

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 30

Nº 4

2014

CONTENIDO

EDITORIAL

Programa científico del XXI Congreso Venezolano de Medicina Interna
María Inés Marulanda 198

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Síndromes Paraneoplásicos Endocrinos
Eva Essensfeld de Sekler 202

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

La Entrevista Médica y sus alcances en la organización de salud
Lisbeth. J. Reales Chacón 208

GALERÍA DE IMÁGENES

Oncocitoma de la carúncula ocular y Linfoma orbitario
Carlos Fernández 216

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Hemocultivo positivo como factor pronóstico en pacientes con patología hematooncológica y neutropenia febril
Guillermo Borga Hernández, Johann Schloeter Rebolledo, Joanny Rey Puentes..... 217

Estudio de Biomarcadores de Demencia

María Isabel Rodríguez Castro, Verónica Salas Montenegro, Aquiles Salas 229

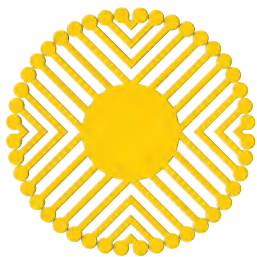
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Lepra lepromatosa
Alida M. Navas C., Pedro J. Martínez, Kassandra Leggio 242

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Síndrome POEMS
A propósito de un caso y revisión de la literatura
Mónica De Canha, María Orta, Felipe Porras, Cairy Acuña, Joan Rebolledo, Enrique Vera,
Wilmary Quijada..... 246

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2013 - 2015

Presidente
MARÍA INÉS MARULANDA

Vicepresidente
MARITZA DURÁN

Secretaria General
VIRGINIA SALAZAR

Tesorera
ADRIANA SALAZAR

Secretario de Actas
CARLOS MANUEL TARAZONA

Bibliotecario
EDGAR HERNÁNDEZ

Vocales
ENRIQUE VERA LEÓN
ADRIANA BETTIOL
ALBERTO CASTELLANOS
RAMEZ CONSTANTINO

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA EVELYN MONSALVE
HÉCTOR MARCANO
MARIO PATIÑO
JOSÉ A. PAREJO A.
MARÍA INÉS MARULANDA
EDGAR HERNÁNDEZ

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593;
pp198502DF405
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Volumen 30

Nº 4

2014

CONTENIDO

EDITORIAL

**Programa científico del XXI Congreso Venezolano
de Medicina Interna**

María Inés Marulanda 198

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndromes Paraneoplásicos Endocrinos

Eva Essenfeld de Sekler 202

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

La Entrevista Médica y sus alcances en la organización de salud

Lisbeth. J. Reales Chacón 208

GALERÍA DE IMÁGENES

Oncocitoma de la carúncula ocular y Linfoma orbitario

Carlos Fernández..... 216

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Hemocultivo positivo como factor pronóstico en pacientes con
patología hematoológica y neutropenia febril**

Guillermo Borga Hernández, Johann Schloeter Rebolledo,
Joanny Rey Puentes.....217

Estudio de Biomarcadores de Demencia

María Isabel Rodríguez Castro, Verónica Salas Montenegro,
Aquiéles Salas 229

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Lepra lepromatosa

Alida M. Navas C., Pedro J. Martínez, Kassandra Leggio242

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Síndrome POEMS

A propósito de un caso y revisión de la literatura

Mónica De Canha, María Orta, Felipe Porras, Cairy Acuña, Joan
Rebolledo, Enrique Vera, Wilmary Quijada..... 246

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista.

Deben ser trabajos inéditos; esto es, que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta, el solicitante ha entregado una carta-acuerdo, donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipo de artículo: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos): Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquellos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés).

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

Métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

nas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Inter Med 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

3.2. Patrias K. National Library of Medicine y <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

3.3. Cómo citar recursos electrónicos: (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>

A. Estival iEstivill(g).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la nefropatía y variables funcionales renales. Med Interna (Caracas) 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. Clin Nephrol 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net - socvmi@cantv.net



Medicina Interna

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

Programa científico del XXI Congreso Venezolano de Medicina Interna

María Inés Marulanda*

Quiero invitarlos a que nos acompañen en nuestro Congreso, que como ha sido tradicional, ofrece una excelente oportunidad de actualización médica continua de alto nivel científico. Este año el lema de nuestro Congreso es “*Promoviendo un estilo de vida saludable en Venezuela*”.

Las razones por las cuales escogimos este lema es porque creemos firmemente que las Sociedades Científicas tienen una responsabilidad que va mucho más allá de organizar congresos, por lo cual una de las metas ha sido orientar nuestra labor hacia la realización del “Proyecto Salud Venezuela” (PROSAVE), siendo la primera fase del mismo, el diagnóstico, el cual se está realizando con mucho éxito a través del “Estudio Venezolano de Salud Cardiometaabólica” (EVES-CAM). Este estudio nos permitirá conocer cuál es la prevalencia de factores de riesgo cardiometaabólico en una muestra de 4200 venezolanos de 20 años o más, provenientes de 8 regiones representativas de toda Venezuela. Por lo tanto orientamos nuestros esfuerzos hacia la prevención y estamos convencidos de que promover una nutrición saludable, ejercicio rutinario, el control de las adicciones y el stress son las herramientas fundamentales para impulsar la salud en Venezuela.

Un incansable y extraordinario grupo de especialistas conforman el comité científico de nuestro

Congreso, siendo este año presidido por el Dr. Luis Sosa, quienes han elaborado un excelente Programa que ha continuación describo:

Ponencia Central: Promoviendo un estilo de vida saludable en Venezuela.

• **EVESCAM:** Un camino al diagnóstico, • Nutrición saludable: La propuesta, • Ejercicio: Placer y deber, • Control de stress y adicciones: Una necesidad, • Conclusiones y recomendaciones.

Conferencias Magistrales: La historia clínica como expresión de arte y ciencia en el acto médico; Mitología griega y ‘Ars médica’: Viaje artístico hacia Psykhé, Eros, el unicornio y la Medicina Interna; Demencia, las diferentes caras de un enemigo devastador; La epidemia de enfermedades cardiovasculares en Venezuela: Una propuesta.

Simposio: Enfermedades Hematológicas

- Adulto mayor con anemia.
- Síndrome mielodisplásico: diagnóstico, complicaciones y tratamiento.
- Mieloma múltiple: quimioterapia vs. trasplante de médula ósea.
- Mielotoxicidad. Mielosupresión no asociada a quimioterapias.

Simposio: Enfermedades neuropsiquiátricas

- La tres “D”: delirio, depresión y demencia; El alcoholismo como enfermedad neuropsiquiátrica
- Ataques de pánico: manifestaciones, conducta y pronóstico;
- Conducta ante la depresión en el paciente crónico.

* Internista, Presidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Simposio: Atención médica primaria

- Importancia del médico internista en las políticas de salud y cuidados primarios.
- Elementos esenciales en la evaluación médica del adulto sano.
- Hipertensión de bata blanca ¿pre hipertensión? ¿Presión normal alta? De la teoría al consultorio.
- Pesquisa general de cáncer en la consulta de atención primaria.

Simposio: Epidemias nacionales e internacionales

- Enfermedad de Chikungunya en América. Epidemiología, clínica y tratamiento.
- Vacuna contra el dengue y Chikungunya. ¿En dónde estamos?.
- Estrategias para mejorar el cerco epidemiológico de enfermedades transmitidas por mosquitos.
- El Ébola ¿puede tocar nuestra puerta? Proyecciones a 16 meses de inicio de la epidemia.

Simposio: Enfermedades gastroenterológicas

- Inhibidores de bomba de protones. ¿A todos... y por siempre?
- Enfermedad inflamatoria intestinal. Nuevos esquemas de tratamiento.
- Hígado graso, diagnóstico y pronóstico ¿se cura?.
- Parasitosis intestinales: *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *S. stercoralis*, *Blastocystis hominis*.

Simposio: Enfermedades Oncológicas

- Valor predictivo de la pesquisa del cáncer de próstata.
- Marcadores tumorales más frecuentes. Pesquisa y seguimiento.
- Terapia biológica en enfermedades neoplásicas más frecuentes.
- Estadio clínico de los linfomas.

Simposio: Enfermedades Reumáticas:

- Artritis reumatoide temprana. Diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Actualización en el tratamiento del lupus

eritematoso sistémico y síndrome anti-fosfolípidos.

- Espondiloartropatías seronegativas. Novedades en el diagnóstico y tratamiento.
- Enfermedades reumáticas de tejido blando.

Simposio: Patología Médica del Embarazo

- Anticoagulación y embarazo.
- Diabetes gestacional.
- Avances en la prevención de pre-eclampsia.
- Evaluación preoperatoria de la embarazada.

Simposio de Actividad física y ejercicio:

- Seguridad cardiovascular y ejercicio.
- Esquema lógico para una rutina de actividad física y su alcance en gasto calórico.
- Ejercicio: un buen antidepresivo.

Simposio conjunto con la Sociedad de Cirugía

- Programa de Implementación del Protocolo ERAS/ACERTO en Venezuela.
- Experiencia y ensayos del Protocolo ERAS/ACERTO en Venezuela.
- Tromboprofilaxis en cirugía general.

Simposio: Enfermedades Inmunológicas:

- Asma eosinofílica, terapia inmunomoduladora.
- Alergia alimentaria. Orientación diagnóstica.
- Urticaria crónica refractaria.
- Inmunoterapia del cáncer presente y futuro.

Simposio: Enfermedades neurológicas:

- Signología en los trastornos de conciencia (coma), ubicando la lesión.
- Estimulación eléctrica: un nuevo tratamiento de enfermedad del cerebro profundo.
- Migraña: actualización 2015.
- Tratamiento trombolítico en el ictus.

Simposio: Adulto Mayor:

- Trastornos del sueño en el adulto mayor.
- Sarcopenia.
- Polimialgia reumática, un diagnóstico olvidado.
- Inmunosenescencia.

Simposio: Enfermedades Respiratorias

- Oximetría de pulso, interpretación, bases fisiopatológicas, uso en la consulta, emergencia y soporte ventilatorio.
- Manejo actual de EPOC.
- Fibrosis pulmonar idiopática. Actualización de nuevos conceptos.

Simposio: Enfermedades Dermatológicas

- La piel como espejo de enfermedad sistémica.
- Psoriasis...más allá de la piel.
- La piel en la vasculitis.
- Ulceras crónicas: orientación, diagnóstico y tratamiento.

Simposio: Enfermedades Nefrológicas

- Conducta del internista ante la enfermedad litiasica.
- Nefrotoxicidad por medicamentos.
- Nefropatías mediadas por inmunoglobulinas.
- Prevención del daño renal en diabetes.

Simposio: Enfermedades Tropicales

- Paracoccidiodomicosis.
- Estado actual de la malaria en Venezuela.
- Epidemiología y clínica de la Leishmaniasis visceral.
- Prevención de las enfermedades del viajero en el trópico.

Simposio: Enfermedades Hepáticas

- Causas infrecuentes de cirrosis hepática.
- Hepatitis alcohólica: nuevos aspectos fisiopatológicos y de tratamiento.
- Enfermedades autoinmunes hepatobiliares, marcadores diagnósticos.
- Tratamiento de la cirrosis hepática y sus complicaciones.

Simposio: Enfermedades endocrinológicas

- Terapia insulínica: Estado del Arte.
- Enfermedad de las paratiroides: ¿cuándo y cómo sospecharla?.
- Tiroiditis autoinmune y enfermedad sistémica.
- Complicaciones médicas de cirugías endocrinológicas.

Otros Simposios: Sociedad Española de Medicina Interna, Educación en Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Cardiología.

Conferencias

- La clínica y el laboratorio.
- Frecuencia cardíaca.
- Insuficiencia cardíaca.
- Nueva clasificación de las vasculitis.
- TBC extrapulmonar.
- Infecciones por estafilococo meticilino-resistente.
- Anticuerpos comunes y específicos en enfermedades inmunológicas.
- Neumonía atípica: epidemiología, orientación diagnóstica, tratamiento y secuelas a corto y largo plazo.
- Abordaje de las inmunodeficiencias no relacionadas a VIH.
- Diceología. Los derechos del médico.
- Las leyes de la medicina clínica.
- Inmunizaciones en el adulto. Influenza B, herpes, dengue, neumococo y meningococo.
- Encefalitis virales.
- Neuroimágenes en ECV y demencia
- Reversión de drogas neurotóxicas.
- Orientación inicial del paciente con insuficiencia respiratoria.
- Biomarcadores en medicina cardiovascular.
- Alarmas preoperatorias.
- Sobrediagnóstico.
- Síndrome de distress respiratorio del adulto, antes y después de la UCI.
- Avances terapéuticos en shock.
- Intertips En Medicina Interna 2015.
- Hipertensión.
- Lípidos.
- Cardio Renal.
- Emergencias Hipertensivas.
- Hipertensión Pulmonar.
- Nefropatía Diabética.
- Demencia y diabetes.
- Tromboembolismo Pulmonar.
- Asma.
- Electrolitos

Talleres:

- Arritmia y EKG.
- Enfermedad arterial periférica.

-
- M.A.P.A.
 - Fundoscopia.
 - Metodología de la investigación.
 - Genética para el internista.
 - Trombosis.
 - Sexología.
 - Cuidados paliativos.
 - ¿Qué tiene este paciente?
 - Sobrediagnóstico.

Otras Actividades Científicas

Reuniones Anatomoclínicas, Internista en Acción, Residentes en Acción, Club de Medicina Interna, Jornadas de Egresandos Dr. Eddie Kaswan, Lupa para el Internista, Perlas Clínicas.

Actividades Institucionales:

- Asamblea Ordinaria de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
- Fondo de previsión SVMI.

Este año, como ya es tradicional, se realizará el domingo 17 de Mayo, la III Carrera Caminata: 5K y 7K en la Cota mil con la concurrencia de 500 corredores entre médicos y público en general.

;;;Los esperamos en nuestro Congreso!!!

Síndromes Paraneoplásicos Endocrinos

*Eva Essenfeld de Sekler, MTSVMI, FACP**

Parte 1- Conceptos generales

Se denominan Síndromes paraneoplásicos ("al lado del cáncer") para definir efectos remotos del cáncer que no pueden ser atribuidos a invasión directa o a metástasis distantes. Hasta 2/3 de ellos aparecen antes que las manifestaciones clínicas del tumor.

Las manifestaciones clínicas del cáncer son usualmente debidas a efectos locales del crecimiento tumoral, bien sea en el área del tumor o a distancia. También hay manifestaciones generales no específicas, como anorexia, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos y fiebre.

Pueden ser el primer signo de malignidad y afectan hasta un 15% de estos pacientes, pero esta cifra es mucho menor, si se excluyen los pacientes con caquexia. Una de sus características principales es que su curso generalmente acompaña al del tumor, por lo cual la curación de éste muchas veces lleva a la resolución del fenómeno paraneoplásico.

Los hallazgos clínicos pueden ser similares a los originales metabólicos, hematológicos, reumatológicos, dermatológicos o neuromusculares.

A la vez, la reaparición de síntomas paraneoplásicos puede anunciar la recurrencia del tumor⁽¹⁾.

Pueden llegar a constituir una emergencia debido a trastornos electrolíticos.

Tumores mas frecuentes productores de SPN

- Carcinoma de células pequeñas del pulmón (origen neuroectodérmico)
- Carcinoma de mama
- Carcinoma de ovario
- Otros carcinomas
- Enfermedades linfoproliferativas (espec Hodgkin's)
- Timoma

En un paciente con síntomas o signos de síndrome paraneoplásico, la evaluación de despistaje debería enfocarse en los tumores malignos más comunes. Si la evaluación inicial no revela el diagnóstico, se debe repetir la evaluación después de unos meses y debe ser enfocada hacia los riesgos y síntomas individuales del paciente. La fiebre, los sudores nocturnos y la caquexia son síntomas inespecíficos, que en ausencia una infección u otro desorden, sugieren malignidad. Las citoquinas (IL 1, IL 6 y gamma interferon) son producidas directamente por el tumor o por células inflamatorias asociadas al mismo, como los macrófagos y esto resulta, entonces, en un estado catabólico. Estas citoquinas pueden producir fiebre por acción directa sobre el hipotálamo, y la caquexia puede ser causada o empeorada por el tratamiento antineoplásico, depresión, etc⁽²⁾.

* Médico Internista; Profesora Asociada de la Universidad Central de Venezuela, Hospital José Gregorio Hernandez, Caracas.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

La evaluación y diagnóstico de los síndromes paraneoplásicos se resumen así:

- Caracterizar la alteración x laboratorio y Bx si es necesario.
- Eliminar causas comunes.
- Si el Dx no es obvio, pensar en Síndrome paraneoplásico.
- Realizar examen físico cuidadoso, incluir mama, ginecológico, próstata, laboratorio completo, mamografía y Rx de tórax.
- TC abdomen, pelvis o PET si hay sospechas clínicas o de laboratorio.
- Determinar anticuerpos para síndromes paraneoplásicos neurológicos y/o Bx de piel si están indicados.
- Considerar tratamiento tumor y el SPN / paliativo, incluyendo terapia inmunosupresora.

Parte II

Manifestaciones endocrinas de los Tumores: producción "Ectópica" de Hormonas

Es comúnmente aceptado que las anomalías genéticas, bien sea a través de mutaciones activadas o inactivadas, causan un crecimiento celular desordenado que lleva a la transformación celular.

Esto lleva a la producción de proteínas celulares anormales expresadas en los tipos de células diferenciadas, que están asociadas con los llamados síndromes de hormonas "ectópicas", que son un grupo pequeño, pero clínicamente importante de enfermedades.

Hay diferentes patrones de la producción de estas hormonas, El más común es la de pequeñas hormonas polipeptídicas provenientes de tumores neuroendocrinos específicos.

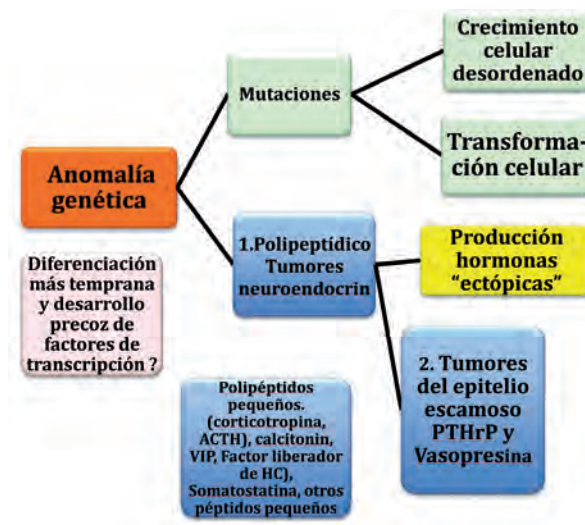
Estas células están ampliamente dispersas en pulmón, tracto GI, páncreas, tiroides, médula adrenal, mama, próstata y piel; comparten varias características comunes citológicas y bioquímicas como la captación de precursores de aminos y la descarboxilación, son frecuentemente derivadas de la cresta neural y, normalmente producen aminos biogénicas y hormonas de polipéptidos pequeños (corticotropina, ACTH),

calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, hormona liberadora de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina, y otros péptidos pequeños.

Un segundo tipo de tumores, generalmente derivados del epitelio escamoso, produce una proteína relacionada con la PTH (PTHrP) y vasopresina.

La evidencia actual sugiere que la producción de hormonas aberrantes se debe a la reversión hacia un estadio más temprano de diferenciación y un patrón de desarrollo más temprano del factor de transcripción⁽³⁾.

Los síndromes clínicos asociados con la producción de hormonas ectópicas son importantes porque son frecuentemente dilemas diagnósticos, son causa mayor de morbilidad y muerte y su terapia puede ser un reto porque frecuentemente hay que tratar también el cáncer, además del síndrome causado por la excesiva producción hormonal (Gráfico 1).



Parte 3. Manifestaciones endocrinas paraneoplásicas más frecuentes

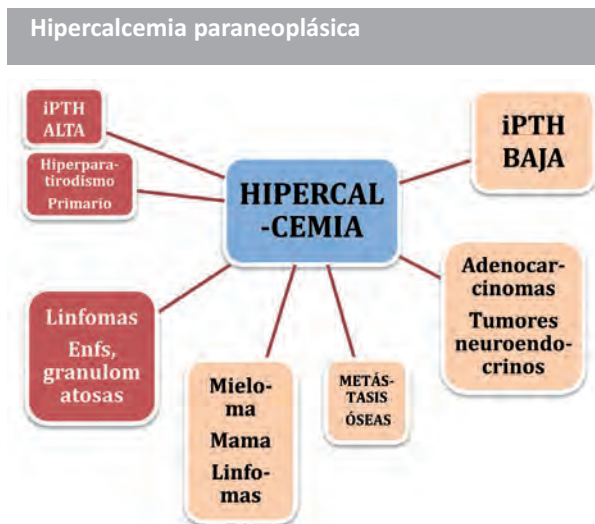
- Hipercalcemia.
- Hipercortisolismo (Cushing).
- Hipoglicemia.
- Gonadotropina Coriónica.
- SIAD.

Hipercalcemia

El cuerpo humano contiene aproximadamente 1000 gr de calcio, del cual el 99 % está en el hueso. Aproximadamente el 1 % está en el líquido extracelular y los tejidos blandos. Del calcio circulante, la fracción iónica es el 50% y es la mas importante fisiológicamente; el resto está atado a proteínas séricas, principalmente albúmina.

Un complicado sistema homeostático que comprende múltiples órganos y varias hormonas regula el contenido de calcio. Los órganos involucrados son las paratiroides, el riñón, esqueleto e intestino. Las hormonas incluyen la PTH, vitamina D y la proteína relacionada con la PTH (PTHrP). Es por ello que las anomalías en estos órganos, en las hormonas, la vitamina D y la PTHrP pueden causar trastornos en el metabolismo cálcico^(4,5).

La mayoría de los pacientes con hipercalcemia tienen hiperparatiroidismo o hipercalcemia asociados a malignidad > 90 %). El diagnóstico de la primera se confirma cuando se mide una PTH sérica intacta en presencia de calcio sérico iónico y es la primera causa. Si los niveles de PTH están bajos y no hay una neoplasia conocida, se debe determinar el nivel de PTH fraccionada sistémica y local. Esta última es causada por reabsorción ósea local alrededor de las células tumorales (**Gráfico 2**).



La hipercalcemia es una complicación frecuente del cáncer (20-30 %) durante el curso de su

enfermedad con una alta mortalidad porque es un signo de enfermedad avanzada. Está clásicamente asociada con los adenocarcinomas de pulmón, cabeza, cuello, esófago, cervix, mama, enfermedades del urotelio y mieloma.

Los pacientes con hipercalcemia severa sufren frecuentemente de náuseas, hiporexia y tienen una poliuria inducida por la hipercalcemia, por lo cual, la deshidratación es una importante forma de presentación, así como la pérdida de otros electrolitos. Pueden tener debilidad muscular, estreñimiento y bradicardia (acortamiento del QT, bloqueo AV variable y otras arritmias). Pero usualmente están asintomáticos a menos que tengan disfunción cerebral concomitante.

Cuando el flujo de Calcio excede la capacidad renal de excretar el calcio que pasa al líquido extracelular. A diferencia de lo que sucede en el hiperparatiroidismo, estos pacientes tienen una supresión de la formación de hueso sin neoformación ósea compensatoria. En la hipercalcemia paraneoplásica (HCPN) hay niveles bajos de Vit D, por lo cual está disminuida la absorción de Calcio.

