

## Reunión Clínico-Patológica. Servicios Médicos

### PRESENTACIÓN DEL CASO

#### Datos generales:

Paciente femenina, 79 años de edad. Cubana.

Especialidades y servicios involucrados: Medicina Interna, Cardiología y UCIM

Estadía hospitalaria: 80 días

Discutiremos el caso de una mujer blanca, anciana, con antecedentes de padecer hipertensión arterial esencial desde hace cuatro años, para lo cual llevaba tratamiento con dieta hiposódica; durante ese período recibió intervención quirúrgica oftalmológica por pterigium y cataratas. Señaló que tres meses previos a su ingreso comenzó a presentar astenia y malestar general, le notaron palidez y ella refirió la emisión de “orinas oscuras” y “concentradas”; dos semanas previas a su admisión hospitalaria apareció un cuadro respiratorio febril con tos húmeda y expectoración blanquecina asociada a falta de aire a los pequeños esfuerzos. Fue atendida en Cuerpo de Guardia de este hospital, a continuación mostramos los resultados del examen físico:

Piel: hipocoloreada y mucosa conjuntival pálida

AR: MV conservado. No estertores FR 20xminuto

ACV: RC taquicárdicos, no soplos, FC 132xminuto, XA 120/60 mmHg

Abdomen: No visceromegalia, no doloroso

TCS: No infiltrado en región pretibial

SNC: Consciente, no defecto motor ni alteraciones meníngeas o de la sensibilidad

Se le realizaron los siguientes exámenes complementarios:

Hematocrito: 0.22vol/%

Glicemia: 3.8mmol/l

Leucograma:  $9.9 \times 10^9/l$

ECG: normal

Polimorfos: 076%

RX tórax: sin alteraciones

Linfocitos: 024%

Fue admitida con los diagnósticos: anemia severa y síndrome febril prolongado.

En sala evolucionó con toma del estado general, fiebre de 37.5 a 38°C vespertina y ocasional, escasos síntomas respiratorios, anorexia y astenia.

Los complementarios posteriores mostraron:

Hemoglobina: 70g/l

Leucograma:  $5 \times 10^9/l$

Reticulocitos:  $10 \times 10^9/t$

Polimorfos: 66%

Plaquetas:  $310 \times 10^9/l$

Linfocitos: 22%

Stab: 002%

Dos días después se le realizó ecocardiograma que demostró vegetaciones múltiples en válvula aórtica, FEV: 58%, no trombos, no derrame.

Al día siguiente informaron un soplo aórtico y consideraron una endocarditis infecciosa, le iniciaron tratamiento con rocephin 1g ev c/12h y gentamicina 80mg

ev c/8h. No se pudieron tomar hemocultivos, se transfundió con 1 unidad de glóbulos y continuó con fiebre de 38-39°C; después de 14 días con gentamicina se suspendió y se inició el tratamiento con vancomicina 500mg ½ bb ev c/12h. Evolutivamente apareció un cuadro diarreico de presentación irregular cuya semiología no fue descrita; un hemocultivo demostró estafilococo coagulosa negativa. El cuadro febril continuó a pesar de la antibióticoterapia; se consideraron complicaciones de la endocarditis: un absceso valvular y un absceso hepático, o ambos, por lo que se solicitó un ecocardiograma transesofágico e interconsulta con la especialidad de Cirugía. A los 13 días de tratamiento con vancomicina se le asoció rifampicina 600mg/día vía oral. Los cirujanos descartaron un absceso hepático. Un ultrasonido abdominal describió: litiasis vesicular, colédoco normal, esplenomegalia difusa con cambios difusos de la ecogenicidad y cierta tendencia nodular, no adenomegalias y el resto normal. Posteriormente, en un ecocardiograma evolutivo no hubo vegetaciones y se sugirió un eco transesofágico donde se encontraron vegetaciones en la válvula aórtica que comprometían ambas valvas coronarias, el resto sin alteraciones. El nefrólogo la valoró por un ascenso discreto de la creatinina. Después de concluir el ciclo con vancomicina y rifampicina sufrió caída de sus pies con trauma e inflamación en el pómulo derecho.

Con los resultados del ecocardiograma transesofágico y ante la refractariedad del cuadro de endocarditis con la persistencia de las vegetaciones se discute la opción quirúrgica (aceptada por los familiares), por lo que fue trasladada al Servicio de Cardiología. Desde su ingreso la enferma recibió heparinización a dosis profiláctica dos veces al día. Durante un mes continuó con escalofríos y fiebre de 38-39°C ocasionalmente y deposiciones diarreicas líquidas, en número de tres a cuatro por días, que la llevaron a cierto grado de deshidratación. Se revaloró el caso y fue transferida a la UCIM, los complementarios mostraron:

Glicemia: 6.5mmol/l	BT: 20.7mmol/l
Creatinina: 197micromol/l	BD: 14.5mmol/l
TGP: 20.6u	

El medulograma efectuado concluye con anemia hemolítica VS síndrome mielodisplásico secundario, por lo que se sugirió una prueba de Coomb.

En la UCIM se consideró pasar catéter venoso central e iniciar hidratación y retomar antibióticoterapia con vancomicina y rocephin. Se le realizaron nuevas investigaciones:

Hematocrito: 0.20vol%	TGP: 20.1u/l
VSG: 60mm/h	BT: 15.1mmol/l
Glicemia: 4.6mmol/l	BD: 12.1mmol/l
Creatinina: 209micromol/l	BI: 30mmol/l

Se diagnosticó insuficiencia renal crónica agudizada y se ordenó transfusión de glóbulos (2 unidades); una radiografía de tórax no mostró alteraciones.

La paciente evolucionó mal, su estado general se fue depauperando eventualmente con trastornos digestivos, vómitos y diarreas; la hemodinamia se mantuvo estable, PVC: 7cm de H<sub>2</sub>O, tensión arterial de 100/70mm de Hg, FC: 120 por mto y FR: 20 por mto. El 01/10/2007 se consideró una bronconeumonía bacteriana intrahospitalaria y se realizó:

ECG: con taquicardia sinusal	Creatinina: 253micromol/l
------------------------------	---------------------------

Leucograma:  $10.8 \times 10^9/l$

Polimorfos: 81%

Su estado empeoró, se tornó polipneica, adinámica, taquicárdica, normotensa y con ventilación espontánea; los parámetros vitales al tercer día fueron:

FR: 36 por mto

FC: 84 por mto

PVC: 6cm H<sub>2</sub>O

TA: 110/50mm de Hg

Balance hídrico: adecuado

Linfocitos: 17%

Eosinófilos: 2%

Glicemia 6.5mmol/l

Creatinina 261micromol/l

Na: 177.6meq/l

K: 2.98meq/l

Una gasometría demostró acidosis metabólica+alcalosis respiratoria y la osmolaridad plasmática era de 348mmol/l. Se inició una hidratación con clorosodio a 0.45%. Se mantuvo con oxigenoterapia y se transfundió 1 unidad de glóbulos. Su estado se tornó crítico e hizo paro cardíaco respiratorio en asistolia del cual no se recuperó a pesar de la reanimación cardiopulmonar por lo que se declaró fallecida.

