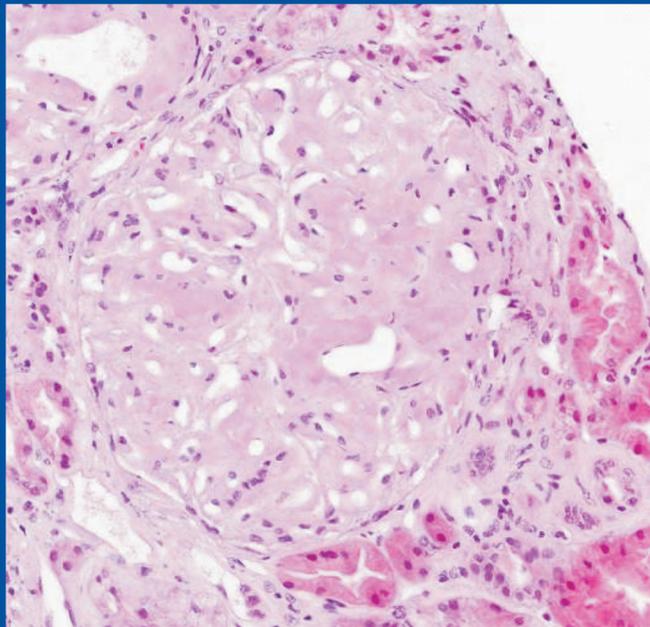
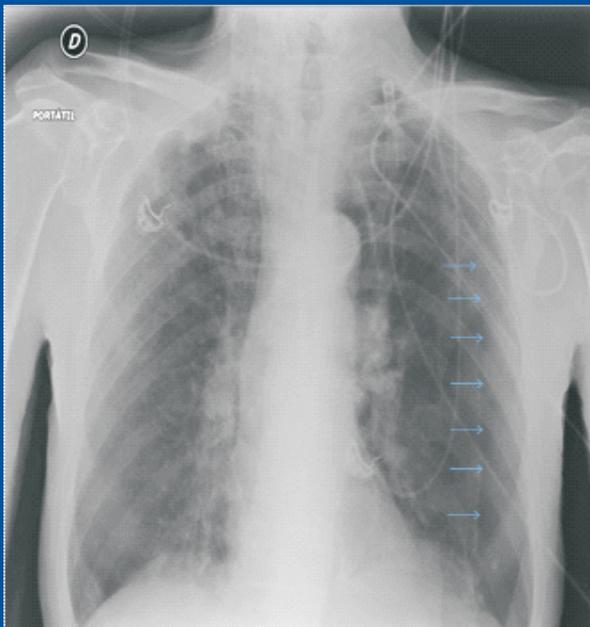


BOLETIN CIENTIFICO HGUCR

Volumen 3 - N° 1 • Julio 2013



APUNTES DE CIENCIA



APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

HGUCR:

C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

ISSN: 2173-7274

CORRESPONDENCIA:

C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

PUBLICACION:

Trimestral

DIRECTORES CIENTÍFICOS

Alberto León Martín (Unidad de Apoyo a la Investigación)
Carmen González Martín (Unidad de Investigación Traslacional)

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR ADJUNTO

María Palop Valverde (Responsable Biblioteca Médica)

EDITORES ASOCIADOS

Lourdes Porras (S. Medicina Interna)	Javier Redondo (Anestesia y Reanimación)
Francisco Rivera (S.Nefrología)	Yolanda Torres Sousa (S. Radiodiagnóstico)
Juan Carlos Muñoz (Enfermería UCI)	Luis Fernando Alguacil (Unidad Investigación Traslacional)
Enrique Palomo (S. Pediatría)	Guillermo Martín Palomeque S. Neurofisiología)
Miguel Angel Alañon (S. ORL)	Juan González Pinilla (Residente S. Traumatología)
José Manuel Morales Puebla (S. ORL)	Inés Gómez (S. Psiquiatría)
Pablo Menéndez (Residente Cirugía General)	Pilar Baos (S. Psiquiatría)
Víctor Baladrón (Residente Anestesia)	Ana González López (S.Ginecología)
Francisco González Gasca (Residente. M. Interna)	

CONSEJO ASESOR:

Ana Ponce (S. Cirugía Vasculard)	Raimundo Rodriguez (S. Urgencias)
Miguel Angel Zarca (S.Radiología Vasculard)	Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)
Antonio Pinarado (S. Radiodiagnóstico)	Francisco Anaya (S. Pediatra)
Elida Vila Torres (S. Neurocirugía)	Natalia Bejarano Ramirez (S. Pediatría)
Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía)	Esther Lagos (Unidad de Calidad)
Virginia Muñoz Atienza (S. Cirugía)	María Armenteros (Unidad de Calidad)
Esther García Santos (S. Cirugía)	Elisabet Salas (Investigadora Unidad de Investigación Traslacional)
Joaquín Rodríguez (S. Digestivo)	José Carlos Villa Guzmán (S. Oncología)
Mª Teresa Martín-Serrano Madrid (S. Fisioterapia)	Luis F. Sáenz Mateos (S. Análisis Clínicos)
Pilar Garcia Arroyo (S. Fisioterapia)	Francisco Martín Dávila (S. Anatomía Patológica)
María Luisa Gomez Grande (S. M. Intensiva)	Abel González González (S. Endocrinología)
Ángel Pozuelo (S. Biblioteca)	Mª Victoria Caballero (Medicina Preventiva)

EQUIPO TÉCNICO:

Lorenzo Flores, José A. Zazo, Rubén Manzano (S. Informática)

SUMARIO

- Editorial**
- 3 Investigación en atención primaria
Antonio Segura
- Artículo original**
- 9 “Eventos adversos en un hospital de día medico polivalente”
Maria Dolores Mañas, David Bellido, Maryam Sidahi, Constanza Muñoz, Joaquín Castro, Antonio Sáenz.
- 21 Experiencia en la utilización de un hospital de día polivalente en reumatología.
Ramírez Huaranga Marco Aurelio, Arenal López Rocío, Parraga Prieto Cristina,
Anino Fernández Joaquín, Minguez Sánchez M^a Dolores, Cuadra Díaz José Luis.
- Artículo especial**
- 25 Eosinófilo: “El señor de los anillos” Esofágicos.
Una batalla a librar en la práctica clínica diaria.
Joaquín Rodríguez-Sánchez
- Caso clínico**
- 36 Tumor desmoide abdominal en el postparto
Sánchez Hidalgo L, Pérez Parra C, Garrido Esteban RA, Rodríguez González JJ, Halaoui Z.
- 41 Amiloidosis secundaria a bronquiectasias en paciente con antecedente de tuberculosis pulmonar.
O. Fikri Benbrahim, F. Rivera Hernández, D. Sánchez de la Nieta García,
C. Murillo Lázaro, L. González López.
- 47 Embarazo ectópico cervical: implantación extrauterina inusual.
Céspedes Casas C, Sedeño Rueda S, Ramírez Gómez M, Pérez Parra C.
- 51 Esclerodermia y cáncer: ¿coincidencia o relación plausible de ambas enfermedades?
Cristina Párraga Prieto
- Imagen del mes**
- 62 Fascitis necrotizante retroperitoneal en paciente octogenario
E. P, García-Santos; A, Puerto-Puerto; D, Reina-Escobar; J, Martín-Fernández
- 63 Enfisema subcutáneo muy severo en un paciente epoc tipo enfisema
Constanza Muñoz Hornero ; María Thiscal López Lluva, Nuria Fernández ; Raquel Cervera
- Artículo de revisión**
- 64 Revisión del tratamiento quirúrgico de la atonía uterina.
Garrido Esteban RA, González López A, Sánchez Hidalgo L,
Alumbreros Andújar MT, López de la Manzanara Cano CA.
- Tesis doctoral**
- 70 Utilidad pronóstico-terapéutica de la determinación sérica mediante reacción en cadena de la polimerasa de microRNA-21 en enfermos con cáncer colorrectal.
Pablo Menéndez Sánchez.

INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Antonio Segura

Jefe de Servicio de Investigación.
Instituto de Ciencias de la Salud.
Talavera de la Reina.

Hay suficiente evidencia de que un buen sistema de Atención Primaria (AP) de un país se asocia con mejores resultados de salud de la población, que los sistemas de salud con una fuerte orientación hacia la AP tienden a ser más equitativos y accesibles y que usando los cuidados de AP se reducen los costes, aumenta la satisfacción del paciente y se reducen los efectos adversos (1).

Sin embargo, este creciente interés por la prestación de servicios clínicos de AP no ha ido acompañado por un aumento de la inversión en actividades de investigación (2).

Importancia de la investigación en Atención primaria

La investigación en AP es importante. En una reciente serie de trabajos sobre investigación (3;4) se concluye que la AP no sólo debe ser una prioridad en las políticas de atención a la salud, sino que debe convertirse también en una prioridad en el terreno de la investigación. Se aboga por la integración de la investigación en AP como parte de la propia prestación de AP. Esto requiere el desarrollo y mantenimiento de una infraestructura de investigación sólida en la AP.

Por otro lado, el desarrollo del concepto de «medicina basada en la evidencia» implica que cada vez se espera más que las decisiones de los profesionales se basen en la existencia de pruebas científicas. La universalización de este fenómeno contribuye a magnificar aún más, si cabe, la necesidad de investigación clínica en AP (5).

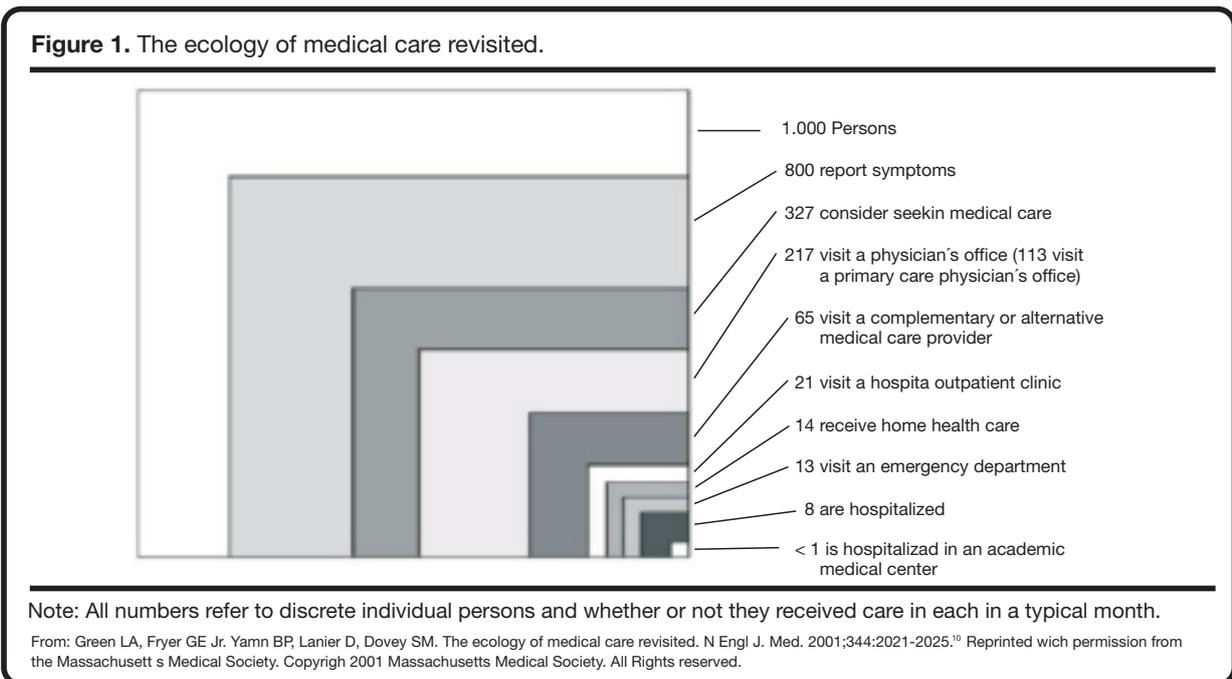
La AP se centra en ciertos valores que la caracterizan, tales como la proximidad al paciente y a la comunidad, el contacto con el paciente en diferentes estadios de la enfermedad, el abordaje de individuos sanos y la continuidad y seguimiento de los cuidados a lo largo del tiempo, que hacen de este nivel de asistencia el marco adecuado para investigar en condiciones reales, y donde la aplicabilidad de resultados es inmediata (6).

Cada mes, aproximadamente la cuarta parte de la población tiene contacto con este nivel de atención que representa el punto de entrada más común al sistema de cuidados (Figura 1). Esto brinda la posibilidad de observar los problemas de salud en todo el espectro de su historia natural: realizar y evaluar actividades preventivas, observar a los pacientes en sus primeros estadios, atender las fases agudas y las recidivas, así como observar la evolución a largo plazo hasta el desenlace final. (7).

Situación de la actividad investigadora en AP

La escasa investigación en AP no es solo una realidad local. Hay 44.130 documentos de atención primaria indexados en PubMed en los últimos 5 años, sobre un total de 4.259.000 documentos indexados. Esto supone un 1% del total. En Castilla-La Mancha, solo el 10% de las publicaciones del SESCAM proceden del ámbito de AP, en los últimos 5 años, según datos del Portal de Investigación en Ciencias de la Salud <http://pid.ics.jccm.es/default.aspx>.

La situación general de la investigación en AP en España puede considerarse insatisfactoria. Existe un claro déficit educativo en la formación médica pregraduada, y en la formación especializada y predominan los elementos asistenciales sobre los contenidos científicos (8). Como consecuencia de una elevada presión asistencial, la mayor parte del tiempo de los profesionales de AP se destina a



las consultas a demanda, y apenas queda tiempo para otro tipo de atención (programada, a domicilio), para formación continuada y mucho menos para investigación.

Como señalaba Bolívar Rivas en un editorial de la revista Atención Primaria (9) “es fundamental, por tanto, que se aparquen las declaraciones hipócritas sobre la importancia de la investigación en AP cuando no se dispone de recursos ni se invierte suficiente dinero en su promoción y desarrollo”. Por otra parte, es conveniente que se aplique una discriminación positiva hacia la investigación en AP que le permita competir en igualdad de condiciones, en el contexto tan poco favorecedor existente (9).

La investigación en AP se basa fundamentalmente en el voluntarismo de determinados profesionales o grupos (como los de las sociedades científicas y otros), más que en una verdadera planificación y estructuración. Las unidades docentes y las sociedades científicas, comprometidas con la formación en investigación de los futuros profesionales, también son una fuente importante de proyectos y producción científica.

Respecto a las causas de esta situación, en las encuestas de opinión los profesionales repiten las mismas ideas (10):

Importante presión asistencial.
Falta de tiempo.
Falta de conocimiento metodológico.
Dispersión en el trabajo.
Falta de reconocimiento:

No figura dentro de los objetivos de gestión en Atención Primaria.

No valorada adecuadamente en los baremos.

No existe carrera profesional que la contemple.

Falta de motivación.

Falta de estructuras de apoyo.

Dificultades de financiación.

Escasa tradición investigadora.

Qué se podría hacer

De acuerdo con el llamado “Modelo Australiano” en AP, hay cuatro diferentes grupos de profesionales en AP:

1. Los que no participan en investigación.
2. Los que participan en cierta medida, esporádicamente.
3. Los que administran sus propias investigaciones y educan a los demás.
4. El segmento académico y las sociedades científicas.

Con el fin de crear capacidades de investigación en AP, en el primer grupo se deberían mejorar las actitudes sobre la importancia de la investigación para la mejora de su trabajo, reforzar la motivación y mejorar sus conocimientos y habilidades básicas. El segundo grupo, mejorar sus habilidades de investigación y alentarles a establecer sus propias hipótesis y diseñar, desarrollar y poner en práctica proyectos de investigación. El tercer grupo debe ser formado en nuevas técnicas y métodos y buscar financiación a través de proyectos competitivos. Por último, el cuarto grupo, como referencia tendría un papel clave en la supervisión, apoyo y estímulo de los investigadores con menos experiencia (11).

Se han señalado algunas condiciones para mejorar la investigación en AP (10):

Debe formar parte de los objetivos de gestión en Atención Primaria.

Establecer por parte de la Administración líneas prioritarias de investigación.

Potenciación de las actividades científicas.

Promover la existencia de grupos multicéntricos.

Incentivar a los profesionales de Atención primaria:

Profesionalmente.

Formativamente.

Económicamente.

Formación en Metodología de la investigación.

Apoyo estadístico y metodológico a grupos de investigadores.

Proporcionar tiempo dentro de la jornada laboral para realizar dicha actividad.

Evaluar la producción científica de los profesionales.

Introducción de la Atención Primaria/Medicina de Familia como área de conocimiento en la Universidad.

Creación de departamentos de Medicina de Familia en la Universidad.

Resaltaría la importancia del apoyo metodológico y estadístico a cualquier profesional que tenga la inquietud de realizar una investigación. Este apoyo metodológico debe ser ágil y próximo al investigador.

Un asunto importante, relacionado con la formación en metodología de investigación, es qué nivel de conocimientos necesita un profesional para poder realizar investigación de calidad. Creo que el objetivo no es la autosuficiencia que probablemente es inalcanzable y utópica para la mayoría de

profesionales. Me parece más realista fomentar un nivel básico en estadística y metodología, suficiente para leer y comprender literatura científica. Pero acompañado de un apoyo metodológico que oriente al investigador desde los primeros momentos en todas las fases del diseño y ejecución del proyecto, desde la búsqueda bibliográfica, redacción del protocolo, trabajo de campo, informatización y análisis de los datos y comunicación y publicación de los resultados.

Otro aspecto importante es la cooperación, la investigación en red. Debe fomentarse que los grupos de investigación de AP cooperen en el diseño y el desarrollo de estudios multicéntricos y líneas de investigación comunes. Esta cooperación debe establecerse también con otros ámbitos o niveles asistenciales, pues la salud y las enfermedades no son exclusivas de ningún ámbito asistencial u organización en particular.

Respecto a los objetivos de la investigación en AP, sería conveniente abordar decididamente la investigación evaluativa, es decir, aquella que persigue evaluar el efecto de las intervenciones (preventivas, diagnóstico, terapéuticas, rehabilitadoras) en condiciones de la práctica clínica real, para determinar su efectividad.