En la hipercalcemia osteolítica local (HOL), las células tumorales del esqueleto secretan varias citoquinas lo cual llevará a un proceso de osteólisis, expansión de las metástasis óseas y finalmente dolor y fracturas patológicas.

Tratamiento; rehidratación, bifosfonatos (pamidronato) Zoledronato IV, denosumab.

Otra causa de hipercalcemia paraneoplásica es la producción aumentada de Calcitriol, que ocurre en un alto porcentaje de pacientes con linfomas^(6,7,8,9). Es causada por un aumento en la expresión de la 1-alfa hidroxilasa (enzima que produce calcitriol y caracterizada por una supresión de la PTH inmunoreactiva, un fósforo sérico normal o aumentado y la ausencia de metástasis óseas.

Carcinoma Medular Tiroideo y Calcitonina

Ocurre raramente o como parte de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2, Constituye el 5-10 % de los cánceres de tiroides- En el 25% de los casos es

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

parte del MEN 2 o síndromes relacionados: Men 2A 80%, MEN 2B 5% y MEN familiar 15%. La incidencia de las formas hereditarias es de 1/30.000. Es realmente un tumor neuroendocrino pues no se origina de las células foliculares tiroideas. Esporádicamente ocurre como un tumor solitario de las Células C que tienen actividad biosintética y pueden secretar calcitonina, antígeno carcinoembriogénico (CEA), chromogranin-A, histamina, somatostatina, péptido liberador de gastrina y adrenocorticotropina⁽¹⁰⁾.

Los internistas deben reconocer las enfermedades que comprenden anomalías independientes de más de una glándula endocrina, entre otras razones porque el tratamiento de las diferentes enfermedades que producen, difieren cuando ellas son producidas por una neoplasia aislada^(11,12).

Hipercortisolismo - cushing paraneoplásico

La secreción inapropiada de ACTH es una causa infrecuente, pero importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer. Puede ser causada por 2 diferentes mecanismos: la expresión tumoral del gen POMC (propiomelanocortina) o la expresión genética de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En los tipos de células que expresan el gen POMC, el procesamiento transaccional del producto genético puede eliminar una de las vías exclusivas y resultar en la expresión de beta-lipotropina, gama lipotropina y beta endorfina, o la expresión de hormona estimulante de los grandes melanocitos y ACTH.

La expresión del POMC es necesaria para el clivaje del ACTH de su precursor pero no es frecuente encontrarla fuera de la pituitaria.

La producción de ACTH ocurre en muchos tumores, pero generalmente está asociada con el carcinoma pulmonar de células pequeñas o carcinoide pulmonar (10-20% de pacientes con carcinoma pulmonar)⁽¹³⁾, en los carcinomas medulares tiroideos, adenomas de células insulares, feocromocitomas y ocasionalmente paragangliomas. La producción ectópica de ACTH causa hiperplasia cortical adrenal y exceso de cortisol (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tumores causantes de secreción ectópica de ACTH

Tipo de tumor	Porcentaje
Pulmón (células pequeñas, "oat cell"	19-50
Bronquial	2-37
Timo	8-12
Pancreas, carcinoide o islotes	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tiroides	0-5
Misceláneos*	> 1

* ovario, próstata, mama, tiroides, riñón, glándulas salivales, testículos, vesícula, esófago, carcinoide renal y gástrico leucemia mielooblástica aguda, melanoma y carcinoma de canal anal.

El síndrome de Cushing es un complejo de síntomas que refleja excesiva exposición de los tejidos al cortisol, pero no todos los pacientes tienen todos los rasgos clínicos porque el número y la severidad se correlacionan con la duración y severidad del hipercortisolismo y muchos de sus síntomas pueden ser confundidos con trastornos psiquiátricos, ovario poliquístico, fibromialgia, y otros^(14,15,16).

Algunas neoplasias producen tanto ACTH como HLC, y el diagnóstico diferencial puede ser difícil y se basa en la medición plasmática del ACTH en un paciente con la clínica de un síndrome de Cushing. Si el valor del ACTH plasmático es mayor de 100 pg, deberá hacerse una evaluación más detallada para descartar una secreción ectópica de ACTH. Para diferenciar el origen hipofisario de una fuente ectópica puede requerir una estimulación de ACTH con HLC combinada con la medición de ACTH en sangre tomada del seno petroso inferior, y si la ACTH no asciende, la fuente de origen es muy probablemente ectópica y no pituitaria. La ACTH ectópica tampoco es suprimida cuando se realiza la prueba con dexametasona.

La HCG está codificada genéticamente en dos subunidades α y β . Esta última es común a todas las hormonas pituitarias glicoproteicas (LH, FSH, TSH). La secreción inapropiada de la subunidad α ocurre en una variedad de tumores pituitarios y no

pituitarios, siendo la subunidad β la que confiere especificidad biológica. La producción de HCG intacta ocurre en los tumores trofobásticos (coriocarcinoma, carcinoma testicular embrionario y seminoma, pero menos frecuentemente en tumores de pulmón y páncreas. Las manifestaciones clínicas están asociadas con la producción de HCG e incluyen pubertad precoz, ginecomastia e hipertiroidismo. Este último es la consecuencia de la baja interacción de la HCG con el receptor de TSH y aumento de la producción de hormona tiroidea, con lo cual se suprime la producción endógena de TSH. La HCG está asociada con un mal pronóstico en varios tumores a través de una estimulación de factores vasogénicos e IL 8. El tratamiento del tumor primario resuelve rápidamente esta situación clínica^(17,18).

Hipoglicemia paraneoplásica

Bajo circunstancias normales, la concentración sérica de glucosa tiene un valor promedio de 70 a 100 mg/dl. El cerebro es casi totalmente dependiente de la glucosa para sustrato energético. Es por ello que una hipoglicemia prolongada puede deteriorar la función mental y causar daño cerebral permanente. La insulina suprime la producción de glucosa, inhibiendo tanto la glucogénesis como la gluconeogénesis. Estos efectos son neutralizados por las hormonas contrarreguladoras^(19,20,21).

Los tumores del páncreas endocrino son generalmente malignos y muy raros mientras que los productores de insulina usualmente son benignos. Los tumores de los islotes están asociados con alguno de los siguientes síndromes reconocidos: Zollinger-Ellison, glucagonoma, vipoma y somatostatinas. Sin embargo, pueden ocurrir síntomas adicionales porque estos tumores frecuentemente segregan más de una hormona, por ejemplo ACTH, polipéptido pancreático, HCG, GRH, prostaglandinas y PTH. Los tumores de los islotes pueden ocurrir con otros síndromes genéticos conocidos, como MEN 1.

Hay tres tipos de síndromes clínicos causales de la mayoría de las hipoglicemias paraneoplásicas:

1. Producción de insulina por un tumor de las células de los islotes
2. Producción insuficiente de glucógeno por

- reemplazo hepático secundario a metástasis
3. Producción excesiva del Insuline-like factor tipo II (IGF II) como se ve en los grandes tumores abdominales o retroperitoneales (fibrosarcoma, hemangiopericitoma o hepatoma.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

La producción ectópica de vasopresina por tumores de cabeza y cuello (3 %), carcinoma pulmonar de células pequeñas (15%) y otras neoplasias pulmonares (1%) son los causales de este síndrome caracterizado por hiponatremia, hipoosmolaridad, excreción excesiva de sodio con una osmolaridad elevada de orina, pero funcionamiento renal, adrenal y tiroideo normales.

Otras neoplasias malignas son causa rara de este síndrome (cerebrales primarias, hematológicas, cutáneas, gastrointestinales, ginecológicas, mama, próstata y sarcomas⁽²²⁾.

Desde el punto de vista clínico la hiponatremia es generalmente asintomática, pero una alteración mental, así como convulsiones pueden ocurrir si la concentración de sodio es menor de 120 meq/dl⁽²³⁾.

Parte 4. Síndromes poco frecuentes de producción de hormonas ectópicas

a) Osteomalacia inducida por tumores:

La osteomalacia solo ocurre en el adulto ese *reblandecimiento del hueso* se refiere a una mineralización defectuosa o retardada de la matriz orgánica del hueso.

Se debe a una mutación del Factor de crecimiento fibroblástico 23, sobreexpresado en las neoplasias causales⁽²⁴⁾.

Se caracteriza por una hipofosfatemia profunda, debilidad muscular y osteomalacia. células gigantes, hemangiocitoma y, raramente, carcinoma de pulmón o próstata⁽²⁵⁾.

b) Síndromes hematológicos:

Aún cuando el riñón es el sitio primario de la producción de eritropoyetina, esta puede ser producida

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

por hemangioblastomas cerebelosos, fibromas uterinos, tumores ováricos y hepáticos. Estos pacientes no siempre tienen policitemia, y algunos de esos tumores pueden producir, además, factor estimulador de colonias.

c) Hipertensión:

El tumor de Wilms, el carcinoma renal, el hemangiopericitoma, el tumor de células pequeñas del pulmón, los carcinomas del riñón, páncreas y ovario pueden producir renina. Clínicamente tienen HTA, hipokalemia y evidencia de aumento de la producción de aldosterona. La terapéutica con antagonistas de aldosterona o enzimas convertidoras de la angiotensina puede ser efectiva.

d) Hormona de crecimiento y producción de prolactina:

Raramente se han encontrado casos de producción de la hormona de crecimiento en adenocarcinomas gástricos y pulmonares. Se ha encontrado producción ectópica de la hormona liberadora de crecimiento en tumores de los islotes, carcinoides broncogénicos y de células pequeñas del pulmón.

En cuanto a la producción de prolactina, es un raro fenómeno asociado con linfomas y cáncer de pulmón, colon, riñón y cavidad oral. Clínicamente hay galactorrea-amenorrea en mujeres; en hombres hay hipogonadismo y ginecomastia. Los agonistas de la dopamina (bromocriptina, cabergolina) son inefectivos en este tipo de hiperprolactinemia, a diferencia de los prolactinomas no paraneoplásicos^(26,27,28).

Referencias

1. Rugo HS. Paraneoplastic Syndromes and other Non-Neoplastic effects of cancer. In Cecil Goldman's Medicine. 24 edition; 2012.chapter 187:1192-99
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010;85:838-854. Comprehensive review.
3. Gagel RF. Endocrine Manifestations of tumors: "Ectopic" Hormone Production. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012, chapter 186: pp 1188 - 1190
4. Wisolmerski JJ, Insogna KL. The Parathyroid Glands, Hypercalcemia and Hypocalcemia. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012; chapter 253:1591- 1601
5. Mundy GR, Edwards JR. Discussion of PTHrP's role in the pathophysiology of hypercalcemia and bone metastases. J Am Soc Nephrol. 2008.;19:672-675.
6. Bierman PJ, Armitage JO. Non-hodgkin's lymphoma. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012; chapter 191 1218- 1229
7. Armitage JO. Current concepts: early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363:653-662. R
8. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. Br J Haematol 2012;156:693-703.
9. Carbone A, Spina M, Gloghini A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. Am J Hematol. 2011;86:170-179. Review.
10. Wells SA. Medullary Thyroid Carcinoma and Calcitonin. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012: chapter 254:1601-1603
11. Kronenberg HM. Poliglandular disorders. In Cecil Goldman's Medicine, 24 th edition 2012;chapter 239: 1505 . 1509
12. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med. 2009;265:514-529.
13. Ettinger DS. Lung cancer and other Pulmonary Neoplasms. In Cecil Goldman's Medicine, 24 th edition 2012;chapter 197: 1264 - 1272
14. Nieman LK. Adrenal Cortex. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012; chapter 234: 1463- 1467
15. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526-1540. A consensus
16. Alexandraki KI, Grossman AB. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11:117-126.
17. Khare P, Javed S, Jain S, Singh O, Pal R. Potential roles of human chorionic gonadotropin in tumorigenesis and the development of novel vaccination strategies . The Journal of Immunology, 2013, 190, 132.48
18. Khattri S, Vivekanandarajah A, Varma S, Kong. Secretion of beta-human chorionic gonadotropin by non-small cell lung cancer: a case report. Journal of Medical Case Reports 2011, 5:19 doi:10.1186/1752-1947-5-19
19. Vella A, Rizza RA, Service FJ. Hypoglycemia and pancreatic Islet Cell Disorders. In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012; chapter 238: 1489-1505
20. Watts AG, Donovan CM. Front Neuroendocrinol. 2010;31:32-43
21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:709-728
22. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, et al. J Endocrinol Invest. 2010;33:671-682.
23. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone: prevalence, causes and consequences. Eur J Endocrinol. 2010;162:S5-S12
24. Weinstein RS. Osteomalacia and Rickets, In Cecil Goldman's Medicine, 24th edition, 2012; chapter 252: 1587- 1591
25. Farrow EG, White KE. Expert Rev Endocrinol Metab. 2009;4:435-442.
26. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:43-51.
37. Buyukbayrak EE, Karageyim Karsidag AY, Kars B, et al. Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. Arch Gynecol Obstet. 2010;282:561-566.
28. Klibanski A. Clinical practice: prolactinomas. N Engl J Med. 2010;362:1219-1226

La Entrevista Médica y sus alcances en la organización de salud

*Lisbeth. J. Reales Chacón**

La entrevista médica (EM) y la relación médico paciente son hechos que se conforman no sólo en la dimensión terapéutica sino en el documento básico de toda acción médica, la historia clínica. De igual manera, una extensa literatura asevera, que la herramienta principal que posee el médico es su capacidad para realizar una entrevista adecuada, en la cual, se entremezclan aspectos técnicos y de interacción social que llevan consigo la escritura de la historia médica.

Al considerar estudios sobre la historia médica, destaca el describir la historia médica como un documento esencial para realizar una evaluación del trabajo del médico, y paramédicos encargados de la salud, de igual manera este documento (historia médica), representa la suma de todas las actividades para las cuales está destinado un hospital⁽¹⁾.

Su utilidad está en permitir analizar y establecer los elementos de la acción clínica del médico, también poder realizar una auditoría médica, investigar y estudiar indicadores cuantitativos morbimortalidad, facilitar las actividades de los diferentes comités o subcomisiones de los hospitales y evaluar en forma integral la calidad de servicio prestado al enfermo.

La historia médica representa el registro escrito más demostrativo y sensible de la relación médico

paciente, su contenido posee aciertos y errores ocurridos por acción de los profesionales de la medicina con repercusión en beneficio o perjuicio del paciente; en consecuencia cuando es analizada permite evaluar si una acción médica se realiza en forma precisa, y juzgar los resultados de la actividad de sus médicos. Por consiguiente este documento representa en la organización hospitalaria un recurso objetivo para la auditoría médica, y la aplicación en investigaciones de los indicadores médicos, en la cual la entrevista médica juega un rol determinante.

Igualmente, el médico utiliza la historia para conocer y dar respuesta a todas las interrogantes sobre la causa y evolución de la enfermedad, vale decir que la gran mayoría de estudios en torno a la historia médica y la entrevista médica llevan una connotación evaluativa cuali-cuantitativa del trabajo del médico y la satisfacción expresada por el paciente.

De manera que a medida que la sociedad evoluciona, ha agregado atributos esenciales a la historia clínica, es por ello, que constituye el instrumento mejor aceptado desde el punto de vista profesional, jurídico y académico donde la comunicación médico paciente se consigna y formaliza sobre la base del método clínico, así mismo, la historia clínica es una herramienta empírica de investigación que permite el registro, la sistematización y el seguimiento de los hechos acaecidos en el encuentro del médico con el paciente, y que puede documentarse por escrito o en registros magnéticos, informáticos o audiovisuales. Ella se compone de evidencia y memoria de la RMP, para lo cual emplea como método de indagación la entrevista clínica.

* Médico Internista, Profesora Asociada de la Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado" (UCLA). Adjunto de Servicios de Cuidados Intermedios del Hospital Antonio María Pineda (HCAMP). Doctorado en Educación Superior

LA ENTREVISTA MÉDICA Y SUS ALCANCES EN LA ORGANIZACIÓN DE SALUD

Cabe agregar, que la entrevista médica se asienta en un encuentro conversacional entre el médico y el paciente, se caracteriza por su técnica, tiene una estructura y objetivos precisos que incluyen el conocimiento mutuo de dos seres humanos, el abordaje, estudio y análisis de una problemática que motiva el encuentro, la elaboración de unas hipótesis diagnósticas, su comprobación, el planteamiento de un diagnóstico y con este el desarrollo de un plan terapéutico.

En ese mismo sentido, la entrevista médica constituye un coloquio singular y único que a lo largo del tiempo es el marco temporal, espacial y metodológico, donde se desarrolla la mayor parte del ejercicio asistencial en el ámbito de la salud entre el facultativo y el enfermo, y como la herramienta diagnóstica más poderosa con la que cuenta el médico, y la fuente más importante de la obtención de datos primarios, en tanto determina la exactitud de los datos recolectados y la calidad de la relación con el paciente^(2,3).

Significa entonces, que esta conversación se convierte en una relación interpersonal técnica, diagnóstica y terapéutica que se desarrolla en un plano humano, afectivo y ético en un tiempo dado; de allí, que es un fenómeno complejo y del cual depende en gran parte el logro del éxito médico y el bienestar del enfermo. Es por ello, importante, que el acto médico lo realice una persona que tenga los conocimientos, habilidades y destrezas necesarios para prestar ayuda a otros que la requieren porque ven amenazado su bienestar o su vida.

Es esta condición la que imprime a la profesión médica su carácter de profesión de servicio y la que le otorga su nobleza y dignidad a través de la interacción social particular: la relación entre un profesional y un paciente.

Este hecho ha llevado a que, en 1993, la Organización Mundial de la Salud señalase la relevancia que tiene la asistencia más personalizada en la práctica médica. Para ello enfatiza la importancia de la entrevista como base de la práctica clínica, en donde el desarrollo de habilidades y destrezas comunicacionales genera una serie de beneficios

que facilitan el buen diagnóstico y mejoran la calidad de la relación médico paciente, optimizan el uso de los recursos disponibles, aumentan la adherencia a tratamientos, abordan los factores psicosociales involucrados en la patología y logran una mayor satisfacción del paciente con la atención recibida.

Lo anteriormente expuesto, ha sido estudiado desde 1975, por autores que encontraron entre 60 a un 80 % de los diagnósticos médicos así como una proporción similar de decisiones terapéuticas, son realizadas en base a información proveniente de entrevistas médicas y previas a realizar estudios adicionales de laboratorio⁽⁴⁾.

Por último, la entrevista médica contemporánea es un diálogo terapéutico y principal método diagnóstico esencial de toda terapia entre médico y paciente y generalmente la terapia fracasa, especialmente en enfermedades que se manifiestan por somatización⁽⁵⁾.

Acorde a lo expuesto, la efectividad del tratamiento no sólo depende de un diagnóstico acucioso sino también de la disposición del paciente para participar y cooperar en la interacción de la entrevista médica, cuyo producto es la recopilación de información en la historia médica documento esencial de las organizaciones de salud

La entrevista médica posee diferentes fases según Bohórquez; se inicia con una aproximación mutua entre médico y paciente, de reconocimiento general en la que cada uno se forma una primera impresión del otro, a manera de observación recíproca, en la cual el médico asume la iniciativa comunicativa que debe facilitar la confianza y la disposición al diálogo⁽⁶⁾.

Posteriormente, se aborda el problema fundamental, motivo de la consulta y se profundiza en el conocimiento del paciente mediante un proceso sistemático de preguntas y el examen físico. El lenguaje y la actitud empleados son esenciales, consciente e inconscientemente se hace una interpretación del lenguaje verbal y corporal que permite comprender la situación del paciente al médico y evidenciar la disposición del médico al paciente. En esta fase se

busca recolectar, analizar y contrastar la información necesaria para plantear un diagnóstico presuntivo, que suele requerir una confirmación clínica.

Finalmente, se elaboran las posiciones comunes. Si se ha definido el diagnóstico, se consideran las alternativas de tratamiento, de lo contrario, se plantea la realización de pruebas diagnósticas complementarias. Aquí deben quedar claro para el médico las circunstancias y problemas del paciente y para este la interpretación que hace el médico de su situación y el plan a seguir. La despedida cierra la entrevista con una demostración del afecto suscitado, y un acto de esperanza y fe para alcanzar el mejor de los resultados.

En las fases anteriores, este autor demuestra que a pesar del despliegue y énfasis que se hace en las modernas tecnologías, todo médico sabe que ninguna de ellas puede sustituir el diálogo con el paciente, y cada vez se hace evidente en la práctica cotidiana, que el éxito del profesional en la medicina y el logro de servicios de calidad en las organizaciones de salud van a estar sustentados en cada una de estas fases, al lograr ese enlace comunicativo que conlleve a la resolución del problema de salud del paciente y satisfacción del servicio prestado por la institución de salud a la que acude.

La práctica médica involucra un acontecimiento entre actores sociales (médico, paciente, entorno familiar) que emplean como herramienta de interacción la comunicación; ésta como proceso social debe tomar en consideración que las personas pertenecen a una sociedad caracterizada por una estructura socio-económica determinada, una cultura específica, portadora de todos los valores, creencias y tradiciones y es en este mundo referencial en el que recibirá el mensaje.

La comunicación dentro de la entrevista médica, busca indagar a través de interrogantes qué siente el paciente, qué le preocupa, cómo y cuando comenzó la alteración de su bienestar anterior y cuál era su historia de salud antes de acudir a consulta, es el momento y el lugar donde el médico y el paciente se relacionan emocionalmente y esa comunicación se tiende a profundizar con el tiempo.

Si bien, la comunicación médico-paciente es tan antigua como la medicina misma, no fue hasta época relativamente reciente que ha sido abordada de modo sistemático y formal como un proceso comunicativo donde se utiliza la palabra para decir, lo que una persona piensa, siente e interpreta de un momento crucial de su vida: su sensación de enfermedad, su percepción de vulnerabilidad.

Lo expuesto anteriormente, describe a la entrevista médica como un sistema social que en la actualidad es una mezcla de puntos de vista y actividades. Así también, hace referencia la definición de Parsons en 1975, quien sostuvo que el encuentro era una estructura asimétrica de la relación de los roles de sus participantes, que contenía un componente jerárquico de autoridad, poder y prestigio⁽⁷⁾.

Bajo este orden de ideas, desde 1975 se caracteriza a la entrevista médica como un sistema micropolitico, en el que el médico tiene el control de la información para mantener los patrones de dominio y subordinación, y lo que hay actualmente es un verdadero proceso de negociación entre dos o más participantes con conceptos competitivos⁽⁷⁾.

Hechas las consideraciones anteriores, es fundamental precisar en este aporte escritural que las organizaciones de salud constituyen un sistema de interacciones que involucran actividades sociales, jerárquicas y programadas dentro de un eje comunicacional, donde el protagonista es el paciente, en un hecho social, único como lo es la atención médica a través de la relación médico paciente durante el encuentro humano y de servicio que brinda la entrevista médica en estas organizaciones.

La profesión médica dentro de sus habilidades esenciales posee la entrevista médica, la relación médico paciente y la comunicación. Es necesario resaltar la definición de Casabuenas quien cataloga a la entrevista médico-paciente como una interacción institucional sustentada en una conversación corriente para establecer la relación y comunicación con el paciente y éstas, a su vez, influyen en la calidad de la primera⁽⁷⁾.

LA ENTREVISTA MÉDICA Y SUS ALCANCES EN LA ORGANIZACIÓN DE SALUD

En este sentido, los autores puntualizan que la entrevista médica es una excelente herramienta del médico sólo para mejorar su función en la organización de salud, sino que constituye un elemento cognitivo que le permite fomentar, respaldar el diagnóstico, terapéutica que el paciente necesitara apoyando a la institución de salud en lograr sus metas con calidad en el servicio⁽⁸⁾.