## DISCUSIÓN CLÍNICA

**Dr. Ginner O. Rizo Rivera**

**Residente de Cardiología. Servicio de Cardiología**

El método clínico nos ofrece, en este caso, un camino que nos puede facilitar la discusión diagnóstica para llegar a un diagnóstico nosológico presuntivo, y uno de ellos es la masa valvular. El objetivo de mi intervención es hablar de tres entidades que se deben tener en cuenta en el planteamiento nosológico de esta paciente y que pueden explicar su cuadro clínico.

El diagnóstico de una masa valvular se puede dividir en tres grupos etiológicos que son:

- Tumores valvulares
- Vegetaciones valvulares
- Trombos valvulares

### Tumores valvulares

Fibroelastoma papilar: tumor primario más frecuente de las válvulas cardíacas, es habitual su descubrimiento incidental en el transcurso de un estudio ecocardiográfico, durante un cateterismo, una cirugía cardíaca o en la necropsia; los pacientes suelen estar asintomáticos o presentar síntomas cardíacos inespecíficos. Sin embargo, pueden producirse fenómenos embólicos en diferentes territorios, incluso el coronario y el cerebral, por fragmentos desprendidos del propio tejido tumoral o por material trombótico originado en su superficie.

Si bien siempre se debe tener en cuenta, en el diagnóstico de una masa valvular, el cuadro febril con anemia, la evolución tórpida de nuestra paciente no es compatible con esta enfermedad.

### Vegetaciones valvulares

Se define como una masa de tamaño variable, de aspecto irregular, adherida a las valvas o al anillo protésico de densidad ecogénica, similar a la de los trombos y de movilidad errática e independiente del movimiento valvular y está formada por plaquetas, fibrina, microorganismos múltiples y escasas células inflamatorias. La causa fundamental es la endocarditis.

Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa: es una infección microbiana que afecta la superficie endotelial del corazón y la lesión más característica es la vegetación. Su incidencia aumenta directamente proporcional a la edad (la media es 69 años), se asocia a enfermedades predisponentes, dentro de las cuales se encuentran las valvulopatías degenerativas (muy frecuentes en el anciano, en especial la aórtica) y hasta en un 45% de los pacientes no se puede identificar una enfermedad predisponente. Los gérmenes causales más frecuentes en pacientes mayores de 60 años son el estreptococo, el estafilococo aureus, el enterococos y el estafilococo coagulasa negativo (5%-8% y aislado en nuestra paciente mediante un hemocultivo).

La embolización con infección metastásica o sin ella es una complicación frecuente de la endocarditis y suele preceder al diagnóstico, es una de las causas de fiebre persistente en estos pacientes; una embolia esplénica podría explicar la esplenomegalia, ya sea por infarto e inflamación o por siembra séptica. Una embolia renal, glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos que, asociadas a la toxicidad por el tratamiento antimicrobiano, podrían explicar el cuadro de orinas oscuras y la evolución a una insuficiencia renal, y por último la insuficiencia cardíaca congestiva ya sea por destrucción e insuficiencia aórtica, o por embolización coronaria o extensión al miocardio fueron las causas de muerte final con un fallo multiorgánico.

Por tanto, nuestra paciente puede cumplir con los criterios de Durack para el diagnóstico de una endocarditis infecciosa bacteriana (uno mayor: ecocardiograma positivo; tres menores: fiebre, posible lesión degenerativa valvular predisponente y posible glomerulonefritis) o al menos se debe clasificar como endocarditis, posible según estos criterios, por tanto este diagnóstico es muy probable y no descartable, aunque me impresiona que esta entidad es una complicación añadida a una enfermedad predisponente con daño valvular que favoreció su aparición y que desarrollo a continuación:

Endocarditis trombótica bacteriana: fenómeno de inflamación endocárdica, cuyos eventos críticos para su formación son: una lesión endocárdica y un estado de hipercoagulación.

Se ve como respuesta a traumatismos, turbulencias locales, inmunocomplejos circulantes, vasculitis y estados de hipercoagulabilidad.

Puede ser la manifestación de una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico, de estados de hipercoagulación como una manifestación paraneoplásica debido al estado de hipercoagulabilidad existentes en cánceres terminales, o ambos, y como el síndrome antifosfolípido.

En esta entidad se forman lesiones trombóticas valvulares que en presencia de bacteriemia pueden, secundariamente, convertirse en una endocarditis infecciosa bacteriana. Aunque la endocarditis infecciosa puede desarrollarse sobre una

endocarditis trombótica al depositarse los microorganismos sobre ésta, se necesita que estos microorganismos sean capaces de sobrevivir y propagarse en el endotelio, ya sea por poseer una alta virulencia o por estar frente a un sistema inmunológico débil. Una vez que se produce la adherencia, la vegetación aumenta de tamaño y se desprenden fragmentos embólicos sépticos o no, que provocan infecciones metastásicas y daños isquémicos a los órganos afectados.

Se producen émbolos importantes al cerebro, el riñón, el bazo, el mesenterio, las extremidades y las arterias coronarias, con la disfunción de dichos órganos.

El cuadro clínico de esta paciente puede ser explicado por esta entidad asociada o no a una endocarditis bacteriana, formando parte de un síndrome paraneoplástico cuyo tumor primario puede estar localizado, en orden de prioridad, en uno de los siguientes órganos:

1. Páncreas (adenocarcinoma pancreático)
  2. Sistema hemolinfopoyético (malignidades hematológicas, en especial las linfoides)
  3. Mama
  4. Estómago (adenocarcinoma gástrico)
  5. Pulmón (adenocarcinoma pulmonar aunque este es poco probable por la radiografía de tórax normal; pero no es descartable)
- 

**Dr. Álvaro Escalante Castellón**  
**Residente de Cardiología. Servicio de Cardiología**

Ante una paciente con la clínica planteada (al ingreso) tenemos los siguientes síndromes:

- Síndrome anémico
- Síndrome febril prolongado

Partiendo de esto y de los diagnósticos (iniciados en la sala) clínico y ecocardiográfico de endocarditis infecciosa, me inclino a reafirmar el diagnóstico establecido anteriormente, puesto que fue realizado con certeza clínica e imagenología fiable, que dieron como resultados: cuadro febril, toma del estado general, presencia de soplo a la auscultación y de vegetaciones en el ecocardiograma; pero la presencia concomitante de un cuadro diarreico irregular más un cuadro anémico intenso me inclina a pensar en la coexistencia de otra enfermedad.

Posterior al análisis de los datos personales de la paciente, a la clínica pre ingreso y a la de ingreso, a su evolución en sala, a los resultados de los estudios hemoquímicos e imagenológicos, así como a los signos y los síntomas nuevos, me planteo los posibles siguientes diagnósticos:

- Síndrome tumoral digestivo (nosológicamente: cáncer de colon derecho).