Para ello se pueden utilizar estudios experimentales, ECA o de otro tipo, o bien estudios observacionales.

En AP se genera el consumo de más del 80% de los medicamentos.

Por tanto parece razonable que una parte de los esfuerzos de la investigación en AP se dedique a estudiar los efectos de los fármacos (viejos, nuevos, pautas de tratamiento, etc.). No solo el estudio de fármacos nuevos, sino que en la práctica clínica habitual se administran cotidianamente fármacos de eficacia más o menos probada, pero de los que se desconoce su efectividad.

Resulta imprescindible seguir estudiando cómo se utilizan los fármacos que ya están en el mercado y qué resultados ofrecen en comparación con los nuevos, tanto para la salud de los pacientes, como en términos de eficiencia. También es necesario conocer y comparar los resultados que se pueden conseguir con intervenciones no farmacológicas como, por ejemplo, las modificaciones de los estilos de vida. No es en absoluto descartable que éstas muestren un efecto superior al de los fármacos en muchos casos (12).

Los ECA suelen presentar una excelente validez interna. Sin embargo, su validez externa presenta más sombras que luces, puesto que en la mayoría de las ocasiones las condiciones en que se realizan son demasiado diferentes de las que rodean la práctica clínica habitual (5).

Algunas recomendaciones interesantes sobre las metodologías apropiadas para la futura investigación en AP (13):

- Los estudios deben medir los resultados de salud o evaluar la calidad de vida en lugar de enfocarse sólo en la satisfacción del paciente, la utilización de los servicios, o (bio-) marcadores indirectos.

Los estudios descriptivos transversales mediante cuestionarios o las revisiones de las historias clínicas no añaden mucho. Sin embargo, los estudios observacionales pueden ser muy útiles para abordar un nuevo tema de investigación o contexto.

Los estudios cualitativos son importantes para evaluar las perspectivas y preferencias del paciente o el profesional, para acercarse a la complejidad, para entender los diferentes conceptos de las competencias básicas, para explorar los resultados de salud relevantes y como primer paso para el desarrollo de instrumentos de medición.

Los ensayos controlados aleatorios (ECA) proporcionan pruebas de alto nivel sobre la terapia u otras intervenciones si son originales y válidos externamente (con respecto al efecto de la selección y sesgos).

En los estudios de intervención y mejora de la calidad deben definirse grupos de control adecuados. El valor añadido esperado de la atención 'habitual' (y su validez como comparador) se debe considerar cuidadosamente. En particular en la planificación de estudios sobre las intervenciones en estilos de vida o mejoras en la calidad de atención, la evidencia existente debe ser revisada a fondo para evaluar la originalidad y la validez externa.

Los estudios de cohorte prospectivos o estudios de casos y controles pueden ser buenas opciones para evaluar el riesgo o los efectos, o para evaluación de los modelos de atención o programas educativos.

Los estudios longitudinales son importantes para evaluar la atención integral y continua y la sostenibilidad o los efectos de la intervención.

Los métodos mixtos suelen ser útiles para estudiar un tema desde diferentes ángulos o perspectivas: medir / observar lo que sucede (y cuánto) y explicar por qué.

Finalmente, resaltar las enormes posibilidades que ofrecen las bases de datos clínicas con datos individuales (Turriano) anonimizadas, con cientos de miles de individuos y años de seguimiento. Permiten evaluar aspectos que no siempre pueden evaluarse mediante ensayos clínicos, como la generalización de los resultados, las condiciones reales de uso de los medicamentos y sus efectos adversos o el cumplimiento y adherencia a las guías de práctica clínica, entre otros muchos (14).

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Svab I, van WC. Research challenges for family medicine in a changing Europe. Reflections after an EGPRN conference on multimorbidity (Dubrovnik, 2009). *Eur J Gen Pract* 2011 Dec;17(4):233-7.
- (2) Rosser WW, van WC. Research in family/general practice is essential for improving health globally. *Ann Fam Med* 2004 May 26;2 Suppl 2:S2-S4.
- (3) Stoffers J. Research priorities in family medicine. *Eur J Gen Pract* 2011 Mar;17(1):1-2.

- (4) Van RP, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, et al. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 6: reaction on commentaries - how to continue with the Research Agenda? *Eur J Gen Pract* 2011 Mar;17(1):58-61.
- (5) Diogene E, Pujol J, Juncosa S. Investigación en atención primaria como fuente de conocimiento. *Med Clin (Barc)* 2007 Apr 28;128(16):634-7.
- (6) Sánchez-Celaya del PM. Investigación en atención primaria: continuar avanzando. *Aten Primaria. Aten Primaria* 2008 Jan;40(1):3-4.
- (7) Green LA. The research domain of family medicine. *Ann Fam Med* 2004 May 26;2 Suppl 2:S23-S29.
- (8) Pedraza M, V. Investigación en atención primaria de salud. Premisas básicas. *Aten Primaria* 2004 Oct 15;34(6):318-22.
- (9) Bolibar RB. [Cooperative research and family medicine]. *Aten Primaria* 2007 Sep;39(9):461-3.
- (10) Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Dificultades de la investigación en Atención Primaria. <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/difInvestAP/difInvesAP>. Acceso 9-7-2013.
- (11) Vrdoljak D, Petric D. A proposal for enhancement of research capacities in Croatian general practice. *Acta Med Acad* 2013 May;42(1):71-9.
- (12) Diogene-Fadini E. [Promotion of clinical research in primary health care]. *Aten Primaria* 2005 Dec;36(10):563-5.
- (13) Van RP, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, et al. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 5: Needs and implications for future research and policy. *Eur J Gen Pract* 2010 Dec;16(4):244-8.
- (14) Balagué M, Valderas JM, Bolibar B. Oportunidades y aspectos organizativos de la investigación en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2007 May 12;128(18):711-4.

“EVENTOS ADVERSOS EN UN HOSPITAL DE DÍA MEDICO POLIVALENTE”

Maria Dolores Mañas, David Bellido, Maryam Sidahi,
Constanza Muñoz, Joaquín Castro, Antonio Sáenz.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:

Dra. Maria Dolores Mañas
e-mail: mmanas@sescam.jccm.es

PALABRAS CLAVE: : Hospital de día medico, evento adverso, evento evitable.

RESUMEN:

OBJETIVO: Recoger la incidencia de eventos adversos en un hospital de día medico polivalente en relación con los tratamientos y técnicas realizadas.

MATERIAL Y METODO: Estudio observacional de cohorte única con fuente de datos retrospectiva. Se han incluido todos los pacientes atendidos en el hospital de día médico del Hospital General Universitario de Ciudad Real entre abril de 2006 y 2009. Se recogen datos epidemiológicos, factores de riesgo, especialidad de procedencia, diagnóstico, tratamiento o procedimiento realizado, vía de administración, si se produce o no evento adverso, y estudio del mismo.

RESULTADOS: Se han realizado 3.242 intervenciones en 468 pacientes. El 58,6% eran mujeres. La edad media fue de 53,6 años. En 3.118 casos se administraron fármacos, en 124 se realizaron técnicas o procedimientos. Los fármacos administrados con mayor frecuencia fueron corticoides (25,8%), infliximab (22,3%) e hierro (11,7%). El procedimiento más realizado fue la punción lumbar (2,4%). Se produjeron 45/3242(1,4%) eventos adversos. El más frecuente fue el dolor torácico en 8 casos, motivó la suspensión del fármaco en 5. Se produjo 1 evento grave que precisó ingreso hospitalario. El resto fueron catalogados como moderados, provocaron aumento de la estancia y se resolvieron con medicación o modificación en el ritmo de la infusión. Ningún paciente falleció. En 9/45 (20%) se consideraron evitables.

CONCLUSION: La incidencia de eventos adversos en un Hospital de día médico no oncológico es baja y guarda relación con los tratamientos y procedimientos realizados.

“ADVERSE EVENTS IN A MULTIPURPOSE MEDICAL DAY HOSPITAL”

KEYWORDS: Medical day hospital, adverse event, infliximab, preventable event.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the incidence of adverse events in a day hospital medical depending on the treatments and techniques performed.

MATERIALS AND METHODS: Single cohort observational study with retrospective data source. We included patients treated at Medical day Hospital of the General University Hospital of Ciudad Real between April 2006 and 2009. We collected epidemiological data, risk factors, medical specialty, diagnosis, treatment or procedure performed, route of administration, if adverse events occurred, and its study.

RESULTS: We performed 468 interventions on 3.242 patients. The 58,6% were women. The average age was 53,6 years. We administer drugs in 3.118 cases, were performed techniques or procedures in 124. The drugs most frequently administered were corticosteroids (25,8%), followed by infliximab (22,3%) and iron (11,7%). The procedure performed more frequently was lumbar puncture (2,4%). There were 45/3.242 (1.4%) adverse events. The most common was chest pain in 8 cases, led to suspension of the drug in 5. There was one serious event that required hospitalization. The rest were classified as moderate, causing an increase of stay and resolved with medication or changes in the rate of infusion. No patient died. In 9 / 45 (20%) were considered preventable.

CONCLUSIONS: The incidence of adverse events in a day hospital medical no oncology is low and it's related to the treatments and procedures performed.

INTRODUCCIÓN

El interés por los eventos adversos (EA) surge a raíz del aumento en el número de reclamaciones al personal sanitario por mala praxis. Uno de los principales estudios que abordó este tema fue el Harvard Medical Practice Study, se realizó en 1984 en hospitales de Nueva York. Encontró que los eventos adversos ocurrían

en un 3,7% de los pacientes hospitalizados, el 27,6% eran debidos a negligencias.

Las causas más frecuentes de EA eran los fármacos (19%)^{1,2}.

Posteriormente se han realizados estudios similares en varios países. La tasa de incidentes adversos en pacientes hospitalizados varía del 2,9% al 16,6% en función del estudio revisado³⁻⁵. En todos ellos, aproximadamente el 50% de los incidentes eran previsibles, y del 5% al 14% tenían consecuencias mortales para el paciente afectado por el mismo³⁻⁵.

En España destaca el estudio ENEAS publicado en el año 2006. Dicho estudio revisó 5.624 historias de 24 hospitales de nuestra geografía. La incidencia de EA relacionados directamente con la asistencia sanitaria fue del 9,3%, si nos centramos exclusivamente al ámbito hospitalario fue del 8,4%^{6,7}.

Al revisar la literatura disponible sobre este tema, hemos hallado trabajos sobre EA en varios ámbitos sanitarios (atención primaria, especializada, servicios de urgencia, hospitales de agudos y crónicos, etc.)⁸⁻¹⁵. Sin embargo, no hemos encontrado ninguno sobre la incidencia de EA en hospitales de día médicos no oncológicos (HDM). Los hospitales de día surgieron asociados al hábito onco-hematológico, pero actualmente se utilizan por cualquier especialidad tanto médica como quirúrgica y permiten administrar múltiples tratamientos¹⁶.

Por todo ello, nos hemos planteado como objetivo principal de nuestro trabajo recoger la

incidencia de eventos adversos en un Hospital de día médico polivalente no oncológico, en relación con los tratamientos, técnicas y procedimientos realizados. Como objetivos secundarios se describirá el perfil epidemiológico y los tratamientos administrados.

MATERIAL Y METODO

Se ha realizado un estudio observacional de cohorte única con fuente de datos retrospectiva. Los datos se han recogido de las historias clínicas de los pacientes.

Se han incluido todos los pacientes atendidos en el Hospital de día médico del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) durante tres años (abril de 2006-abril de 2009).

Se elaboró un protocolo de recogida de datos basado en el cuestionario adaptado MRF2^{17,18}. Con el se determinaron el origen, la causalidad, la evitabilidad, consecuencias y factores causantes/desencadenantes del EA. Incluyó:

- sexo y edad;
- factores de riesgo del paciente: alergia a fármacos, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, otros;
- especialidad de procedencia;
- diagnóstico principal por el que acude al Hospital de día médico;
- tratamiento, técnica o prueba diagnóstica realizada;
- forma de administración: intravenoso, intramuscular, inhalatoria, subcutánea, otras.

Se valorará si se produjeron eventos adversos, definidos como:

- Evento adverso: daño o complicación no intencionada, recogida en la historia clínica, con consecuencias negativas para el paciente que se pueden manifestar en forma de malestar, prolongación de la estancia, lesión, incapacidad, e incluso muerte causados por el proceso asistencial más que por la enfermedad subyacente del paciente¹⁹.
- Evento adverso grave (si ocasiona exitus, ingreso hospitalario, intervención quirúrgica o incapacidad residual al alta hospitalaria), moderado (ocasiona prolongación de la estancia), leve (ocasiona lesión o complicación sin prolongación de la estancia hospitalaria).
- Evento adverso evitable o prevenible: aquel que se produce existiendo alguna posibilidad de prevención.

Se ha considerado que los eventos evitables o prevenibles están causados por errores en la medicación (en la prescripción, seguimiento o administración), y los no evitables o no prevenibles cuando el fármaco se usó de forma correcta (se podrían considerar reacción adversa al medicamento) o no se disponía de datos recogidos en la historia clínica que alertaran sobre la posible aparición de los mismos^{6,13}.

De cada evento adverso se recogieron además la causa; el tipo de evento; relación con la medicación, técnica o procedimiento; si era evitable; el posible responsable; si conllevó aumento de la estancia, ingreso u otras

complicaciones; si precisó la realización de un procedimiento o la administración de medicación adicional; otros factores desencadenantes.

Las historias clínicas fueron revisadas por 5 médicos, los EA se evaluaron por dos de ellos. Previamente habían realizado 40 horas de formación en “Sistema de Notificación y Aprendizaje para la Seguridad del Paciente”. Se garantizó el anonimato de los datos, y se obtuvo la aprobación del Comité ético de Investigación del HGUCR.

Todos los datos se han volcado en una base Access diseñada a tal efecto, procesándose las variables estudiadas con el paquete estadístico SPSS v 15.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas del estudio.

RESULTADOS

Durante los tres años del estudio se atendió a 468 pacientes en el Hospital de día Médico. De ellos 194(41,4%) eran varones y 274(58,6%) mujeres. La edad media fue de 53,6 años(16-94).

En cuanto a los factores de riesgo, en 52(1,6%) casos se recogían antecedentes de alergias a fármacos, en 114(3,5%) HTA, en 74(2,3%) insuficiencia renal, en 55(1,7%) diabetes mellitus, y en 7(0,2%) cardiopatía isquémica.

Las especialidades de procedencia se recogen en la Tabla 1. Se realizaron un total de 3.242 intervenciones, con una media de 6 por paciente (1-79). En 3.118 casos se administraron fármacos, en 124 se realizaron técnicas o procedimientos diagnósticos-terapéuticos, los resultados se recogen en la Tabla 2.

Especialidad de derivación	Número de pacientes
Neurología	168(36%)
Nefrología	95(20,3%)
Medicina interna	62(13,3%)
Reumatología	58(12,4%)
Endocrinología	39(8,3%)
Digestivo	21(4,5%)
Cirugía Vasculat	9(1,9%)
Oftalmología	9(1,9%)
Hematología	3(0,6%)
Radioterapia	2(0,4%)
Dermatología	1(0,2%)
Neumología	1(0,2%)

Tabla 1. Especialidad de procedencia del paciente.

Fármacos administrados (n=3118 / 97,2%)	Nº de veces de administración
Corticoides	837(25,8%)
Infliximab	721(22,3%)
Hierro	380(11,7%)
Antibióticos	281(8,7%)
Prostaglandinas	185(5,7%)
Inmunoglobulinas	137(4,3%)
Metotrexate	136(4,2%)
Natalizumab	135(4,2%)
Ciclofosfamida	129(4%)
Hemotransfusión	57(1,8%)
Otros anti-TNF	39(1,2%)
Diuréticos	32(1%)
Mitoxantrona	8(0,2%)
Bifosfonatos	5(0,2%)
Rituximab	4(0,1%)
Tirotropina	3(0,1%)
Otros	29(0,8%)
Técnicas/procedimientos diagnósticos (n=124 / 3,8%)	Nº de veces realizadas
Punción lumbar	78(2,4%)
Sobrecarga oral de glucosa	26(0,8%)
Paracentesis	16(0,5%)
Prueba de sed	2(0,1%)
Inducción de esputo	2(0,1%)

Tabla 2. Intervenciones realizadas

El número de intervenciones según el diagnóstico del paciente se aporta en la Tabla 3.

De los 3.118 casos en los que se administraron fármacos la vía de administración fue intravenosa en 3.055 casos (94,2%), subcutánea en 29(0,9%), inhalada en 25(0,8%), intramuscular en 9(0,3%).

Se recogieron 45/3.242(1,4%) eventos adversos en 34/468(7,2%) pacientes en las 3.242 intervenciones. De ellos 25 eran mujeres y 9 varones. La edad media fue de 50,6(28-73). El número de administraciones osciló entre 1 y 33 con una media de 11,9.

De los 34 pacientes, 10 presentaban alguno de los factores de riesgo recogidos.

Catorce pacientes en tratamiento con Infliximab presentaron 21 EA. Un paciente presentó cuatro EA, tres de ellos en la misma administración; cuatro pacientes presentaron dos EA, y el resto 1 EA por paciente. El fármaco o la técnica implicados en cada EA, el número de veces que se ha producido y el tratamiento empleado para resolverlo se recogen en la Tabla 4.

El sistema u órgano afectados por cada EA se recoge en la Tabla 5.

Se presentó dolor torácico en 8 pacientes, de ellos en 5 fue motivo para la suspensión del tratamiento con Infliximab. El resto de EA en fármacos se resolvieron con medicación o disminuyendo la velocidad de infusión.

En cuanto a los EA en relación a procedimientos, la fístula enterocutánea

secundaria a paracentesis ocasionó ingreso hospitalario para la resolución del cuadro.