Por lo tanto, la calidad de la entrevista es motivo de investigación en la actualidad, debido al deterioro que se ha constatado en las habilidades de los médicos para interrogar adecuadamente al paciente y las consecuencias que ello origina en todo el proceso de atención médica, pero no se extrapola ni se evidencian estas debilidades en la entrevista médica, cuando el médico la ejecuta en estudios que presentan a la entrevista médica como un referente de calidad del servicio de atención médica en la organización de salud.

Desde las revelaciones reflexivas compartidas con los Informantes clave en la investigación realizada por Reales, fundamentan aproximaciones teóricas sobre la entrevista médica (EM) como referente de calidad, desde una perspectiva holística para contribuir a darle sentido e importancia a este proceso, como parte fundamental de la relación médico-paciente en la organización hospitalaria⁽⁹⁾.

El primer comentario teórico interpretativo considera a la EM como un acto profesional médico de aprendizaje integral, por cuanto constituye una experiencia transformadora y herramienta comunicacional en la relación humana, en la que el médico investiga información de la historia personal para tener una visión integral y responder a la necesidad sentida del paciente.

Otra afirmación teórica que generó el proceso de investigación, es la relevancia de la disposición actitudinal del médico en correspondencia con sus valores, que enriquezcan el contacto humano para entender las necesidades mutuas que se establecen durante la entrevista, y se concretan en cualidades que debe ejercitar el médico mientras se desarrolla este proceso.

En este contexto de significados teóricos de la dimensión espiritual de la EM producto de esta investigación, se conceptualiza como una oportunidad de crecimiento profesional y humano con gran potencial por cuanto indaga sobre la cultura, costumbres, hábitos, personalidad y forma de vida, aspectos que contribuyen al conocimiento de la salud del paciente para un diagnóstico asertivo.

Un factor básico descrito extraído de las categorías emergentes, está referido a concebir al hospital como una organización social donde el tiempo y el escenario son recursos determinantes en la calidad de la entrevista. Por otra parte, la EM constituye un recurso institucional en cuanto provee de información usada por el hospital que contribuye a sustanciar asuntos administrativos y gerenciales.

De la misma forma, la relación categorial permitió elaborar el significado que tienen las acciones del médico para mejorar la calidad de atención en el hospital; en este sentido; la EM juega un papel determinante en la calidad del servicio prestado en las organizaciones de salud.

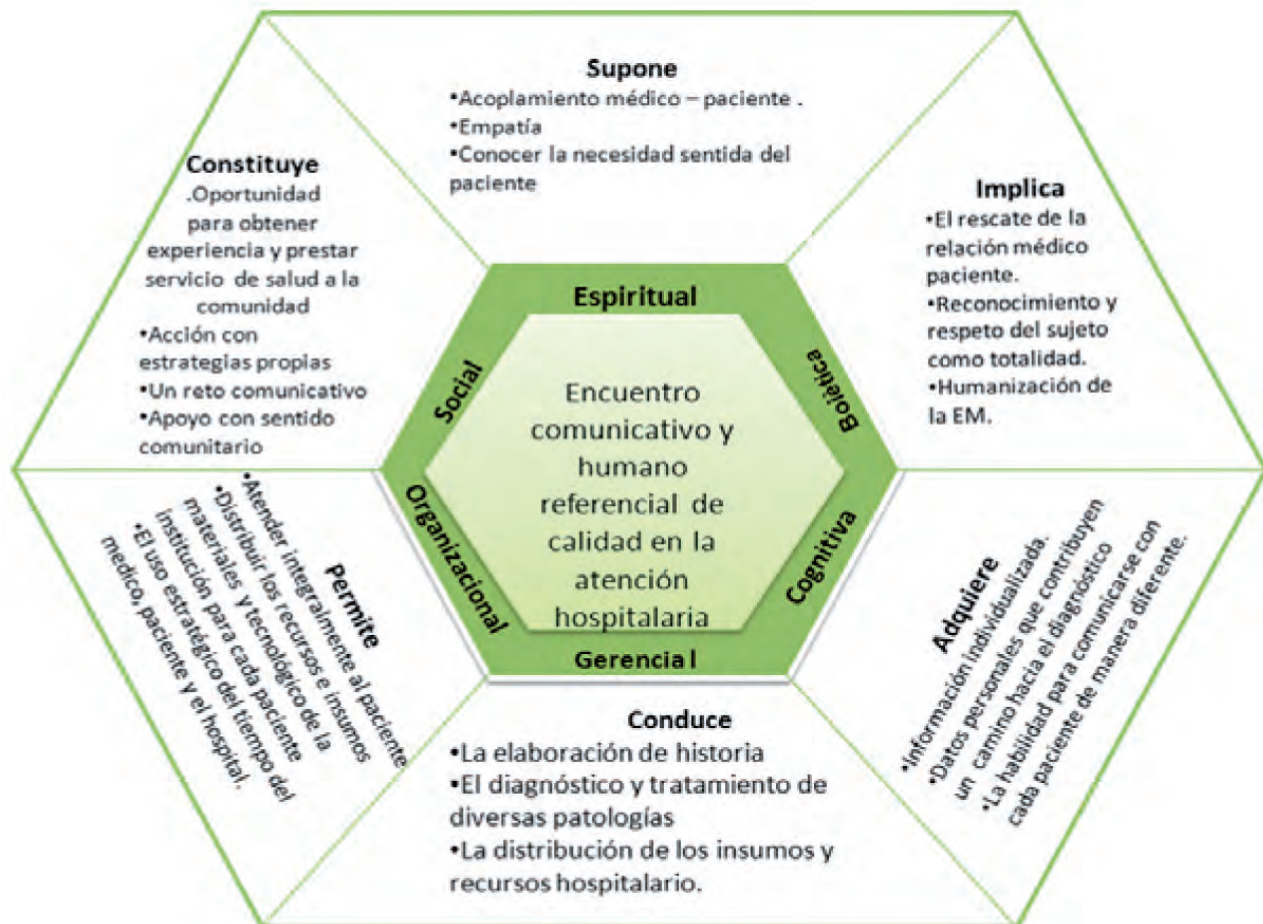
La condensación de los elementos más importantes de la construcción teórica se puede evidenciar en el **gráfico 1**. El mismo señala que la EM como encuentro comunicativo referencial de calidad en la atención hospitalaria está estructurado en seis dimensiones: **espiritual, cognitiva, organizacional, bioética, gerencial y social**. En cuanto al aspecto **espiritual**, la EM supone acoplamiento médico-paciente, empatía y conocer la necesidad sentida del paciente; en el área **cognitiva** se adquiere información individualizada, datos personales que construyen un camino hacia el diagnóstico y la habilidad para comunicarse con cada paciente de manera diferente. Desde la perspectiva **organizacional**, se involucra la atención del paciente de forma integral, la distribución de los recursos e insumos materiales y tecnológicos de la institución para cada paciente y el uso estratégico del tiempo del médico, paciente y hospital. Se asume el aspecto **bioético** bajo parámetros que humanicen la actuación del médico en la EM al reconocer y respetar al sujeto como totalidad y rescatar la relación médico-paciente en la que se incluya libertad de elección,

empatía, dialogo e idoneidad, ausencia de conflictos de interés y una estabilidad en la relación.

La dimensión **gerencial** está dada por el aporte de información de la EM a través de la elaboración completa de la historia clínica, con la realización de experticia diagnóstica, indicar terapéutica y así contribuir de herramienta fundamental en asuntos administrativos y toma de decisiones del hospital. En cuanto a la dimensión **social** constituye para el profesional un reto comunicativo, una oportunidad para obtener experiencia, una acción con estrategias propias y apoyo familiar, actividad a través de la cual se ofrece la atención médica a cada usuario de la organización hospitalaria con el objetivo de brindar salud integral a la comunidad donde está inmersa e incluso a los pacientes en áreas circunvecinas.

Igualmente, el **gráfico 2** muestra las perspectivas de la entrevista médica que emergieron de los Informantes clave y sus testimonios permitieron estructurar el discurso en cuatro macro perspectivas sobre el objeto de estudio de esta investigación como son: **axiológicamente** las cualidades comunicacionales, paciencia, dedicación, expresión espiritual, empatía, compromiso y respeto, y en cuanto a las acciones humanas centradas en la perspectiva **praxiológica** se encontraron: realizar la historia clínica, diagnosticar y tratar enfermedades, coordinar el uso y rendir los insumos hospitalario. Sirven como sustento del conocimiento los siguientes episteme extraídos de los enunciados entre los cuales se señalan: calidad de atención, organización hospitalaria, relación médico-paciente, accesibilidad, adecuación y satisfacción en la EM. En relación a la perspectiva **teleológica**, la

Gráfico 1. Hexágono de la entrevista médica como referente de calidad en la organización hospitalaria.



LA ENTREVISTA MÉDICA Y SUS ALCANCES EN LA ORGANIZACIÓN DE SALUD

EM buscará prestar servicio de calidad, de manera integral y con impacto social. Al recoger los discursos de categorías de mayor vuelo teórico permite desde perspectivas filosóficas agrupar el pensamiento de los informantes clave para dejar bien estructurado la EM como un proceso que tiene un valor, en la acción humana del profesional, la organización y la comunidad, con relación sujeto y objeto de estudio bien tipificado y cuyo objetivo final es la búsqueda del servicio de atención médica de calidad al individuo y la sociedad en las organizaciones de salud.

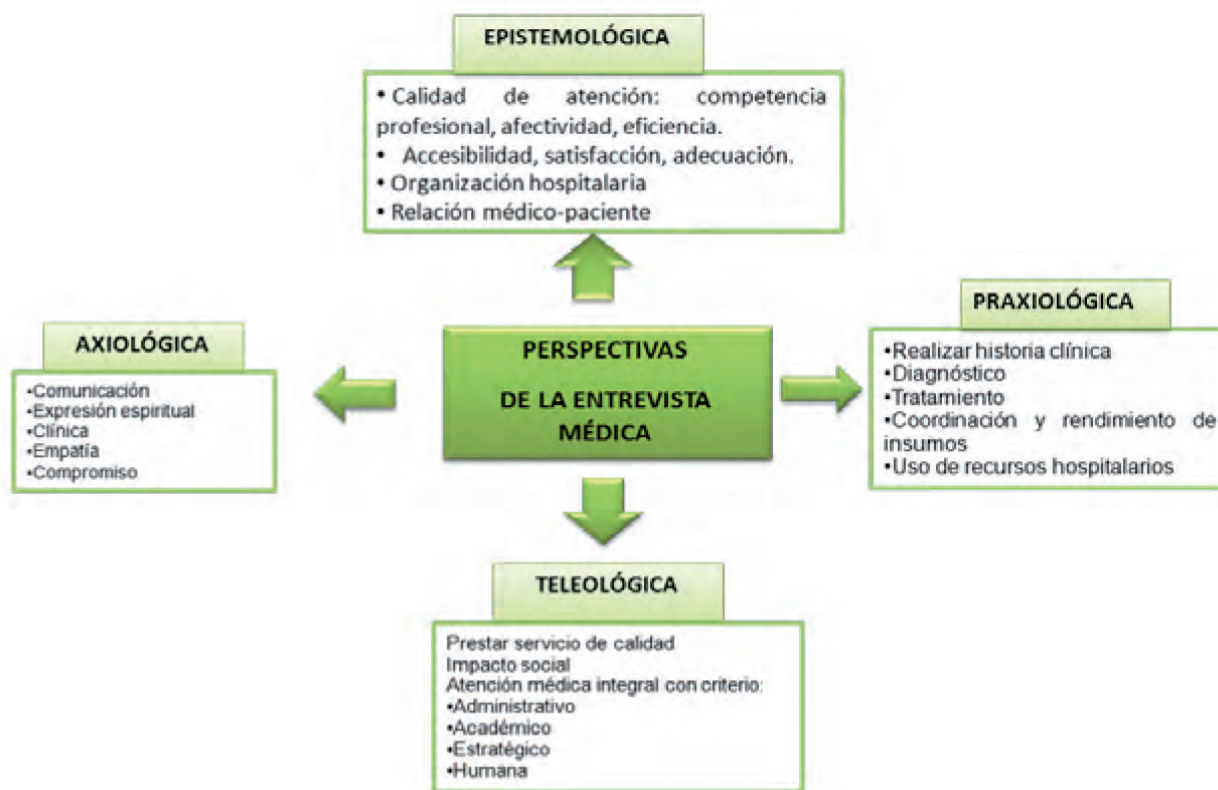
En el **gráfico 3**, se visualizan las fases en las que se desarrolla la EM, se percibe como un proceso de interacción cognitiva, afectiva, práctica y organizada de hechos entre el médico, paciente y familiares que genera calidad en la atención médica prestada dentro de la organización de salud.

Este proceso desde la visión de los médicos residentes está formado por tres interrogantes: ¿Qué le pasó antes de venir al hospital? ¿Por qué

está aquí? ¿Cómo se ha sentido en esta entrevista?, las cuales integran tres etapas señaladas por los actores sociales de este estudio como espera, desarrollo del método clínico y cierre.

Entre los autores sobre entrevista médica destaca González, quien reflexiona en las ocho etapas clásicas de la entrevista lo siguiente: recepción, identificación, interrogatorio, examen físico, manejo de exámenes complementarios, información, medidas terapéuticas y despedida. De igual forma, Bohorquez señala que la EM posee diferentes fases que se inician con una aproximación mutua entre médico y paciente, de reconocimiento general en que cada uno se forma una primera impresión del otro, a manera de observación recíproca, en la cual el médico asume la iniciativa comunicativa que debe facilitar la confianza y la disposición al diálogo^(6,10). Estas posturas teóricas contrastan con lo evidenciado, como producto de la investigación por Reales, donde se determinó que los actores sociales convierten a la EM en un proceso, en el cual la integración de múltiples

Gráfico 2. Perspectivas de la entrevista médica



sucesos durante el encuentro entre médico paciente y familia, imbrican interrogantes en un eje transversal que ha sido ocupado por el área afectiva, cognitiva y práctica organizado en tres fases: (a) la espera antes de ser entrevistado por el médico; (b) el desarrollo del método clínico; (c) el cierre con la satisfacción del paciente y del médico al finalizar la entrevista. El resultado de este proceso durante la EM garantiza la satisfacción del usuario y por ende la calidad de atención médica en la organización hospitalaria⁽⁹⁾.

La visión de la EM expresada anteriormente, fortalece los elementos teóricos para la formación de los futuros profesionales en la EM, agrega valor a la EM como un referente de calidad en el sector hospitalario, por cuanto la satisfacción del paciente fue estimada como elemento fundamental y aporta teóricamente el enriquecimiento de la entrevista médica, en tanto la humaniza y la articula con la otredad. Estas evidencias condujeron a concebir la EM como un encuentro comunicativo y humano

referencial de calidad en la atención hospitalaria.

Es por ello, que la EM como proceso social fortalece la salud integral del ser humano de manera que la recopilación de información epidemiológica, biopsicosocial, socioeconómica, está registrada en la historia clínica y empleada en diversas vertientes de la organización de salud como son: profesionales, investigativos, epidemiológicos, administrativos, tecnológicos; esto se explica en los profesionales médicos, cuando se ejecuta la EM con afectividad, comunicación, empatía, conocimiento de lo que hace y práctica organizada del método clínico, de esa forma, la información apoya la investigación y permite contribuir con las metas epidemiológicas y administrativas propias de toda institución prestadora de salud; entre las cuales destaca, usuarios satisfechos con el servicio recibido y un óptimo comportamiento y productividad organizacional.

El legado escritural y práctico puede expresarse de la siguiente forma: La EM es un hecho de oportunidades para el cambio en la organización hospitalaria porque es a través del contacto del médico en la EM que la institución da respuesta al paciente sobre su motivo de consulta, e ir un poco más allá y convertirse en una atención médica integral para el usuario cubriendo su necesidad sentida al prestar servicio y asistencia al paciente que acude, de allí que en un futuro esta interacción durante la EM es un referente a tomar en cuenta por la organización que preste servicios de salud.

La entrevista, cuando se lleva a cabo bajo directrices profesionales y humanas, ofrece al médico la oportunidad de adquirir conocimientos para transformar su hacer profesional, al comprender el proceso salud-enfermedad y aportar soluciones; asimismo, en lo que respecta a la esfera humana aprende a comunicar de forma equilibrada, idónea, con empatía. Es así, como el profesional de la medicina debería abordar a la EM como un proceso que le puede cambiar la vida y le permitirá desarrollar el ejercicio profesional clínico de manera eficiente y eficaz a fin de lograr un trabajo productivo en las organizaciones de salud hospitalarias y así con una visión de la EM bioética, profesional y humana permitirá introducirla en la estructura organizacional como referente de

Gráfico 3. La entrevista médica como un proceso



LA ENTREVISTA MÉDICA Y SUS ALCANCES EN LA ORGANIZACIÓN DE SALUD

calidad en la dinámica del comportamiento y productividad de la institución de salud.

Referencias

1. Montes de Oca, I. Método para el análisis de historia médica en un departamento de medicina interna. Medicina Interna, Caracas.1997;13: 187-193.
2. González R. Humanismo y Gestión de Salud: ¿Avanzamos o retrocedemos? Rev Psicopatol. 2000; 20 (2): 169-84.
3. My Marino, G. Deficiencias en la entrevista médica realizadas por alumnos de medicina interna bajo observación directa y registro de audio. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Rev Cub Med Mil. jul.-sep2003. v.8 n.3 Ciudad de la Habana
4. Hampton JR, y Cols. Relative contribution of the history-taking, physical examination and laboratory investigations to diagnosis and management of medical outpatients. Br Med J ,1975; 2: 486-9
5. Duffy FD. Dialogue. The core clinical Skill. Ann Intern Med. 1998;128(2): 139-41.
6. Bohórquez, F. El diálogo como mediador de la relación médico - paciente. En: Revista ieRed: Revista Electrónica de la Red de Investigación Educativa [Documento en línea]. <<http://revista.iered.org>>. Julio-Diciembre de 2004. Vol.1, No.1 ISSN 1794-8061.
7. Casasbuenas D,L. (). La entrevista médico-paciente: perspectiva de análisis pragmática-discursivo. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de periodismo y de ciencias de la comunicación. Barcelona 2007 .
8. Sogi, C; Zavala, S; Oliveros, MI; Salcedo, C. () Autoevaluación de formación en habilidades de entrevista, relación médico paciente y comunicación en médicos graduados.; An FacMed Lima 2006; 67(1): 30-37.
9. Reales,L y Rangel, D. La entrevista médica: referente de calidad en las organizaciones. Tesis Doctoral, Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Instituto Pedagógico Luis Beltrán Prieto Figueroa, Barquisimeto. 2012
10. González Menéndez, Ricardo Exigencias y trascendencia humanística de la entrevista médica. Rev cubana Med en Integr 2004;20 (5-6).

Oncocitoma de Carúncula y Linfoma Orbitario

*Carlos Fernández**

Oncocitoma de carúncula ocular

Los oncocitomas son tumores poco frecuentes de tejido glandular, pueden afectar glándula parótida, tiroides, riñón y menos frecuentemente la carúncula ocular como el caso que se presenta; la mayoría son benignos (aunque se ha descrito la variedad maligna): el crecimiento es lento y suelen confundirse con granulomas piógenos.



Linfoma No Hodgkin ocular

Los linfomas son los tumores más frecuentes de la órbita; representa 11% de los tumores orbitarios y 50% de los tumores malignos de esa zona. Más de la mitad afectan la glándula lagrimal principal.



* Medicina Interna Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo Caracas- Venezuela.

Hemocultivo positivo como factor pronóstico en pacientes con patología hematooncológica y neutropenia febril***

Guillermo Borga Hernández*, Johann Schloeter Rebolledo*, Joanny Rey Puentes**

Resumen

La neutropenia febril es considerada una emergencia en pacientes oncológicos, con una elevada tasa de mortalidad que ha disminuido a lo largo de los años. **Objetivos:** determinar el riesgo de mortalidad en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril. **Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, de cohorte analítico, a realizarse entre febrero y septiembre del año 2014 en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. La muestra está conformada por pacientes con patología hemato-oncológica con neutropenia febril de alto riesgo según el índice de MASCC. Se busca relación estadísticamente significativa empleando la prueba de χ^2 , con un intervalo de confianza de 95% y pruebas de significancia clínica, como es el odds ratio. **Resultados:** Existe una relación estadísticamente significativa entre hemocultivos positivos realizados durante las primeras 72 horas del inicio de la neutropenia febril y la mortalidad, con un $OR > 1$. La duración de la neutropenia por más de 7 días se asocia fuertemente con aumento del riesgo de mortalidad. **Conclusiones:** en nuestra experiencia, el hemocultivo positivo realizado en las primeras 72 horas del inicio de la neutropenia febril, se vincula con aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad hemato-oncológica; sin embargo, estudios con una mayor población son

necesarios para establecer esta variable como factor de riesgo de mortalidad.

Palabras clave: neutropenia febril, hemocultivo, pacientes hematooncológicos, mortalidad.

Abstract

Febrile neutropenia is considered an emergency in oncology patients, with a high mortality rate that has been reduced in the recent years. **Objectives:** To evaluate the mortality risk related to positive blood cultures in hematooncologic patients with febrile neutropenia. **Methods:** we made an analytic cohort, prospective and observational study, between February and September of 2014 at the Hospital Miguel Perez Carreño, Caracas, Venezuela. The statistical relationship between positive blood culture and mortality rate was measured with the χ^2 test, with a 95% of confidence interval and the clinical relationship with the Odds Ratio values. **Results:** there was a statistically significant relationship between positive blood culture realized in the first 72 hours of the febrile neutropenia episode and mortality; with an $OR > 1$. The duration of neutropenia for more than 7 days had a strong relationship with mortality. **Conclusions:** in our experience, the positive blood culture realized in the first 72 hours of the febrile neutropenia episode has a positive relation with higher mortality rate; studies with more patients are needed to establish this variable as a negative prognosis factor.

Key Words: Febrile Neutropenia, Blood Culture, Hematoncology patients, Mortality.

*** Trabajo Especial de Grado premiado con la 2a Mención Honorífica Dr. Carlos Moros Gherzi, Noviembre 2014.

* Residente de postgrado de Medicina Interna. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

** Médico especialista de Medicina Interna. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Introducción

A pesar de los grandes avances en la prevención y el tratamiento, la neutropenia febril sigue siendo uno de las más preocupantes complicaciones de la quimioterapia y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con patologías hemato-oncológicas.

La mortalidad por neutropenia febril ha disminuido de manera considerable en los últimos años, sin embargo aún sigue siendo significativa. En general la tasa de mortalidad oscila desde 5% en pacientes con tumores sólidos hasta 11% en algunas neoplasias hematológicas. El pronóstico es peor en los pacientes con bacteriemia probada con mortalidad de 18% en el caso de bacterias *gram* negativas y 5% para bacterias *gram* positivas⁽¹⁾.

La fiebre se presenta con frecuencia durante la neutropenia inducida por la quimioterapia, con una incidencia de 10 a 50% en los pacientes con tumores sólidos y hasta 80% en los pacientes con neoplasias hematológicas⁽²⁾. La mayoría de los pacientes no tienen etiología infecciosa documentada. Las infecciones clínicamente documentadas ocurren sólo entre el 20-30% de los episodios febriles. La bacteriemia ocurre en el 10-25% de todos los pacientes, teniendo en cuenta que la mayoría de los episodios se producen en el entorno de una neutropenia prolongada o profunda (contaje absoluto de neutrófilos menor a 100 neutrófilos/mm³)⁽³⁾.