Planteo esta entidad y la justifico, ya que esta enfermedad ocupa el segundo lugar de frecuencia dentro de los tumores malignos en el sexo femenino y se presenta con frecuencia en pacientes entre los 60 y 70 años, rangos de edad entre los que se encuentra la paciente en cuestión.

Es importante remarcar que la ausencia de antecedentes patológicos familiares y personales, así como la escasa semiología del cuadro diarreico, nos limitan a hablar con absoluta certeza.

Esta enfermedad se caracteriza por tener diferentes formas clínicas de presentación y dentro de ellas se encuentran: la forma anemizante y la dispéptica; la primera caracterizada por pérdida lenta y progresiva de sangre y la segunda por trastornos dispépticos y la presencia de litiasis vesicular, lo que coincide con el cuadro anémico sin causa aparente y la litiasis vesicular detectada por ultrasonido abdominal en la paciente.

Esta entidad se caracteriza por cursar con alteraciones del hábito intestinal, expresado como cuadros diarreicos irregulares que se pueden alternar con períodos de constipación, las deposiciones pueden estar acintadas.

Aunque este dato no se pudo precisar.

También otro aspecto característico de esta entidad es que cursa con alteraciones en la eritropoyesis, lo que puede provocar disminución en la supervivencia de hematíes y pudiera explicar el síndrome mielodisplásico y la anemia hemolítica descrito en el medulograma realizado a la paciente.

La esplenomegalia detectada por ultrasonido abdominal puede encontrarse también relacionada con estas alteraciones de la médula y los elementos rojos de la sangre o por posibles metástasis.

Como el ultrasonido no detectó masa tumoral, es necesario tomar en cuenta la presentación clínica no tumoral de esta enfermedad y la calidad del examen realizado; la presencia de una eritrosedimentación acelerada nos ayuda a justificar la presencia de ella en nuestra paciente. Así como la refractariedad a la terapia antibiótica y a las transfusiones.

El establecimiento de una insuficiencia renal, una neumopatía inflamatoria y de trastornos digestivos como vómitos y diarreas que no llegaron a desaparecer, condujeron a la paciente a un estado de pérdidas buffer, así como a la acumulación de ácidos, con la aparición de desequilibrios hidroelectrolíticos y acido-básicos que culminaron en el paro cardíaco.

Podemos agregar que la endocarditis presente en esta paciente puede estar en relación con procesos neoplásicos; hablamos de la presencia de una endocarditis marántica y justificamos así la existencia de ambos cuadros en la paciente.

Concluimos que estamos en la posible presencia de:

- Síndrome digestivo tumoral
- Síndrome cardiovascular valvular
- Cáncer de colon derecho
- Endocarditis marántica en el curso de proceso tumoral de base

---

**Dr. Julio Horaldo López-Silvero Moya**  
**Especialista de I Grado en Medicina Interna**

La sesión clínico-patológica trata de una paciente con fiebre prolongada o crónica -fiebre de origen desconocido (FOD)-. Resulta fácil imaginar un diagnóstico ante un cuadro clínico típico. Si una paciente presenta fiebre prolongada o crónica, anemia, esplenomegalia, soplo cardíaco (constatado por ecocardiograma),

vegetaciones en válvula cardíaca, insuficiencia renal y además hemocultivo positivo, es evidente que la causa resulta obvia, hacer un diagnóstico diferente de una endocarditis infecciosa (EI) sería muy arriesgado.

Esta paciente no era alcohólica ni fumadora, no había datos de tuberculosis pulmonar o de contacto. No se encontraron linfadenopatías, el bazo parecía agrandado y de aspecto nodular y se planteó, por medulograma, un síndrome dismielopoyético, posible anemia hemolítica o anemia refractaria. La fiebre persistía en esta enferma a pesar de la antibioterapia acorde al resultado del hemocultivo.

Recordamos que la presencia de una endocarditis marántica ha sido un arenque rojo (pista falsa) en vez de una pista diagnóstica muy útil. Las enfermedades comunes se presentan en ropajes poco comunes más comúnmente que las enfermedades no comunes.

Jacoby y Swartz separaron en tres categorías las causas de FOD: infecciones, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias.

La mayoría de las FOD se deben a enfermedades comunes que se presentan en forma atípica.

Un paciente de edad avanzada es posible no tolere estudios diagnósticos invasivos. Algunas enfermedades que se presentan como FOD en pacientes jóvenes solo raras veces aparecen en el paciente de edad avanzada, y no deben figurar en las consideraciones diagnósticas. Expósito y Gleckman escogieron de la literatura 111 ancianos con FOD y encontraron que las principales enfermedades se podían agrupar igualmente en infecciones, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias, las causas diferían de las encontradas en adultos y jóvenes y, por tanto, el pensamiento y la actuación debían ser diferentes.

### LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Las arteritis de células gigantes (arteritis temporal), es causa frecuente de fiebre prolongada o crónica en pacientes mayores de 60 años, pero no era el caso de esta paciente, que no tenía cefalea intensa, ni arterias temporales hipersensibles a la palpación o tortuosas, ni nodularidad y no tenía ausencia o disminución del pulso, no presentaba trastornos de la visión en relación a su enfermedad actual, ni claudicación de la mandíbula, ni se acompañaba de malestar, ni artromialgias en cintura escapular que hicieran pensar en una polimialgia reumática, ni encontraríamos explicación para otros síntomas y signos de la paciente, por lo que la descarto.

El **lupus eritematoso sistémico** (con una posible endocarditis de Libman Sacks) y la **artritis reumatoidea** rara vez causan FOD en el anciano y no constatamos criterios diagnósticos de ninguna de estas dos enfermedades del tejido conectivo que las hagan planteables.

Las **causas misceláneas** no son frecuentes, excepto el **embolismo pulmonar múltiple**, que pudiera pasar inadvertido en el anciano con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No presentaba la paciente estas enfermedades que hicieran el diagnóstico difícil, ni la endocarditis era de las cavidades derechas. Las trombosis asintomáticas de las venas profundas de las

extremidades inferiores o de la pelvis pueden causar una enfermedad febril prolongada como resultado de pequeñas embolias pulmonares repetitivas. Son comunes la tos, la disnea o las vagas molestias torácicas, a veces sin dolor, y no hemoptisis. El examen cuidadoso de las piernas, los pulmones y el corazón puede sugerir el diagnóstico, si sumamos que puede suceder trombosis de la vena renal (pienso que como causa principal de la fiebre no es planteable por lo antes dicho y porque no explicaría las demás manifestaciones de la enferma).

Descartamos la **fiebre medicamentosa** en ausencia de evidencia, además se quedarían sin explicar muchos otros síntomas y signos.