Consideramos evitables 9/45(20%) EA. Se produjeron dos casos de hiperglucemia y uno de tensión arterial elevada, en los tres casos en los antecedentes personales de los pacientes se recogía la DM y la HTA respectivamente; prurito en relación con la administración de Adalimumab en dos administraciones distintas en el mismo enfermo; hipotensión en dos casos distintos durante la administración de Infliximab; fístula enterocutánea en un paciente cirrótico con ascitis refractaria que precisaba paracentesis programadas; dos casos de fiebre por Inmunoglobulinas, en ambos tras cambiar el preparado habitual por modificaciones en la medicación disponible en la farmacia hospitalaria. En ellos han intervenido el facultativo, los cambios en el personal de enfermería asignado al HDM y en los preparados disponibles en la farmacia hospitalaria.

En los 36/45(80%) restantes consideramos que no eran prevenibles, ya que el fármaco se administró correctamente y no se disponía de datos en la historia clínica que alertaran sobre su posible aparición.

Todos han conllevado aumento de la estancia en el HDM para la administración del tratamiento sintomático y vigilancia hasta la resolución del cuadro, y en 1 caso ingreso hospitalario. Por tanto, consideramos que se produjo 1/45(2%) EA grave y 44/45(98%) moderados. Ninguno de los pacientes falleció ni presentó incapacidad tras el evento.

Diagnóstico del paciente		Número de intervenciones (n=3.242)
Esclerosis múltiple		836(26%)
Artritis reumatoide		399(12,3%)
Anemia ferropénica		383(12%)
Espondiloartropatías		287(9%)
Otros		285(8,7%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enf. de Crohn	181(5,6%)
	Colitis ulcerosa	27(1%)
Arteriopatía periférica		165(5%)
Infecciones	Citomegalovirus	92(3%)
	VIH	35(1%)
	Otras	39(1,2%)
	<i>Leishmania spp.</i>	6(0,2%)
	<i>Pseudomonas spp</i>	2(0,1%)
Lupus eritematoso sistémico		86(3%)
Inmunodeficiencia común variable		82(2,5%)
Oftalmopatía tiroidea		70(2,1%)
Glomerulonefritis		61(2%)
Hepatopatía crónica		41(1,3%)
Hipertensión intracraneal		27(1%)
Trasplante renal		25(0,7%)
Cefalea		20(0,6%)
Enfermedad de Behçet,		19(0,5%)
Enfermedad de Raynaud		19(0,5%)
Neuritis óptica		7(0,3%)
Insuficiencia renal crónica		6(0,2%)
Uveítis		3(0,1%)

Tabla 3. Numero de intervenciones según la patología.

FÁRMACO	Evento adverso	Nº de EA	Tratamiento para resolverlo
Infliximab (n=21)	Dolor torácico	7	Disminución de la velocidad de administración.
	Hipotensión	6	Disminución de la velocidad de administración. Administración de suero fisiológico
	Náusea/vómitos	3	Disminución de la velocidad de administración. Metoclopramida iv
	Cefalea	2	Paracetamol iv + disminución de la velocidad de administración.
	Hipertensión	1	Captopril via oral
	Prurito	1	Administración de corticoide
	Edema labial	1	Administración de corticoide
Corticoide (n=7)	Hiper glucemia	2	Administración de insulina
	Prurito	2	Desclorfeniramina iv + disminución de la vel. de administración
	Edemas m inferiores	1	Furosemida iv
	Epigastralgia	1	Pantoprazol iv
	Cefalea	1	Paracetamol iv
	Adalimumab (n=4)	Prurito	2
Hipertensión		1	Disminución de la velocidad de administración.
Náuseas		1	Metoclopramida
Inmunoglobulinas (n=2)	Fiebre	2	Paracetamol iv + Cambio de preparado comercial
Prostaglandinas (n=2)	Náuseas	1	Metoclopramida iv
	Alteración del ritmo cardiaco: TSV	1	Digoxina iv
Hierro (n=2)	Vómitos	1	Metoclopramida iv
	Tos irritativa	1	Interconsulta a alergología
Pentamidina en aerosol (n=2)	Tos irritativa	1	Salbutamol en aerosol
	Náuseas	1	Metoclopramida iv
Anfotericina (n=1)	Dolor torácico	1	Disminución de la velocidad de administración.
Caspofungina (n=1)	Cefalea	1	Paracetamol iv
Ciclofosfamida (n=1)	Cefalea	1	Paracetamol iv
TÉCNICAS			
Paracentesis (n=1)	Fistula enterocutánea	1	Ingreso hospitalario
Punción lumbar (n=1)	Alt. del ritmo cardiaco: Bradicardia	1	Electrocardiograma

•iv: intravenosa.

•TSV: taquicardia supraventricular

Tabla 4. Eventos adversos

Sistema/Órgano afectado	Evento adverso (n=45)
Cardiovascular: n=18 (40%)	- Dolor torácico (n=8) - Hipotensión (n=6) - Hipertensión (n=2) - Alteración del ritmo cardiaco (n=2): taquicardia supraventricular y bradicardia
	- Náuseas/ vómitos (n=7)
Digestivo: n=8 (17,8%)	- Epigastralgia (n=1)
	- Prurito (n=5)
Piel y anejos: n=6 (13,3%)	- Edema labial (n=1)
Neurológico: n=5 (11,1%)	- Cefalea (n=5)
Respiratorio: n=2 (4,4%)	- Tos irritativa (n=2)
Metabólico: n=2 (4,4%)	- Hiperglucemia (n=2)
Otros: n=4 (9%)	- Fiebre (n=2) - Fístula enterocutánea (n=1) - Edemas en miembros inferiores (n=1)

Tabla 5. Sistema-Órganos afectados por los Eventos Adversos.

DISCUSIÓN

Durante los tres años revisados el mayor porcentaje de pacientes atendidos en nuestro HDM han sido mujeres con una edad media de 53 años. En la bibliografía se ha encontrado una asociación entre el sexo femenino y la aparición de EA, si bien no se conoce la causa con exactitud^{11,12}. En nuestro caso, pudiera estar en relación con el tipo de patologías atendidas en el HDM, ya que muchas de ellas como la AR o la esclerosis múltiple son más frecuentes en el sexo femenino.

El porcentaje de EA varía mucho en función del ámbito y tipo de pacientes

analizados, así en el estudio el ENEAS se recogen un 37,4% de EA relacionados con la medicación y un 25% asociado a procedimientos, en Atención Primaria un 11,2%, en hospitales de crónicos un 3,3% y en cirugía un 10,5%^{6,9,10,13}.

En nuestro estudio, hemos analizado los tres primeros años de funcionamiento del Hospital de día Médico de nuestro hospital. En él, no se atienden pacientes oncológicos. La mayoría de la actividad asistencial que se ha realizado durante este tiempo ha sido la administración de fármacos (97,2%) y en segundo lugar la realización de técnicas diagnóstico-terapéuticas (3,8%).

Se han producido EA en 45 casos de 3.242 intervenciones (1,4%), de los cuales se catalogaron como evitables el 20% (9/45). En todos ellos confluyen varios factores, la comorbilidad del paciente, el personal médico y los cambios frecuentes en el personal de enfermería lo que facilita que no esté familiarizado con los protocolos habituales. La premedicación antes de la administración del Adalimumab y la vuelta al preparado habitual de inmunoglobulinas evitó que se volvieran a presentar estos EA.

Al no disponer de otros estudios realizados en HDM para comparar nuestros resultados, hemos revisado los trabajos realizados en nuestro país que analizan EA por medicamentos en pacientes hospitalizados. Puche cañas et al. realizaron un meta análisis sobre las reacciones adversas a medicamentos en un hospital general; encontraron que en pacientes hospitalizados fue del 8,9% y del 15,6% para los que acudieron a un servicio de urgencias, catalogaron un 60% de todas las reacciones adversas a medicamentos como evitables o prevenibles¹¹. Berga Culleré et al., realizaron un estudio multicéntrico en 5 hospitales de distinto nivel asistencial para detectar los EA debidos a medicamentos durante la estancia hospitalaria; recogieron un 10,3% de EA asociados a medicamentos, con una evitabilidad del 5,3%¹⁴. Otero et al., analizaron durante 6 meses pacientes ingresados en distintos servicios médicos de un hospital universitario para detectar los EA causados por medicamentos; describieron un 7,2% de EA en relación a los fármacos, de los que el 19,9% se clasificaron como prevenibles¹⁵. Zapatero et al., analizaron los EA causados por medicamentos en pacientes ingresados en

medicina interna; encontraron un 5,5% de los cuales un 17,14% eran prevenibles¹². Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en la hospitalización convencional, en el HDM se produce un menor número de EA en relación a la medicación. Esto probablemente se justifica por el menor tiempo de estancia en el hospital (con lo cual disminuye el número de complicaciones asociadas a la misma), por la mayor supervisión que se realiza al administrar el fármaco en el HDM, y por el distinto tipo de fármacos administrados. Los tratamientos no son comparables, la mayoría de autores encuentran un mayor número de EA en relación con corticoides, antibióticos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos^{11,12,14,15}; sin embargo en ningún caso se recoge la administración de Infliximab que es una de los principales tratamientos del HDM. En nuestro caso no hemos recogido EA asociados a antibióticos, sólo se han recogido dos EA en relación a la administración de corticoides y en ambos casos la patología previa del paciente los justificaba. En el caso de los antibióticos, probablemente se deba a que tanto las patologías que justifican su uso como el tipo de antibiótico difieren en los pacientes hospitalizados (mayor gravedad clínica, patologías distintas, etc.) que los atendidos en el HDM.

El mayor número de EA se ha recogido en relación a la administración de Infliximab. Dicho fármaco es uno de los tratamientos habituales administrados en hospitales de día. Las principales patologías para las que se ha administrado son la AR, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)²⁰.

En una revisión Cochrane se analizaron los efectos adversos de los fármacos biológicos, se objetivó que Infliximab era de los biológicos analizados el que presentaba un mayor número de retiradas debido a efectos adversos²¹.

En nuestro caso el EA más frecuente ha sido el dolor torácico (8/45) en la mayoría de los casos asociado a la administración de Infliximab (7/45). En 5 de los 8 casos motivó la suspensión del tratamiento. Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica. La aterosclerosis coronaria es una de las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes con enfermedades reumatológicas como la AR. Probablemente estos pacientes ya presenten un cierto grado de enfermedad que ha ocasionado la aparición de EA con la administración del fármaco^{22,23}.

Que el estudio sea retrospectivo nos garantiza que los EA no se han enmascarado en función de la vigilancia. Sin embargo, es posible que se haya producido algún EA tras el alta del paciente del HDM del que no tengamos constancia. Por otra parte, puede existir un sesgo de selección, el paciente que acude al HDM no es representativo de la hospitalización general, en nuestro caso el perfil tratado en nuestro HDM es el de una mujer de mediana edad con poca comorbilidad asociada.

Es importante realizar un análisis de los EA que se producen en nuestro trabajo diario para poner en marcha los mecanismos adecuados que nos permitan evitar su aparición.

En este momento, ante la falta de información sobre otros hospitales de día médicos no oncológicos, no podemos comparar nuestros resultados con otros trabajos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Herbert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse event and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991;324:370-376.
2. Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324:377-384.
3. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care.* 2000; 38:261-271.
4. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ.* 2001;322:517-519.
5. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust.* 1995;163:458-471.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio Nacional sobre los Eventos Adversos ligados a la hospitalización. Estudio ENEAS. 2005.
7. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E, ENEAS work group. Incidents of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62:1022-1029.
8. Poblete R, Conejeros S, Corrales MJ, Miralles JJ, Aranaz J. Revisión sistemática de la literatura acerca de la seguridad de los pacientes hospitalizados en servicios médicos. *Rev Calid Asist.* 2011;26:359-366.

9. Álvarez NJ, Aranaz JM, Gea MT, Miralles JJ. Efectos adversos prehospitalarios: un camino por recorrer. *Rev Calid Asist.* 2010;25:28-33.
10. Gea MT, Aranaz JM. Eventos adversos asociados a la asistencia del paciente pluripatológico ingresado en hospitales de crónicos. *Med Clin(Barc).* 2010;135(Supl 1):17-23.
11. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta análisis de resultados. *An Med Interna (Madrid)* 2007;24:574-578.
12. Zapatero A, Barba R, Ruiz JM, Losa JE, Marzo J, Plazas S, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210:263-269.
13. Aranaz JM, Ruiz P, Aibar C, Requena J, Agra Y, Limón R, et al. Sucesos adversos en cirugía general y de aparato digestivo en los hospitales españoles. *Cir Esp.* 2007;82:268-277.
14. Berga C, Goras MQ, Altimiras J, Tuset M, Besaduch M, Capdevila M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2009;33:312-323.
15. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2006;126:81-87.
16. Torres M, Capdevilla JA, Armario P, Montull S, y grupo de trabajo de los servicios de Medicina Interna de los Hospitales de Cataluña. Alternativas a la hospitalización convencional en Medicina Interna. *Med Clin (Barc).* 2005;124:620-626.
17. Woloshynowych M, Neale G, Vincent CA. Case record review of adverse events a new approach. *Quality and Safety in Health Care* 2003;12:411-415.
18. Cuestionario Modular para Revisión Retrospectiva de Casos. Estudio de la incidencia de efectos adversos en la asistencia hospitalaria. Proyecto FIS PI021076. En: Aranaz JM, Vitaller J y Grupo de Estudio del Proyecto IDEA (Identificación de Efectos Adversos), editores. De las complicaciones y efectos adversos a la gestión de los riesgos de la asistencia sanitaria. *Estudios para la salud*, n.º 13. Valencia: Generalitat Valenciana; 2004. p. 349-383.
19. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004;170:1678-1686.
20. Gómez J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Battle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7:284-298.
21. Singh J, Wells G, Christensen R, Ghogomu ET, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Efectos adversos de los productos biológicos: un metanálisis de redes y resumen Cochrane. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.
22. Abedin M, Scheunich D, Remold AM. Acute coronary syndrome after infliximab infusion. *Cardiol Rev.* 2006;14:50-52.
23. Panteris V, Perdiou A, Tsirimpis V, Karamanolis DG. Acute coronary syndrome after infliximab therapy in a patient with Crohn,s disease. *World Gastroenterol.* 2006;12:6235-6238.

EXPERIENCIA EN LA UTILIZACIÓN DE UN HOSPITAL DE DÍA POLIVALENTE EN REUMATOLOGÍA.

Ramírez Huaranga Marco Aurelio, Arenal López Rocío, Parraga Prieto Cristina, Anino Fernández Joaquín, Minguez Sánchez M^a Dolores, Cuadra Díaz José Luis.

Servicio de Reumatología.

Hospital General Universitario de Ciudad Real

PALABRAS CLAVE: Hospital de día médico. Enfermedades reumáticas. Terapias biológicas.

Resumen:

Introducción: El hospital de día médico es una unidad creada para proporcionar asistencia multidisciplinaria, que por sus características no puede ser administrada en la consulta externa ni justifica un ingreso hospitalario. *Objetivo:* Presentar la experiencia y casuística de nuestro Servicio de Reumatología en la utilización de un hospital de día polivalente. *Materiales y métodos:* Recopilación de información y análisis estadístico de los registros procedentes de las historias clínicas de los pacientes reumatológicos atendidos en el hospital de día del Hospital General Universitario de Ciudad Real. *Resultados:* Obtuvimos un total de 98 pacientes, constituyendo el sexo femenino el 67.35%. Las principales entidades atendidas fueron la artritis reumatoide con un 48% y la espondilitis anquilosante con un 19%, siendo el tratamiento con infliximab el más empleado (56.12%). *Conclusion:* El uso de un hospital de día mantiene los beneficios de un cuidado multidisciplinario, brindando comodidad para los pacientes y obteniendo los mismos resultados en cuanto a seguridad, cumplimiento y respuesta clínica, a un menor coste para el sistema de salud.

Key words: Day care hospital. Rheumatic diseases. Biological therapy.

Abstract:

Introduction: The day care hospital is a unit created to provide multidisciplinary care, those cannot be administered to regular outpatient because of its characteristics and it doesn't warrant hospitalization. *Objective:* To report our experience in the use of a day care hospital. *Materials and methods:* Data collection and statistical analysis from the medical records of rheumatology patients treated in the day care hospital of the Ciudad Real General Hospital. *Results:* We obtained a total of 98 patients, 67.35% female. The main diagnoses were rheumatoid arthritis (48%) and ankylosing spondylitis (19%). The treatment with infliximab was the most used (56.12%). *Conclusion:* The use of a day care hospital preserve benefits of multidisciplinary care, providing comfort to patients and getting the same results in terms of security, compliance and clinical response at a lower cost to the health system.

INTRODUCCIÓN:

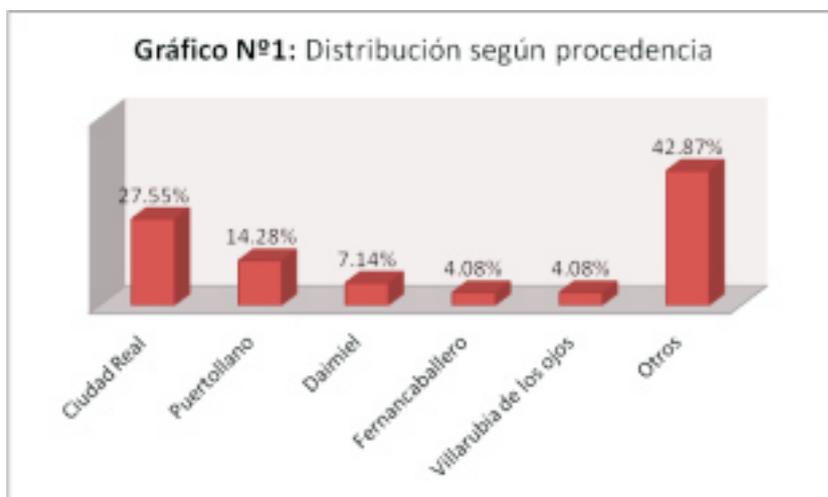
Un hospital de día médico, polivalente o puramente reumatológico, brinda una asistencia multidisciplinaria en un ambiente hospitalario durante un periodo de tiempo determinado a lo largo del día, cumpliendo labores como diagnóstico, investigación, exploraciones complementarias o tratamientos, que por su particularidad no pueden realizarse en la consulta externa ni justifican un ingreso hospitalario. Dentro de estos últimos, destaca la administración de terapias biológicas, que son productos elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares que actúan de forma específica contra una diana considerada importante en el proceso de inflamación¹. La hospitalización de día ha tenido, dentro del Sistema Nacional de Salud y en el ámbito privado, un considerable desarrollo durante los últimos veinticinco años, que se ha traducido en un incremento notable en la eficiencia en la atención a pacientes que con anterioridad eran ingresados en unidades de hospitalización convencional². El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia y casuística de nuestro Servicio de Reumatología en la utilización de un hospital de día polivalente.