La incidencia de neutropenia febril en pacientes oncológicos es variable; Schelenz y colaboradores en un estudio realizado en el Reino Unido la señalan en 19,4 por cada 1.000 admisiones oncológicas⁽⁴⁾. Crawford y colaboradores en un estudio realizado en Estados Unidos, reportan una incidencia de 29,3%⁽⁵⁾. En América Latina un estudio chileno señala una incidencia de 30% para los años 1991 y 1996 y, de 40% entre los años 1997 y 2001, mientras que Morales R. y colaboradores reportan una incidencia de 16%⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Así mismo, la mortalidad ha cambiado a lo largo del tiempo con la llegada de nuevos agentes antimicrobianos y mejoría en el manejo y diagnóstico de los pacientes con neutropenia febril; la mor-

talidad ha disminuido de 90% en la década de los años 60 hasta alcanzar apenas 10% en la actualidad⁽⁸⁾. Otros estudios, reportan una mortalidad inclusive menor, siendo de 3,8% y 5-10% en otras publicaciones⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Los costos que acarrearán éstos pacientes al sistema público de salud son elevados. Un estudio en Reino Unido revela que los gastos por estancia hospitalaria de un paciente con neutropenia febril alcanzan 2.159,06 euros por episodio; 193,91 euros en antibióticos por paciente y el gasto en factores estimulantes de colonia (G-CSF) es de 189,29 euros; para un total de 2.542,26 euros⁽⁴⁾.

La neutropenia se define como el conteo absoluto de neutrófilos < 500 cel/mm³ o un conteo < 1.000 cel/mm³, el cual se espera disminuya por debajo de 500 cel/mm³. Se habla de neutropenia profunda cuando el conteo absoluto de neutrófilos es < 100 cel/mm³⁽¹¹⁾. Según algunas series, la detección de bacteriemia se logra solamente entre el 19 - 40% de los pacientes neutropénicos febriles. Otras publicaciones, reportan una incidencia de 15-34% de bacteriemia en este tipo de pacientes⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La determinación del agente causal no es frecuente, por lo que la terapia antibiótica empírica juega un papel fundamental en éstos casos⁽¹¹⁾. La fuente de la bacteriemia suele ser la flora normal del individuo, ocasionada por un imbalance de la misma en ausencia de neutrófilos⁽¹⁵⁾. Las bacterias conforman el grupo de microorganismos mayormente aislados, con una frecuencia de 85-90%⁽¹⁶⁾, seguido por los hongos que pueden alcanzar hasta el 20% en algunas series publicadas⁽¹⁷⁾. Entre las bacterias, la mayoría de las publicaciones concuerdan en que los patógenos *gram* positivos como el *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp* y *Staphylococcus epidermidis* son los aislados con mayor frecuencia⁽¹⁸⁾; mientras que otros señalan que la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* es una importante causa de bacteriemia en los pacientes oncológicos⁽¹¹⁾; esto, sin dejar de lado los gérmenes *gram* negativos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*⁽¹⁸⁾. En cuanto a los hongos, la *Candida albicans* y no *albicans*, son los microorganismos más frecuentemente aislados⁽¹⁹⁾.

HEMOCULTIVO POSITIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOONCOLÓGICA Y NEUTROPENIA FEBRIL

El hemocultivo sigue siendo la herramienta diagnóstica más utilizada para determinar el agente etiológico durante la neutropenia febril. Las guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomiendan realizar hemocultivos al momento de la valoración inicial de éstos pacientes⁽²⁰⁾. Ellos señalan que debe tomarse un set de cultivos que incluyen desde catéteres venosos centrales (de tenerlo) y de los accesos vasculares periféricos; así mismo, debe tomarse un set de un sitio de venopunción periférica. Se define *set de hemocultivo* como una muestra de 20cc de sangre obtenido de un sitio específico y dividido en partes iguales para cultivo de gérmenes aerobios y anaerobios. Debe repetirse cada 48 horas si no hay respuesta al tratamiento antibiótico inicial. La indicación de realizar hemocultivos diarios sólo se mantendrá cuando hayan cambios clínicos en el paciente, evidenciados por el médico tratante⁽²⁰⁾.

Dos estudios retrospectivos demostraron que la sensibilidad de los hemocultivos puede alcanzar hasta 90% en pacientes severamente enfermos. El uso del set de hemocultivo lleva la sensibilidad hasta 90%, mientras que se requieren 3 sets para alcanzar 96%^(21,22).

Se deben seguir las normas internacionales de asepsia y antisepsia al momento de la toma de muestra para hemocultivo⁽²³⁾. La asepsia de la piel se realizará con yodo, asegurándose que el paciente no sea alérgico a dicha sustancia. La toma de muestra para cada set de hemocultivos será en sitios de venopunción diferentes, separados por un intervalo de tiempo de 20 minutos; preferiblemente durante un pico febril y previo al uso de agentes antimicrobianos. La tapa del frasco también debe ser sometida a agentes antisépticos. La aguja de venopunción deberá sustituirse por una aguja estéril al momento de inocular la muestra en el frasco, pues esto ha demostrado disminuir la incidencia de contaminación⁽²⁴⁾. En caso de tomarse la muestra de un catéter venoso central o de hemodiálisis, se preferirá el uso de la rama proximal del catéter⁽²⁵⁾. Se utilizará el método de concentración inhibitoria mínima (CIM) para la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos. Las normas y procesos de dicho método se encuentran rigurosa-

mente estandarizadas por parámetros establecidos a nivel internacional⁽¹⁹⁾.

El manejo de estos pacientes dependerá del riesgo calculado de forma individual. El índice pronóstico de *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), es una escala validada que permite establecer la diferencia entre pacientes de bajo y alto riesgo de mortalidad, tomando en cuenta factores como: severidad de los síntomas al inicio de la neutropenia febril, presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg, presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) activa, tumor sólido, infección fúngica reciente, deshidratación, paciente hospitalizado, edad > 60 años⁽²⁶⁻²⁸⁾. Se considera que los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los pacientes de alto riesgo, deben ser hospitalizados con administración endovenosa de antibióticos de amplio espectro⁽²³⁾.

Actualmente según los parámetros establecidos por la IDSA⁽²⁰⁾ para pacientes de alto riesgo u hospitalizados, el tratamiento antibiótico empírico inicial debe incluir: un beta-lactámico con acción antipseudomona como ceftazidime, cefepime, meropenem, imipenem o piperacilina tazobactam como monoterapia (evidencia A-I), el cual puede o no combinarse con un aminoglucósido, fluoroquinolona y/o vancomicina (evidencia B-III)⁽²⁰⁾. Los glicopéptidos actualmente no se consideran antibióticos de rutina para el tratamiento inicial, sólo se hace la salvedad en aquellos pacientes que presenten signos de infección de piel y partes blandas, asociada o no a sitios de venopunción. En caso de persistir febril durante 48 horas, a pesar del tratamiento previamente mencionado, tendrá indicación de iniciar terapia empírica con antifúngicos (equinocandinas o anfotericina B). Otras consideraciones dependerán del médico tratante y la evolución individual de cada paciente⁽²⁰⁾.

Se desconoce la efectividad del hemocultivo como marcador de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad hemato-oncológica. Así mismo, podemos señalar que no existe estandarización del protocolo de manejo y recolección de muestras en dichos pacientes. En vista de esto, se

decide realizar un estudio prospectivo, de 8 meses de duración, con el fin de evaluar la efectividad del hemocultivo como factor pronóstico. La estandarización de éstos parámetros permitirá acortar tiempos de estancia hospitalaria y mejorar la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

Objetivos

General

1. Evaluar el valor del hemocultivo positivo como factor pronóstico en pacientes hospitalizados con patología hemato-oncológica y neutropenia febril.

Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes con enfermedad hemato-oncológica y neutropenia febril.
2. Identificar los agentes etiológicos aislados por hemocultivo en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril.
3. Identificar otros factores de riesgo capaces de influir en la mortalidad durante su estancia hospitalaria.
4. Evaluar el tratamiento antibiótico empírico de elección en pacientes con neutropenia febril, según patrones de resistencia obtenidos en los hemocultivos.

Métodos

Tipo de Estudio

Estudio prospectivo, observacional, de cohorte analítico, durante un período de 8 meses.

Población y muestra

Se evaluaron todos los pacientes con patología hemato-oncológica de alto riesgo según índice de MASCC⁽²⁵⁾, que cumpla con los criterios diagnósticos de neutropenia febril⁽⁷⁾ y hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, durante el período febrero a septiembre del 2014. Se incluyen dentro de la patología hemato-oncológica, los pacientes con trastornos linfoproliferativos, leucemias mieloides, trastornos mieloproliferativos y síndromes mielodisplásicos.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años de edad con algún diagnóstico hemato-oncológico, de alto riesgo por el índice de MASCC⁽²⁵⁾, que presente criterios de neutropenia febril definidos por la IDSA⁽⁷⁾. Se tomarán en cuenta el valor absoluto de neutrófilos estimado por coulter y por contaje por microscopía óptica de frotis de sangre periférica.
- En caso de que algún paciente presente dos episodios diferentes de neutropenia febril, (separados por un período de al menos 72 horas), se tomarán en cuenta ambos eventos por separado.

Criterios de Exclusión:

- Patología hemato-oncológica sin diagnóstico definitivo.
- Clasificado como de bajo riesgo por índice de MASCC.
- Pacientes con serología positiva para HIV.
- Menores de 12 años de edad.
- Embarazadas.

Procedimientos

Se tomaron en cuenta los aspectos técnicos y los criterios para realizar hemocultivos en pacientes con neutropenia febril y cáncer, señalados por la IDSA en 2002. Se tomó un hemocultivo de acceso vascular periférico y un hemocultivo de cada catéter periférico o central, al momento presentar criterios de neutropenia febril. Se inició antibiótico empírico dependiendo de las características específicas para cada paciente. De no obtenerse respuesta favorable de la terapia a las 48 horas, se envió nuevo set de hemocultivos. Se consideró realizar nuevos hemocultivos e inclusive diarios, según las características clínicas individuales de cada paciente y la evolución durante su estancia hospitalaria. Se calculó el índice de MASCC para cada paciente y las consideraciones de manejo que esto implica.

Se emplearon las medidas internacionales de asepsia y antisepsia previas a la toma de muestra de los hemocultivos. Los mismos fueron procesados en la unidad de bacteriología del Servicio de laboratorios y bioanálisis del Hospital Miguel Pérez

HEMOCULTIVO POSITIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOONCOLÓGICA Y NEUTROPENIA FEBRIL

Carreño. La susceptibilidad a los antibióticos fue determinada por el método de CMI. Se emplearon frascos de hemocultivos iguales para todas las muestras, marca BD BACTEC™ para microorganismos aerobios, Becton, Dickinson and Company, USA. En vista de no haber disponibilidad de medios para gérmenes anaerobios y dificultad para el procesamiento de los mismos en nuestra Institución, no se incluyeron los mismos para la realización del estudio, por lo cual, se consideró set de hemocultivo a 2 frascos de hemocultivos para gérmenes aerobios.

El conteaje absoluto de neutrófilos en sangre periférica fue realizado por especialistas en Hematología, pertenecientes a la Unidad de Hematología del Departamento de Medicina del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Aspectos éticos

El proyecto fue sometido a la comisión de bioética del Hospital Central del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño” para su consideración. Se diseñó un formato de consentimiento informado, que cumple con las normas inherentes para este tipo de investigaciones. A aquellos pacientes que no aceptaron ingresar en el presente proyecto les fue respetada su decisión.

Análisis Estadístico

Se elaboró una ficha de recolección de datos con datos de identificación del paciente, datos de identificación de la historia clínica y datos objetivos basados en las variables en estudio. Se realizó una base de datos en el Programa de Microsoft Excel año 2010, donde se almacenaron y analizaron los resultados. Los datos serán presentados en tablas y gráficos de barra según sea el caso.

Se empleó la prueba de χ^2 para demostrar significancia estadística entre dos variables, con un intervalo de confianza de 95% o de 99% según sea el caso, en tablas realizadas que permitan 1 grado de libertad. Para determinar relevancia clínica se empleó el *odds ratio* (OR) calculado entre las variables, considerándose una relación clínica positiva con valores mayores a 1. Los datos demográficos fueron expresados en valores absolutos y relativos

según sea el caso. Se calculó la media de las variables en estudio, en caso de que así lo amerite.

Resultados

Durante el período de estudio ingresaron un total de 41 pacientes con diagnóstico hemato-oncológico que ameritaron 53 hospitalizaciones. Del total, no fueron incluidos 6 pacientes por contar con algún criterio de exclusión: 1 paciente tenía el diagnóstico de LLC y carcinoma epidermoide; 5 pacientes no tenían diagnóstico definitivo de patología hemato-oncológica.

La edad de los pacientes hospitalizados osciló entre 15 y 78 años de edad, con una media de 28,6 años de edad. La distribución en valores absolutos por sexo fue de 27 pacientes de sexo masculino y 20 del sexo femenino; con una relación 1:1 en cuanto a episodios de neutropenia febril, con una incidencia de 12 para cada sexo.

La distribución de los pacientes hemato-oncológicos y el número de hospitalizaciones, conteaje absoluto de neutrófilos y el desenlace de su estancia hospitalaria, se presentan en la Tabla n°1; tomando en consideración la totalidad de pacientes con diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica.

Tabla 1. Características de los pacientes hematooncológicos hospitalizados en Medicina

Patología Hematooncológica	Pacientes	Hospitalización	VAN < 500	VAN < 100	Alta Médica	Muerte
LLA Común	8	12	9	2	6	2
LMA M1	1	2	0	2	0	1
LMA M2	3	8	3	5	2	1
LMA M3	4	4	4	0	4	0
LMA M5	2	4	0	4	0	2
LMC	1	1	1	0	1	0
LNH	5	5	1	0	1	4
LH	1	1	1	0	1	0
SMD	1	2	0	0	0	1
Mielofibrosis	1	1	1	0	1	0
MM	5	8	0	1	2	3
Total	32	48	20	14	18	14

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crónica; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; SMD: Síndrome Mielodisplásico; MM: Mieloma Múltiple.

Hubo un total de 35 pacientes con patología hemato-oncológica. De éstos 7 tuvieron un conteaje absoluto de neutrófilos mayor a 500 cel/mm³ y a pesar de haber registrado un total de 9 hospitalizaciones, fueron excluidos del estudio. El total de pacientes con patología hemato-oncológica que registraron al menos un episodio de neutropenia fue de 28 pacientes, lo cual representa 80%. De estos 28 pacientes, 12 nunca registraron picos febriles compatibles con los parámetros de la IDSA para establecer el diagnóstico de neutropenia febril. Estos 12 pacientes neutropénicos sin fiebre, ameritaron 14 hospitalizaciones durante el período de estudio y también fueron excluidos.

En la **Tabla n°2** se presenta la distribución de los pacientes con patología hemato-oncológica con al menos un episodio de neutropenia febril según los parámetros establecidos por la IDSA, en cuanto a número de hospitalizaciones, conteaje absoluto de neutrófilos y el desenlace de su estancia hospitalaria.

De la muestra de pacientes incluidos en el estudio, se realizaron 97 hemocultivos.

Del total de hemocultivos realizados, 14 resultaron positivos en 7 pacientes diferentes. En ellos fueron aislados los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter lwoffii*, *Staphylococcus epidermidis* 1. Del total de hemocultivos positivos obtenidos, sólo 1 fue considerado contaminación (**Tabla n°3**).

Del total de pacientes hospitalizados se egresaron 17 pacientes, registrándose 7 fallecidos durante el período de estudio.

Tabla 3. Microorganismos aislados en hemocultivos realizados a pacientes hematooncológicos con neutropenia febril

Microorganismo	Aislamiento
<i>Escherichia coli</i> BLEE	4
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Candida spp</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> †	1

**Klebsiella pneumoniae* fue aislada en 1 frasco junto a 1 *Escherichia coli*, considerándose positivo para ambos gérmenes. † El aislamiento de *S. epidermidis* en 1 sólo frasco, fue considerado contaminación.

En cuanto a los hemocultivos realizados, obtuvimos una diferencia en valores absolutos en cuanto a positividad y al momento de realización del mismo, observando que 13 del total de hemocultivos positivos fueron realizados dentro de las primeras 72 horas de inicio del episodio de neutropenia febril. En vista de esta diferencia en cuanto a valores absolutos, se procedió a realizar una tabla de 2x2 que permite 1 grado de libertad para determinar si existía una asociación estadísticamente significativa entre la positividad del hemocultivo y el momento de la realización del mismo. Se tomó como intervalo de confianza (IC) 95%, con un valor α de 3,84 para determinar significancia estadística (**Tabla n°4**). Se obtuvo un valor de

Tabla 2. Características de los pacientes hematooncológicos con neutropenia febril

Neutropenia Febril	Pacientes	Hospitalizaciones	VAN 100 - 499	VAN < 100	Alta Médica	Fallecido
LLA Común	6	8	6	2	6	2
LMA M1	1	2	0	2	0	1
LMA M2	3	6	1	5	2	1
LMA M5	2	4	0	4	0	2
LMC	1	1	1	0	1	0
LH	1	1	1	0	1	0
LNH	1	1	1	0	1	0
MM	1	1	0	1	0	1

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crónica; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; SMD: Síndrome Mielodisplásico; MM: Mieloma Múltiple.

El número de pacientes que cumplió los criterios de inclusión en el estudio fue de 16, esto representa 45,7% del total de pacientes con patología hemato-oncológica, los cuales ameritaron un total de 24 hospitalizaciones durante el período de estudio. Todas las neutropenias documentadas fueron categorizadas de alto riesgo según el índice de MASCC, por lo que serán incluidos en análisis posteriores.

HEMOCULTIVO POSITIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOONCOLÓGICA Y NEUTROPENIA FEBRIL

chi cuadrado de 7,34 lo que señala una relación estadísticamente significativa entre las variables.

Tabla 4. Relación entre positividad del hemocultivo y el momento de su realización en los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril

	Hemocultivo positivo	Hemocultivo negativo	Total
Día 0 - 3	13	40	53
> Día 4	2	42	44
Total	15	82	97

Grados de libertad: 1. Intervalo de confianza 95%. $\alpha = 3,84$. $\chi^2 = 7,34$

Además se evaluó el hemocultivo positivo como factor pronóstico frente a mortalidad, variable fuerte tomada como eje central en este estudio. Se tomaron en cuenta la totalidad de hemocultivos en un primer análisis y en vista de los hallazgos con significancia estadística previamente señalados, se tomaron en cuenta para un segundo análisis, sólo los hemocultivos realizados durante las primeras 72 horas posteriores al inicio de la neutropenia febril. Se realizó, en ambos casos, una tabla de 2x2 que permite 1 grado de libertad, para buscar una asociación estadísticamente significativa entre la positividad del hemocultivo y la mortalidad en la muestra incluida. Se tomó como IC 95%, con un valor α de 3,84 para determinar significancia estadística (Tabla nº5 y nº6). En el caso del total de los hemocultivos, se obtuvo un valor de chi cuadrado de 0,03926; lo que señala que no hay significancia estadística entre las variables. Sin embargo, se calculó el OR para el hemocultivo positivo en estas mismas condiciones, obteniéndose un valor de 1,062, lo cual se traduce en relación clínica significativa entre ambas variables.

Tabla 5. Relación entre hemocultivo positivo y mortalidad en los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril

	Alta Médica	Fallecidos	Total
Hemocultivo Positivo	7	8	15
Hemocultivo Negativo	36	46	82
Total	43	54	97

Grados de libertad: 1. Intervalo de confianza 95%. $\alpha = 3,84$. $\chi^2 = 0,0392$. OR = 1,062

Al tomarse en cuenta sólo los hemocultivos realizados durante las primeras 72 horas posteriores al inicio de la neutropenia febril, se obtuvo un valor de chi cuadrado de 8,6623, lo cual implicó una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la mortalidad y los hemocultivos positivos realizados durante las primeras 72 horas posteriores al inicio de la neutropenia febril. Este hallazgo fue sensibilizado para un IC de 99%, con un α de 6,63, confirmándose la fuerte asociación estadística entre los hallazgos descritos.

Tabla 6. Relación entre hemocultivo positivo realizado a las 72 horas del inicio de la neutropenia febril y mortalidad en los pacientes hematooncológicos hospitalizados

	Alta Médica	Fallecidos	Total
Hemocultivo Positivo	5	8	13
Hemocultivo Negativo	28	6	34
Total	33	14	47

Grados de libertad: 1. Intervalo de confianza 99%. $\alpha = 6,63$. $\chi^2 = 8,662$

En cuanto a los objetivos secundarios, la edad y sexo, no se demostraron evidencias significativas, ni por valores relativos ni por pruebas de significancia, que tuviesen influencia sobre la mortalidad. En relación a la estancia hospitalaria, la mayor fue de 68 días y la menor de 3 días, con una media de 27,9 días; obteniéndose los mismos valores límite para la duración de la neutropenia, para una media de 13,7 días. Para la estancia hospitalaria, se tomó en cuenta como punto de corte, el valor obtenido como media, aproximado a 28 días (4 semanas) y se dividió la muestra en dos grupos. Para la duración de la neutropenia, se tomaron en cuenta dos puntos de corte. El primero establecido por la media, 14 días (2 semanas) y el segundo punto de corte se estableció en 7 días (1 semana) de forma arbitraria.

Para el análisis de los 3 grupos mencionados, se procedió a buscar si existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables de: estancia hospitalaria y duración de la neutropenia y la mortalidad en la muestra incluida, se

toma como IC 95%, con un valor α de 3,84 para determinar significancia estadística. Para estancia hospitalaria, se obtuvo un valor de chi cuadrado de -20,114; lo cual implica que no existe relación estadísticamente significativa entre las variables señaladas (**Tabla n°7**).

Tabla 7. Relación entre estancia hospitalaria y mortalidad en los pacientes hematológicos hospitalizados.

	≤ 28 días de Estancia	> 28 días de Estancia	Total
Alta Médica	9	9	18
Fallecido	5	1	6
Total	14	10	24

Grados de libertad: 1. Intervalo de confianza 95%. $\alpha = 3,84$. $\chi^2 = -20,114$.

Con respecto a la duración de la neutropenia, para el punto de corte en 7 días, se obtuvo un chi cuadrado de 1,8151; siendo de esta forma una diferencia no significativa estadísticamente. Sin embargo, en cuanto a significancia clínica, se obtuvo un valor de *OR* de 2,0588; lo cual implica que hay un aumento de la mortalidad si la neutropenia tiene una duración mayor a 7 días (**Tabla n°8**). Por otro lado, para el punto de corte en 14 días, se obtuvo un chi cuadrado de 0,0672 y un valor de *OR* de 1,0705, con las mismas conclusiones en comparación al punto de corte anterior (**Tabla n°9**).

Tabla 8. Relación entre duración de la neutropenia y mortalidad en los pacientes hematológicos hospitalizados.

	≤ 7 días	> 7 días	Total
Alta Médica	10	7	17
Fallecido	2	5	7
Total	12	12	24

Grados de Libertad: 1. Intervalo de Confianza 95%. $\alpha = 3,84$. $\chi^2 = 1,815$. *OR* = 2,05.

Tabla 9. Relación entre duración de la neutropenia mortalidad en los pacientes hematológicos hospitalizados.