Otros trastornos como la **enfermedad inflamatoria intestinal (enteritis regional)**, la sarcoidosis y las enfermedades endocrinas rara vez causan la evolución presentada por esta enferma y no fueron lo suficientemente tenidas en cuenta, obviarlas podría conducirnos a ignorar muchas otras cosas. Tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn deben ser consideradas como enfermedades sistémicas con afectación preferente del tubo digestivo. La primera es frecuente que curse con diarreas sanguinolentas y, por lo llamativo, pienso se habrían señalado; sin embargo, sus manifestaciones sistémicas no explicarían toda la clínica de la anciana. En la enteritis regional las lesiones inflamatorias del intestino delgado o grueso se presentan con fiebre, dolor abdominal y ligeros cambios en los hábitos de defecación. Las manifestaciones extraintestinales pueden seguir un curso bastante paralelo al de las manifestaciones intestinales o, por el contrario, evolucionar de forma independiente e incluso ser el primer dato de la existencia de esta enfermedad, y esta enferma no las tuvo.

La **diverticulitis del colon** puede presentarse en pacientes de esta edad o debutar con sus primeros síntomas: fiebre, diarrea y dolor abdominal, síntomas presentes, mas no serían explicables las demás manifestaciones de la paciente.

### Las neoplasias

Los **hipernefromas**, los **linfomas** y los **tumores metastáticos del hígado son responsables de los carcinomas** más comunes que provocan fiebre prolongada en el anciano. A pesar de tener la enferma deterioro de la función renal no se constataron hematuria, dolor lumbar, hipertensión arterial y tumor renal, ni por examen físico, ni por ultrasonografía. Por otro lado la función hepática fue normal, no tuvo ictericia, ni hepatomegalia nodular, ni fue observada en ultrasonido abdominal lesión metastásica a nivel hepático. Los **linfomas no Hodgkin son más frecuentes después de los 50 años**, la esplenomegalia puede ser nodular, pero no fueron constatadas adenomegalias intrabdominales o retroperitoneales, lo cual es frecuente. La presencia de anemia en ancianos hace pensar en una neoplasia y frecuentemente en un **carcinoma**, si pensamos que se presenta una endocarditis, y creemos que sea marántica, aumentaría nuestra sospecha diagnóstica, pero faltan metástasis hepáticas, pulmonares o a ganglios linfáticos.

En la mayoría de los ancianos con un linfoma que provoca fiebre prolongada la enfermedad se limita a los ganglios linfáticos retroperitoneales o al bazo. Los síntomas abdominales pueden ser vagos o estar ausentes y la fiebre, el malestar y la pérdida de peso pueden ser los únicos síntomas.



En los pacientes de edad avanzada y los adultos más jóvenes (más comúnmente) los linfomas provocan fiebre prolongada debida a una neoplasia. **¿Es posible saber si el aspecto ecográfico del bazo puede corresponder con un linfoma? ¿Puede la tuberculosis causar una esplenomegalia con semejantes características?**

**¿Hay invasión de la médula ósea por elementos linfoides? ¿Es posible obtener una información más detallada del medulograma? El hallazgo de invasión por elementos linfoides es útil para el diagnóstico.**

La frecuencia de la fiebre es más alta en asociación con trastornos linfoproliferativos: el 24% de los pacientes con linfoma no Hodgkin y el 25% de los pacientes con estadios I y II de la enfermedad de Hodgkin fueron encontrados febriles de una de las series.

La fiebre prolongada de esta anciana con anemia, velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada, endocarditis que no respondió a la antibiòticoterapia (se valoró tratamiento quirùrgico), en quien se trato de encontrar causa infecciosa, que aparentemente fue encontrada, fallaron y aumentaron las posibilidades de enfermedad linfoproliferativa, con presentación principalmente subdiafragmática. La ausencia de masa abdominal palpable y de linfadenopatía habla a favor del linfoma Hodgkin sobre el no Hodgkin, y probablemente uno de los subtipos que son más agresivos y tienen peor pronóstico. La anemia en la enfermedad de Hodgkin es reportada en un 45% debido a varios factores que incluyen la depresión no específica de la médula ósea, la hemólisis, los procesos inmunes o no inmunes y la infiltración de la médula ósea. El conteo de reticulocitos fue normal. La frecuencia de anemia ha sido más alta en la depleción linfocitaria. La enfermedad de Hodgkin en el anciano puede presentar formas diferentes que en pacientes jóvenes. Un estudio de 47 pacientes de más de 60 años, de los que ocho presentaron FOD, el diagnóstico en tres de ellos fue hecho por laparotomía y en dos por examen postmortem y 10 pacientes no tenían linfadenopatías palpables o evidentes radiológicamente. La división por etapas y los estudios histopatológicos revelaron que más del 80% de los pacientes tenían estadio III y IV de la enfermedad de Hodgkin del tipo celularidad mixta o de la depleción linfocitaria, casi dos veces la frecuencia notada en grupos no seleccionados. El modo de presentación de la depleción linfocitaria en la enfermedad de Hodgkin es principalmente con pérdida de peso, pancitopenia, fiebre y toma subdiafragmática con frecuencia muy alta de toma retroperitoneal, hígado y bazo. **En base a estas observaciones yo pudiera pensar que el diagnóstico más probable en este caso sería el de enfermedad de Hodgkin con depleción linfocitaria o del tipo celularidad mixta con toma de médula ósea, esplénica y retroperitoneal.** La fiebre que aparece en el curso de un linfoma, de enfermedad maligna metastásica, o de la mielofibrosis puede ser debida a una endocarditis. La aparición de un nuevo soplo, sobre todo si es de insuficiencia aórtica, en presencia de fiebre, es muy sugestiva. La depleción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin es el tipo menos común, es una presentación inusual de un cinco a un 10% de los casos de series reportadas. Lo descartamos por su menor frecuencia en ancianos, por no tener elementos sugestivos de infiltración linfoide de médula ósea, porque de estar infiltrado el

bazo debía ser la esplenomegalia mayor y porque en su evolución no fueron constatadas adenomegalias.

## LAS INFECCIONES

En ancianos casi todas las fiebres prolongadas provocadas por una infección son atribuibles a: **abscesos intrabdominales o infecciones hepatobiliares, tuberculosis y endocarditis infecciosa.**

¿Presentaba esta enferma una fiebre tifoidea?...No parece, el síntoma predominante en ésta sigue siendo la constipación y venimos de un área endémica, recientemente no se han reportado casos y nuestro sistema sanitario ha demostrado eficiencia en el control y casi erradicación de esta enfermedad.

Contrariamente a las personas jóvenes, el paciente de edad avanzada con fiebre de origen desconocido debida a un absceso abdominal frecuentemente no presenta antecedente de cirugía o enfermedad inflamatoria intestinal crónica. La apendicitis con perforación, la úlcera péptica perforada y la pielonefritis son más comunes asociados a fiebre prolongada en el anciano. La apendicitis suele cursar con escasos síntomas y signos. La enferma en su evolución presentó diarrea recurrente, no se precisó la semiografía ni otros síntomas acompañantes. No presentó dolor abdominal, ni hallazgos al examen físico que hicieran sospechar un absceso intrabdominal y no fue revelado por ecografías abdominales repetidas.