MATERIAL Y MÉTODOS:

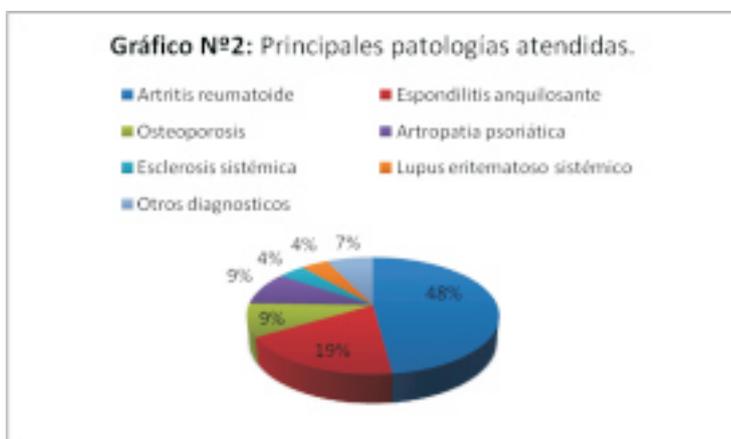
Recopilación de información y análisis estadístico de los registros procedentes de las historias clínicas de los pacientes reumatológicos atendidos en el hospital de día del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

RESULTADOS:

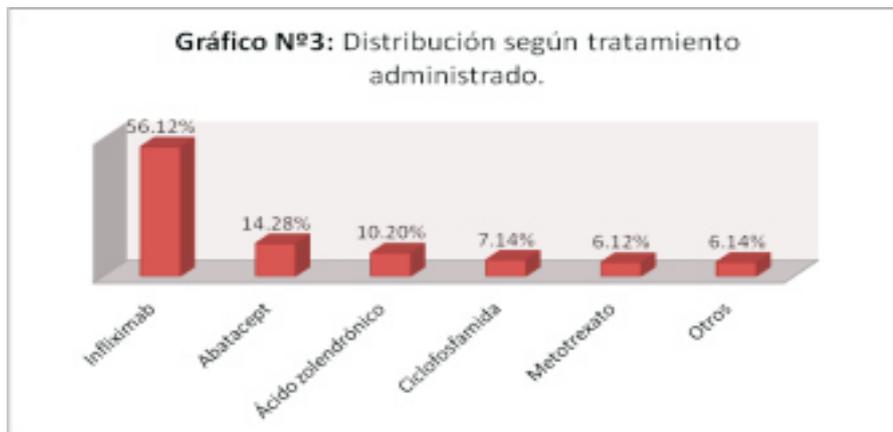
Se revisaron un total de 98 pacientes, de los cuales se encontraban en tratamiento activo 44. La distribución según sexo fue 32.65% (32) varones y 67.35% (66) mujeres, con una media de edad de 50 años. Nuestros pacientes procedieron principalmente de Ciudad Real capital en un 27.5%, seguido de Puertollano con un 14.28% y Daimiel con un 7.14% (Gráfico N°1).



Las principales entidades reumatológicas atendidas en el hospital de día, para educación e inicio de un tratamiento parenteral, así como para un tratamiento de mantenimiento administrado de forma periódica, fueron la artritis reumatoide con un 48% y la espondilitis anquilosante con un 19% (Gráfico N°2).



Finalmente, los medicamentos que requirieron del uso de nuestro hospital de día para su administración intravenosa fueron, principalmente, los fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad de origen biológico, infliximab (56.12%) y abatacept (14.28%), que fueron empleados para el tratamiento de nuestras patologías más frecuentes como la artritis reumatoide (57.9%), la espondilitis anquilosante (26%) y la artropatía psoriática (13%), según las pautas de tratamiento habitual. Otros fármacos administrados por vía parenteral (intravenosa y subcutánea) fueron inmunosupresores como la ciclofosfamida, el metotrexato, el rituximab y el belimumab, y antiresortivos intravenosos como el ácido zolendróico (Gráfico N°3).



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Desde la introducción de las terapias biológicas se ha objetivado un cambio importante en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y las espondiloartropatías³. Anteriormente, la administración de estos tratamientos requería la hospitalización de los pacientes, pero desde la creación de los hospitales de día se ha observado

que su utilización mantiene los beneficios de un cuidado multidisciplinario, es más cómodo para los pacientes y se obtienen los mismos resultados en cuanto a seguridad, cumplimiento y respuesta clínica, a un menor coste para el sistema de salud^{4, 5, 6}.

Desde el punto de vista del análisis de rentabilidad del uso de un hospital de día en enfermedades sistémicas autoinmunes, se ha observado que los costes del hospital de día representan aproximadamente sólo el 11% de los costes generados en la hospitalización convencional, demostrando así la importancia y el gran impacto económico que representa su disponibilidad en el ámbito sanitario⁷. En la actualidad, el desarrollo y extensión de estas unidades es clave en aras a conseguir una mejor

optimización y eficiencia de los recursos disponibles. Es por ello, que para la valoración de su adecuado funcionamiento se han diseñado directrices que sirven de base para el análisis comparativo.

Éstas se pueden agrupar en 3 procesos⁸:

1. Procesos estratégicos, que incluyen el seguimiento de guías de práctica clínica y recomendaciones, la existencia de protocolos/pautas de actuación, plan de calidad e investigación.
2. Procesos clave, que se basan en el proceso de atención y administración de los medicamentos.

3. Procesos de soporte, que evalúan aspectos como la formación del personal, gestión administrativa, sistemas de información, aprovisionamiento y gestión de materiales e instalaciones.

Por todo lo antes mencionado, podemos concluir que la presencia de un hospital de día resulta de gran importancia para la continuidad en el tratamiento de nuestros pacientes, permitiéndonos al mismo tiempo informar, educar y dar apoyo psicosocial, así como realizar otras actividades como la investigación, todo ello dentro del contexto de estándares de calidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Grupo de trabajo para la elaboración de estándares y recomendaciones de HdD. Unidad de Hospital de Día. Estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo: 2009 (Consultado Abril 2012).
Disponibile en:
<http://www.msc.es/organización/sns/planCalidadSNS/docs/UnidadHospitalDía.pdf>
- 2.- Román J, Rosas J, Calvo J et al. Estado actual de los hospitales de día donde se administran los tratamientos de reumatología en la Comunidad de Valencia. *Reumatol Clin* 2010; 6: 244–9.
- 3.- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011; 33: 679–707.
- 4.- Lambert M, Hurst N, Forbes J, Lochhead A, Macleod M et al. Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomised controlled clinical and economic evaluation. *BMJ* 1998; 316: 965–8.
- 5.- Cairns A, Wright S, Patton J, Campalani E, Taggart A. Rheumatology day care and the impact of biological therapies-The Belfast experience. *Rheumatology* 2002; 41: 356–7.
- 6.- Barbosa L, Ramiro S, Roque R, Gonçalves P, Da Silva C et al. Patients' satisfaction with the rheumatology day care unit. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 377–384.
- 7.- Hernando L, Hinojosa C, González E, González I, Arana J et al. Rentabilidad de un hospital de día: análisis de actividad, coste y eficacia. *Gac Sanit.* 2012; 26(4):360–365.
- 8.- Román JA, Sanmarti R, Collantes-Estévez E, Carreño L, Betegón L. Modelo de excelencia en el Hospital de Día de Reumatología en España: proyecto HD-Reumatolex. *Reumatol Clin.* 2013; 9(3):142–147.

EOSINÓFILO: “EL SEÑOR DE LOS ANILLOS” ESOFÁGICOS. Una batalla a librar en la práctica clínica diaria.

Joaquín Rodríguez-Sánchez ^(*,**)

*** Servicio de Aparato Digestivo.**

Hospital Gutiérrez Ortega.
Valdepeñas. C. Real.

**** Grupo Multidisciplinar de EoE
(HGUCR/HV).**

Aceptado en Noviembre 2012

PALABRAS CLAVE: Esofagitis eosinofílica, disfagia, GERD, Eosinofilos.

RESUMEN:

La esofagitis eosinofílica, es una realidad patente en la práctica clínica, suponiendo la principal causa de disfagia en pacientes jóvenes y el trastorno gastrointestinal mediado por eosinófilos más frecuente. A pesar de ello y tras 35 años desde su primera descripción, siguen existiendo incógnitas en su diagnóstico difíciles de despejar a pesar de la existencia de dos guías de consenso publicadas. Este hecho plantea múltiples obstáculos con los que día a día, el clínico tiene que enfrentarse.

El objetivo de este artículo, es analizar cada una de las facetas del diagnóstico de la enfermedad, haciendo especial énfasis en las áreas de penumbra existente.

Keywords: eosinophilic esophagitis, dysphagia, GERD, Eosinophil.

Abreviaturas utilizadas:

EoE: Esofagitis eosinofílica.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

CGA: campo de gran aumento.

ECP: Proteína catiónica del eosinófilo.

MBP: Proteína básica principal.

EDN: Neurotoxina derivada del eosinófilo.

IL: interleukina.

IG: inmunoglobulina.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

Th: T-helper.

Número de Palabras: 3.114

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE), se define como una enfermedad crónica inmuno/antígeno mediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica, fundamentalmente disfagia e impactaciones alimentarias en población adulta, asociado a un infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos en las biopsias de esófago (≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento) (1).

Fue descrita por primera vez por Landres y cols. (2) sobre un paciente con Achalasia vigorosa, pero no es hasta la segunda mitad de la década de los 90 cuando se comienzan a sentar las bases de su diagnóstico y tratamiento (3-5). Hoy en día representa la segunda causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la primera causa de impactación por alimentos en pacientes jóvenes, y por tanto el trastorno eosinofílico más frecuente del aparato digestivo (6).

Si revisamos el número de publicaciones en MEDLINE que tratan sobre EoE en los últimos años, detectamos una curva exponencial que pone de manifiesto el interés creciente de la comunidad médica en esta patología. Así desde 2005-2010, se publicaron un total de 513 manuscritos, pero en los últimos 2 años (2010-2012), han sido indexados un total de 409 (hasta noviembre de 2012), por lo que es probable que en 2015 se doble esta cifra (Figura 1).

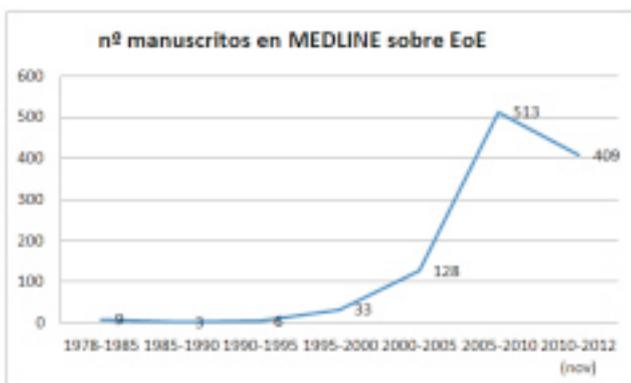


Figura 1. Publicaciones indexadas en Pubmed sobre EoE (1978-2012).
Fuente: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Debido a esta creciente producción científica, en 2007 se publica la primera guía de consenso (7), siendo esta actualizada en 2011 (1), resumiéndose en tres pilares fundamentales: es una entidad clínico-patológica, con afectación exclusiva del esófago, habiendo descartado otros procesos que provocan infiltración inflamatoria mediada por eosinófilos (síndromes hipereosinófilos, Enfermedad inflamatoria intestinal, parasitosis...).

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN NUESTRO MEDIO:

Desde las primeras series de casos publicados en la década de los 90 (3, 4, 8), han sido comunicados casos de todos los continentes excepto de África, considerándose un trastorno típico de países occidentales y áreas con nivel socioeconómico elevado. Afecta a todas las razas, sexos y rangos de edad, con predominio en varones jóvenes de raza caucásica. Esta afectación con predominio en varones se da tanto en adultos como en población pediátrica, siendo en ambas cercana al 70% (7).

Cherian y cols. (9), estudiaron los factores epidemiológicos de EoE sobre una población pediátrica australiana, detectando como en un periodo de diez años (1995-2004), la prevalencia de la enfermedad pasó de 0,5 por 100.000 habitantes a 8,9 por 100.000 habitantes, lo que supone un valor 18 veces superior al registrado en 1995. Liacouras y cols. (10) realizaron otro análisis en el mismo periodo de tiempo, pero sobre población pediátrica americana, encontrando una prevalencia 35 veces superior en 2004 que la hallada en 1994. Este incremento en la prevalencia, también fue observado por Noel y cols. (11) en un periodo más corto de tiempo (2000-2003) sobre una población del condado de Hamilton (Cincinnati, OH. EEUU), donde pasó de 10 por 100.000 habitantes a 43 por 100.000 habitantes, y recientemente ha sido estimada en 52 casos por 100.000 habitantes (12).

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad en población europea, en 2011 Hruz y cols. (13) comunicaron sobre una población suiza una prevalencia de 42,8 por 100.000 habitantes. En el mismo trabajo, desglosan la prevalencia desde 1989 a 2009 en periodos de 3 años, apreciándose como esta prácticamente se duplica en cada intervalo de tiempo, partiendo de 3,6 por 100.000 habitantes en 1989. Hecho similar fue observado con la tasa de incidencia anual, la cual se situó en término medio en 2,45 casos por 100.000 habitantes, observándose un incremento marcado de esta en el periodo de 2004 a 2009.

Sin embargo, en otro estudio realizado en Irlanda O'Donnell y cols.(14) detectaron como sobre 11.072 biopsias de esófago, en 1.364 (12,3%) apreciaron datos de esofagitis, y en tan sólo 13 casos (0,1%) datos histológicos compatibles con EoE. Con un diseño similar Vindigni y cols. (15) observaron como sobre 525 especímenes de biopsia tomados en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en 20 (4%) se apreciaron datos compatibles con EoE.

En un estudio publicado recientemente y realizado en nuestro medio, Arias y cols. (16) comunican una prevalencia en un periodo de 2005 a 2011 de 44,62 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia anual de 6,37 casos por 100.000 habitantes, siendo esta 3 veces mayor que en otras series publicadas a nivel Europeo (13). Los autores del trabajo español, justifican esta diferencia en la incidencia en el retraso sufrido en el diagnóstico de la enfermedad que en su serie se sitúa en 51 meses, pero con una variabilidad importante (de 1 mes a 168 meses), de tal forma que hasta 2006 no comenzó a diagnosticarse. En nuestro centro ocurre un hecho similar, y en base a los datos recogidos desde 2006 hasta 2012 (noviembre) por el grupo multidisciplinar de EoE (HGUCR/HV),

con un total de 119 casos diagnosticados, la EoE presenta una prevalencia de 48 casos por 100.000 habitantes (datos no publicados).

RETOS PARA EL BIÓLOGO:

A pesar de que el mecanismo fisiopatológico no ha sido claramente determinado, existen evidencias de que se trata de una reacción alérgica mediada por linfocitos T helper tipo 2 (Th2), en individuos genéticamente predispuestos. De forma resumida (*figura 2*), la respuesta Th2 mediada, se induce en primer término por una sobre activación de linfocitos B, debido a la exposición de estos a determinados antígenos, que provocan la sobre expresión de IgE.

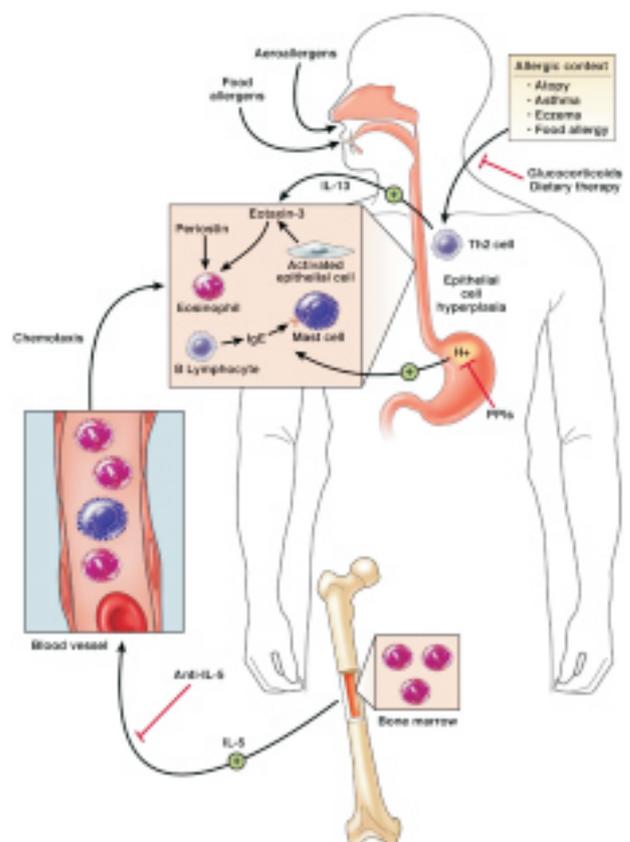


Figura 2. Fisiopatología de EoE. Modificado de Rothenberg y cols.(57)

Esta IgE provoca una activación del mastocito, que a su vez segrega Interleucina-5 (IL-5), que actúa como factor quimiotáctico y activador del eosinófilo. Una vez que se produce la activación del eosinófilo, éste comienza a segregar enzimas proteolíticas almacenadas en sus gránulos: proteína básica principal (MBP), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP). A parte de su función proteolítica, estas enzimas son capaces de activar a las células dendríticas tisulares mediante los “toll like receptors-2” (TLR-2) y polarizarlas hacia linfocitos Th2, lo cual a su vez es favorecido por la síntesis de IL-13 e IL-4. La síntesis de TNF- α , da lugar a la activación de células epiteliales y la posterior síntesis de eotaxina-3, que actúa también como activador del eosinófilo. Son varios los estudios que ponen de manifiesto una sobre expresión del mRNA de eotaxina-3 en el epitelio esofágico de pacientes con EoE (17, 18). La IL-13, juega un papel fundamental ya que ha demostrado ser capaz de inducir la síntesis de eotaxina-3 en cultivos celulares, y promover la activación de fibroblastos mediante la síntesis de TGF- β por parte de los macrófagos (19). Sin embargo, en la práctica clínica, resulta difícil demostrar la existencia de fibrosis subepitelial debido a la escasa cantidad de tejido submucoso que proporcionan las biopsias.