	≤ 14 días	> 14 días	Total
Alta Médica	13	4	17
Fallecidos	5	2	7
Total	18	6	24

Grados de Libertad: 1. Intervalo de Confianza 95%. $\alpha = 3,84$. $\chi^2 = 0,067$. *OR* = 1,07

Los antibióticos utilizados al inicio de la neutropenia febril durante la hospitalización de los pacientes en estudio fueron: Meropenem en 18 pacientes, Cefepime 5 pacientes, Tigeciclina 1 paciente, Vancomicina 16 pacientes, Amikacina 3 pacientes, Caspofungina 4 pacientes y Fluconazol 2 pacientes. En la **tabla n°10** se detallan los esquemas de antibióticos utilizados al momento del inicio del episodio de neutropenia febril.

Tabla 10. Esquema de antibióticos empleados al inicio de la neutropenia febril en los pacientes hematológicos hospitalizados en el Departamento de Medicina del HMPC.

Esquemas de Antibioticoterapia de Inicio	Antibióticos	Pacientes
Monoterapia	Cefepime	2
	Cefepime - Vancomicina	1
Doble Terapia	Meropenem - Vancomicina	11
	Meropenem - Amikacina	1
Triple Terapia	Meropenem - Vancomicina - Amikacina	2
	Meropenem - Vancomicina - Antifúngico	4

Discusión

En este estudio se registró un total de 35 pacientes con diagnóstico hemato-oncológico, de los cuales 28 presentaron al menos un episodio de neutropenia durante su estancia hospitalaria, lo que representa 80% de incidencia. Además se registraron 24 episodios de neutropenia febril en un total de 38 hospitalizaciones de 28 pacientes, lo cual representa una incidencia de 63,1%. La literatura consultada reporta una incidencia de neutropenia febril de 19,4% para todas las patologías oncológicas⁽⁴⁾ y de 73,4% para patologías hemato-oncológicas⁽¹⁾, valores comparables con nuestra experiencia.

En cuanto a la distribución por edad, la bibliografía consultada reporta medias de 37 años para patología hemato-oncológica⁽¹⁾, similar a este trabajo con una edad media de 28,6 años de edad. Por otra parte, la distribución por género también fue comparable con la literatura revisada que reporta incidencia de neutropenia febril de 56% para el sexo femenino y 44% para el masculino⁽⁴⁾, mientras que nosotros obtuvimos valores relativos por género de 57,4% para hombres y 43,6%

HEMOCULTIVO POSITIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOONCOLÓGICA Y NEUTROPENIA FEBRIL

en mujeres. No obstante, cuando hablamos de neutropenia febril en patología hemato-oncológica, la evidencia es variable, reportándose una incidencia relativa de 36,27% para el sexo masculino y 63,83% para el sexo femenino⁽¹⁾; hecho que contrasta con nuestros hallazgos, donde la distribución por sexo fue de 1:1, con incidencias relativas de 50% para cada género.

En nuestro estudio registramos una estancia hospitalaria de los pacientes, muy variable, con rangos entre 3 a 68 días y una media calculada de 27,9 días. Esto tiene una variación importante con respecto a lo encontrado en otros estudios donde la estancia hospitalaria promedio fue para algunos de 9,2 días⁽⁴⁾ y para otros de 8,4 días⁽²⁹⁾. Por otra parte, la duración media de la neutropenia en nuestro estudio fue de 13,7 días y en la literatura revisada se reportan medias de 10 ± 1 día⁽¹⁾.

Con respecto a la mortalidad total, obtuvimos valores relativos de 29,1% para pacientes con neutropenia febril de alto riesgo según el índice de MASCC. La bibliografía consultada reporta resultados variables en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo; 36%⁽³⁰⁾, 18,6%⁽⁴⁾ y 8,1%⁽²⁹⁾. La elevada incidencia de mortalidad en episodios de neutropenia febril de alto riesgo puede estar relacionada con la prolongada estancia hospitalaria y la imposibilidad para mantener en aislamiento a los pacientes con dichas características.

En los 24 episodios de neutropenia febril de alto riesgo de los 16 pacientes incluidos en el estudio, se realizaron 97 hemocultivos siguiendo los parámetros sugeridos por la IDSA. Se obtuvieron 15 hemocultivos positivos y 82 negativos, lo cual se corresponde con un valor relativo de positividad de 15,5%. Se ha reportado que la sensibilidad de los hemocultivos cuando se emplean 2 sets durante el episodio febril, puede alcanzar una sensibilidad de 80-90%, siendo mayor de 96% al utilizar 3 sets de los mismos⁽²⁰⁾, definiéndose un set de hemocultivo como 2 frascos, 1 para gérmenes aerobios y 1 para gérmenes anaerobios. A pesar de esta elevada sensibilidad para detectar bacteriemia, la mayoría de los estudios revisados sólo reporta bacteriemia en 10-25% de los pacien-

tes⁽²⁰⁾, 29,28%⁽⁴⁾ y 25%⁽³¹⁾, al igual que el nuestro (15,5%). Si bien es cierto que nuestros resultados son comparables con la bibliografía revisada, la diferencia frente a los otros estudios pudo estar vinculada al uso de frascos para gérmenes anaerobios, pues debido a la no disponibilidad de los medios de cultivo y el no procesamiento de dichas muestras en el laboratorio de bacteriología de nuestra institución, sólo empleamos frascos para gérmenes aerobios y se definió set de hemocultivo al uso de 2 frascos para gérmenes aerobios.

En cuanto al aislamiento bacteriano, de los 15 hemocultivos positivos 12 fueron para bacterias gram negativas (80%) siendo 50% por *Escherichia coli*; en 2 se aisló hongos (15%), ambos positivos para *Candida albicans* y en 1 para bacterias gram positivas (*Staphylococcus epidermidis*) que fue considerado como contaminación (7,5%). En este aspecto, la bibliografía consultada tiene resultados muy variables y son dependientes del año de realización del estudio. Para la década de los años 1996-2.005, la bibliografía señala un predominio de gérmenes gram negativos (54%), con mayor reporte de crecimiento de *Escherichia coli* (10-34%) (5); 55% con reporte de *Escherichia coli* de 47% (32); y 52,57%⁽¹⁾. Por su parte, reportes de hemocultivos para la última década arrojan resultados distintos, donde los cocos gram positivos se aislan entre el 60-70% de los casos⁽²⁰⁾.

Nuestro estudio busca demostrar la efectividad del hemocultivo positivo como factor pronóstico en los pacientes con patología hemato-oncológica y neutropenia febril de alto riesgo. Primero, tenemos que resaltar que el 85% de los hemocultivos positivos obtenidos durante el estudio fueron realizados en las primeras 72 horas desde el inicio de la neutropenia febril, con un chi cuadrado de 8,6623, para un valor α de 3,84. Este hallazgo fue sensibilizado para un grado de libertad y un IC de 99%, con un α de 6,63; confirmándose la fuerte asociación entre los hallazgos descritos. De esta misma forma, se obtiene un valor relativo de sólo 2,5% de positividad de los hemocultivos si se realiza después de las 72 horas de iniciada la neutropenia febril.

En este contexto, se realizan 2 análisis; el primero se realiza de los hemocultivos positivos frente a la totalidad de hemocultivos y el segundo, tomando en cuenta sólo los hemocultivos realizados durante las primeras 72 horas después del inicio de la neutropenia febril. Para el primer análisis, se calcula un chi cuadrado cuyo valor no demuestra significancia estadística. Tampoco pudo demostrarse significancia clínica pues el *OR* calculado fue < 1 . En el segundo análisis, a pesar de no obtenerse significancia estadística por la prueba de chi cuadrado, se obtiene un *OR* calculado > 1 , lo cual sugiere que existe una asociación clínica entre el hemocultivo positivo realizado en las primeras 72 horas del inicio de la neutropenia febril y la mortalidad; sin embargo, las limitaciones del trabajo, una muestra pequeña y las dificultades inherentes a los hemocultivos previamente mencionada, no podemos establecer el hemocultivo positivo como factor de riesgo en estos pacientes. Serán necesarios más estudios con una población mayor y de preferencia multicéntrico, para confirmar los hallazgos descritos.

En cuanto a los objetivos específicos, se busca identificar otros elementos que puedan tener implicaciones como factor de riesgo de mortalidad en éstos pacientes. Se estudiaron las variables edad y sexo; sin embargo, no se pudo demostrar ni por valores relativos ni por pruebas de significancia, que éstos tengan influencia sobre la mortalidad en este grupo de pacientes. La estancia hospitalaria también se analizó y no demostró asociación entre las variables estudiadas.

Por el contrario, la duración de la neutropenia en días sí tuvo relación con significancia clínica más no estadística. Se utilizaron 2 puntos de corte para realizar dos grupos comparables, los mismos fueron 7 y 14 días. Se empleó el día 14 como punto de corte por ser la media calculada entre la muestra en cuestión y por ser señalado como la duración crítica de la neutropenia a partir de donde aumenta considerablemente la mortalidad, según trabajos similares⁽³³⁾ y el día 7 se tomó de forma arbitraria. Con un α de 3,84 para el análisis de ambos puntos de corte, a los 7 días de neutropenia febril se obtuvo un chi cuadrado de 0,0672, lo que implica la

ausencia de significancia estadística; sin embargo, para pruebas de relevancia clínica se obtuvo un *OR* de 2,0588, lo cual implica que hay un aumento de la mortalidad si la neutropenia tiene una duración mayor a 7 días. Por otro lado, para el punto de corte en 14 días, se obtiene un chi cuadrado de 0,0672 y un valor de *OR* de 1,0705, con las mismas conclusiones en comparación al punto de corte anterior. Estos hechos coinciden con lo revisado en la literatura⁽³³⁾.

A pesar de las evidencias obtenidas en cuanto al objetivo secundario de identificación de otros factores de riesgo; debemos señalar que la estructura y metodología de este trabajo no fueron dirigidos al estudio de estas variables; por lo tanto, deben realizarse estudios con una distinta organización metodológica que permita evidenciar los hallazgos aquí mencionados.

Finalmente en cuanto a los antibióticos utilizados, cabe destacar que se decidió utilizar terapia antifúngica al inicio de la neutropenia febril debido a las condiciones clínicas de los pacientes incluidos, hallazgos paraclínicos y antecedentes personales que avalaban el uso del mismo. Así mismo se hace la salvedad con la vancomicina, pues en los 13 casos que fue utilizada como agente antimicrobiano de primera línea, su uso se justificaba según los parámetros señalados por la IDSA^(18,20) y por el estudio del índice de MASCC⁽²⁵⁾. En este contexto, podemos mencionar que de las 24 hospitalizaciones registradas, los antibióticos seleccionados de inicio estuvieron ajustados a los parámetros mencionados en la literatura en 21 de los casos, lo cual representa un 87,5%. Es importante resaltar que en 2 de éstos casos se empleó flucanazol como terapia antifúngica de inicio por no contar con caspofungina ó anfotericina B al momento de iniciar la terapia. Por otra parte, llama la atención que tan sólo 3 pacientes recibieron algún aminoglucósido como terapia empírica de inicio, siendo la amikacina el empleado con mayor frecuencia. La guía de manejo de neutropenia febril de la IDSA menciona a los aminoglucósidos como una herramienta útil en la tratamiento empírico de inicio y debería implementarse su uso de forma rutinaria en éstos pacientes.

HEMOCULTIVO POSITIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOONCOLÓGICA Y NEUTROPENIA FEBRIL

Conclusiones

- La incidencia de neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos registrada en nuestro trabajo fue de 63,1% coincidente con los hallazgos en la literatura, encontrándose que la edad media fue de 28,6 años de edad y una distribución 1:1 en cuanto al sexo.
- La positividad del hemocultivo se relaciona con el momento de su realización, siendo mayor la probabilidad cuando se realiza durante las primeras 72 horas posteriores al inicio del episodio de neutropenia febril.
- Los gérmenes aislados en los hemocultivos de los pacientes con enfermedad hemato-oncológica y neutropenia febril fueron en su mayoría bacterias *gram* negativas donde el 50% correspondió a *E. coli*; 15% del crecimiento fue positivo para hongos, siendo *Candida albicans* la única aislada y 5% para gérmenes *gram* positivos, *Staphylococcus epidermidis*.
- El hemocultivo positivo realizado en las primeras 72 horas desde el inicio del episodio de neutropenia febril en este grupo de pacientes, se vincula con aumento de la mortalidad.
- Posiblemente la duración de la neutropenia se vincula con aumento de la mortalidad de los pacientes con patología hemato-oncológica, sin embargo la metodología de este estudio no fue realizada para identificar todos los factores de riesgo a los cuales están sometidos estos pacientes.

Recomendaciones

1. Realizar estudios que utilicen la duración de la neutropenia como eje central y determinar su importancia en cuanto a morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.
2. Institucionalizar el uso de los aminoglucósidos como terapia antibiótica empírica inicial en este grupo de pacientes, según los hallazgos y la evidencia mencionada en la literatura.

Referencias

1. Bardossy AC, Petiti HG. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibioterapia empírica en el Hospital Privado S.A- Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Experiencia Médica* - 2011;29(1)

2. Young S, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Current opinion in infectious diseases* 1998; 11:397-400
3. Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003; 98(1):86-93.
4. Schelenz, D. Giles & S. Abdallah. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer center. *Annals of Oncology*, 2011.
5. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6:109-118.
6. Puga B, Puga I, Cabrera M E, Undurraga M S, Guerra C, Urrejola G, et al. Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público. Programa nacional de drogas antineoplásicas del adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1023-30.
7. Morales R, Rojas L, Palma S, Donaire L, Beltrán C, Muñoz L. Análisis descriptivo de 74 episodios de neutropenia febril en adultos. Hospital Barros Luco Trudeau. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña Del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 43, resumen CO3.
8. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002; 15(4):377-82.
9. Perone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Emerg Med* 2006; 27:115-119.
10. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia. Evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24(suppl.2): 256-65.
11. Hughes et al. Guidelines for Febrile Neutropenic Patients. *CID* 2002;34 (15 March)
12. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous-monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteremia in neutropenic patients. *Scan J Infect Dis* 1996; 28:287-92.
13. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1144-5.
14. Adachi JA, Yadegarynia D, Rolston K. Spectrum of polymicrobial bacterial infection in patients with cancer, 1975-2002 [abstract 4]. In: Program and abstracts of the 103rd General Meeting of the American Society for Microbiology (polymicrobial diseases) (Lake Tahoe, NV). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003;20
15. Manterola A, Romero P, Martinez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (Supl. 3):33-43.
16. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infections in the cancer patient. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2659-704.
17. Sugar, AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host: review of the literature and guidelines for use. *Arch Intern Med* 1990; 150:2258.
18. Yadegarynia D, Rolston KVI, Tarrand J, Raad II. Current spectrum of bacterial infection in patients with hematological malignancies and solid tumors. Abstracts of the 40th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA), Abstract 139, Chicago, Illinois, USA, 2002.
19. De Pauw BE. Treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *J Chemother*. 2001; 13

- Spec No 1(1):181-92.
20. Alison G, Freifeld , et al Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guideline of CID 2011:52 d e57
 21. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546–8.
 22. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1724–30.
 23. Mata-Essayag S, et al. Guía de Trabajos Prácticos de Microbiología. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luís Razetti. Cátedra de Microbiología. 2008.
 24. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood culture: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21:1103-1106.
 25. Polanco C., Villegas R. Guía para la toma de hemocultivos. Fundación Santa Fe de Bogotá. 2001-2002.
 26. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129–34.
 27. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
 28. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(Suppl 1):S51–9
 29. Weycker D , et al. Incidence, treatment and consequences of chemotherapy- induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract* ,2014; 20(3): 190-198.
 30. Naurois, I. Novitzky-Basso, Gill MJ, Marti F, Marti, M. H. Cullen & F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2010 (Supplement 5): v252–v256.
 31. Santolaya M, Rabagliati R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S80.
 32. Rabagliati R, Benítez R, Domínguez I, Ramos G, Ocquetau M, Álvarez M. Perfil clínico y categorización de riesgo de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO2.
 33. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med*, 1966;64:328-340.

Estudio de Biomarcadores de Demencia*

María Isabel Rodríguez Castro*, Verónica Salas Montenegro*, Aquiles Salas*

Resumen

Objetivo: realizar la genotipificación de APOE en la población de pacientes mayores de 50 años del Hospital Universitario de Caracas, y establecer posibles biomarcadores de demencia. **Métodos:** se aplicó un cuestionario diagnóstico de demencia validado, y se extrajeron muestras para la determinación de glicemia, insulina basal, TSH, T4l, perfil lipídico, así como para aislamiento de ADN. **Resultados:** se seleccionaron 50 pacientes con una edad promedio de 63±8 años. De acuerdo a la puntuación obtenida en el cuestionario se clasificaron 12 pacientes con “demencia posible” y uno con “demencia probable”. Se encontró un riesgo para demencia con glicemia mayor a 126 mg/dL (OR 2,2; IC 0,32 – 15,06), colesterol total >200 mg/dL (OR 3,3; IC 0,71 – 15,16), triglicéridos >150 mg/dL (OR 3,16; IC 0,77-12,96) e insulina >13 uUL (OR 3,9; IC 1,01 – 15,21), y protector con LDL >140 (OR 0,6; IC 0,06 – 5,7); **Conclusiones:** existe evidencia que apoya la relación entre múltiples factores de riesgo prevenibles y la presencia de demencia, sin embargo, es necesaria la investigación en trabajos longitudinales y en mayor población para extender el alcance de dichos hallazgos.

Palabras clave: demencia, Alzheimer, APOE, TSH, colesterol, insulina, glicemia.

Abstract

Objective: to tipify the APOE alleles in patients older than 50 yrs. attending an outpatient consult at the Hospital Universitario de Caracas, Venezuela and establish possible biomarkers of dementia. **Methods:** we used a validated questionnaire to diagnose dementia, and extracted samples to determine glicemia, lipids profile, insulinaemia, TSH, T4l, and DNA isolation. **Results:** 50 patients were selected with a median age of 63±8 yrs. According to the score of the test we were able to classify 12 patients as possible “dementia:” and one as probable “dementia:”. We found a risk for dementia in patients with fasting blood glucose >126 mg/dL (OR 2,2; IC 0,32 – 15,06), total cholesterol >200 mg/dL (OR 3,3; IC 0,71 –15,16), triglycerides >150 mg/dL (OR 3,16; IC 0,77- 12,96) and basal insulin>13uUL (OR 3,9; IC 1,01 – 15,21), and also found LDL >140 to be a protective factor (OR 0,6; IC 0,06 – 5,7); **Conclusions:** evidence supports the relationship of dementia with multiple preventable risk factors, however to extend the reach of our findings it's necessary to address a longitudinal research with a larger population of patients.

Keywords: dementia, Alzheimer, APOE, TSH, cholesterol, insulin, glicemia.

Introducción

La demencia es una patología caracterizada por alteración de la memoria y otras funciones cognitivas que determina disminución progresiva de la capacidad para realizar actividades cotidianas. Es

* Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

además, una enfermedad altamente prevalente en el mundo y en particular en Latinoamérica⁽¹⁾.

Según el World Alzheimer Report 2009, actualmente es la causa principal de dependencia en personas ancianas y un problema de salud pública importante que afecta alrededor de 36 millones de personas mundialmente. Aunque es una condición que afecta típicamente a los adultos mayores, y con una incidencia que se proyecta, afectará al 22% de la población mundial en aproximadamente 35 años, y de estos 79% vivirán en países de bajos ingresos, la preparación de los sistemas de salud para la atención de estos pacientes en dichas áreas es menor⁽²⁾.

En Venezuela es importante realizar estudios que permitan describir las características de la población en cuanto a esta condición y sus factores de riesgo, y así concientizar al personal de salud, a la población general y las autoridades, de modo que se implementen los programas necesarios para disminuir el costo social y económico que la demencia implica para el país. Por ello se plantea ¿los polimorfismos de la apolipoproteína E (APOE), y la presencia de alteraciones metabólicas en la medición de glicemia e insulina basal, colesterol total y fraccionado, TSH y T4 libre guardarán relación con el diagnóstico de demencia?^(3,4,5,6).

La incidencia de demencia varía entre 18,2 - 30,4 por cada mil habitantes y el índice de mortalidad es entre 1,56 y 5,69 veces mayor en pacientes con dicho diagnóstico que en aquellos sin demencia⁽⁷⁾. La forma más común de demencia en el anciano es la enfermedad de Alzheimer (EA) representando 60-80% de los casos y en Estados Unidos se estima que afecta a más de 4,5 millones de personas^(2,7), con un costo de 47000 dólares al año por paciente⁽⁸⁾. En Venezuela existen entre 120 y 130 mil enfermos de demencia y para el año 2030 se estima que los casos podrían alcanzar a los 300 mil según datos de la Fundación de Alzheimer de Venezuela^(7,8). Análisis previos han demostrado la relación que existe entre la presencia de hipotiroidismo, diabetes y dislipidemia y el riesgo de desarrollar demencia, y la evidencia sugiere que la reducción y control de estos factores

de riesgo puede prevenir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA)^(5,9). También es el caso de la hipercolesterolemia, como factor de riesgo para EA, el cual ha sido ampliamente estudiado, tomando en cuenta que existen drogas hipolipemiantes en el mercado⁽¹⁰⁾. En un estudio experimental realizado en ratas en el año 2010, se demostró que la hipercolesterolemia causa deterioro de la memoria, disfunción colinérgica, inflamación, aumento del contenido de amiloide y proteína Tau en la corteza cerebral y microhemorragias, hallazgos similares a los encontrados en la EA^(11,12). Sin embargo, los datos no muestran evidencia para justificar el uso de estatinas en prevención primaria o secundaria en Demencia/EA⁽¹⁰⁾.

Un estudio longitudinal realizado en Amsterdam por Dik incluyó 1183 participantes con edades comprendidas entre 65-88 años de los cuales 36,3% tenían síndrome metabólico. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre deterioro cognitivo y la presencia de síndrome metabólico, siendo la hiperglicemia el factor que obtuvo la relación más importante⁽¹³⁾.

Asimismo, en el año 2010 fue publicado un meta-análisis realizado por Profenno y cols. con la intención de demostrar la relación independiente que existe entre la obesidad y la diabetes y el desarrollo de EA⁽¹⁴⁾. Se incluyeron 10 estudios con diabetes, alteración de niveles de glucosa e insulina, y 6 estudios con obesidad. En relación a la obesidad, se encontró un riesgo relativo total para EA de 1,59 (95%IC 1,02-2,5 y $p=0,042$), para diabetes un riesgo total para EA de 1,54 (95% IC 1,33-1,79 $p<0,001$) y finalmente, al incluir diabetes y alteración de niveles de glucosa e insulina los resultados fueron un riesgo de 1,61 para EA (95% IC 1,40-1,86 $p<0,001$). Se concluye que tanto la obesidad como la diabetes representan factores de riesgo independientes para el desarrollo de EA.

En nuestro país se llevó a cabo "The Maracaibo Aging Study" (MAS): un estudio poblacional, longitudinal y multidisciplinario, enfocado en investigar enfermedades relacionadas al envejecimiento en personas mayores de 55 años residentes de la ciudad de Maracaibo.

Participaron 3657 personas entre los meses de Enero y Agosto de 1998. Dicho estudio se dividió en 3 fases: la primera de recolección de datos demográficos, la segunda de determinación del estado cognitivo de la población y, finalmente, una tercera fase donde se realizó examen cardiovascular, evaluación nutricional y neuropsiquiátrica y laboratorios de rutina más análisis genético. Con esto, el MAS ha logrado determinar un riesgo positivo para EA en personas mayores de 65 años portadoras del alelo APOE ε4 (Maestre et al. 2002). Del mismo modo, han reportado niveles altos de homocisteína en plasma de la población mayor de 65 años objeto del estudio (Molero et al. 2005). Actualmente Venezuela forma parte del Grupo de Investigación de Demencia 10/66 junto a otras poblaciones de India, China, Rusia, México, Cuba y Argentina, logrando recolectarse datos acerca de la incidencia, prevalencia e impacto de demencia, además de antecedentes y estilos de vida de la población mayor de 65 años (Sosa et al. 2009; Prince et al. 2011) en poblaciones de bajos ingresos. En el país, el estudio se llevó a cabo en la parroquia Caricuao del Distrito Capital.