Los abscesos hepáticos son causa de fiebre prolongada en senescentes, en ausencia de síntomas y signos de afección hepática, las afecciones de vías biliares, la colecistitis y la colangitis ascendente con escasos síntomas y signos, se pueden descartar en la enferma clínicamente y la ultrasonografía fue negativa.

La endocarditis infecciosa: obligado pensar en esta enfermedad ante fiebre prolongada, anemia, esplenomegalia, soplo cardíaco, vegetaciones visibles por ecocardiograma en válvula aórtica, con eritrosedimentación acelerada, hemocultivo positivo y deterioro de la función renal. No podemos explicar la persistencia de la fiebre a pesar de terapéutica antibiótica enérgica y específica, el deterioro progresivo de la función renal a pesar del tratamiento, la presencia de una esplenomegalia de tendencia nodular y la anemia refractaria que planteó el hematólogo por medulograma (síndrome mielodisplásico).

Las manifestaciones respiratorias repetidas no deben haber estado dadas por embolias pulmonares repetidas porque la endocarditis era de corazón izquierdo y la insuficiencia renal puede haber obedecido a embolia renal. Han faltado en la evolución de la enferma las hemorragias en astilla de palo, los nódulos de Osler y las petequias que apoyen más el diagnóstico de EI. Faltan otros elementos de estudios.

En un estudio reciente de endocarditis infecciosa en ancianos conocimos que:

1. Es más frecuentes en hombres y se trataba de una mujer. La relación es tan alta en ancianos mayores de 60 años como para pensar primero en otra causa. La relación es de 8 a 1.
2. Es más frecuente la afectación de la válvula mitral (52%), y la endocarditis de la anciana era de válvula aórtica.

3. La bacteria aislada por hemocultivo fue un estafilococo coagulosa negativa, germen frecuentemente adquirido dentro de los hospitales, vinculado al uso de instrumentos o aparatos introducidos. Es poco virulento, es una de las causas más frecuentes de bacteriemias en hospitales y generalmente es transmitido por catéteres intravenosos.
4. Se dice que sólo produce tres enfermedades, a saber, infección del tracto urinario, bacteriemia hospitalaria (antes dicha) y endocarditis infecciosa, pero de válvula protésica. El hemocultivo, por lógica, cae en la bacteriemia hospitalaria.
5. Las bacterias que causan el 80% de EI en el anciano son el estreptococo y el estafilococo aureus, seguido por el enterococo.
6. La presentación, comúnmente, es atípica (letargia, fatiga, malestar, anorexia y pérdida de peso) y casi nunca típica (como la de esta paciente mayor de 60 años) por lo que el diagnóstico es muchas veces relegado.
7. Es común la presencia de leucocitosis con neutrofilia y ese hallazgo no estuvo presente inicialmente.

La insuficiencia renal al ingreso y las neoplasias son significativamente más comunes entre los ancianos con EI, pero, ¿tenía esta enferma una endocarditis infecciosa o una endocarditis trombótica no bacteriana?

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), endocarditis terminal, endocarditis marasmática, endocarditis simple, endocarditis verrugosa degenerativa... fue descrita por Ziegler en 1888 y separada del resto de las endocarditis por Libman. La mayoría de los autores, con excepción de Libman, consideraban que esta entidad constituía un episodio terminal sin importancia clínica, hasta que Allen y Sirita sugirieron que podría tratarse, en realidad, del primer paso en el desarrollo de una endocarditis bacteriana. No hay evidencias de que la ETNB sea una manifestación residual de la EI, pero los estudios clínicos y de laboratorio más recientes parecen indicar que las lesiones histológicas similares que producen los catéteres endovenosos (EV) en el corazón derecho pueden servir de foco para el desarrollo de endocarditis infecciosa. Diferentes trabajos han demostrado que las vegetaciones no bacterianas pueden aparecer espontáneamente y ser responsables de embolias arteriales periféricas y de la muerte del enfermo. Horowitz y Ward han intentado relacionar la coagulación intravascular diseminada (CID), la enfermedad pulmonar hialina y la ETNB a través de la participación de la tromboplastina tisular, que se libera probablemente en el tejido de los intestinos.

La ETNB afecta las valvas mitral y aórtica igualmente, y es similar en la apariencia del grosor a la EI.

La causa de la ETNB es pobremente comprendida y ha sido atribuida al aumento de la coagulación sanguínea o al depósito de complejos inmunes. Comúnmente es una condición paraneoplásica, una complicación de adenocarcinomas, particularmente de páncreas y de pulmón, así como de enfermedades hematológicas malignas que pueden ser, en parte, por CID y también pueden acompañar a una variedad de enfermedades no neoplásicas debilitantes. La

endocarditis marántica es capaz de causar embolismos distantes e infartos cerebrales, renales, de bazo, de intestino y de extremidades.

La ETNB se presenta tanto en válvulas normales como lesionadas y parecen ser debidas a una degeneración de la colágena de los velos valvulares que proporcionan un nido para formación de trombos.

Estas lesiones no se presentan sólo en pacientes caquéticos o con enfermedad prolongada y han sido descritas en tiempo tan corto como un día y hasta varios años.

Las enfermedades más frecuentes son las neoplasias, generalmente con metástasis, también en las neumonías agudas, las embolias pulmonares, la peritonitis secundaria a perforación, la rotura de un aneurisma abdominal, también en la psicosis orgánica. Se presenta por igual en los dos sexos y las edades oscilan entre los 18 y los 90 años. Un tercio de los soplos sistólicos están relacionados con enfermedad reumática o arteriosclerótica previa. Las válvulas de corazón izquierdo están más frecuentemente afectadas y, en ocasiones, la tricúspide o la mitral. Cuando es de gran tamaño causa insuficiencia aórtica y puede ser revelada por ecocardiografía. Embolismos arteriales periféricos pueden simular la EI, sobre todo si se acompaña de fiebre secundaria a otras causas. Estas vegetaciones pueden facilitar la implantación de bacterias y son los casos de EI en válvulas normales.

### Tuberculosis

La tuberculosis miliar ocupa una alta posición entre las infecciones ocultas. Aunque la mayor parte de los pacientes terminarán por presentar lesiones de tuberculosis miliar en la radiografía de tórax y una prueba de tuberculina positiva, ambos indicios pueden no estar presentes aun en el momento del estudio.