En definitiva se trata de una reacción alérgica mixta (tipo 1 y tipo 4) a alérgenos respiratorios y/o alimentarios, cuyo fruto es una activación de la cascada inflamatoria mediada por eosinófilos y linfocitos Th2 que trae consigo un remodelamiento del tejido esofágico afecto, con un incremento de la fibrosis y por tanto un deterioro en la actividad peristáltica del órgano.

RETOS PARA EL CLÍNICO:

De acuerdo con la guía de consenso vigente (1), no existen síntomas específicos de la enfermedad, y estos varían en función de varios factores como la edad, de este modo en población pediátrica es típica la presencia de dificultad para la

ingesta, dolor epigástrico y vómitos, así como alteraciones del crecimiento (20). Sin embargo en adolescentes y adultos, la disfagia es el síntoma predominante. En base a esto, Mackenzie y cols. (21) realizaron un análisis prospectivo de la presencia de EoE en 261 pacientes que consultaron por disfagia, encontrando una prevalencia de la enfermedad del 12%. Resultados similares fueron obtenidos por Prasad y cols.(22) sobre 376 pacientes con disfagia. Se ha comunicado que la presencia de impactaciones alimentarias, oscila entre el 33% y el 54% (23). En el pasado número de octubre de 2011 de esta revista (24), comunicamos como en nuestro medio la EoE es un hecho frecuente en la urgencia por impactación de cuerpo extraño, presente como diagnóstico de sospecha en el 19% de los casos y con diagnóstico confirmado en 13%, siendo el segundo diagnóstico más frecuente tras el anillo de Schatzki. Debemos insistir a la hora de realizar una adecuada historia clínica, ya que muchos pacientes enmascaran los síntomas, ya que de forma involuntaria desarrollan mecanismos compensatorios para facilitar la deglución (25).

La EoE se ha discutido como posible causa de ERGE refractario a tratamiento con IBPs (26), sugiriendo algunos autores que el despistaje de EoE en ERGE refractario sería un abordaje coste-efectivo (27). Existen estudios que evalúan la presencia de EoE en pacientes con ERGE refractario (28-31), y si analizamos de forma global los resultados, nos encontramos que sobre 426 pacientes incluidos, tan solo en 14 encontramos la enfermedad (3,3%) (32).

En un reciente estudio, Sperry y cols. (33) analizan sobre 208 casos de EoE, la influencia que la raza y el sexo tienen sobre la presentación clínica de la enfermedad, observando como en caucásicos se produce menor tasa de fallo en el crecimiento en comparación con afroamericanos (9% vs. 30%;p=0,002), y una mayor proporción

de esófagos anillados (41% vs. 12%; $p=0,005$). En cuanto al sexo, los autores comunican que en varones se produce mayor tasa de disfagia e impactaciones alimentarias (71 vs. 53%, $p=0,02$ y 35 vs. 20%, $p=0,05$, respectivamente).

En cuanto a los marcadores serológicos de actividad de la enfermedad es controvertido ya que aún quedan aspectos por resolver (34). En cuanto al recuento de eosinófilos en suero tenemos que establecer un punto de corte específico para la enfermedad, correlacionar los niveles con la existencia de enfermedades atópicas concomitantes, variabilidad estacional a causa de alérgenos respiratorios y su correlación con el recuento de eosinófilos en las biopsias de esófago.

En cuanto a IgE total, se han descrito niveles elevados del 4% al 69% de los adultos con EoE (34-36), pero su papel como marcador de actividad de la enfermedad es controvertido, ya que nuevamente su variabilidad estacional juega un papel importante en este aspecto, lo cual es posible que pueda influir en la historia clínica de la enfermedad, de hecho Wang y cols. (37) reportaron una menor incidencia de EoE en población infantil en los meses de invierno comparado con otras estaciones, hecho que fue constatado por Almansa y cols. (38). En cuanto a ECP en suero, no hemos encontrado estudios que evalúen su papel como marcador de actividad de EoE. Teniendo en cuenta que la prevalencia de alergias alimentarias elevada en estos pacientes (95% en nuestra serie), Schwab y cols. (39) comprobaron como pacientes con alergias alimentarias presentaban niveles elevados de ECP en aspirado de íleon terminal en comparación con controles sanos. Centrándonos en EoE, recientemente Furuta y cols.(40) han publicado un interesante trabajo, donde determinan los niveles de ECP en secreciones intraluminales de esófago mediante un sistema denominado *Enterotest*, correlacionándose estos con el recuento de

eosinófilos en las biopsias. Otros marcadores de actividad recientemente estudiado son la EDN y la eotaxina-3, así Konikoff y cols. (41), demostraron sobre una población pediátrica de 47 pacientes como EDN y eotaxina-3 se correlacionaban de forma significativa con la densidad de eosinófilos encontrada en las biopsias de esófago. Recientemente Subbarao y cols. (42) comprobaron como los niveles séricos de EDN se correlacionaba con la actividad clínica de la enfermedad, siendo a la vez superiores a los hallados en un grupo control.

RETOS DEL ENDOSCOPISTA:

Las manifestaciones endoscópicas que se producen en la EoE, son el producto de la reacción inflamatoria descrita previamente y los fenómenos de remodelación y fibrosis que acontecen en la pared esofágica. Se han comunicado resultados dispares en cuanto a los hallazgos endoscópicos, siendo estos normales hasta en el 32% de los pacientes (10). Es probable que sobre estos resultados influya la gran variabilidad interobservador en la identificación de hallazgos endoscópicos típicos de la enfermedad, de este modo Peery y cols. (43) analizaron este hecho encontrando una variabilidad aceptable en la detección de pseudoanillos ($k=0,56$) y surcos longitudinales ($k=0,48$), pero una variabilidad interobservador inaceptable en la detección de exudados blanquecinos ($k=0,29$) y “mucosa normal” ($k=0,34$). Estos hallazgos no eran mejorados con la aplicación de cromoendoscopia virtual *Narrow Band Imaging*. Para intentar mejorar estos resultados, se ha publicado algún estudio analizando la utilidad de la cromoendoscopia con colorantes inertes en el diagnóstico de EoE, así Lucendo y cols. (44) estudiaron como el indigocarmín mejoraba la sensibilidad en la detección de surcos longitudinales: $2\pm 1.4 / 4.2\pm 1.12$ ($p<0.001$); mucosa en “papel de crêpe”: $1.4\pm 1.4 / 2.3\pm 1.6$ ($p<0.001$); pseudoanillos: $2\pm 1.7 / 3\pm 1.8$ ($p<0.001$); y “mucosa empedrada”: $1.5\pm 1.5 / 2.6\pm 1.7$ ($p<0.001$).

Aun así, y dado el escaso número de trabajos que analizan este procedimiento, su práctica no está establecida. La pérdida del patrón vascular, es un hecho comunicado en el 93% de los pacientes con EoE. Sin embargo los hallazgos más frecuentemente descritos son la presencia de pseudoanillos, como fruto de las contracciones simultáneas de la capa muscular, y la presencia de surcos longitudinales, debido a la reacción inflamatoria de la capas mucosa y submucosa del esófago, apareciendo en el 25%-100% de los casos (45) (Figura 3). Es importante resaltar que ninguno de estos hallazgos es patognomónico de la enfermedad.

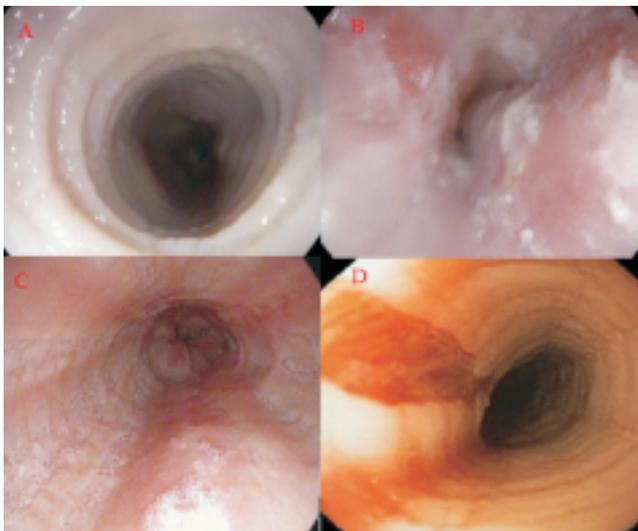


Figura 3. Hallazgos endoscópicos de EoE. A: pseudoanillos, B: exudados blanquecinos, C: surcos longitudinales, D: Desgarro mucoso tras el paso de la óptica en un esófago en papel de crepé. Modificado de Ali y cols. (32).

De acuerdo con la actual guía de consenso, se recomienda la toma de 2 a 4 biopsias en esófago proximal y esófago distal (1), ya que si tomamos el punto de corte establecido de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA), la sensibilidad en el diagnóstico aumenta a medida que tomamos más muestras, siendo para 2, 3, 6 muestras del 84%, 97% y 100% respectivamente (46). Esto cobra especial importancia si tenemos en cuenta que la distribución de los eosinófilos a lo largo del esófago no es regular, si no parcheada (47).

No debemos olvidar, que al tratarse de un esófago inflamado, existe la posibilidad de presentar un incremento sustancial en la tasa de desgarros y perforaciones en el momento de la endoscopia (48, 49), sin embargo este hecho que parece lógico no ha sido constatado en series amplias de casos.

RETOS DEL PATÓLOGO:

Se ha establecido como punto de corte para el diagnóstico de EoE la presencia ≥ 15 eosinófilos/CGA (1), pero en base a esto se ha sugerido la posibilidad de infradiagnosticar la enfermedad. De hecho, Ravi y cols. (50) observaron cómo un 35% endoscopias con toma de biopsias, cumplían los criterios de EoE (≥ 15 eosinófilos/CGA), esta entidad fue designada por los autores como EoE de bajo grado, lo cual hoy en día no se tiene en cuenta, descartando la enfermedad si el paciente presenta <15 eosinófilos/CGA. Por otro lado, debemos tener en cuenta que del 7% al 17% de los pacientes con ERGE presentan ≥ 15 eosinófilos en las biopsias (51). En otro estudio (52), se encontró que el 1,1% (40/3648) de los pacientes con ERGE que se sometían a una endoscopia con toma de biopsias de esófago, presentaban >20 eosinófilos/CGA. De estos 40 pacientes: en 6 (15%) fueron diagnosticados de EoE, en 2 (5%) coexistía EoE y ERGE, 28 (70%) fueron diagnosticados exclusivamente de ERGE, y 2 (5%) pacientes de acalasia y divertículo esofágico exclusivamente. En este mismo estudio se comunicó un pico máximo de 131 eosinófilos/CGA. Debido a todo esto, el hecho de fijarnos tan sólo en el recuento de eosinófilos intraepiteliales puede conducirnos a errores de infra o sobre diagnóstico de la enfermedad. Por desgracia, no es posible distinguir EoE de ERGE tan sólo con datos histológicos, pero si podemos inclinarnos al diagnóstico por una u otra en función de otros hallazgos histológicos más frecuentes en EoE.

A propósito de esto, el Colegio Americano de Gastroenterología (AGC) (53) dividió los hallazgos histológicos en “Criterios Mayores” (imprescindibles para realizar el diagnóstico, pero no patognomónicos): ≥ 15 eosinófilos/GCA, microabscesos eosinofílicos definidos como agregados de más de 4 eosinófilos intraepiteliales, y “Criterios menores” (aquellos que ayudan al patólogo a establecer el diagnóstico): hiperplasia de la basal ($>20\%$ del grosor del epitelio), hipertrofia papilar en lámina propia ($>75\%$ del grosor del epitelio), aumento del número de linfocitos y mastocitos intraepiteliales, edema intercelular y fibrosis de la lámina propia. Sin embargo, teniendo en cuenta que las biopsias de esófago suelen ser muy superficiales, en ocasiones resulta muy difícil describir todos estos hallazgos.

Otros autores, han determinado el valor de los productos de degranulación del eosinófilo en las biopsias mediante técnicas de inmunohistoquímica, como es el caso de Kephart y cols. (54) que demostraron el aumento significativo de gránulos de EDN en pacientes con EoE, a pesar de presentar un recuento en el número de eosinófilos límite para el diagnóstico (Figura 4). Aceves y cols. (55) demostraron como la presencia de signos de degranulación del eosinófilo era un signo muy específico de EoE (OR=157;p=0.00). De este modo, Mueller y cols. (56) demostraron el paralelismo existente entre el número de eosinófilos en las biopsias y la degranulación de

Datos histológicos	EoE	ERGE
Degranulación de eosinófilos	Predominante	Muy infrecuente
Microabscesos eosinófilos	Frecuente	Infrecuente
Distribución intraepitelial de los eosinófilos	Predominante	Infrecuente (normalmente limitados al tercio inferior).
Hiperplasia de la basal	Predominante ($>50\%$ del grosor del epitelio)	En ocasiones ($<25\%$ del grosor del epitelio).
Vacuolización de queratinocitos	Frecuente	Frecuente
Edema de espacio intercelular	Frecuente	Frecuente
Fibrosis de lámina propia	Frecuente	Infrecuente
Hipertrofia de papilas	Frecuente	Frecuente

proteína básica principal (MBP). Teniendo en cuenta todo esto, podemos establecer claras diferencias histológicas entre EoE y ERGE que nos orienten hacia el diagnóstico (Tabla1). Hasta hace relativamente poco tiempo, los patólogos no solían informar del recuento exacto de eosinófilos, lo cual es de extrema importancia a la hora de tomar decisiones diagnósticas, al igual que la comunicación entre clínico y patólogo, donde se pongan en común tanto los hallazgos histológicos, como la clínica y los hallazgos endoscópicos. Aunque creemos que la distinción entre EoE y ERGE es un reto, en el mejor de los casos. También creemos que el diagnóstico anatomopatológico sin información clínica puede dar lugar a errores. En base a todo ello, en Marzo de 2012 se creó el **Grupo Multidisciplinar de EoE**, en el seno de dos hospitales de nuestra área (Hospital General Universitario de Ciudad Real y Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas), en cooperación con un Centro especializado en Nutrición y dietética (Clínica LASER de Madrid).

Dicho grupo engloba a los servicios de Aparato Digestivo, Alergología, Pediatría y Anatomía patológica de ambos centros y el objetivo fundamental del mismo es el de consensuar pautas de actuación, elaborar protocolos, compartir información clínica relevante de un modo ágil y desarrollar la faceta de investigación desde una perspectiva global de la enfermedad sobre los pacientes con EoE atendidos en ambos centros. De este modo, se ha elaborado un Registro de la enfermedad, que actualmente cuenta con 119 pacientes diagnosticados de EoE y seguidos en una consulta monográfica habilitada para ello. Esto, nos está permitiendo conocer la realidad de la enfermedad en nuestro medio, y poder así compartir nuestra información con otros centros en el seno de estudios multicéntricos.