Como se mencionó, la demencia es una entidad caracterizada por pérdida de la memoria y al menos un dominio de la función cognitiva: afasia, apraxia, agnosia, o función de ejecución. Estos hallazgos deben representar un empeoramiento de la función previa y deben ser lo suficientemente severos para interferir con la función diaria del individuo y con su independencia^(1,15). Los criterios más ampliamente aceptados para el diagnóstico de demencia son los descritos en el DSM-IV e incluyen la presencia en la historia y al examen mental de pérdida de la memoria y deterioro del aprendizaje más uno o más de los siguientes ítems: inhabilidad para ejecutar tareas complejas, impedimento para el razonamiento, desorientación espacial o temporal, impedimentos en el lenguaje. Se incluye en la definición la necesidad de que dichos síntomas interfieran con la vida social, laboral o familiar del individuo afectado, y que no puedan ser atribuidos a delirio, patología psiquiátrica pre existente o alguna otra patología sistémica o cerebral pre existente⁽¹⁵⁾.

La prevalencia e incidencia de demencia en América latina y en general en países demoderados y bajos ingresos ha sido ampliamente estudiada por el grupo 10/66 Dementia Research Group, motivado por el hecho de que dos tercios de las personas mayores de 65 años y una proporción similar de pacientes con demencia viven en países de medianos y bajos ingresos^(16,17); en un estudio sobre prevalencia de demencia y mortalidad en estos países, publicado por Prince en Lancet en el año 2012, se estimó para Venezuela una incidencia anual de demencia de 40,1 por mil personas/año, más alta que para el resto de los países que conformaron el estudio. La prevalencia de demencia en nuestro país para el año 2013 se estimó en un 7%^(18,19). Si estos datos son trasladados a la población actual de mayores de 65 años estimada por el censo poblacional de 2011 publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE), puede concluirse que para la fecha en Venezuela vivían alrededor de 114000 personas con demencia⁽²⁰⁾.

Los resultados de la investigación realizada por la organización Alzheimer's Disease International (ADI) sugieren que 24.2 millones de personas viven con demencia, con 4.6 millones de casos nuevos al año y el crecimiento en Latinoamérica será mayor para el 2040 que para cualquier otra región⁽²¹⁾.

Hasta la fecha una gran cantidad de marcadores han sido vinculados al desarrollo de demencia y de estadios que se consideran previos a ese diagnóstico. Los factores genéticos más fuertemente relacionados en particular a la EA han sido ampliamente estudiados, y son distintos para la EA precoz (con inicio antes de los 65 años de edad) y la clásica. La EA es altamente hereditaria aún en los casos que son considerados esporádicos; la base genética de la enfermedad de inicio precoz (que corresponde a menos del 1%) se comprende mejor, y típicamente sigue un patrón de herencia autosómico dominante que está relacionado con mutaciones en genes que alteran la producción, agregación o remoción de proteína beta amiloide (Aβ). La susceptibilidad genética en la enfermedad de Alzheimer clásica es más compleja, comprendiendo genes con menor penetrancia genética como los alelos de la APOE y su interacción con factores ambientales. Si bien

algunos genes como CLU, PICALM y CR1 han sido vinculados con la EA de inicio tardío, solo los polimorfismos de APOE han sido establecidos como factores de susceptibilidad genética consistentes en todos los estudios poblacionales mundiales⁽²²⁾. En los humanos el gen APOE se encuentra en el cromosoma 19q13.2 y presenta 3 alelos o isoformas (ε2, ε3 y ε4), habiendo quedado demostrado que el alelo ε4 actúa como un fuerte factor de riesgo para la EA. Asimismo, el alelo ε2 es considerado protector en ciertas poblaciones, y el ε3 considerado “neutral”⁽²²⁾. Dada su importancia clínica resulta de vital importancia conocer la distribución de dichos alelos en poblaciones diferentes de modo de caracterizarlas y determinar si el efecto de estos polimorfismos puede ser considerado universal en lo que respecta al riesgo de padecer EA.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al vínculo entre la APOE y la EA son variados, y son tanto dependientes como independientes de la proteína beta amiloide. Múltiples estudios han reportado diferencias en la deposición de Aβ dependientes de la isoforma de de APOE (APOE4>>APOE3>APOE2). Estudios de neuropatología demuestran que la acumulación de placas de amiloide en el cerebro, el incremento de Aβ, y la presencia de oligómeros de Aβ, es “dependiente de dosis” del alelo ε4 de la APOE⁽²³⁾.

Estudios más recientes han sido dedicados inclusive a determinar no sólo la susceptibilidad de padecer EA en relación con uno u otro genotipo de APOE, sino a caracterizar la presencia de determinadas manifestaciones neuropsiquiátricas en relación con la expresión de los alelos APOE. Tal es el caso de un estudio publicado en 2012 por Chen et al., donde se mostró que los portadores de ApoE ε4 tenían mayor riesgo para el síndrome de agitación-agresión/delirio en la EA⁽²⁴⁾.

En la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz se han identificado varias mutaciones que condicionan herencia autosómica dominante gracias al estudio de las familias con EA y ese patrón de herencia que desarrollan síntomas entre los 30 y 60 años de edad. Esto llevó a la identificación de tres genes: proteína precursora de amiloide (APP), pre-

senilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). El gen de presenilina 1 está localizado en el cromosoma 14q y codifica el producto proteico PSEN1. Se han identificado más de 150 mutaciones que están vinculadas al desarrollo de EA precoz en más de un 50%. A la proteína PSEN1 se han adjudicado múltiples funciones, incluyendo regulación de la señalización intracelular del calcio, ciclo celular y apoptosis, interacción con proteínas de membrana, regulación de la estabilidad de la beta catenina, entre otras. Su relación con la EA viene dada por su rol como responsable por el clivaje de la APP por gamma secretasas para liberar péptidos Aβ de distintas longitudes^(25,26); la mayoría de las mutaciones de PSEN1 incrementan la generación de un Aβ altamente formador de fibrillas. Además hay descritas mutaciones del gen de presenilina 2, aunque en mucha menor cantidad, relacionadas con el desarrollo de EA precoz. La importancia del estudio de las mutaciones, en particular de la E280A del gen de presenilina 1, es que pueden detectarse en los pacientes manifestaciones precoces de deterioro cognitivo leve que preceden hasta en 20 años al desarrollo de demencia^(1,14).

En lo que respecta a los factores de riesgo metabólicos y endocrinológicos, creciente evidencia demuestra la asociación que existe entre el desarrollo de demencia y EA y ciertas patologías (como hipo o hipertiroidismo, que son causas conocidas de demencia reversible, y ahora son reconocidos como factores de riesgo en el desarrollo de demencia irreversible) sin resultados clínicos concluyentes. Por ejemplo, en un estudio realizado en una cohorte original del estudio Framingham por Tan et al. en 2008, se demuestra que tanto los niveles altos como bajos de TSH en las mujeres clínicamente eutiroides se asoció con el desarrollo (o incidencia) de demencia y en particular EA⁽²⁷⁾, y en un estudio publicado por Van Osh en 2004 se concluyó que la disminución de TSH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EA una vez corregido por todos los factores que pudiesen confundir en la interpretación del resultado⁽⁵⁾. No obstante, los resultados de varios estudios considerando la función tiroidea en relación con el desarrollo de EA, han sido contradictorios y de ahí el interés en su estudio⁽²⁸⁾.

Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD, por sus siglas en inglés) se derivó un brazo (MIND, por sus siglas en inglés) en el que se estudió la memoria en pacientes diabéticos y no se encontró relación estadísticamente significativa entre el control glucémico estricto y la función cognitiva⁽²⁹⁾. En vista de los resultados generales del estudio, donde se evidenció aumento de la mortalidad en ese grupo de pacientes, llevó a concluir que el control glucémico estricto no ofrecía un beneficio estadísticamente significativo al paciente diabético. La relación entre el control glucémico y el deterioro cognitivo ha sido también abordada desde otro punto de vista. Los pacientes diabéticos mayores de 70 años tienen un riesgo incrementado de sufrir deterioro cognitivo e impedimento para realizar tareas complejas. Esto, se cree, se traduce en un impedimento para el adecuado cumplimiento del tratamiento y por consiguiente un pobre control metabólico⁽³⁰⁾. En un estudio prospectivo publicado en 1999 por Ott y Col., se describe un riesgo atribuible a la diabetes para el desarrollo de EA y demencia de aproximadamente 8%, así como lo previamente mencionado publicado por Dik y Profenno^(9,13,14).

Tomando en consideración lo descrito, el estudio de factores de riesgo así como la genotipificación de la población, tiene un rol importante en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del paciente, previo al desarrollo de demencia o deterioro franco de las funciones cognitivas del individuo que lo lleva a ser dependiente de sus familiares, personal de salud y de su entorno en general.

Objetivos

General

Relacionar la presencia del diagnóstico clínico de demencia y establecer el posible rol de la glicemia basal, insulina basal, perfil lipídico, TSH y T4 libre, como biomarcadores de demencia y determinar los genotipos de riesgo (gen APOE), en los pacientes mayores de 50 años que acuden a la consulta de medicina interna y de evaluación cardiovascular preoperatoria del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo comprendido entre mayo y septiembre de 2014.

Específicos

1. Realizar la genotipificación de APOE en la población de pacientes mayores de 50 años que acuden a la consulta de medicina interna del Hospital Universitario de Caracas entre los meses de mayo y septiembre de 2014, y determinar si existe un genotipo “de riesgo” para padecer EA en dicha población.
2. Determinar el nivel de glicemia en ayunas e insulina basal y establecer si existe relación estadísticamente significativa entre la alteración de dichos parámetros y la presencia de demencia en los pacientes mayores de 50 años que acuden a la consulta de medicina interna del Hospital Universitario de Caracas, determinando así su posible rol como biomarcador en pacientes con demencia.
3. Establecer si existe alteración de los niveles de TSH y T4L, y su relación con la presencia de demencia en pacientes mayores de 50 años que acuden a la consulta de medicina interna del Hospital Universitario de Caracas (mayo-septiembre 2014).
4. Cuantificar los niveles de colesterol total, fraccionado y triglicéridos en los pacientes del Hospital Universitario de Caracas y establecer si existe relación estadísticamente significativa con la presencia de demencia.

Métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal, donde se evaluó la presencia de biomarcadores de demencia (tanto clásica como precoz) en todos los pacientes mayores de 50 años que acudieron a la consulta de medicina interna y de evaluación cardiovascular preoperatoria del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre los meses de mayo y septiembre del año 2014.

Población y Muestra

La población quedó constituida por todos los hombres y mujeres que acudieron a la consulta de medicina interna y de evaluación cardiovascular

perioperatoria del Hospital Universitario de Caracas entre los meses de mayo y septiembre del 2014.

La muestra correspondió a la población de pacientes de uno u otro sexo, mayores de 50 años que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna y la consulta de evaluación preoperatoria del Hospital Universitario de Caracas, entre los meses de mayo y septiembre de 2014. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados en una única consulta donde se aplicó el instrumento diagnóstico para demencia. Siendo que la población está constituida por un estimado calculado de 5680 pacientes, y considerando que la probabilidad en la población general de encontrar un caso de demencia es de 0,34%, se estimó el tamaño de la muestra en 51 pacientes (con un margen de error de 5%). Sin embargo, dadas las limitaciones del reactivo para aislamiento de ADN y su procesamiento, sólo se tomaron muestras a 50 pacientes de los que aceptaron participar en el estudio.

Variables

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, glicemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, TSH, T4 libre, insulina basal y diagnóstico clínico de demencia según el instrumento validado por el Dementia Research Group 10/66. De ellas, solo la variable “demencia” será dependiente, y su resultado fue reportado como ‘demencia posible’, ‘demencia probable’ o ‘normal’ de acuerdo a la puntuación obtenida en el test (**anexo 2**). El resto de las variables son independientes, y se midieron de la siguiente manera:

- Glicemia en ayunas (medida en mg/dL)
- Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos: variables cuantitativas continuas, medidas en mg/dL.
- Insulina basal: variable cuantitativa continua, medida en UI/mL
- TSH: variable cuantitativa continua, medida en uU/mL
- T4L: variable cuantitativa continua, medida en ug/mL

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 50 años de edad, de sexo femenino y masculino, que acudieron a la consulta

externa de Medicina Interna del H.U.C. o a la consulta de evaluación preoperatoria, en el período comprendido entre mayo y septiembre de 2014, con o sin síntomas y signos sugestivos de demencia (de acuerdo al cuestionario diagnóstico del grupo 10/66 Dementia Research Group o DRG)

Anexo 1. Cuestionario

(Repita las tres palabras hasta un máximo de 6 veces o hasta que la persona las recuerde correctamente, posteriormente diga:
MUY BIEN RECUERDE ESTAS PALABRAS PORQUE SE LAS PREGUNTARÉ POSTERIORMENTE.

PREGUNTA	CORRECTO (1 pto.)	INCORRECTO (0 pts.)
¿Cómo llamamos esto? (Entrevistador se señala el codo)		
¿Qué hacemos con un martillo? (Respuesta aceptable: “Lo usamos para clavar un clavo en algo”)		
¿Dónde queda el supermercado más cercano a su casa?		
¿Qué día de la semana es hoy?		
¿En qué mes estamos?		
Señale por favor la ventana y luego la puerta		
¿Recuerda usted las tres palabras que le dije al comienzo de la entrevista?		
BOTE		
CASA		
PEZ		
TOTAL		
	Demencia Probable 0-4	
	Demencia Posible 5-6 (realizar cuestionario al acompañador) 5-6	
	Normal 7-9	

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de patología psiquiátrica que pueda interferir en la evaluación de las funciones cognitivas del paciente
- Pacientes con antecedente de hospitalización en el último mes por cualquier causa.
- Pacientes con antecedente de enfermedad vascular cerebral con secuelas o ataque isquémico transitorio, con o sin demostración imagenológica.
- Pacientes con diagnóstico conocido de infección por VIH, alcoholismo, uso y abuso de sustancias ilícitas, y enfermedades carenciales.

Procedimiento

Previo consentimiento informado de los pacientes o familiares cercanos quienes conocieron la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier etapa, confidencialidad de los datos y el recibir asesoría en los casos de presentar alelos considerados factor de riesgo de EA. Se seleccionaron todos los pacientes mayores de 50 años de uno u otro sexo que fueron elegibles para el estudio en la consulta de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas y en la consulta de evaluación preoperatoria, Se aplicó a todos los pacientes el cuestionario diagnóstico validado por el DRG 10/66 (anexo 1) y se separaron en dos grupos de individuos: un grupo aparentemente sano y otro con síntomas de deterioro cognitivo diagnosticado por la metodología del grupo 10/66⁽¹⁶⁾.

De todos los pacientes (tanto sintomáticos como sanos), se seleccionó al azar una muestra mediante una tabla de números aleatorios, y a dichos pacientes seleccionados se les extrajeron 5 ml de sangre en EDTA y 15 ml de sangre sin anticoagulante para su análisis.

- Instrumento de recolección de datos: el grupo de investigación diseñó un formato de recolección de datos que permite tabular todas las variables de forma sencilla, y se utilizó para el diagnóstico de demencia el instrumento mencionado previamente (**anexo 2**).

- Extracción del ADN: La extracción de ADN se llevó a cabo a partir de Sangre Periférica total, utilizando el kit “Blood DNA extraction-Quiagen”, según las indicaciones del fabricante. La presencia de ADN fue verificada mediante electroforesis en geles de agarosa al 0.8% y su concentración determinada por espectrofotometría. La PCR se llevó a cabo con los mismos componentes antes descritos, comenzando por la desnaturalización del ADN a 94°C por 5 min, seguido por 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 45°C, 30 segundos a 72°C, con una extensión final de 3 minutos a 72°C. Posteriormente 5 unidades de la enzima son añadidas a la reacción, y la digestión llevada a cabo a 65°C durante 3 horas. Los productos digeridos fueron finalmente cargados en geles de agarosa al 3% y visualizados con luz ultravioleta.

Anexo 2. CUESTIONARIO AL ACOMPAÑANTE: ME GUSTARIA HACERLE UNAS PREGUNTAS ACERCA DE LA ACTIVIDAD DE SU _____.	
PREGUNTA	SI (1pto.) NO (0 pto.)
¿HA NOTADO ALGÚN DETERIORO EN SUS FUNCIONES MENTALES?	
¿HA NOTADO ALGÚN CAMBIO EN SU HABILIDAD PARA PENSAR O RAZONAR?	
¿FRECUENTEMENTE OLVIDA DONDE PUSO LAS COSAS?	
¿EN OCASIONES OLVIDA QUÉ PASO EL DÍA ANTERIOR?	
¿ALGUNAS VECES OLVIDAD DÓNDE ESTÁ UBICADO?	
¿TIENE DIFICULTAD PARA VESTIRSE? (abrocha mal los botones, se coloca la ropa de manera incorrecta) (SI ESTO ES POR DISCAPACIDAD FISICA COLOQUE 0ptos)	
TOTAL =	

-Determinación de glicemia y perfil lipídico: Se llevó a cabo en el laboratorio central del Hospital Universitario de Caracas. Se utilizó el método de ultracentrifugación usando gradiente de densidad con KBr.

-Determinación del perfil tiroideo: se determinaron los niveles de T4 libre y TSH por quimioluminiscencia en un equipo Siemens® con los kits Immulite 2000, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La determinación se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

- La determinación de insulina basal se realizó en el Laboratorio de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, de acuerdo al método inmunométrico (detección de anticuerpos).

-Análisis estadístico: se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 20.0, se dicotomizaron la mayoría de las variables para analizarlas mediante la prueba de Chi cuadrado y según el Odds Ratio

(OR). Asimismo se empleó análisis de correlaciones simples para determinar (si existe) la asociación de alguno de los factores estudiados, con la presencia de demencia posible o probable (según los resultados del cuestionario aplicado para ese fin).

Aspectos administrativos

El recurso humano estuvo constituido por los investigadores autores del proyecto, así como el personal técnico perteneciente a los diferentes laboratorios que participaron en el estudio. Esta investigación es complementaria de 2 proyectos de investigación actualmente en desarrollo en la Universidad Central de Venezuela: Proyecto PEI individual: "caracterización genética de polimorfismos en apoea y mutación e280a del gen presenilina 1, como factor de riesgo para el desarrollo de EA en poblaciones de riesgo de Caracas." (responsable: Dra. Carmen C. García); y proyecto CDCH de grupo " estudio del hipotiroidismo, perfil lipídico, genotipo y mutaciones del promotor de la APOE como biomarcadores del desarrollo de demencia senil en ancianos" (responsable: Dr. Iván Golfeto).

El presupuesto para su realización aportado por investigadores principales (procesamiento de muestras en el laboratorio de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina), y el procesamiento de ADN con el resto de muestras, se realizó como parte del presupuesto de los institutos respectivos. No hubo financiamiento directo o adicional al descrito.

Resultados

Durante el período mayo-septiembre de 2014 se aplicó el cuestionario para diagnóstico de demencia a 142 pacientes que acudieron a la consulta de medicina interna o de evaluación preoperatoria del Hospital Universitario de Caracas y que manifestaron de forma voluntaria el deseo de participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado. Ninguno de los pacientes retiró el consentimiento, todos concluyeron el estudio. Dadas las limitaciones en cuanto a la disponibilidad de reactivo para procesar las muestras, se seleccionaron mediante una tabla de números aleatorios (azar simple) 50 pacientes para ser sometidos a la toma

de muestras. Las características de los pacientes escogidos no difieren significativamente de las de los que no fueron seleccionados, en lo que respecta a edad, género, grado de instrucción o comorbilidades ($p>0,1$).

La edad promedio de la muestra fue de 63 años ($\pm 8,1$ años), con el 68% de la muestra siendo pacientes menores de 65 años. Treinta y tres pacientes (66%) eran de sexo femenino. El 23% de los pacientes contaron con un nivel de instrucción primaria, mientras el 73% alcanzaron el grado de instrucción secundaria o superior. En lo que respecta a las comorbilidades, el 78% de los pacientes reportaron al menos una (con el 18% reportando dos o más). Treinta y ocho pacientes reportaron comorbilidades cardiovasculares, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica (30 pacientes).

Los valores promedio de glicemia en ayunas, colesterol total, triglicéridos, HDL-c, LDL-c, insulina basal, TSH y T4 libre, se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Valores de colesterol total y fraccionado, hormonas tiroideas, glicemia en ayunas e insulina basal

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Colesterol total (en mg/dL)	117	259	176,82	31,11
Colesterol HDL (en mg/dL)	21	71	44,56	10,07
Colesterol LDL (en mg/dL)				
Triglicéridos (en mg/dL)	44	188	108,54	28,5
Glicemia en ayunas (en mg/dL)				
TSH total (en mcg/mL)	40	343	125,04	59,05
Insulina basal (en mUI/mL)	72	182	96,83	25,22
T4 Libre (en mUI/mL)	0,008	11,7	2,63	2,42
	2	39,8	12,59	8,54
	0,87	131	3,83	18,35

Al analizar los resultados se obtuvo que el 86% de los pacientes evaluados tuvieron glicemia en ayunas menor a 126 mg/dL. De los pacientes con glicemia mayor a 126 (5 en total) cuatro tenían diagnóstico previo de diabetes. Encontramos 10

ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE DEMENCIA

pacientes diabéticos de los cuales 6 (60%) tuvieron glicemia en ayunas menor a 126. Treinta y dos por ciento de los pacientes tenían insulina en ayunas mayor a 13 mUI/mL.

Se encontró también una prevalencia de hipercolesterolemia distribuida de la siguiente manera: el 18% de los pacientes tienen colesterol total mayor a 200 mg/dL y sólo 8% con HDL mayor a 60 mg/dL. Cerca de la cuarta parte de los pacientes evaluados obtuvieron niveles de triglicéridos mayores a 150 mg/dL.

Por otro lado, en cuanto a los valores de TSH se encontró que 20% de los pacientes tuvieron valores mayores a 3,5 mcg/mL, y el 74% tuvieron valores normales (entre 0,3 y 3,5 mcg/mL).

La puntuación promedio obtenida en el cuestionario para diagnóstico de demencia fue de 7,6 puntos, clasificándose en total 12 pacientes con “demencia posible” y uno con “demencia probable”, que posteriormente fueron agrupados y analizados en conjunto.

Al relacionar todas las variables estudiadas con el diagnóstico clínico de demencia se obtuvieron los siguientes resultados al aplicar la prueba de χ^2 : en cuanto a la glicemia mayor o menor a 126 mg/dL, la diferencia no fue significativa entre ambos grupos con una p de 0,58 (prueba de Fisher). Al evaluar el riesgo relativo se encontró que la glicemia >126 resultó un factor de riesgo para un resultado alterado en el test de demencia, sin embargo no pudo alcanzarse significancia estadística (OR 2,2; IC 95% 0,32- 15,06). El análisis de la insulina basal demostró que un valor >13 uUI/mL es un factor de riesgo para tener un resultado anormal (demencia posible o probable) en el test diagnóstico, con un OR de 3,92 (IC 95% 1,01 – 15,21).

En lo que respecta a la TSH, no se encontró relación estadísticamente significativa entre su valor y la presencia de demencia ($p = 0,64$ en la asociación de linearidad).