La tuberculosis sigue siendo una de las infecciones frecuentes como causa de fiebre prolongada inexplicable. Las localizaciones en las cuales este tipo de infección es más probable que se presente sin más manifestaciones que la fiebre son: el hígado, el pericardio, el peritoneo, los ganglios linfáticos abdominales e hiliares, el bazo y las vías genitales. En la tuberculosis miliar, sin signos radiológicos de participación del pulmón, está perfectamente comprobado que los pulmones pueden tener aspecto totalmente normal, con rayos x, en un paciente que sufre tuberculosis diseminada activa. El fondo de ojo puede descubrir la presencia de tubérculos en la coroides. A los pacientes con enfermedad miliar a menudo le faltan los signos y los síntomas típicos de localización pulmonar y la prueba de Mantoux o de la tuberculina (PPD) es negativa. Tras la diseminación hematógena pueden pasar dos o tres semanas antes de detectar en las radiologías de tórax los característicos nódulos miliares de 2mm. En pacientes de edad avanzada con tuberculosis diseminada el inicio de la enfermedad es a menudo insidioso, con pocos síntomas o signos característicos, negatividad de las pruebas cutáneas y radiografías torácicas normales.

Los pacientes de más de sesenta años de edad son propensos a tener una forma críptica de tuberculosis sin hallazgos en la radiografía de tórax, a pesar de una diseminación de la enfermedad a otras partes del organismo. Es importante en estos casos obtener cultivos de esputos y realizar técnicas de bacilos ácido

alcohol resistentes (BAAR) en jugo gástrico. La presencia de anemia y de eritrosedimentación de 60mm por hora puede hacer pensar más en una tuberculosis que en una neoplasia. La presencia de insuficiencia renal pudiera explicarse por una ETNB (marántica o marasmática) secundaria a la tuberculosis. ¿Las diarreas en la enferma obedecían a una tiflitis que no fue sospechada? Me pregunto... ¿la esplenomegalia tendrá aspecto o características granulomatosas o será secundaria a infartos de la ETNB?

En senescentes la diseminación miliar es responsable de la forma más común de tuberculosis que provoca fiebre prolongada. Habitualmente las manifestaciones de la enfermedad son inespecíficas: fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar.

Al inicio de la enfermedad puede estar ausente el patrón miliar característico en la radiografía de tórax.

La depresión de la médula ósea frecuentemente observada puede conducir a sospechar un trastorno hematológico. El informe del medulograma expresaba anemia hemolítica posible, debe realizarse prueba de Coombs y síndrome mielodisplásico secundario. De tal forma ha ocurrido en esta enferma. Si pensamos en esta posibilidad, aceptaríamos que la enferma tenía una endocarditis trombótica no bacteriana o marántica. Faltan muchos elementos, que no nos son aportados, en este caso que nos ocupa. ¿Había antecedentes de tuberculosis personal, familiar o de convivencia? ¿En que medio vivía? No se le realizó PPD, ni esputo BAAR, ni BAAR en contenido gástrico y no se informó la última radiografía de tórax como sugestiva de una tuberculosis miliar. Debía ya haber presentado lesiones después de más de tres meses internada. La enfermedad en su evolución no presentó hemoptisis y no le fue practicado un fondo de ojo buscando tubérculos en la coroides que hagan pensar con más fuerza en la tuberculosis miliar. Por lo tanto, si conociéramos la respuesta de estas incógnitas y estos problemas probablemente podríamos afirmar que la tuberculosis miliar fue la causa de la enfermedad de esta paciente.

Ella estaba crónicamente enferma, el curso en el hospital fue de un gradual deterioro con fiebre, diarreas de más de un mes de evolución, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico o dismielopoyético) por lo que fue transfundida, así como síntomas respiratorios que estuvieron presentes antes de su ingreso y al fallecer. En algunos pacientes la tuberculosis miliar puede ser un proceso oculto y tenue de semanas o meses de síntomas generales no específicos y progresivos como pérdida de peso, debilidad y fiebre. Este cuadro, que se atribuye a episodios pequeños y frecuentes de bacteriemia, se ha denominado tuberculosis hematógena crónica y es más frecuente en los grupos de mayor edad. La esplenomegalia y una variedad de trastornos hematológicos son la regla. El paciente puede morir por tuberculosis miliar antes de que pueda descubrirse en la radiografía el infiltrado pulmonar. Por lo regular la cuenta blanca es normal. Se pueden descubrir lesiones granulomatosas en la aspiración de la médula ósea.

La tuberculosis miliar puede imitar muchas enfermedades hematológicas (reacción leucemoide, leucopenia, trombocitopenia, anemia arregenerativa, anemia refractaria, anemia hemolítica, mielofibrosis e incluso policitemia). La tuberculosis ileocecal era la forma observada con mayor frecuencia de

participación intestinal, tal vez por acumulación en el ciego de materia fecal, causa de irritabilidad cecal, hemorragia oculta, obstrucción o fístulas. La insuficiencia renal, cuando se presenta, siempre se debe a algún otro proceso coexistente y no a la tuberculosis. El evento final fue debido a la sepsis respiratoria.

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. Tuberculosis miliar.
2. Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica) (Embolia renal e insuficiencia renal)
3. Tuberculosis esplénica, tiflitis?

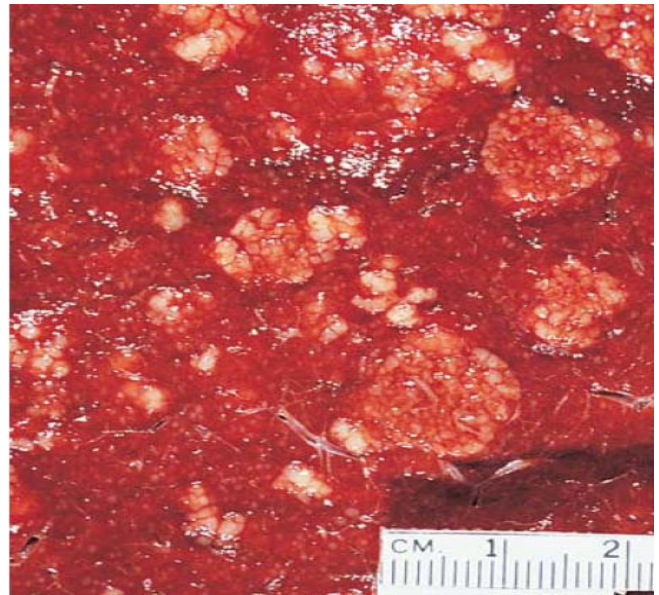
### **INFORME FINAL. DEPARTAMENTO ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**MSc. Dr. Alejandro S. Ruiz Méndez**

**Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar**

#### **Hallazgos macroscópicos**

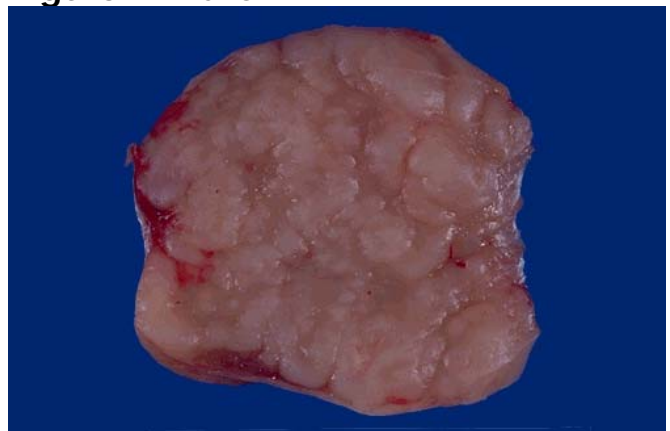
- Pulmones: Enfisema pulmonar apical. Atelectasia pulmonar en segmentos posterobasales
- Corazón: No se constataron vegetaciones en el aparato valvular
- Cadenas linfáticas: Numerosas adenopatías peribronquiales, peritraqueales y periaórticas
- Esófago: Esofagitis aguda del tercio distal
- Estómago: Úlceras gástricas agudas
- Hígado: (peso: 1500 gr) nodular y al corte mostraba áreas blanquecinas y otras pardas
- Bazo: (peso: 220 gr) Aspecto nodular consistencia friable



**Figura 2. Bazo**



**Figura 1. Hígado**



**Figura 3. Ganglio linfático**

## Hallazgos microscópicos

Infiltración en ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea por proceso linfoproliferativo caracterizado por la presencia de células gigantes multinucleadas con nucleolos evidentes inmersas en una población mixta de células inflamatorias con áreas de necrosis y abundante fibrosis.

## CONCLUSIONES INICIALES

Linfoma de Hodgkin variante depleción linfocitaria tipo fibrosis difusa con infiltración de múltiples cadenas ganglionares, bazo, hígado y médula ósea.

## Historia

- Reconocida en la primera mitad del siglo **XIX** por Thomas Hodgkin en pacientes en pacientes con agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo
- Samuel Wilks describe 15 casos y la nombra enfermedad de Hodgkin
- Dorothy Reed y C Sternberg hacen la descripción de la célula clave en este proceso patológico
- En 1947 se realiza la Clasificación de Jackson y Parker y en 1966 la de Lukes y Butler

Incógnitas en la historia de esta enfermedad:

1. Proceso reactivo infeccioso VS neoplásico
  2. Origen y naturaleza de la célula de RS
- En 1994 Küppers publica evidencias de que las células de Reed-Sternberg (H-RS) de la enfermedad de Hodgkin son células malignas derivadas de células B. La OMS cambia el nombre de enfermedad de Hodgkin por el de linfoma de Hodgkin.

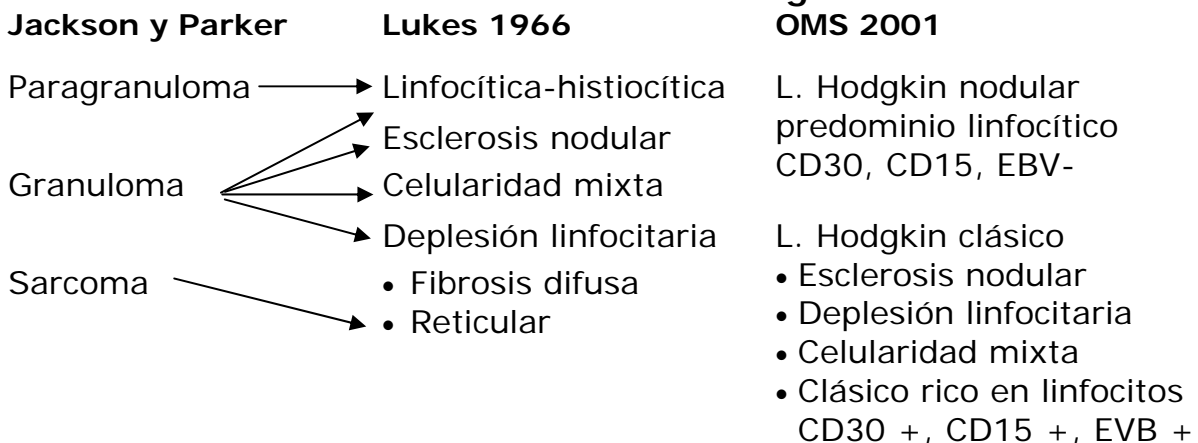
Texto: Patología Estructural y Funcional de Robbins de 1975 pág. 729.

por lo tanto, es cada vez mayor la tendencia a considerar la enfermedad de Hodgkin NO UNA FORMA DE LINFOMA sino más bien un proceso reactivo...

Texto: Anderson´s Pathology de 1996 pág. 1156.

...el origen de la célula de RS está aun por resolver después de décadas de investigación. Casi todos los tipos de células linfoides y mieloides han sido postuladas como precursoras de la célula de RS...

## Evolución de la clasificación del linfoma de Hodgkin



Subtype	Morphology and immunophenotype	Typical clinical features
Nodular sclerosis	Frequent lacunar cells and occasional diagnostic R-S cells; background infiltrate composed of T lymphocytes, eosinophils, macrophages and plasma cells, fibrous bands dividing cellular areas into nodules. <b>R-S cells CD15+, CD30+; EBV-</b>	Stage 1 or 2 disease most common. Frequent mediastinal involvement. F=M, most patients young adults
Mixed cellularity	Frequent mononuclear and diagnostic R-S cells, background infiltrate rich in T lymphocytes, eosinophils, macrophages, plasma cells. <b>R-S cells CD15+, CD30+; 70% EBV+</b>	More than 50% present as stage 3 or 4 disease. M>F. Biphasic incidence, peaking in young adults and again in adults older than 55
Lymphocyterich	Frequent mononuclear and diagnostic R-S cells, background infiltrate rich in T lymphocytes. <b>R-S cells CD15+, CD30+; 40% EBV+</b>	Uncommon. M>F. tends to be seen in older adults
Lymphocyte depletion	Reticular variant: Frequent diagnostic R-S cells and variants with a paucity of background reactive cells; diffuse fibrosis variant; hypocellular fibrillar background with scattered diagnostic R-S cells and variants and few reactive cells. <b>R-S cells CD15+, CD30+; most EBV+</b>	Uncommon. More common in older males, HIV-infected individuals, and in developing countries. More likely to present with advanced disease
Lymphocyte predominance	Frequent L&H (popcorn cell) variants in a background of follicular dendritic cells and reactive B cells. R-S cells CD20+, CD15-, CD30-; EBV-	Uncommon. Young males with cervical or axillary lymphadenopathy. Mediastinal

### Es una neoplasia maligna

Las células de RS son aneuploides y, con frecuencia, poseen aberraciones cromosómicas clonales, donde es común la ganancia del cromosoma 2p, lugar donde se encuentra el protooncogén *c-REL* que permite la sobre regulación de la actividad de NF-kB, el cual es un factor de transcripción de gran importancia en la activación linfocitaria que bloquea la apoptosis, lo cual crea las condiciones para la adquisición de otras mutaciones que colaboran en la génesis de las células de RS.