Como conclusión, a día de hoy podemos decir que la EoE es una realidad en la práctica clínica, pero sigue suponiendo un reto en el

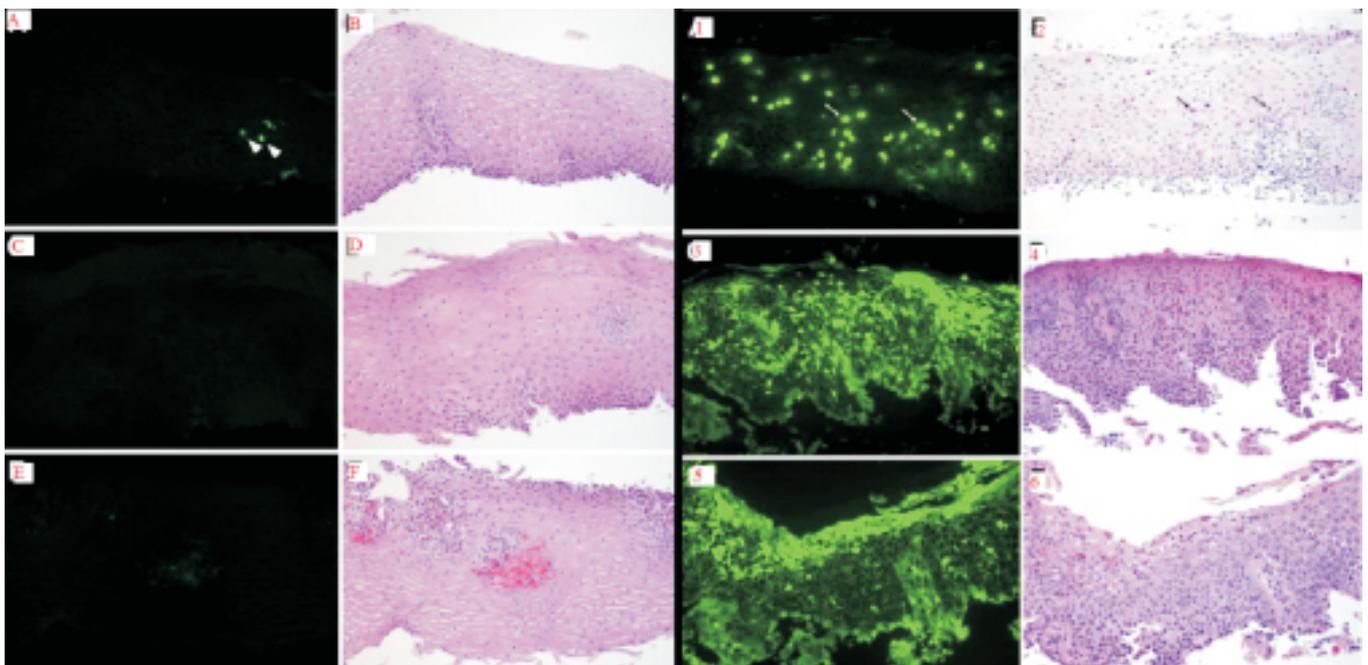


Figura 4. A,C,E: IHQ para EDN en controles. B,D,F: Biopsias teñidas con H&E en controles. 1,3,5: IHQ para EDN en pacientes con EoE. 2,4,6: Biopsias teñidas con H&E en pacientes con EoE. Modificado de Kepart y cols. (54).

diagnóstico que obliga a una puesta en común entre clínicos y patólogos, preferiblemente en grupos de trabajo o sesiones intrahospitalarias. El hecho de crear grupos especializados, supone un motor y una concienciación colectiva en la búsqueda de la enfermedad, ya que como hemos visto su diagnóstico se puede retrasar hasta 5 años debido a que puede enmascarse tanto a los ojos del clínico como a los del patólogo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr 6.
2. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology.* 1978 Jun;74(6):1298-301.
3. Borda F, Jimenez FJ, Martinez Penuela JM, Echarri A, Martin Granizo I, Aznarez R. [Eosinophilic esophagitis: an underdiagnosed entity?]. *Rev Esp Enferm Dig.* 1996 Oct;88(10):701-4.
4. Van Rosendaal GM, Anderson MA, Diamant NE. Eosinophilic esophagitis: case report and clinical perspective. *Am J Gastroenterol.* 1997 Jun;92(6):1054-6.
5. Lucendo AJ, Carrion G, Navarro M, Pascual JM, Gonzalez P, Castillo P, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging disease. *Dig Dis Sci.* 2004 Nov-Dec;49(11-12):1884-8.
6. Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 Nov;8(8):733-45.
7. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007 Oct;133(4):1342-63.
8. Levine MS, Saul SH. Idiopathic eosinophilic esophagitis: how common is it? *Radiology.* 1993 Mar;186(3):631-2.
9. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child.* 2006 Dec;91(12):1000-4.
10. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;3(12):1198-206.
11. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):940-1.
12. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Mar;52(3):300-6.
13. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;128(6):1349-50 e5.
14. O'Donnell S, Kelly OB, Breslin N, Ryan BM, O'Connor HJ, Swan N, et al. Eosinophilic oesophagitis: an Irish experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(12):1116-21.
15. Vindigni C, Villanacci V, Marini M, Rocca BJ, Frosini G, Pedruzzi E, et al. Eosinophilic esophagitis: an Italian experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Jan;102(1):15-9.
16. Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct 16.
17. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Jan;42(1):22-6.
18. Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E, Kethu S, Meitner P, Tavares R, et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol.* 2007 Dec;38(12):1744-53.
19. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, Rainey HF, Collins MH, Stringer K, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):140-9.
20. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e672-7.

21. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia--a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 1;28(9):1140-6.
22. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2627-32.
23. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jun;61(7):795-801.
24. Rodriguez Sanchez J, Verdejo Gil C, Lopez Viedma B, Martin Davila F, Hernandez Albuja A, Lorente Poyatos R. La esofagitis eosinofílica como causa de impactación por cuerpo extraño. Análisis de nuestra experiencia. *Apunt. Cienc.* 2011;Nov(3):20-8.
25. Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):25-32; viii.
26. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;4(12):658-64.
27. Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. Cost-effectiveness model of endoscopic biopsy for eosinophilic esophagitis in patients with refractory GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011 Aug;106(8):1439-45.
28. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):28-34.
29. Sa CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):557-61.
30. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43(3):204-8.
31. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2010 Jan;55(1):28-31.
32. Ali MA, Lam-Himlin D, Voltaggio L. Eosinophilic esophagitis: a clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc.* 2012 Dec;76(6):1224-37.
33. Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Feb;107(2):215-21.
34. Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):157-67; xi.
35. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jan;63(1):3-12.
36. Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, Fitzgerald JF. Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006 Oct;64(4):473-8.
37. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007 May-Jun;41(5):451-3.
38. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):828-33.
39. Schwab D, Raithe M, Klein P, Winterkamp S, Weidenhiller M, Radespiel-Troeger M, et al. Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identify patients with food allergy. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):508-14.
40. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2012 Aug 15.
41. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Nov;4(11):1328-36.

42. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, Georgelas A, Davis M, Fitzgerald JF, et al. Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Dec;53(6):651-8.
43. Peery AF, Cao H, Dominik R, Shaheen NJ, Dellon ES. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):475-80.
44. Lucendo Villarin AJ, De Rezende LC, Gonzalez Castillo S, Hervías D, Yague-Compadre JL, Arias A. Chromoendoscopy with indigo-carmin improves the recognition of endoscopic mucosal findings in adult eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2009;136(S1874 (Suppl 1)).
45. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008 Jan;18(1):45-57; viii.
46. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):716-21.
47. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF, 3rd. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3):798-800.
48. Sgro A, Betalli P, Battaglia G, Bardini R, Crivellaro MA, Svaluto G, et al. An unusual complication of eosinophilic esophagitis in an adolescent: intramural esophageal dissection. *Endoscopy.* 2012 Nov;44 Suppl 2:E419-20.
49. Liguori G, Cortale M, Cimino F, Sozzi M. Circumferential mucosal dissection and esophageal perforation in a patient with eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 7;14(5):803-4.
50. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, et al. Low Grade Esophageal Eosinophilia in Adults: An Unrecognized Part of the Spectrum of Eosinophilic Esophagitis? *Dig Dis Sci.* 2011 Feb 6.
51. Ravi K, Katzka DA, Smyrk TC, Prasad GA, Romero Y, Francis DL, et al. Prevalence of esophageal eosinophils in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2011 May;106(5):851-7.
52. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, DeMeester SR, Hagen J, Lipham J, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2008 Feb;103(2):435-42.
53. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):485-90.
54. Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y, Smyrk TC, Talley NJ, et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;105(2):298-307.
55. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Mar;41(3):252-6.
56. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol.* 2006 Nov;59(11):1175-80.
57. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2009 Oct;137(4):1238-49.

TUMOR DESMOIDE ABDOMINAL EN EL POSTPARTO

Sánchez Hidalgo L, Pérez Parra C, Garrido Esteban RA, Rodríguez González J

* Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:**Lucía Sánchez Hidalgo**

C/Esperanza nº 21, bloque 3C, 1º A.

13003. Ciudad Real (Ciudad Real)

Teléfono: 616434184

e-mail: lhucia@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Desmoide, gestación, postparto, cesárea, abdomen.**RESUMEN:**

Introducción: Los tumores desmoides son neoplasias benignas formadas por proliferación de fibroblastos a partir de estructuras musculoaponeuróticas. Pueden aparecer de forma esporádica o bien asociados a poliposis adenomatosa familiar.

Presentación del caso: Mujer de 36 años, con 2 cesáreas anteriores. Seis meses después de la última cesárea consulta por la aparición de un nódulo sólido, fijo, sobre la cicatriz laparotómica previa. Se realiza resección del mismo, con resultado anatomopatológico de neoplasia con fibromatosis tipo desmoide. Actualmente asintomática.

Discusión: Existe una clara relación entre el desarrollo de tumores desmoides, gestación y postparto. Su localización más frecuente es la pared abdominal, aunque se han descrito casos extraabdominales. La gestación y el postparto, junto a los cambios físicos, hormonales e inmunológicos asociados parecen ser un factor fundamental para su desarrollo. Sin embargo, su etiología es incierta, y es necesario un efecto local aún desconocido sobre la pared abdominal para su diferenciación hacia tumor desmoide.

Keywords: Desmoid, pregnancy, postpartum, cesarean section, abdomen.**ABSTRACT**

Introduction: Desmoid tumors are benign neoplasms as result of proliferation of fibroblasts from musculoaponeurotic structures. They can occur sporadically or associated with familial adenomatous polyposis.

Case report: A 36-years-old women, with 2 previous cesarean sections, presents (six months after the last cesarean) a solid mass, fixed, on the scar of the previous cesarean section. Resection was performed with pathology result of desmoid-type fibromatosis neoplasm. Currently asymptomatic.

Discussion: There is a clear relationship between the development of desmoid tumors, pregnancy and postpartum. The most frequent location is the abdominal wall, although extra-abdominal cases have been reported. Pregnancy and postpartum, with the physical, hormonal and immunological changes associates, seem to be a key factor in its development. However, its etiology is uncertain, and requires an unknown local effect on the abdominal wall so that their differentiation towards desmoid tumor.

INTRODUCCIÓN:

Los tumores desmoides son neoplasias benignas, con una incidencia (en el caso de los esporádicos) de 2-5 personas/ millón habitantes/año. Se localizan en la pared abdominal en un 25%, sobre todo a nivel del músculo recto abdominal. Si bien su etología es aún desconocida, su aparición se ha relacionado con el embarazo y cicatrices quirúrgicas, observándose una fuerte asociación a niveles elevados de estrógenos endógenos en la mujer.

Presentamos un caso clínico de tumor desmoide abdominal aparecido sobre la cicatriz de una cesárea a los 6 meses postparto.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 36 años, con 2 cesáreas anteriores, que acude a consulta por la aparición, a los 6 meses de la última cesárea, de un nódulo fijo, duro, de unos 4 cms, a nivel de la cicatriz de la cesárea. A la exploración física, destaca la presencia de una tumoración dura, fija, no dolorosa, sobre la cicatriz de la cesárea.

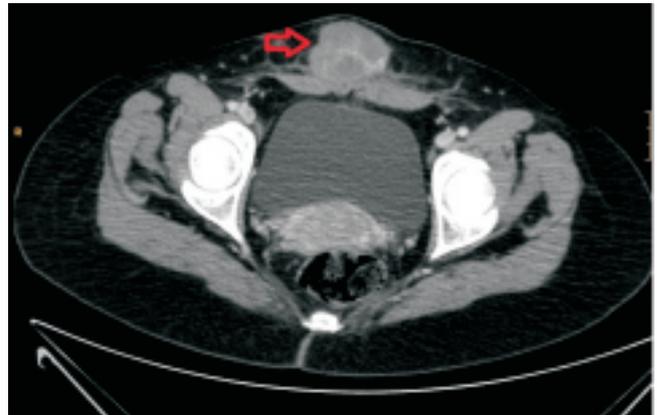


Figura 1: TAC abdominal, mostrando una tumoración desmoide en la línea media del tejido celular subcutáneo infraumbilical (flecha).

Se solicita TAC abdominal (figura 1), que describe la presencia de una tumoración sólida circunscrita, de 50 x 40 mm, situada en la línea media del tejido celular subcutáneo infraumbilical, en íntimo contacto con el músculo recto anterior del abdomen, sin apreciar extensión intraabdominal, que corresponde probablemente a un tumor desmoide.

Se indica la extirpación quirúrgica del nódulo, apreciando una tumoración dura de unos 4-5 cms, incluida en el tejido graso subcutáneo, supraaponeurótico, aunque adherida a la aponeurosis del músculo recto anterior en una superficie de 2-3 cm² (figura 2), manteniendo el plano muscular íntegro. Se consigue la resección de la tumoración en su totalidad.

El resultado anatomopatológico de la pieza es de neoplasia mesenquimal compatible con **fibromatosis tipo desmoide**.

El estudio inmunohistoquímico se muestra positivo para B- Catenina y vimentina; focalmente

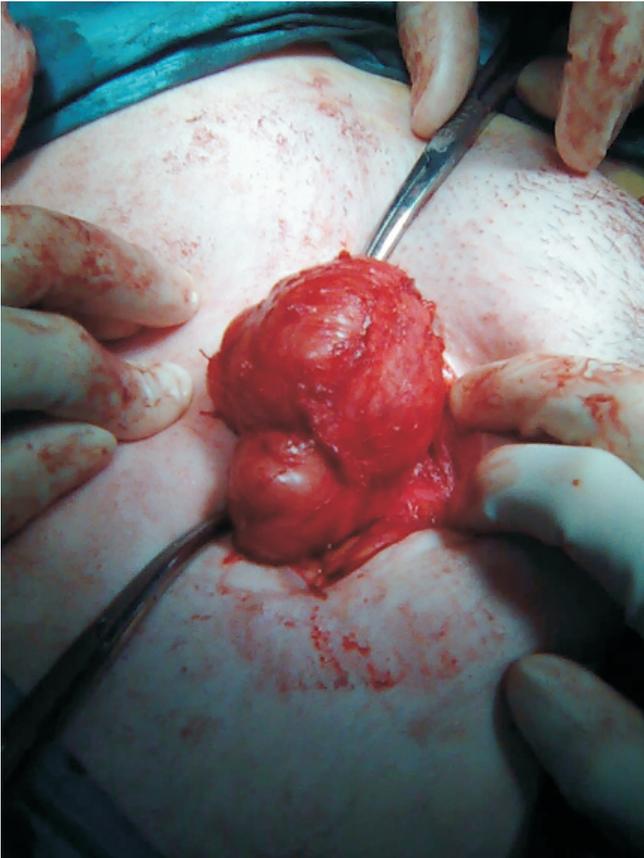


Figura 2: Tumor desmoide adherido a la aponeurosis del músculo recto anterior del abdomen, tras la apertura de la piel a nivel de la cicatriz de la cesárea previa.

positivo para actina de músculo liso; débilmente positiva para CD99 y negativo para S-100, CD34, desmina, caldesmon, actina muscular específica y CKAE1-AE3.

La paciente es dada de alta a las 72 horas, permaneciendo actualmente asintomática.

DISCUSIÓN:

Los tumores desmoides son lesiones raras, benignas, originadas a partir de una anormal proliferación de miofibroblastos¹. Suelen originarse a partir del tejido conectivo de músculos, fascia o aponeurosis^{2,3}. Según su localización, pueden clasificarse en tumores desmoides extraabdominales y abdominales. La afectación

extraabdominal (60 %) se suele localizar en el tórax y cuello. Los abdominales son los más frecuentes relacionados con la gestación, y a su vez se subdividen en tumores superficiales (pared abdominal, siendo la localización más frecuente) (25 %) y en tumores intraabdominales (15%). Según su presentación, se pueden clasificar en tumores esporádicos (idiopáticos), la mayor parte de ellos extraabdominales, y en formas familiares (en el contexto de una Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)), siendo mayoritariamente intraabdominales¹⁻⁸. Su incidencia en la población general es de 2-4 casos/ millón personas/año^{1, 3,8}. Son más frecuentes en personas jóvenes (pico de incidencia entre 25-35 años)^{1, 3, 4,7}, y de sexo femenino, sobre todo los esporádicos, con una relación mujer/varón de 2-5/1^{1,4}.

Si bien su etiología es aún desconocida, existe una clara asociación entre el desarrollo de tumores desmoides, embarazo y postparto. La mayoría de los tumores localizados en la pared abdominal afecta a mujeres en edad reproductiva, tanto en el embarazo como en el año siguiente al parto, lo que, unido a los casos de regresión espontánea durante la menopausia, el desarrollo de estos tumores durante el tratamiento con anticonceptivos orales y casos de regresión tumoral tras tratamiento con tamoxifeno, hace sugerir que el nivel de estrógenos endógenos juega un papel fundamental en la patogénesis de estos tumores^{1,3,4,6,7}. Sin embargo, la expresión de receptores estrogénicos en estos tumores es negativa, por lo que se necesitan más investigaciones para explicar un posible mecanismo hormonal. Se sugiere también un factor genético, descrito en los casos asociados a PAF y a los niveles elevados de β -catenina.

En estos casos, el desarrollo de tumores desmoides es secundario a la mutación (inactivación homocigota) del gen APC, localizado en el brazo largo del cromosoma 5^{1,3,4,5}, regulador de los niveles de β -catenina⁴. Otros estudios han descrito una anormal expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) en el desarrollo de estos tumores, que podría actuar como mitógeno para los fibrocitos¹. Mutaciones somáticas en el gen regulador de la β -1 catenina (CTNNB1) se han visto implicadas en la mayoría de los tumores desmoides esporádicos⁹. Un tercer factor físico, relaciona el desarrollo de estos tumores con el antecedente de cirugías y cicatrices previas, como son las cicatrices de cesáreas durante el embarazo y postparto²⁻⁷, sin haber podido explicar por el momento este mecanismo de acción².

Se suelen presentar como tumoraciones de crecimiento lento, que no metastatizan, pero con tendencia a invadir órganos y tejidos adyacentes, dando lugar a una alta tasa de recurrencias locales, sobre todo cuando no es posible una resección quirúrgica completa^{1-4,6,7}.

Sus manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor. Pueden ser asintomáticos, siendo un hallazgo accidental en la exploración. Con frecuencia, los tumores desmoides originados en el músculo recto abdominal en el postparto, así como los originados sobre cicatrices de incisiones abdominales previas, aparecen como masas dolorosas, duras, visibles y /o palpables en el tejido subcutáneo^{1,3}.

Las técnicas de imagen más utilizadas para su diagnóstico son la ecografía abdominal, la TAC

abdominal y la RMN, siendo estas dos últimas las pruebas que permiten definir el grado de extensión hacia estructuras locales y la relación del tumor con estructuras neurovasculares^{1,3}. La biopsia normalmente no suele ser necesaria³.

Hay que plantear el diagnóstico diferencial con: fibrosarcomas, proliferaciones fibroblásticas reactivas, fibromas desmoplásticos, mixomas y fascitis nodular^{1, 2, 5}. El estudio inmunohistoquímico puede ser útil en el diagnóstico diferencial.

El tratamiento de los tumores desmoides continúa siendo controvertido y difícil, debido a su gran tendencia a la recurrencia local. No existen ensayos clínicos randomizados sobre el tratamiento de estos tumores, y la mayoría de estudios se basan en series pequeñas de casos. En cualquier caso, su manejo debe ser multidisciplinar, descartando siempre la posible asociación a poliposis familiar¹.

En pacientes asintomáticas, la observación y el manejo expectante pueden ser válidos, vigilando la variación de tamaño del tumor^{1,3-5}.

