagnóstico de presunción fue de Neumonía Eosinofílica por Daptomicina, por lo que se retiró dicho fármaco. Tres días después de su suspensión la clínica del paciente desapareció, mejorando posteriormente las alteraciones analíticas de forma paulatina hasta su normalización completa al cabo de 10 días. Así mismo, las alteraciones radiológicas disminuyeron de tamaño de forma considerable.

DISCUSIÓN

La Neumonía Eosinofílica Aguda inducida por Daptomicina es una entidad rara pero potencialmente grave que puede ocurrir tras la administración durante 2 o 3 semanas de dicho fármaco.

El diagnóstico se establece tras observar infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax del paciente, así como aumento de eosinófilos en sangre periférica y cualquier valor de eosinófilos en el Lavado Brocoalveolar[1].

Es importante suspender el tratamiento con Daptomicina y, en caso de insuficiencia respiratoria aguda, iniciar corticoides intravenosos[2]. Con estas medidas, la evolución suele ser favorable.

En nuestro caso, tanto la clínica como las alteraciones analíticas y radiológicas, la presencia de eosinófilos en el Lavado Broncoalveolar y la normalización de todo ello tras el cese en la administración de Daptomicina apoyan el diagnóstico.

En el año 2010 la FDA[3] emitió un comunicado en el cual recogía casos de esta entidad desde el año 2003 al 2010, incluyéndose desde entonces en la ficha técnica del producto. Posteriormente se han realizado varias revisiones[4] de casos publicados en la literatura, los cuales nos ayudan a entender mejor esta entidad.

Creemos necesario conocer esta patología dado que el uso de la Daptomicina se ha extendido ampliamente en los últimos años por su variabilidad y seguridad de uso en la época de bacterias multirresistentes en la que vivimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips J, Cardile AP, Patterson TF, Lewis 2nd JS. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports. Scand J Infect Dis 2013;45:804–8.
2. Roux S, Ferry T, Chidiac C, Valour F. Daptomicin-induced eosinophilic pneumonia. International Journal of Infectious Diseases , Volume 37 , 95 – 96.
3. FDA [Internet]. Silver Spring, Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 08/04/2010 [cited 2015 oct 10]. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220273.htm
4. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tonning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. Drug Saf 2012;35:447–57.

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 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.