## Origen de las células de RS

- Mediante la disección de células RS aisladas y sus variantes se ha demostrado que éstas reordenan los genes de las inmunoglobulinas, lo que permite establecer su origen en células de los centros germinales o posteriores a los centros germinales, las cuales corresponden a linfocitos B
- Nombre correcto: LINFOMA DE HODGKIN

## Epidemiología

- Al linfoma de Hodgkin le corresponde el 0.7% de todos los tumores malignos nuevos en los EEUU, 7 400 casos nuevos son publicados cada año
- Es uno de los tumores más frecuentes en adultos jóvenes, la edad media al momento del diagnóstico es de 32 años, tiene una curva bimodal de presentación: adultos jóvenes y ancianos
- Los progresos realizados en el tratamiento permiten la cura en la mayoría de los casos (80%)
- Se han encontrado asociaciones en familias pequeñas y se ha relacionado con infecciones virales

## Patogenia

- Varios mecanismos para explicar la transformación maligna
- Infección por el virus de Epstein-Barr. El virus EB permite que células B sobrevivan a la apoptosis mediante proteínas inducidas por el virus, tales como:
  - EBNA (antígeno nuclear EB)
  - LMP 1 (proteína latente de membrana)
  - LMP 2

Estas moléculas inducen el factor nuclear constitutivo (NF- $\kappa$ B), lo que activa alrededor de 45 genes para citoquinas, quemoquinas, receptores de membranas y genes reguladores de la apoptosis, factores de transcripción y señales intracelulares.

## Aspectos peculiares

- Se inicia en un ganglio linfático único o en una cadena simple
- Se disemina a las cadenas ganglionares contiguas
- Es excepcional la presentación extranodal
- Las características morfológicas son:
  1. Presencia de una célula gigante neoplásica distintiva pero no patognomónica, denominada célula de Reed Stenberg y que corresponde del 1-5% de las células observadas.
  2. Contexto histológico adecuado consistente en una población celular formada por una mezcla de linfocitos, histocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas cuya acumulación es inducida por la célula de RS.

## Linfoma Hodgkin v/s linfoma no Hodgkin

Hodgkin lymphoma	Non-Hodgkin lymphoma
More often localized to a single axial group of nodes (cervical, mediastinal, para-aortic)	More frequent involvement of multiple peripheral nodes
Orderly spread by contiguity	Noncontiguous spread
Mesenteric nodes and Waldeyer ring rarely involved	Waldeyer ring and mesenteric nodes commonly involved
Extranodal involvement uncommon	Extranodal involvement common

### Células de Reed Sternberg

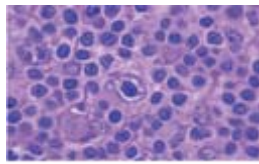
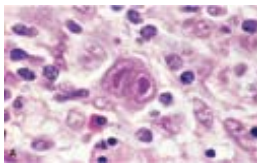
### Subtipos de linfomas de Hodgkin

Clásica

Mononuclear

Sclerosis nodular

Predominio linfocitario nodular

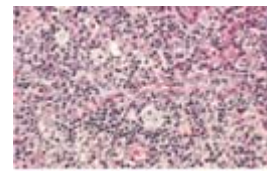
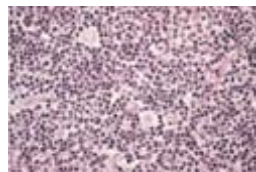
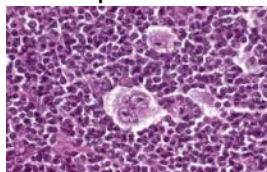
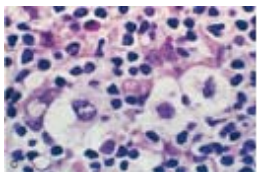


Lacunar

Pop corn

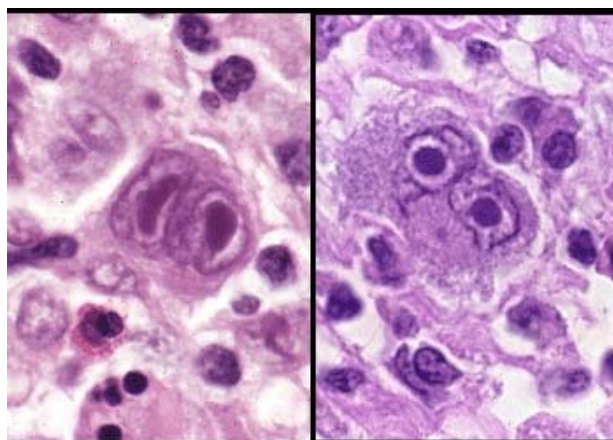
Clásico rico en linfocitos

Celularidad mixta



Otras variantes: momificada, pleomórfica

### Células de RS clásicas



---

## Stage distribution of disease

---

- I** Involvement of a single lymph node region (I) or involvement of a single extralymphatic organ or site (IE)
- II** Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited contiguous extralymphatic organ or tissue (IIE)
- III** Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may include the spleen (IIIS) and/or limited contiguous extralymphatic organ or site (IIIE, IIIES)
- IV** Multiple or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues with or without lymphatic involvement

---

All stages are further divided on the basis of the absence (A) or presence (B) of the following systemic symptoms: significant fever, and/or unexplained weight loss of greater than 10% or normal body weight

---

## Perspectivas en el tratamiento

- El tratamiento del linfoma de Hodgkin impone dos retos en la actualidad:
  - mantener la efectividad del tratamiento; en la actualidad se logra un 80% de curabilidad con la radioterapia, la quimioterapia intensiva apoyada con el factor de crecimiento de granulocitos y el trasplante de células madres
  - minimizar los efectos tóxicos tempranos y tardíos
    - infertilidad
    - menopausia temprana
    - segundo proceso maligno (cáncer de mama, pulmón, colon, melanoma)
    - insuficiencia ventricular izquierda
    - enfermedad de arterias coronarias

## CONCLUSIONES PARCIALES

1. El nombre correcto es linfoma de Hodgkin
2. Es una neoplasia maligna pero curable, aunque con efectos tóxicos importantes a largo plazo
3. El origen de las células de RS son los linfocitos B
4. Todo indica que por la clínica y el inmunofenotipo bajo el término linfoma de Hodgkin están agrupadas dos entidades.
  - Linfoma de Hodgkin predominio linfocitario corresponde a un linfoma B centro folicular
  - Linfoma de Hodgkin clásico (cuatro variantes) linfoma de células post B más relacionada con las células plasmáticas

## CONCLUSIONES FINALES

- Causa básica de muerte: Linfoma de Hodgkin depleción linfocitaria variante fibrosis difusa
- Causa intermedia de muerte: Sepsis sistémica
- Causa directa de muerte: Choque mixto

Otros diagnósticos:

- Ateromatosis severa de la aorta
- Laringotraqueobronquitis aguda
- Bronconeumonía bibasal
- Antracosis pulmonar
- Atelactasia pulmonar segmentaria
- Cardiopatía arterioesclerótica
- Esofagitis aguda
- Úlceras gástricas agudas
- Pielonefritis aguda
- Cistitis aguda