Los tratamientos farmacológicos sistémicos tratan de inducir la remisión del tumor, prevenir complicaciones y las recurrencias a distancia, así como reducir la morbilidad. Sin embargo, los resultados obtenidos son controvertidos, y no existe actualmente un fármaco que induzca respuesta en todos los pacientes, por lo que su aplicación debe ser individualizada.

Los antiinflamatorios no esteroideos (sundilac, indometacina) y los agentes antiestrogénicos (tamoxifeno, toremifeno) son considerados como los fármacos de primera línea. El interferón alfa ha sido utilizado en casos inoperables para prevenir la rápida progresión de la enfermedad. La quimioterapia citotóxica tiene sus indicaciones específicas, y suele usarse como terapia neoadyuvante en casos de tumores irresecables^{1, 3, 4,5}. La asociación de metotrexato y vinblastina, o doxorubicina y dacarbazina se han mostrado efectivos y con menos efectos secundarios. La doxorubicina también puede asociarse con ciclofosfamida y vincristina^{1,4,5}. El imatinib, un inhibidor selectivo de la tirosinquinasa, puede ser efectivo, aunque existen muy pocos estudios publicados al respecto^{1,4}. La cirugía es el tratamiento de elección en el caso de tumores desmoides de pared abdominal, siempre que la resección se realice de forma completa y con márgenes quirúrgicos libres^{1-5,7,8}, consiguiendo tasas de control local de hasta el 90 %⁵. Sin embargo, en el caso de los tumores desmoides intraabdominales, la cirugía queda reservada a situaciones específicas, debido a su alta tasa de complicaciones y recurrencias^{1,3}. El hallazgo de márgenes quirúrgicos afectos tras la cirugía se ha mostrado como el principal factor pronóstico relacionado con las recurrencias locales^{1,4}. El tamaño del tumor no parece ser factor pronóstico⁷. La edad del paciente puede influir en la recurrencia local, siendo ésta más frecuente en pacientes jóvenes con tumores desmoides extraabdominales. El uso de medicación adyuvante podría reducir el riesgo de recurrencia¹.

La radiación se ha utilizado en casos de tumores desmoides extraabdominales, así como

paso previo antes de la cirugía o como terapia adyuvante tras una resección quirúrgica incompleta^{1,4,5,7}.

CONCLUSIONES:

Tanto la patogénesis como el tratamiento óptimo de los tumores desmoides continúan siendo controvertidos hasta el momento. Si bien se conocen los factores asociados a su presencia, se necesitan más estudios que permitan describir de forma objetiva el verdadero mecanismo fisiopatológico, así como un esquema de tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sakorafas GH, Nissotakis C, Peros G. Abdominal desmoid tumors. *Surg Oncol.* 2007; 16(2):131-42.
- 2.- Carneiro C, Hurtubis C, Singh M, Robinson W. Desmoid tumors of the right rectus abdominus muscle in postpartum women. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279(6):869-73.
- 3.- Rampone B, Pedrazzani C, Marrelli D, Pinto E, Roviello F. Updates on abdominal desmoid tumors. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):5985-8.
- 4.- Okuno S. The enigma of desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2006; 7(6):438-43.
- 5.- Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2000; 1(3):262-6.
- 6.- De Cian F, Delay E, Rudigoz RC, Ranchère D, Rivoire M. Desmoid tumor arising in a cesarean section scar during pregnancy: monitoring and management. *Gynecol Oncol.* 1999; 75(1):145-8.
- 7.- Mariani A, Nascimento AG, Webb MJ, Sim FH, Podratz KC. Surgical management of desmoid tumors of the female pelvis. *J Am Coll Surg.* 2000; 191(2):175-83
- 8.- Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y, Du CY. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol.* 2009 ;100(7):563-9.
- 9.- Els Robanus-Maandag et al. Familial Adenomatous Polyposis-Associated Desmoids Display Significantly More Genetic Changes than Sporadic Desmoids. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24354.

AMILOIDOSIS SECUNDARIA A BRONQUIECTASIAS EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR.

O. Fikri Benbrahim^{*}, F. Rivera Hernández^{**}, D. Sánchez de la Nieta García^{**},
C. Murillo Lázaro^{***}, L. González López^{***}.

*** Servicio de Nefrología.**
Hospital La Mancha Centro.
Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

**** Servicio de Nefrología.**
Hospital General de Ciudad Real.

*****Servicio de Anatomía Patológica.**
Hospital General de Ciudad Real.

Autor para correspondencia:

O. Fikri Benbrahim.
e-mail: fikrioussamah@yahoo.fr

F. Rivera Hernández
e-mail: friverahdez@senefro.org.

PALABRAS CLAVE: Amiloidosis AA; Tuberculosis pulmonar crónica; Bronquiectasias; Macrólidos.

RESUMEN:

En el mundo occidental los cuadros de amiloidosis secundaria AA a una tuberculosis son poco frecuentes, pero algunos pacientes con lesiones pulmonares residuales o bronquiectasias son predispuestos a desarrollar una amiloidosis secundaria. Un tratamiento prolongado con macrólidos en determinados pacientes, diagnosticados de bronquiectasias, podría atenuar el estímulo inflamatorio persistente y reducir así el riesgo de desarrollar cuadros de amiloidosis AA con afectación renal. No obstante no existe un consenso generalizado, siendo recomendable individualizar cada caso, valorar los posibles efectos adversos y mayor riesgo de inducir una resistencia microbiana. Presentamos el caso de un paciente con diagnósticos de amiloidosis renal AA y bronquiectasias no candidato a un tratamiento preventivo con macrólidos que desarrollo posteriormente, un fracaso renal agudo en contexto de una sepsis de origen respiratoria.

Key words AA amyloidosis; Chronic Pulmonary Tuberculosis; Bronchiectasis; Macrolides.

Abstract:

AA amyloidosis secondary to tuberculosis is rare, but some patients with residual pulmonary lesions or bronchiectasis are predisposed to develop secondary amyloidosis. A prolonged treatment with macrolides in some patients diagnosed with bronchiectasis, could attenuate the persistent inflammatory stimulus and thus reduce the risk of developing renal AA amyloidosis. However there is no general consensus on the strategy to individualize every case, assess potential adverse effects and increased risk of inducing microbial resistance. We present the case of a patient with renal AA amyloidosis associated with bronchiectasis, who was not candidate for preventive treatment with macrolide that developed a acute renal failure in context of a respiratory sepsis. occur sporadically or associated with familial adenomatous polyposis.

Introducción

La amiloidosis secundaria (AA) se caracteriza por depósitos extracelulares de proteínas fibrilares A derivadas de un precursor plasmático de síntesis hepática (reactante de fase aguda) que aumenta ante estímulos inflamatorios en relación con enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas (1). Los pacientes con tuberculosis pulmonar crónica (TBC) tienen un riesgo aumentado de desarrollar una amiloidosis AA ya que algunos se mantienen activos con lesiones residuales o quedan con bronquiectasias, ambas situaciones son estímulos amiloidogénicos (2). Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnósticos previos de TBC y bronquiectasias que desarrolla un cuadro de amiloidosis renal AA y un posterior fracaso renal agudo en contexto de una sepsis de origen respiratoria.

Presentación del caso

Paciente varón de 40 años con antecedentes de TBC pulmonar bilateral e incumplimiento de tratamiento antituberculoso. En el año 2002, ingresó en UCI por cuadro de hemoptisis masiva y necesidad de ventilación mecánica. La evolución clínica fue posteriormente buena pero en controles radiológicos persistían secuelas de tuberculosis, bronquiectasias y signos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) enfisematoso (figura 1). En enero de 2011 ingresó con cuadro de EPOC severo agudizado secundario a infección respiratoria y un síndrome nefrótico florido (proteinuria de 9-10 g/día, albúmina plasmática 1,9 g/dl, edemas generalizados en anasarca). Tras instaurar un tratamiento deplectivo con furosemida, evolucionó favorablemente pero persistía una proteinuria en rango nefrótico.

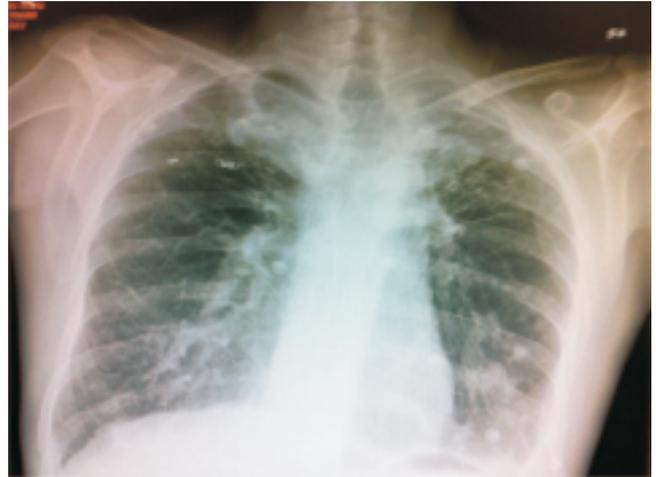


Figura 1: Radiografía simple de tórax donde se aprecian bronquiectasias en ambos lóbulos pulmonares.

Se solicitó un estudio inmunológico que fue negativo al igual que el Mantoux y la serología vírica (VHB, VHC, HIV). Añadimos a su tratamiento IECA y ARA II para el control de la proteinuria y realizamos una biopsia de grasa subcutánea que reveló el diagnóstico de una amiloidosis AA que se confirmó mediante una biopsia renal (figura 2 y 3). Se estableció entonces el diagnóstico de una amiloidosis secundaria a secuelas de TBC y bronquiectasias.

Durante su seguimiento en consultas el paciente mantuvo una función renal estable con un filtrado glomerular alrededor de 60 ml/mn y una proteinuria elevada (alrededor de 5-6 gramos al día) acompañada de una hipoalbuminemia (2,1 g/dl). En varias ocasiones presento leves reagudizaciones de su EPOC secundarias a infecciones respiratorias sin filiar el germen responsable, pero con buena repuesta a antibióticos, aerosoles y corticoides orales. 2 meses después del ingreso el paciente sufre un fracaso renal agudo oligúrico en contexto de una sepsis grave de origen respiratorio.

Requirió tratamiento renal sustitutivo transitorio mediante hemofiltración veno-venosa continua, ventilación respiratoria no invasiva, tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro y corticoterapia intravenosa. Posteriormente la evolución clínica fue satisfactoria pero el paciente no recuperó su función renal basal, manteniendo al alta una creatinina de 4,5 mg/dl con diuresis conservada (en torno a 2000 ml/día). Se decidió entonces una actitud expectante ante la indicación de hemodiálisis convencional pero en menos de un mes el paciente tuvo una reagudización de su EPOC, reducción de su diuresis habitual, edemas generalizados y mayor deterioro renal siendo irreversible. Ante la evolución renal se decide incluirle definitivamente en programa de hemodiálisis convencional.

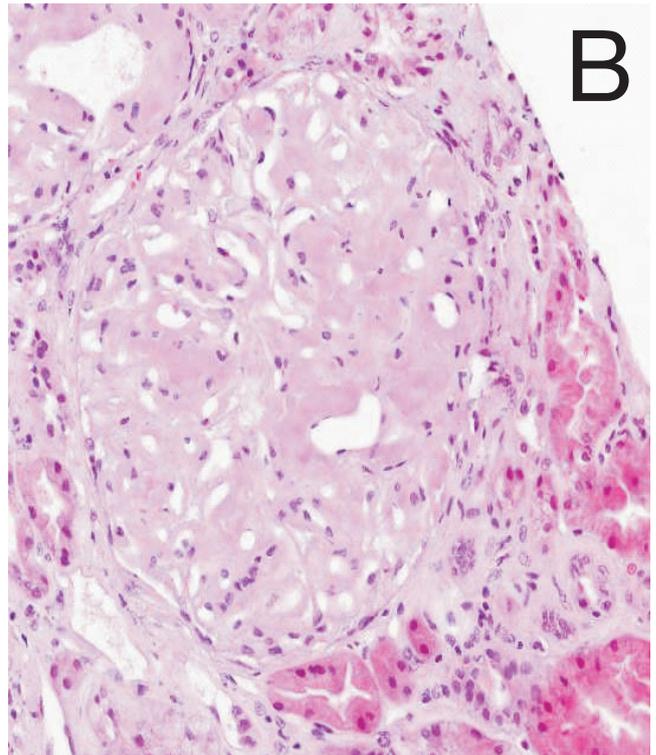
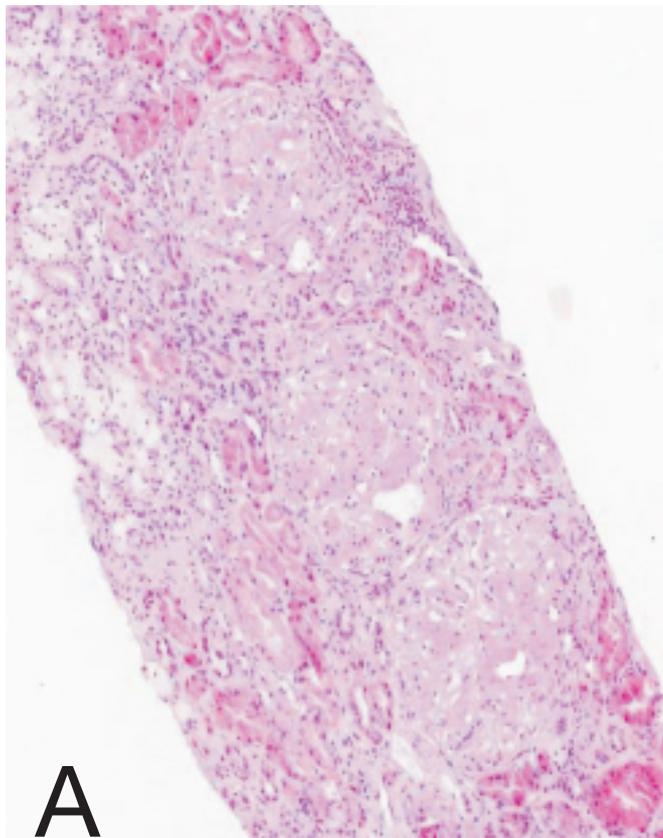


Figura 2: Biopsia renal. Tinción con hematosilina-eosina donde se evidencian depósitos amiloide en los mesangios de los glomerulos, obliterando las luces capilares (A y B).

Discusión

La amiloidosis renal puede presentarse en forma de un síndrome nefrótico y cursar con una insuficiencia renal crónica (1,3) o rápidamente progresiva siendo menos frecuentes los cuadros de fracaso renal agudo y afectaciones túbulo-intersticiales aisladas (4). Los depósitos de amiloide se localizan en el glomérulo, en otras ocasiones predominan en vasos o túbulos cursando con disfunción tubular. Los principales factores pronósticos son los valores de albúmina, creatinina, niveles de amiloide sérico A (SAA) y proteinuria de 24h, incrementando la mortalidad principalmente por causas infecciosas y cardiovasculares. La monitorización de los niveles de SAA es un parámetro útil para el seguimiento de los pacientes, niveles elevados (superiores a 10 mg/l) se asocian a mayor mortalidad y peor función renal (1).

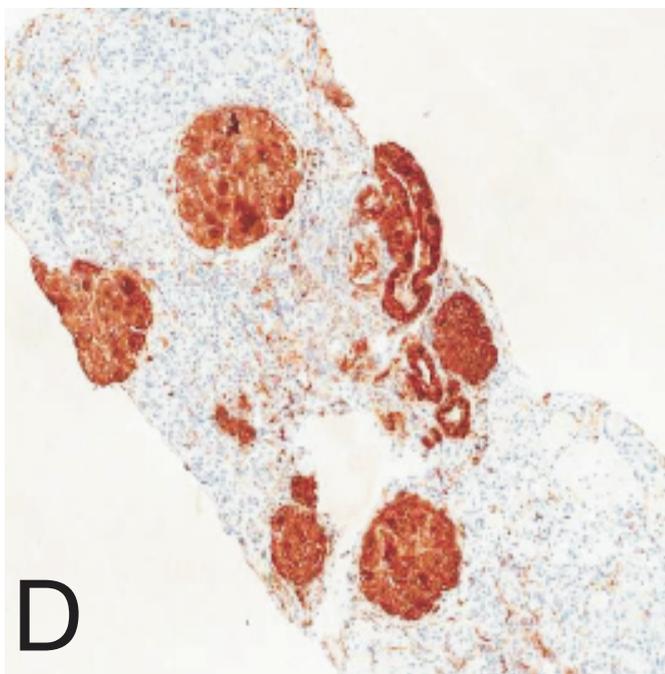
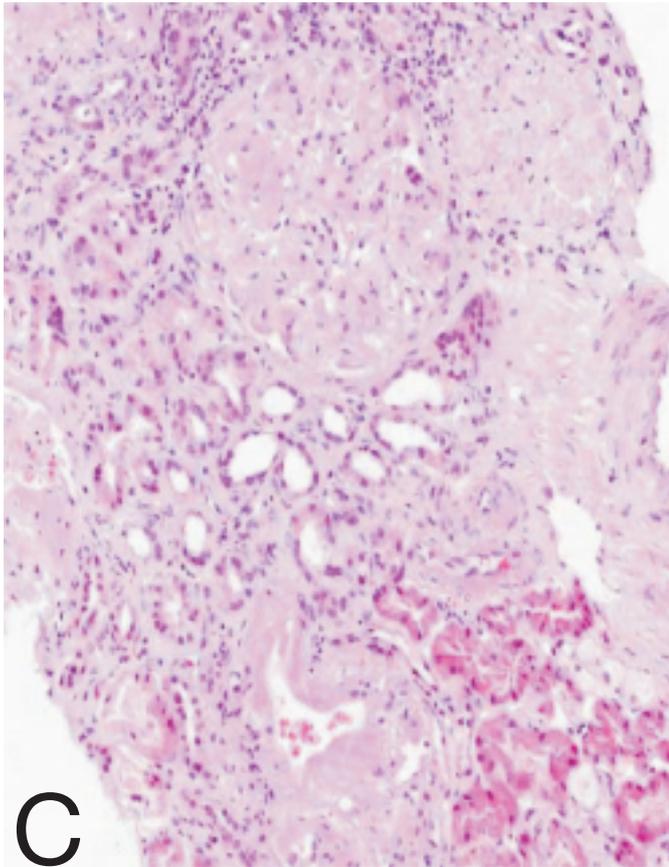


Figura 3: Biopsia renal. Se aprecian depósitos amiloides en un vaso (C). Mismo corte con Tinción inmunohistoquímica donde se ve depósitos amiloides en los vasos, además de los glomérulos (D).