Al analizar los resultados para el perfil lipídico, a pesar de encontrarse diferencia entre los pacien-

tes con demencia probable o posible y los pacientes sanos, no fue estadísticamente significativa para HDL ($p = 0,51$ para asociación de linearidad) y triglicéridos ($p = 0,12$). Al comparar ambos grupos en cuanto al colesterol total se obtuvo que un valor mayor a 200 mg/dL resultó factor de riesgo para demencia posible o probable con un OR de 3,3 (IC 95% 0,71 – 15,16) y que LDL mayor a 140 mg/dL resultó “protector” con OR 0,6 (IC 95% 0,06 – 5,7) también sin significancia estadística.

Se estudió la correlación entre la puntuación obtenida en el test de demencia y los resultados de los estudios realizados, obteniéndose una relación inversa entre los niveles de TSH y la puntuación obtenida en el test (mientras más elevado el valor de TSH, menor la puntuación en el test) pero no estadísticamente significativa ($p = 0,9$). Así como también para los niveles de T4 libre. Igualmente sucedió para la glicemia ($p = 0,07$), el colesterol total ($p = 0,83$), colesterol HDL ($p = 0,68$), triglicéridos ($p = 0,2$) e insulina basal ($p = 0,09$). No se encontró correlación entre el valor de LDL y el resultado del test de demencia.

Discusión

En este estudio con una muestra de 50 pacientes se encontró una prevalencia de demencia de 26%, estimada por el cuestionario del grupo 10/66. Al comparar con los estudios de prevalencia previamente publicados encontramos un porcentaje casi 4 veces mayor en nuestra cohorte^(1,2), lo cual pudiese estar en relación con un sesgo de selección determinado por el hecho de que los pacientes fueron seleccionados de la consulta de Medicina Interna (no de la población general como en la mayoría de los estudios realizados previamente en el área) y porque al momento de realizar la selección aleatoria de los pacientes y el llamado, hubo menor tasa de respuesta entre los pacientes con resultado “normal” en el test diagnóstico de demencia que entre aquellos con alguna alteración; esto probablemente dado por el interés que demuestran los familiares y cuidadores de los pacientes con déficit cognitivo por acudir a las consultas y toma de muestras.

Igualmente encontramos una prevalencia de diabetes del 20% (y que alcanza 30% entre los

pacientes con demencia posible o probable), lo cual supera lo observado en la población general (alrededor de 7%) y en otros estudios poblacionales sobre demencia^(12,33), probablemente explicado por las mismas razones.

En un estudio retrospectivo realizado por Profenno en 2008⁽³¹⁾ en 465 pacientes con EA diagnosticada o probable, se encontró que la diabetes es un factor de riesgo independiente (aún luego de ajustar por presencia de APOE4) para padecer EA con un OR de 0,32 (IC 95% 0,11 – 0,94; $p = 0,038$). En el metanálisis del mismo autor del año 2010⁽¹⁴⁾ se revisaron 10 estudios sobre diabetes como factor de riesgo para EA, encontrando un riesgo total para esta enfermedad de 1.54 (IC 95% 1,33 – 1,79; $p < 0,001$) y cuando se analizó en conjunto diabetes, alteración de glicemia e insulina, se obtuvo un riesgo de 1,61 (IC 95% 1,40 – 1,86; $p < 0,01$). En nuestro trabajo, no se logró encontrar asociación de riesgo estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes y demencia posible o probable con un OR de 2,66 (IC 95% 0,6 – 11,75; $p 0,2$), probablemente en relación con el tamaño de la muestra.

En el mismo orden de ideas, y más importante, se ha encontrado mayor incidencia de demencia en aquellos pacientes diabéticos no controlados en relación con aquellos que lo están.

En un estudio llevado a cabo por el grupo 10/66 en países de bajos ingresos (datos aún no publicados, Salas et. al) se encontró que en Venezuela, en diabéticos no controlados el riesgo de incidencia de demencia es de 1.12 (con un IC 95% 0.86-1.49), siendo un hallazgo estadísticamente significativo en otros países como México donde el riesgo fue de 2,31 (IC 1,18 – 4,5) para los pacientes diabéticos en general (conocidos y diagnosticados durante la investigación), y de 1,61 (IC 1,12-2,32) para los diabéticos no controlados.

En 1997 un estudio publicado por Kuusisto en Finlandia evaluó 985 pacientes de los cuales 4% tenían diagnóstico de EA, donde se encontró un riesgo aumentado para esa patología para los pacientes que presentaron glicemia alterada en

ayunas con un OR 1,1 (IC 95% 1,01 – 1,23). Igualmente, se encontró que para hiperinsulinemia en ayunas (por encima del último cuartil) representó un riesgo de 1,05 (IC 95% 1,02 – 1,08); puede resaltarse de ese estudio, que de los 532 pacientes que no tenían genotipo APOE4 y en los que no se demostró diabetes, se encontró una prevalencia mayor de EA en los que presentaban hiperinsulinemia que en los que no (7,5% vs. 1,4% respectivamente, $p 0,0004$). En nuestro trabajo se encontró un resultado similar, con un OR de 3,92 (IC 95% 1,01 – 15,21) para demencia posible o probable con insulina basal >13 uUI/mL, asimismo encontrándose una relación inversa entre el valor de insulina basal y el resultado obtenido en el test de demencia aunque no fue estadísticamente significativa (correlación de Pearson -0,2; $p=0,09$). Al ajustar este hallazgo de acuerdo al diagnóstico previo de diabetes no se encontró diferencia, en probable relación al pequeño tamaño de la muestra.

Siendo la demencia, y en particular la EA, una enfermedad multifactorial, en la que intervienen tanto componentes genéticos como ambientales, se ha dirigido una buena parte de la investigación al subgrupo de factores de riesgo modificables como los ya descritos. El estudio del perfil lipídico como posible blanco de modificaciones no escapa de ello. En 2006 se publicó una revisión a cargo de Kivipelto et al. donde se describen los hallazgos de múltiples estudios incluyendo los del propio autor de años anteriores⁽¹¹⁾. En él, se hacen consideraciones particulares en lo que respecta a los hallazgos de los estudios realizados en pacientes menores de 60 años y en los realizados en etapas más tardías; la razón de ello es que los resultados son en la mayoría de los casos, controversiales, existiendo, sin embargo, la posibilidad de conciliar las diferencias a través del entendimiento de algunos procesos patológicos que acompañan al envejecimiento. Por ejemplo en el estudio titulado *factores de riesgo cardiovasculares, envejecimiento e incidencia de demencia* (CAIDE, por sus siglas en inglés) publicado en 2002 se encontró que en etapas tempranas (pacientes menores de 50 años seguidos por 21 años) un colesterol total mayor a 250 mg/dL resultó ser un factor de riesgo para padecer EA con un OR de 2.6 (IC 1,2 – 6), aún luego de ajustar por

la presencia de APOE4⁽³²⁾. Asimismo, en el estudio de cohorte de hombres finlandeses de los 7 países (Notkola et al., 1998), en pacientes menores de 60 años seguidos hasta por 25 años, se encontró un riesgo positivo para el mismo valor de colesterol total [OR 3,1 (IC 1,2 – 8,5)]⁽³³⁾. En el estudio Framingham, sin embargo, no se demostró asociación significativa entre el colesterol total elevado y el diagnóstico de demencia o EA. En nuestro trabajo se encontró que los pacientes con un valor de colesterol total mayor a 200 mg/dL tuvieron 3,3 veces más probabilidad de tener un resultado anormal en el cuestionario diagnóstico de demencia al compararlos con aquellos con colesterol normal, sin embargo no fue estadísticamente significativo (IC 95% 0,71 – 15,16).

En otros estudios poblacionales se ha encontrado que el colesterol <250mg/dL resultó un factor de riesgo para padecer demencia o EA en los pacientes mayores de 65 años⁽¹¹⁾. Estos resultados contradictorios han sido obtenidos por múltiples autores. Se cree que esto se encuentra en relación con el proceso fisiológico que subyace al envejecimiento; esto puede traducirse, en primer lugar, en que el sustrato patológico que relaciona la dislipidemia con la aparición de demencia se ve en etapas mucho más tempranas de lo que previamente se pensaba. Adicionalmente es postulado que existe un cambio evolutivo en el patrón de los lípidos, y que puede estar en relación con otros procesos mórbidos (es decir, que el hecho de presentar niveles bajos de colesterol puede traducir una enfermedad posiblemente no diagnosticada)⁽¹¹⁾. Sin embargo, todas estas son hipótesis que sólo despiertan interés en ampliar los conocimientos que se tienen en esta área mediante estudios de mayor alcance. Los hallazgos del presente estudio pudiesen estar en relación tanto con el tamaño de la muestra como la edad promedio de los pacientes evaluados de 63 años.

No se encontró en la literatura revisada diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la fracción de colesterol estudiada, como factor de riesgo para EA⁽¹⁰⁻¹²⁾. En este estudio, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a los valores de HDL-c (relación lineal, $p = 0,7$) ni de triglicéridos (OR 3,16; IC 95% 0,77 – 12,96) en los

pacientes con y sin demencia. Para LDL-c se encontró una relación más bien protectora con OR de 0,6, sin significancia estadística.

Existen múltiples mecanismos descritos por los cuales las alteraciones en la TSH pudiesen condicionar aumento del riesgo para padecer EA, pero los mismos siguen siendo controversiales. Por ejemplo, en un estudio publicado en 2004⁽⁵⁾ logró constatar que pacientes con EA tenían niveles de TSH significativamente menores que los sujetos control, con un OR = 2,36 (IC 95% 1.19 - 4.67), independientemente de otros factores de riesgo. En el seguimiento de una cohorte de pacientes del estudio Framingham⁽²⁷⁾ se encontró que durante un período de seguimiento de 12,7 años en promedio, un 11,2% de los pacientes (en su mayoría del género femenino) desarrollaron EA. En dicho grupo se encontró que las mujeres que se encontraban en los terciles más alto y bajo de la concentración sérica de TSH tuvieron mayor riesgo para demencia con una $p < 0,003$, con una distribución en forma de U. Se postulan varios mecanismos por los cuales pudiesen explicarse los hallazgos. Entre ellos, se ha demostrado en estudios experimentales que las concentraciones bajas de hormonas tiroideas en el sistema nervioso central estimulan la expresión de los productos del gen de la proteína precursora de amiloide. Asimismo, los resultados contrarios podrían explicarse por el hecho de que los niveles elevados de hormonas tiroideas incrementan el estrés oxidativo y disminuyen la concentración de metabolitos antioxidantes, aumentando así la muerte neuronal⁽²⁷⁾.

Encontramos en nuestra población una diferencia entre los pacientes con y sin demencia, que no fue estadísticamente significativa, aunque pudo demostrarse una relación inversa entre los niveles de T4 libre y la puntuación obtenida en el test. En la revisión de la literatura, se encuentran pocos estudios que vinculen los niveles de T4 libre con la presencia de demencia o EA, por lo cual esta representa un área adicional a ser ampliada en futuros trabajos.

Conclusiones

Múltiples evidencias sugieren, a pesar de resultados contradictorios, que existen factores de riesgo

prevenibles para el desarrollo de EA y demencia. En este trabajo describimos la relación de la hipercolesterolemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia; que pueden ser susceptibles a tratamiento y con ello modificar la historia natural de dicha enfermedad.

No podemos concluir si la alteración de los diferentes tipos de lípidos como HDL, LDL y triglicéridos, así como alteraciones de niveles de TSH, juegan también un papel importante entre la etiología multifactorial del desarrollo de demencia y EA.

Con la finalidad de encontrar la asociación con los diferentes factores de riesgo para demencia, es necesario realizar estudios a largo plazo y con un número importante de población muestra; sobre todo considerando la alta de la prevalencia de demencia que ha sido descrita en países latinoamericanos.

Recomendaciones

- Continuar el seguimiento de los pacientes que participaron en el proyecto, con la finalidad de realizar estudios de imagen para correlacionar con la clínica y los estudios complementarios, y así ampliar el alcance del trabajo.
- Realizar HbA1c con la finalidad de correlacionar riesgo de demencia con diabetes no controlada.
- Ampliar la población para incrementar el poder del trabajo y posiblemente obtener resultados significativos.

Referencias

1. Sosa A, Albanese E, Stephan B, Dewey M, Acosta D, Ferri C, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med.* 2012;9(2):e1001170
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2.
3. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):664-70.
4. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology.* 2010;75(14):1249-55
5. Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;62(11):1967-71
6. Wahlin A, Bunce D, Wahlin TB. Longitudinal evidence of the

impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(7):625-37

7. Organización Mundial de la Salud. Demencia: una prioridad de salud pública. Washington: La Organización; 2013.
8. Whitehouse PJ. Pharmacoeconomics of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11 Suppl 5:S22-32
9. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53(9):1937-42.
10. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol.* 2011; 68(10):1239-44.
11. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;185:50-7
12. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci.* 2010; 45(4):408-17
13. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care.* 2007; 30(10):2655-60
14. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67(6):505-12
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual. 4th ed. Washington (DC): APA Press; 1994
16. Prince M, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Dewey M, et al. The protocols for the 10/66 Dementia Research Group population-based research programme. *BMC Public Health.* 2007;7(1):165
17. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003;60(8):1119-22
18. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodríguez JJ et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet.* 2012 ;380(9836):50-8.
19. Salas A, Salas E. Epidemiología de la demencia, estudio de prevalencia. En: Echezuría L, Rísquez A, Rodríguez A, Fernández M. Temas de epidemiología y salud pública. 1era ed. Caracas: Ediciones Biblioteca Central U.C.V; 2013.
20. Instituto Nacional de Estadística. República Bolivariana de Venezuela XIV Censo Nacional de Población y Vivienda – Resultados básicos. Caracas: El Instituto; 2012
21. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet.* 2008;372(9637):464-74
22. De-Almada BV, de-Almeida LD, Camporez D, de-Moraes MV, Morelato RL, Perrone AM et al. Protective effect of the APOE-ε3 allele in Alzheimer's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2012 ;45(1):8-12
23. JT, Yu Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:79-100
24. Chen CS, Ouyang P, Yeh YC, Lai CL, Liu CK, Yen CF et al. Apolipoprotein E polymorphism and behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012 Apr-Jun;26(2):135-9
25. Brunkan AL, Goate AM. Presenilin function and gamma-secretase activity. *J Neurochem.* 2005; 93(4):769.
26. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):213-20

ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE DEMENCIA

27. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med.*2008;168(14):1514-20
28. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr J Med Sci.* 1996 ;32(1):60-
29. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969-77
30. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care.*2006;29(8):1794-9
31. Profenno L, Faraone S. Diabetes and overweight associate with non-APOE4 genotype in an Alzheimer's disease population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147B(6): 822-9.
32. Kivipelto M, Helkala E, Laakso M et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:149-55
33. Notkola I, Sulkava R, Pekkanen J et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17:14-20.

Lepra lepromatosa

Alida M. Navas C.*, Pedro J. Martínez*, Kassandra Leggio*

Resumen

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae*. Afecta la piel, mucosa de las vías respiratorias altas, ojos y nervios periféricos. El período de incubación de la enfermedad es, en promedio, de cinco años. Los síntomas pueden tardar hasta veinte años en aparecer. Es una enfermedad muy antigua; las antiguas civilizaciones de China, Egipto e India, muestran evidencia de casos de lepra, aproximadamente hacia el año 600 a. C.

Actualmente existen zonas con alta incidencia en África, Asia y América Latina. En el presente artículo se describe un caso de Lepra lepromatosa, proveniente del suroriente de Venezuela y sus características inmunológicas, clínicas y diagnósticas con el fin de generar interés por la sospecha diagnóstica en pacientes con manifestaciones como las vistas en este paciente.

Palabras clave: *Mycobacterium leprae*, lepra lepromatosa, Reacción tipo 2.

Abstract

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. It affects the skin, upper respiratory mucosae, eyes and peripheral nerves. The incubation period of the disease is, on average, five

years. Symptoms can take up to twenty years to appear. It is a very ancient disease, the early civilizations of China, Egypt and India, show evidence of leprosy cases, around the year 600 B. C. referido a nuestro hospital, donde se ingresa.

Currently there are areas with high incidence in Africa, Asia and Latin America. In this article a case of lepromatous leprosy, from the southeastern Venezuela and its immunological characteristics are described in order to generate interest and social conscience in this epidemiological problem.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, lepromatous leprosy, reaction type 2.

Introducción

La lepra es conocida desde la antigua cultura egipcia como una enfermedad que se manifiesta con nódulos en la piel y auto-amputación, por pérdida sensorial neuropática. Gerhard Armauer Hansen en 1874, describe por primera vez, la etiopatología de los nódulos linfoides y de la piel. Esta enfermedad, dejada a su evolución natural, puede causar severas lesiones mutilantes que exponen a éstos pacientes a la marginación social.

Es un problema sanitario en 24 países, particularmente en la franja intertropical, con alta prevalencia en India (6.72/ 100.00, Brasil, 4.68 enfermos por cada 100,000 habitantes y algunos países de África con una prevalencia de 4.1 por cada 100,000⁽¹⁻³⁾. Su prevalencia mundial es de 1.4 por cada 100,000 habitantes 1. Con la multiterapia efectiva sólo se registran 250,000 casos anuales⁽⁴⁾.

* Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Venezuela

LEPRA LEPROMATOSA

Brasil es el segundo país con más casos a nivel mundial. En Venezuela persisten focos en el estado Monagas y en Caicara del Orinoco, población del estado Bolívar. A continuación se presenta un caso de lepra lepromatosa con la expresión clínica que define claramente la enfermedad.

Caso clínico

Se trata de paciente de sexo masculino, de 31 años de edad, natural y procedente de El Tigre, quien es referido por presentar, fiebre y epistaxis. Inicia enfermedad actual un año antes de consultar, cuando presenta madarosis, y pérdida del vello facial, de instalación progresiva. Posteriormente presenta hematomas, de aparición espontánea y resolución paulatina en región malar bilateral, así como fiebre. Se mantiene sintomatología durante 8 meses, tiempo durante el cual acude en numerosas oportunidades a Centro Diagnóstico Integral de la localidad, le indican antibióticoterapia empírica. Desde hace 4 meses se agregan nódulos en miembros inferiores, de consistencia firme, dolorosos y fríos a la palpación, que mas tarde aparecen en abdomen, tórax, y miembros superiores. Luego presenta epistaxis anterior, espontánea, fétida. Por este motivo acude a centro hospitalario de su localidad donde se evalúa y es ingresado.

Antecedentes Personales y Familiares, sin importancia para su patología



Examen funcional de ingreso

Refiere pérdida de peso de 8 Kg. en 4 meses, anhidrosis, pérdida del lecho ungueal engrosamiento de piel de cara y pabellones auriculares, de 5 meses de evolución.

Al examen físico destaca facies leonina, tabique nasal en silla de montar, lesiones hiperqueratósicas en 1/3 inferior de ambas piernas, con áreas hipopigmentadas, piel engrosada en cara y pabellones auriculares, nódulos generalizados, móviles, dolorosos, de bordes definidos, fríos, y se evidencia alopecia occipital, madarosis, pérdida de tabla ungueal en pies y manos.

Paraclínicos de Ingreso:

Hb: 6.8 g/dl, anemia normocítica normocromica. Resto sin alteraciones.

Es evaluado en conjunto con el Servicio de Dermatología y se diagnóstica Enfermedad de Hansen: a. Lepra Lepromatosa b. Reacción tipo 2. Se hace estudio de linfa y biopsia y se confirma el diagnóstico.

Discusión

La principal vía de transmisión de los microorganismos es la naso-respiratoria, por medio de partículas aerotransportadas y, en menor proporción, por vía cutánea. La vía digestiva es controvertida. En poblaciones endémicas se ha documentado 5 a 10% de portadores sanos. La lepra no es hereditaria ni congénita; tampoco existe la lepra de transmisión transplacentaria^(3,4).

La infección afecta predominantemente piel y nervios periféricos. Su presentación depende de la respuesta inmune al bacilo. En personas con mayor grado de inmunidad contra el bacilo se producen lesiones con gran componente de respuesta granulomatosa tisular y mínima infiltración bacilar (lepra tuberculoide). En el otro polo están los pacientes con reducida respuesta inmune al bacilo, en cuyas lesiones se observan abundantes bacilos en los citoplasmas de macrófagos (lepra lepromatosa) con ausencia de granuloma. Estas formas son habitualmente estables. Entre estos polos se sitúan una serie de formas intermedias (borderline tuberculoide, borderline borderline, borderline lepromatosa e indeterminada) que cierran el espectro de lesiones y que a diferencia de las polares son inestables pudiendo pasar un paciente de una a otra a lo largo de la enfermedad⁽⁵⁾.

La lepra tuberculoide se presenta en forma de lesiones solitarias y pocas lesiones asimétricas. Son máculas bien definidas con un borde elevado y tendencia a la curación central, hipopigmentadas, anestésicas, con pérdida de faneras. Las lesiones de lepra borderline muestran todo el espectro entre las lesiones polares antes mencionadas⁽⁶⁾.

La lepra lepromatosa, como la descrita en el paciente presentado, es inicialmente una enfermedad cutánea con cambios neurales posteriores. (Ver foto) Las lesiones son generalizadas y relativamente simétricas y se presentan en forma macular, nódulo-infiltrativa o difusa. En la forma macular se observan múltiples máculas hipopigmentadas o discretamente eritematosas y confluentes⁽⁴⁾.

La forma nódulo-infiltrativa es la más frecuente. Aparece desde el inicio o se desarrolla sobre

lesiones maculares previas. Se presenta con pápulas, nódulos y lesiones infiltradas. La afectación de la frente y párpados permite ver la característica facies leonina. No son anestésicas pero se acompañan de alteraciones secundarias a la afectación de nervios periféricos grandes. La forma difusa consiste en infiltración difusa de la piel sin nódulos. Hay una forma pseudotumoral (lepra histioide)⁽⁵⁾.

Hay tres formas de leproreacción. La leproreacción tipo 1 acompaña al paso a otra forma del espectro de lesiones y se caracteriza por inflamación de las lesiones cutáneas y neurales con manifestaciones sistémicas. La leproreacción tipo 2, vista en este paciente se produce en la lepra lepromatosa acompañada de síntomas sistémicos. Se trata de un estado agudo febril, que ocurre en 60% de los enfermos con lepra lepromatosa y puede ser recurrente. El paciente cursa con síntomas generales, neurales, viscerales y cutáneos. Los síntomas generales incluyen adinamia, anorexia, fiebre, cefalalgia, artralgias y pérdida de peso. Se puede presentar cualquiera de los tres síndromes dermatológicos que produce: eritema nodoso (ENL), multiforme y necrosante⁽⁶⁾.

El ENL es el fenómeno más frecuente, es una complicación inmunológica en los pacientes multibacilares y se produce fundamentalmente por destrucción de bacilos durante la terapia específica con liberación de gran cantidad de antígenos y su combinación con anticuerpos, formándose inmunocomplejos que activan el complemento^(6,7).

Se caracteriza por dermatosis diseminada que afecta la cara, el tronco y las extremidades; está constituida por nódulos profundos y dolorosos. Su evolución es aguda o subaguda (de días o semanas) y cuando las lesiones desaparecen, dejan áreas descamativas o con hipodermatitis. En países con endemia de lepra, ante la aparición de un eritema nodoso recurrente y muy diseminado debe descartarse el diagnóstico de lepra.

El eritema multiforme se presenta como máculas eritematosas, pápulas o ampollas que producen lesiones en diana; principalmente ubicadas en el tronco y las extremidades, con una evolución de

LEPRA LEPROMATOSA

una a dos semanas que desaparecen sin dejar marcas ni cicatrices^(7,8).

El eritema necrosante o fenómeno de Lucio, constituido por máculas irregulares y de tamaño variable, color rojo vinoso, que se oscurecen hasta adoptar un tono negruzco y que después se convierten en ampollas o escaras que dejan ulceraciones de bordes netos, que evolucionan de manera tórpida. Estos episodios duran de tres a cuatro semanas y pueden encontrarse lesiones en diferentes fases evolutivas. Antes del uso de las sulfas, el eritema necrosante causaba la muerte por daño a la mucosa del tubo gastrointestinal y diarrea. Una variante rara es el eritema nodoso necrosante, que se manifiesta por nodulaciones grandes, con desprendimiento epidérmico que se transforma en escara (fenómeno de Harter)^(2,3). Entre las manifestaciones viscerales están las adenomegalias, hepatoesplenomegalia, iridociclitis, orquitis y epididimitis³. Las manifestaciones neurales incluyen empeoramiento de neuritis preexistentes, dolor, disestesias y alteraciones tróficas⁽⁸⁾.

El ENL ocurre antes y después de la instauración de la quimioterapia e inclusive hasta mucho después de haber terminado el tratamiento antibacteriano; la ocurrencia de reacciones no significa que la terapia multidroga sea inefectiva, y, por tanto, no debe suspenderse durante la reacción. Se hace necesario establecer diferencias con recaídas⁽⁷⁾.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se confirma con el estudio bacteriológico e histopatológico, así como mediante la prueba de la lepromina (intradermorreacción que suele ser negativa en la forma lepromatosa y positiva en la tuberculoide).

El diagnóstico diferencial incluye lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, leishmaniasis cutánea frecuente en ésta región de Venezuela y otras enfermedades de la piel como sífilis terciaria, linfomas, micosis sistémicas, lesiones traumáticas, neoplasias malignas, entre otras. El tratamiento es difícil, múltiple, costoso y prolongado, los efectos adversos son frecuentes. Los fármacos más usados son dapsona, rifampicina y clofazimina. También son eficaces las quinolonas, como ofloxacino y

pefloxacino, así como algunos macrólidos, como la claritromicina y la minociclina^(9,10).

Conclusiones

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica que en Venezuela sigue teniendo áreas endémicas, y que dejada a su evolución natural puede ser fatal, de allí la importancia de la sospecha clínica en pacientes con eritema nodoso y manifestaciones típicas pero poco frecuentes, como sucedió en el presente caso.

Referencias

1. Ramos e Silva M, Ribeiro de Castro M. Infecciones por micobacterias. En: Bologna J, Rappini R, Jorizzo J. *Dermatología* 1a ed. Vol 1. Madrid: Elsevier 2005;1145-1152.
2. Arenas R. *Dermatología: Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. 4ª ed. México: McGraw-Hill 2009;411-426.
3. Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. 14a ed. México: Méndez-Oteo Editores, 2004;123-198.
4. Burdick AE, Capó V, Frankel S. Leprosy. In: Tying S, Lupi O, Hengge U. *Tropical Dermatology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006;255-272.
5. Ustianowski A, Lawn S, Lockwood D. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006;6:350-360.
6. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001;409 (6823):1007-1011.
7. Avelleira J, Azulay-Abulafia L, Azulay D, Azulay R. Lepra. En: *Dermatología* 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;317-329.
8. Rodríguez L, Lockwood D. Leprosynow: epidemiology, progress, challenges and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2001;11:464-470.
9. Nava-Segura J. *Neurología clínica, sus fundamentos anatómicos y funcionales, síndromes y enfermedades del sistema nervioso central*. 1ª ed. México: impresiones Modernas, 1968;34-38.
10. Surós-Forns J. *Semiología médica y técnica exploratoria*. 6ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1982;790-803.

Síndrome POEMS

A propósito de un caso y revisión de la literatura

Mónica De Canha*, María Orta*, Felipe Porras*, Cairy Acuña*, Joan Rebolledo*,
Enrique Vera*, Wilmary Quijada*

Resumen

El síndrome POEMS es un síndrome paraneoplásico raro asociado a discrasia de células plasmáticas. Se presenta el caso de un paciente masculino de 37 años de edad, quien consultó por presentar de 38.5 C°, precedida de escalofríos, predominio nocturno y frecuencia diaria/interdiaria, de tres meses de evolución; concomitante parestesias en región plantar bilateral, ascendente, con disminución de fuerza muscular simétrica en miembros inferiores. Durante su estancia hospitalaria se evidenció trombocitosis y eritrocitosis. Se realizó ecsonograma abdominal que evidencia hepatomegalia; tomografía computarizada (TC) de cuello que reportó adenopatías submandibulares, laterocervicales y parayugulares; TC de tórax donde se evidenció lesión ocupante de espacio de características osteolíticas expansivas a nivel de segunda costilla izquierda; electromiografía de miembros superiores e inferiores con radiculopolineuropatía de tipo mixto en miembros inferiores y polineuropatía sensitivo motora de tipo mixto en miembros superiores; electroforesis de proteínas con discreto aumento de gammaglobulinas, a expensas de IgG y aspirado de médula ósea con serie plasmática aumentada (3%) de apariencia madura. Se realizó biopsia de lesión en segundo arco costal izquierdo sin evidenciar atipias. En vista de hallazgos clínicos y paraclínicos se planteó síndrome POEMS.

Palabras clave: Síndrome POEMS, Poliradiculoneuropatía, Desorden monoclonal de células plasmáticas, Factor de crecimiento endotelial vascular.

Abstract

POEMS syndrome is a rare paraneoplastic syndrome due to an underlying plasma cell disorder. We present a male patient of 37 years old with fever 38.5°C, preceded by chills, nocturnal predominance and daily frequency of three months of evolution, as well as paresthesias in plantar region, bilateral, ascendant with decrease in muscle strength of legs. During his hospitalization, he presented thrombocytosis and erythrocytosis. The abdominal ecsonography evidenced hepatomegaly; thorax computerized tomography evidenced space osteolytic occupying lesion in second left rib. The electromyography demonstrated radiculo polineuropathy in legs, and sensory motor polineuropathy in upper limbs. The protein electrophoresis with elevated of gammaglobulins ;bone marrow aspirate evidenced (3%) mature increased plasma cells. The biopsy of second rib evidenced no atypia.

Key words: POEMS syndrome, Polyradiculoneuropathy, Clonal plasma cell disorder, Vascular endothelial growth factor (VEGF).

Presentación del caso

Paciente masculino de 37 años de edad, natural y procedente de la localidad, sin antecedentes patológicos conocidos, quien consultó por presentar fiebre de 38.5 C°, precedida de escalofríos, de predominio nocturno y frecuencia diaria/interdiaria, que atenuaba con la administración de acetaminofén y

* Servicio de Medicina 3, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela

SÍNDROME POEMS

A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

posterior sudoración profusa, de tres meses de evolución. Al examen funcional refirió pérdida de peso de 25 Kg, parestesias en región plantar bilateral, ascendente, que progresó hasta ambas rodillas, concomitante disminución de fuerza muscular simétrica en miembros inferiores y dolor punzante en región plantar bilateral de leve intensidad.

Al examen físico los signos vitales estaban dentro de parámetros normales; se evidenció adenopatía inguinal derecha de 1 cm de diámetro, renitente, móvil y dolorosa a la palpación. Examen físico de tórax y cardiovascular sin hallazgos patológicos. Abdomen: blando, deprimible, con dolor a la palpación profunda en flanco derecho; borde hepático palpable a 5 cms del reborde costal derecho, hepatometría: línea paraesternal derecha 5cms, línea medioclavicular 12cms, línea axilar anterior 15 cms; bazo no palpable. Neurológico: paciente consciente, orientado en tiempo, espacio y persona. Fuerza muscular V/V en miembros superiores, IV/V en miembros inferiores, reflejos osteotendinosos I/IV en miembros inferiores. Sensibilidad superficial (termoalgésica) disminuida en regiones tibial y pedia bilateral. Sensibilidad profunda: Batiestesia disminuida en miembros inferiores. Se evidenció papiledema en fondo de ojo.

Exámenes complementarios de ingreso:

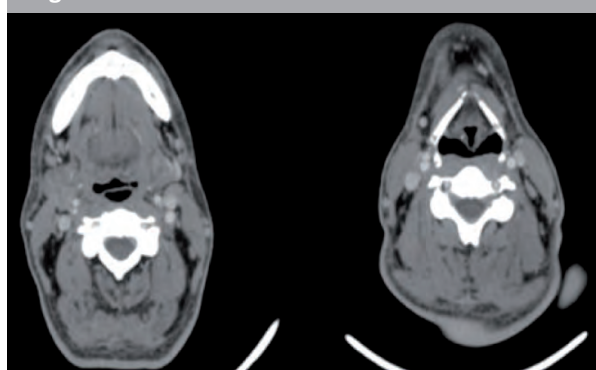
Hb	16.0 gr/dl
Hcto	50.4%
Leucocitos	9.500/mm ³
Neutrófilos	60.2%
Linfocitos	31.3%
Plaquetas	482.000/mm ³
Glicemia	114mg/dL (postprandial)
BUN	11 mg/dL
Creatinina	0.7 mg/dL
LDH	102 UI/mL
Proteínas totales	7.5 gr/dL
Albumina	3.6 gr/dL
Globulinas	3.94 gr/dL

Se realizaron serologías para VIH, VDRL, hepatitis B y C que reportaron negativas; así como hemocultivo, urocultivo y coprocultivo negativos. El PPD reportó negativo. El ecosonograma abdominal reportó esteatosis hepática y hepatomegalia.

Tomografía computarizada de cuello

- Adenopatías submandibulares, laterocervicales y parayugulares de hasta 1 cm (**Figura 1**).

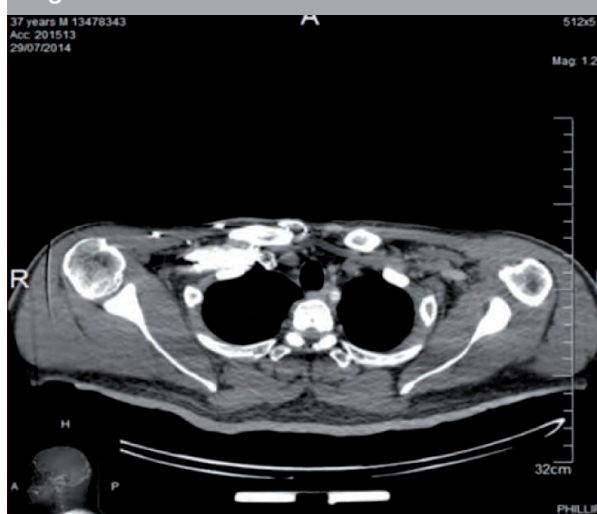
Figura 1. TC de cuello



TC de tórax

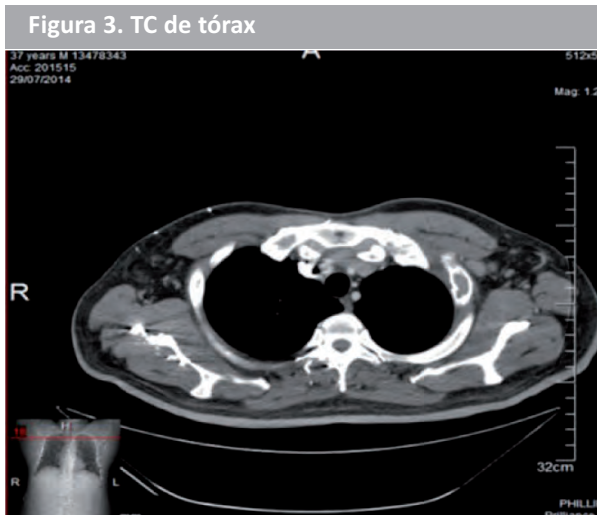
- Lesión ocupante de espacio de características osteolíticas expansivas a nivel de segunda costilla izquierda (**Figuras 2 y 3**).

Figura 2. TC de tórax



Resonancia magnética de columna lumbosacra

- Desecación de los discos intervertebrales desde L1 hasta L4, con disminución de su altura; prominencia posterior L3-L4 y



protusión posterior L4-L5 y L5-S1, con compromiso foraminal; canal estrecho desde L4 hasta S1 (Figura 4).



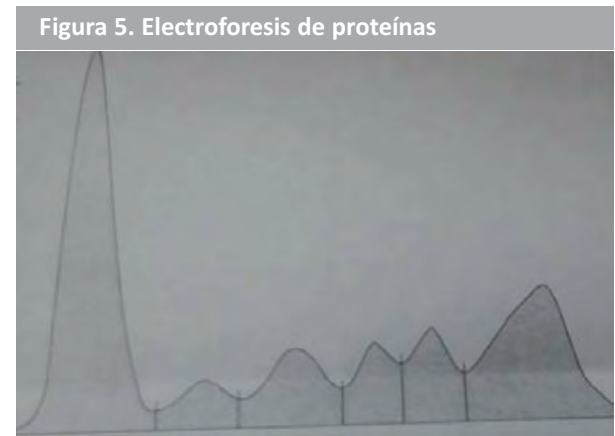
Los episodios febriles cedieron espontáneamente durante la hospitalización, sin embargo persistió dolor punzante de moderada intensidad en miembros inferiores y dificultad para la deambulación. Durante la hospitalización presentó eritrocitosis y trombocitosis, alcanzando valores de hemoglobina > 18 gr/dl y plaquetas en 750.000/mm³, los cuales descendieron progresivamente.

El ecocardiograma evidenció VI no dilatado, contractilidad conservada, función sistólica normal. FE: 60%. AI, AD y VD no dilatados. Insuficiencia leve de válvula mitral (estructuralmente normal). PSAP: 16 mmHg. Resto sin alteraciones.

Fue evaluado por cirugía de tórax y se planteó

realización de biopsia con trucut de lesión ocupante de espacio de pared torácica que reportó no concluyente. Se realizó punción lumbar, obteniéndose LCR ligeramente hemorrágico con aclaramiento posterior, presión inicial: 12 cms H2O, presión final: 10 cms H2O. Estudio citomorfológico: 4 cel/mm³, hematíes 4 cel/mm³, 100% linfocitos. Citoquímico: proteínas 175 mg%, Glucosa 72 mg%, cloruros 109 mEq/L. Pandy/Nonne (2+). ADA en 1U/L. Gram negativo. Cultivo de LCR sin desarrollo bacteriano.

Se realizó electroforesis de proteínas evidenciándose aumento de nivel de gammaglobulinas (Figura 5).



Cuantificación de inmunoglobulinas y otros estudios realizados:

IgG	19.82 g/L (VN: 6.58-18.37)
IgM	0.30 g/L (VN: 0.40-2.63)
IgA	2.28 g/L (VN 0.71-3.60)
TSH	4.84 mUI/ml (VN 0.350-4.94)
T3 libre	2.30 pg/mL
T4 libre	0.93 ng/dL
β2 microglobulina	3,78 mg/L (VN: 1.22-2.46)
PSA total	0.170 ng/mL
PSA libre	0.220 ng/mL
Cortisol AM	7.30 µg/dL

Se realizó biopsia de médula ósea que reportó hiper celular, panhiperplasia moderada; serie eritroide presente con maduración normoblástica; serie megacariocítica con algunas formas hipobuladas; serie granulocítica presente en diferentes

SÍNDROME POEMS

A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

estadios de maduración. El aspirado de médula ósea evidenciándose serie mieloide presente en todos los estadios de maduración, predominio mielocitos, neutrófilos y cayados. Serie eritroide y linfoide sin alteraciones. Serie plasmática aumentada (3%) de apariencia madura.

La electromiografía de miembros superiores e inferiores demostró radiculopolineuropatía de tipo mixto en miembros inferiores y polineuropatía sensitivo motora de tipo mixto en miembros superiores. Es llevado a mesa operatoria donde realizan biopsia de lesiones en tórax anterior, obteniendo lesión de consistencia pétrea en segundo arco costal derecho e izquierdo (**figura 6**). Se obtiene resultado de biopsia de lesión de pared torácica izquierda con 3 ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva; sin evidencia de malignidad. Lesión de pared torácica derecha con trabéculas óseas gruesas, fibrosis cicatricial hialina nodular, fragmentos de médula ósea normocelular, inflamación crónica leve, sin presencia de atipias.

Figura 6. Biopsia de LOE. Aspecto macroscópico



En vista de hallazgos clínicos y paraclínicos (Polineuropatía, gammapatía monoclonal, lesiones óseas, hepatomegalia, eritrocitosis, trombocitosis y papiledema) se planteó síndrome POEMS. El Servicio de hematología inició esquema de quimioterapia con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. El Paciente permaneció en estables condiciones por lo que se decidió egreso.

Discusión

El síndrome POEMS (sinonimias: mieloma osteoesclerótico, síndrome Takatsuki, síndrome de Crow-Fukase) es un síndrome paraneoplásico raro asociado a discrasia de células plasmáticas. El acrónimo fue establecido por Bardwick en 1980, el cual se refiere a varias de las características del síndrome: poliradiculoneuropatía, organomegalia, endocrinopatía, desorden monoclonal de células plasmáticas y cambios cutáneos (skin changes). Hay tres puntos importantes relacionados con este acrónimo: 1) No se requieren todas las características del acrónimo para hacer el diagnóstico; 2) Existen otras características no incluidas en el acrónimo POEMS, incluyendo papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis (PEST), así como niveles elevados del VEGF, predisposición hacia la trombosis y pruebas de función pulmonar alteradas; 3) Existe la enfermedad de Castleman como variante del síndrome POEMS y puede asociarse a desorden clonal de células plasmáticas⁽¹⁾.

Se reconoce una mayor prevalencia en hombres con una relación 2:1, preferentemente entre la quinta y sexta década de la vida⁽²⁾. Se han reportado más de 100 casos en todo el mundo, principalmente en asiáticos y es más rara en caucásicos⁽³⁾. En Venezuela, existen algunos reportes, entre los que destaca un caso diagnosticado en el Hospital Vargas de Caracas y publicado en 1996⁽⁴⁾.

El mecanismo por el cual las células plasmáticas causan síndrome POEMS no está completamente esclarecido, pero se cree que involucra elevaciones del VEGF, IL-6, TNF- α e IL-1 β ⁽⁵⁾.

El diagnóstico del síndrome POEMS se basa en un conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio. La neuropatía es el síntoma predominante, la cual es periférica, ascendente y simétrica; afecta función motora y sensitiva. La presencia de desorden monoclonal de células plasmáticas se requiere para hacer el diagnóstico⁽⁶⁾. La proteína M suele ser escasa y en muchos casos no supera los 3 gr/dL. La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son de tipo Lambda⁽⁷⁾. En el 15% de los casos no se detecta

proteína monoclonal. La organomegalia se manifiesta comúnmente como hepatomegalia, esplenomegalia y/o linfadenopatía.

Los hallazgos endocrinos son diversos. Aproximadamente el 84% de los pacientes tienen endocrinopatía reconocida, con hipogonadismo como la anormalidad más común, seguido de anormalidades tiroideas, del metabolismo de la glucosa y por último insuficiencia adrenal. Las manifestaciones cutáneas incluyen hiperpigmentación, hipertrichosis, rubor y acrocianosis. El papiledema está presente en al menos un tercio de los pacientes⁽¹⁾; se sugiere que está en relación con el aumento marcado de las proteínas en LCR⁽⁷⁾. La sobrecarga de volumen extravascular se manifiesta comúnmente como edema periférico; también son comunes derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico. Existe un incremento del riesgo de trombosis arterial/venosa durante el curso de la enfermedad, ya que cerca del 20% de los pacientes presentan estas complicaciones.

La biopsia de médula ósea revela hiperplasia megacariocítica; un tercio de los pacientes no tienen células plasmáticas clonales en la biopsia de cresta ilíaca. Los otros dos tercios de pacientes tienen células plasmáticas clonales; la media del porcentaje de células plasmáticas observadas es menor al 5%. Las lesiones osteoescleróticas ocurren en aproximadamente 95% de los pacientes. Las manifestaciones pulmonares pueden incluir hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva.

Los niveles de VEGF en plasma están marcadamente elevados y se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁽¹⁾.

Para el diagnóstico se requiere de dos criterios mayores mandatorios, otro criterio mayor y un criterio menor.

Los diagnósticos diferenciales con el síndrome POEMS son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barré.

El algoritmo de tratamiento está basado en la extensión de infiltración por células plasmáticas. En los casos de pacientes con una lesión ósea ais-

Criterios para el diagnóstico de Síndrome POEMS	
Criterios mayores mandatorios	1. Polineuropatía (típicamente desmielinizante) 2. Desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas
Otros criterios mayores (uno requerido)	3. Enfermedad de Castleman 4. Lesiones óseas escleróticas 5. Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular 6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) 7. Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis)
Criterios menores (uno requerido)	8. Endocrinopatía (adrenal, tiroidea, hipofisaria, gonadal, paratiroides o pancreática) 9. Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis) 10. Papiledema 11. Trombocitosis/policitemia
Otros síntomas y signos	Pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar/enfermedad pulmonar restrictiva, diarrea, fiebre

lada sin células plasmáticas clonales en médula ósea, el uso de dosis curativas de radiación es la terapia recomendada. En la forma diseminada, se recomienda tratamiento sistémico. Las recomendaciones de tratamientos se basan en series de casos. Los tratamientos prometedores incluyen lenalidomida, talidomida, bortezomib, todos con efecto anti VEGF y anti TNF. Otros reportes que describen el uso de bortezomib solo, con dexametasona o con dexametasona y ciclofosfamida han mostrado mejoría importante en estos pacientes. En pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el 100% de los que sobreviven han tenido mejoría clínica significativa⁽⁶⁾. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti VEGF es controversial⁽⁸⁾. El tratamiento del papiledema con acetazolamida y corticosteroides pueden controlar los síntomas⁽⁹⁾. La fisioterapia reduce el riesgo de contracturas permanentes y mejora la función a corto y largo plazo⁽⁶⁾.

La sobrevida promedio es de 13.8 años y no se correlaciona con el número de manifestaciones del POEMS⁽²⁾. En general los pacientes tienen excelente pronóstico si el diagnóstico es realizado tempranamente y reciben terapia apropiada⁽⁶⁾.

SÍNDROME POEMS

A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Referencias

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 804–814. doi: 10.1002/ajh.23288
2. Cortés D, Medel J, Núñez J, Arancibia V, Villar M, Wolf V, et al. Síndrome POEMS: reporte de un caso clínico. *Rev chil reumatol.* 2008; 24(4): 212-215
3. Manrique H, Medina C, Carrascal W, Villanueva J, Pérez N. Síndrome de POEMS, una entidad poliglandular poco conocida. Descripción de 3 casos. *Endocrinol Nutric.* 2007; 54(6):331-4
4. Agüero O, Pérez R. Títulos de publicaciones biomédicas venezolanas aparecidas durante 1996. *Gac Méd Caracas.* 1997; 105(3):412-440
5. Livingston J, Cobiella C, Hall-Craggs M. POEMS syndrome-a unique presentation of a rare paraneoplastic syndrome. *BMJ case reports* 2010; doi:10.1136/bcr.09.2010.3324
6. Dispenzieri A, Buadi F. A review of POEMS syndrome. *Oncology* 2013.
7. Méndez C, Cordoví D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2011; 53(1):44-50
8. Salim S, Calderon N, Ilyas S. POEMS syndrome: a significant clinical response to lenalidomide. *Community Oncology* 2013;10:62-64
9. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; doi 10.1182/blood-2012-03-378992.