Actualmente en el mundo occidental los cuadros de amiloidosis secundaria a una tuberculosis son muy poco frecuentes, gracias a un mejor control de la enfermedad desde su debut, siendo los procesos reumatológicos, fundamentalmente la artritis reumatoide la principal causa de amiloidosis AA (1). Desgraciadamente la amiloidosis AA derivada de una TBC con afectación renal severa, en raras ocasiones modifica su curso clínico a pesar de instaurar un adecuado tratamiento antituberculoso (2). Aunque se han reportado algunos casos de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis renal por tuberculosis que han remitido a los 48 meses, tras un año de tratamiento con tuberculostático (5). Costero y cols. describen el caso clínico de una paciente diagnosticada de amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar que desarrolla un síndrome nefrótico en relación con infecciones respiratorias y que remite al curarse las mismas (6).

Las infecciones respiratorias recurrentes en pacientes diagnosticados de bronquiectasias son un potente estímulo para el desarrollo de amiloidosis. Son necesarias medidas preventivas, la vacunación antineumocócica e influenzae, fisioterapia respiratoria y un adecuado tratamiento antibiótico, evitando en lo posible inducir resistencias a los antibióticos, para disminuir la recurrencia de las infecciones (7). El mejor tratamiento en estos casos es tratar precozmente toda etiología infecciosa pulmonar para atenuar el estímulo inflamatorio persistente y reducir así el riesgo de desarrollar una amiloidosis AA con afectación renal (1,2).

Algunos autores aconsejan en estos pacientes, un tratamiento preventivo con macrólidos (7). La azitromicina a dosis de 500 mg, tres veces a la semana durante 6 meses podría disminuir la frecuencia de las exacerbaciones, aumentar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida (8). Tras una única dosis de 500 mg, se alcanzan en el tejido pulmonar concentraciones inhibitorias mínimas del 90% (CIM90) para la mayoría de los gérmenes patógenos habituales (11). Los macrólidos además de poseer propiedades antibacteriana modulan la respuesta antiinflamatoria, disminuyendo la síntesis de interleucina (8), la migración de neutrófilos y aumentan la sensibilidad a los corticoides (7-9). Su principal inconveniente es el riesgo de inducir resistencias microbianas en particular por el *Mycobacterium avium* complex, además de sus efectos adversos (8-11). Debe contraindicarse su uso en pacientes con historial de hepatotoxicidad y hipersensibilidad asociada a un uso anterior, vigilar posibles reacciones de fotosensibilidad, alteraciones electrocardiográficas (prolongaciones del intervalo QT) y control periódico de los parámetros hepáticos (11). Además debemos de considerar las posibles interacciones farmacológicas entre ellas las más habituales, con el uso conjunto de anticoagulantes orales cumarínicos, digoxina, retrovirales, antiácidos y ergotamina (11). El principal objetivo, es evitar las exacerbaciones infecciosas atenuando el insulto inflamatorio y la carga bacteriana dentro de las vías respiratorias, pero antes debemos seleccionar a los pacientes candidatos a un tratamiento prolongado con macrólidos. Por ello disponemos de distintos marcadores inflamatorios y serológicos según la disponibilidad de cada centro hospitalario (12). Aunque en la práctica clínica la presencia de un

esputo persistentemente purulento y voluminoso al igual que un gran número de infecciones respiratorias anuales, son condiciones suficientes para indicar un tratamiento crónico (8-10). Se aconseja suspender el tratamiento en ausencia de una respuesta tras un periodo de tres a seis meses, sino se objetiva una reducción de las exacerbaciones infecciosas o una mejoría en la calidad de vida en estos pacientes (9,10).

Hemos revisado otros casos publicados hasta la actualidad donde el tratamiento tuberculostático permitió una remisión tardía de un síndrome nefrótico secundario a una amiloidosis AA (5). Otros autores describen una paciente con amiloidosis AA y síndrome nefrótico, que fue diagnosticada y tratada de una tuberculosis pulmonar y a continuación recibió tratamiento con Tocilizumab, objetivando una exitosa resolución del síndrome nefrótico (13).

En nuestro caso las infecciones respiratorias recurrentes fueron un factor clave en la persistencia del síndrome nefrótico (6) en presencia de una amiloidosis AA secundaria a bronquiectasias. Hemos considerado la posibilidad de una profilaxis antibiótica con macrólidos pero se descartó esta opción terapéutica debido esencialmente al difícil cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Optamos entonces por un control de la proteinuria mediante un doble bloqueo con ARA2 e IECAS aunque no obtuvimos una respuesta favorable lo que sugiere una afectación glomerular masiva por depósitos amiloide. Como hemos reseñado previamente los cuadros de fracaso renal agudo (FRA) secundarios a una amiloidosis son poco frecuentes pero estos pacientes pueden

desarrollar un FRA de causa funcional o parenquimatosa en relación con etiologías infecciosas complicadas por una sepsis grave como fue el caso de nuestro paciente.

Conclusión

En pacientes diagnosticados de bronquiectasias con frecuentes infecciones respiratorias, podemos considerar la posibilidad de un tratamiento prolongado con macrólidos con el fin de evitar mayor recurrencia infecciosa.

De este modo podemos atenuar el estímulo inflamatorio persistente y reducir el riesgo de desarrollar una amiloidosis secundaria. Hoy por día no existe un consenso generalizado sobre este tratamiento y es recomendable individualizar cada caso, valorar los posibles efectos adversos y riesgo de inducir una mayor resistencia microbiana.

Bibliografía.

1. Torregrosa E, Hernández-Jaras J, Calvo C, Reus A, García-Pérez H, Maduell F, Vera JM. Amiloidosis secundaria (AA) y afectación renal. *Nefrología* 2003;23:321-6.
2. (4). Nik-Akhtar B, Khorsandi H, Nejatbaksh A. Incidence of renal amyloidosis in pulmonary tuberculosis. *J Trop Med Hyg* 1997;80(7):147-8.
3. (2) V. Esteve, J. Almirall, E. Ponz, N. García, L. Ribera, M. Larrosa, X. Andreu y M. García. Afectación renal en la amiloidosis. Características clínicas, evolución y supervivencia. *Nefrología* 2006;Vol. 26 (2):212-7.
4. (3) Ooms V, Decupere M, Lerut E, Vanrenterghem Y. Secondary renal amyloidosis due to long-standing tubulointerstitial nephritis in a patient with Sjögren syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):75-80.
5. Castellano, J. R. Gómez-Martino, M.^a T. Hernández, R. Novillo y A. Covarsí. Remisión de síndrome nefrótico por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostático. *Nefrología* 2001. Vol. 21(1): 88-91
6. O. Costero, C. Riñón, F. Gil, C. Díaz, C. Hevia, M. L. Picazo et al. *Recurrencia y remisión espontánea de síndrome nefrótico en amiloidosis renal secundaria*.
7. O'Donnell AE. Antimicrobial therapy for bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):381-6. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380 (9842):660-7.
8. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380 (9842):660-7.
9. Feldman C. The use of antiinflammatory therapy and macrolides in bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):371-80.
10. Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R, Farrow S, Thomson NC. Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(9):1302-12.
11. Azitromicina. Ficha técnica. Agencia española de medicamento y productos sanitarios. (<http://www.aemps.gob.es>).
12. Smith MP, Hill AT. Evaluating success of therapy for bronchiectasis: what end points to use? *Clin Chest Med*. 2012;33(2):329-49.
13. Magro-Checa C and cols. Successful use of tocilizumab in a patient with nephrotic syndrome due to a rapidly progressing AA amyloidosis secondary to latent tuberculosis. *Amyloid* 2011;18(4):235-9.

EMBARAZO ECTÓPICO CERVICAL: IMPLANTACIÓN EXTRAUTERINA INUSUAL.

Céspedes Casas C, Sedeño Rueda S, Ramírez Gómez M, Pérez Parra C.

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital General Universitario de Ciudad Real

PALABRAS CLAVE: Embarazo ectópico cervical, metotrexato sistémico, tratamiento quirúrgico.

RESUMEN:

El embarazo cervical es una forma rara de gestación ectópica donde el embrión se implanta en el canal endocervical. Su incidencia aproximada es de 1/9000 partos. Aunque su etiología sigue siendo desconocida, se ha observado un aumento de la incidencia en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, legrado o cirugía del cuello uterino. El tratamiento más eficaz aún no está claro, varía según la estabilidad hemodinámica y los deseos genésicos de la paciente.

KEYWORDS: Cervical ectopic pregnancy, systemic methotrexate, surgical treatment.

Abstract: Cervical pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy where the embryo is implanted in the endocervical canal. Its incidence is approximately 1/9000 births. Although its etiology remains unknown, There has been an increased incidence in patients undergoing assisted reproductive techniques, curettage or surgery on the cervix. The most effective treatment is not yet clear, varies hemodynamic stability and reproductive wishes of the patient.

Introducción

El embarazo cervical supone el 1% de las gestaciones ectópicas. La manifestación clínica más frecuente es el sangrado vaginal profuso e indoloro. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz para evitar posibles complicaciones e iniciar un adecuado tratamiento¹.

Caso Clínico

Mujer de 41 años que acudió al Servicio de Urgencias por metrorragia abundante de 48 horas de evolución y amenorrea de 7 semanas. En la exploración física se evidenció una formación friable cervical de 4 cm que sangraba profusamente a la palpación. (Imagen 1).



Imagen 1: Masa friable cervical.

En la ecografía transvaginal se objetivó útero en anteversión, endometrio lineal, anejos normales y ausencia de líquido libre en saco de Douglas. En la analítica resultó un nivel de Hb de 5,9 g/dl y test de gestación positivo. Se solicitó nivel sérico de β -hCG, con resultado de 16600 mU/ml.

Dada la sospecha diagnóstica de embarazo ectópico cervical, se decidió ingreso hospitalario, transfusión de tres concentrados de

hematíes y taponamiento vaginal. Debido a que la inestabilidad clínica de la paciente no permitía el tratamiento conservador con Metotrexato sistémico, asociado a la ausencia de deseos genésicos de la paciente se realizó tratamiento quirúrgico mediante histerectomía total abdominal urgente (Imagen 2).

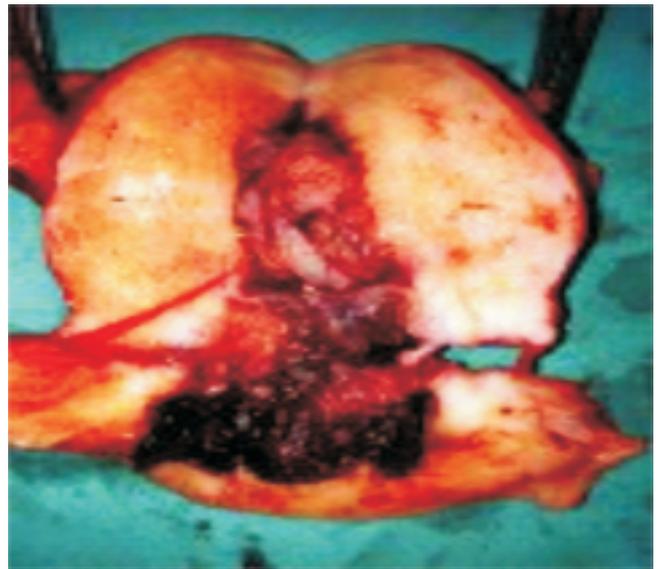


Imagen 2: Histerectomía total. Restos coriales endocervicales.

El resultado anatomopatológico confirmó el diagnóstico de embarazo ectópico cervical por la presencia de restos coriales implantados a nivel de endocérnix. La paciente fue dada de alta, evolucionando satisfactoriamente.

Discusión:

El embarazo cervical es poco frecuente. Su tratamiento en la actualidad es controvertido.

Los requisitos para llevar a cabo un tratamiento médico conservador son paciente hemodinámicamente estable, sin evidencia de hemoperitoneo, y función renal y hepática normal.

La evidencia científica del uso de MTX en el embarazo cervical se limita a pequeñas series de casos^{2,3}.

Dosis múltiples de MTX IM se considera como posible tratamiento en embarazos precoces implantados en el cuello uterino donde no se aprecia actividad cardíaca embrionaria. El régimen más utilizado es MTX IM 1mg/Kg/día en los días 1,3,5 y 7, asociado a Ácido Fólico oral 0,1 mg/Kg los días 2,4,6 y 8⁴. Si el nivel de β -hCG disminuye más de un 15% respecto al valor previo, el tratamiento se interrumpe y se inicia seguimiento con β -hCG sérica semanal hasta obtener niveles indetectables en sangre. Si el valor de β -hCG no disminuye más de un 15% respecto al control previo, se administra una dosis única adicional de MTX IM seguido de Ácido Fólico oral al día siguiente.

Las reacciones adversas al MTX suelen ser leves y autolimitadas. Los efectos secundarios más comunes son estomatitis y conjuntivitis. El dolor abdominal de corta duración a los 6-7 días de recibir tratamiento médico es frecuente, y por lo general, se controla con paracetamol⁵.

Trabajos publicados demuestran que el tratamiento con Metotrexate en casos seleccionados alcanzan un éxito aproximado al 80%⁶. Evitando así el tratamiento quirúrgico.

Otra alternativa, es la inyección intra-saco gestacional de cloruro potásico guiado por ecografía en los casos con actividad cardíaca presente, asociado a la administración de Metotrexato sistémico. Si se produce un sangrado vaginal abundante se puede requerir la

embolización de la arteria uterina, asociado a taponamiento local vaginal^{7,8}.

En pacientes hemodinámicamente inestables el tratamiento de elección es quirúrgico, éste puede ser conservador o radical.

El tratamiento quirúrgico conservador consiste en realizar un legrado evacuador obstétrico, cuya complicación principal es la hemorragia grave que puede disminuir con medidas preoperatorias: Ligadura transvaginal de las ramas cervicales de la arteria uterina⁹, embolización de la arteria uterina¹⁰, cerclaje cervical mediante la técnica de Shirodkar o inyección intracervical de vasopresina. El intervalo óptimo entre las medidas preoperatorias y la evacuación quirúrgica no se han establecido, pero se recomienda intervalos de menos de 24 horas.

Aunque la embolización de la arteria uterina es una técnica prometedora para reducir la morbilidad en mujeres con embarazo cervical, se requiere más investigación antes de su aplicación.

En pacientes con deseos genésicos cumplidos e inestabilidad hemodinámica el tratamiento recomendado es la histerectomía total.

Conclusión

La experiencia a cerca de este tipo de embarazo es limitada para recomendar el tratamiento más eficaz, por ello es necesario seguir investigando a cerca del tratamiento óptimo de la enfermedad.

Bibliografía:

1. Tulandi T, Barbieri R. Cervical Pregnancy. UpToDate 2012.
2. Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, Wang KG, Lan CC. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:243.
3. Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA, McCoy MC. Successful treatment of a cervical pregnancy with a single low dose methotrexate regimen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60:187.
4. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51:435.
5. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:590.
6. Karande VC, Flood JT, Heard N, Veeck L, Muasher SJ. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6:446.
7. Mitra AG, Harris-Owens M. Conservative medical management of advanced cervical ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:385.
8. Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, Monda S, Timor-Tritsch IE. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:282.
9. Kung FT, Lin H, Hsu TY, Chang CY, Huang HW, Huang LY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertil Steril* 2004; 81:1642.
10. Zakaria MA, Abdallah ME, Shavell VI, Berman JK, Diamond MP, Kmak DC, et al. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2011; 95:872.

ESCLERODERMIA Y CÁNCER: ¿COINCIDENCIA O RELACIÓN PLAUSIBLE DE AMBAS ENFERMEDADES?

Cristina Párraga Prieto

Servicio de Reumatología

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Tutor del estudio:

Dr. D. Guillermo Romero Aguilera
Jefe de servicio de Dermatología
HGUCR

Autor para correspondencia:

C/Ciruela nº25,1ºD
Ciudad Real. España.
e-mail: crispi984@hotmail.com

Palabras clave: Esclerodermia, anticuerpos antinucleares, cáncer.

Resumen:

Objetivo: Evaluar la frecuencia de cáncer en pacientes con esclerodermia (Sc), seguidos en el Hospital General de Ciudad Real, y posibles factores de riesgo clínicos y/o serológicos asociados al desarrollo de cáncer en estos sujetos.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con esclerodermia, seguidos en los servicios de Reumatología, Dermatología y Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real, desde Enero 1980 a Diciembre 2010. Las características clínicas y demográficas de los pacientes fueron comparadas mediante la prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher. Los posibles factores asociados a cáncer, en nuestra muestra, fueron analizados mediante la prueba T-Student o U Mann-Whitney ($p < 0,05$). El análisis de los datos fue realizado mediante el SPSS 18.0.

Resultados: Se identificaron 50 pacientes con esclerodermia en nuestra cohorte y 10 de estos desarrollaron cáncer (20%). El 50% de los enfermos fumadores presentaron tumor maligno. Los niveles medios de VSG y PCR fueron superiores en el grupo de casos en los que progresó la Sc ($p = 0,018$ y $p = 0,027$). La positividad de los anticuerpos antinucleares se relacionó con el desarrollo de cáncer ($p = 0,034$), progresión de Sc ($p < 0,001$) y muerte ($p = 0,022$).

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con esclerodermia se objetivó una elevada frecuencia de cáncer. Marcadores serológicos, como VSG, PCR y ANA, se relacionaron de forma significativa con progresión de la enfermedad reumatológica, muerte y desarrollo de tumor maligno en estos enfermos.

Keywords: scleroderma, antinuclear antibodies, neoplasm.

Abstract:

Objective: To assess incidence of cancer among patients with scleroderma (Sc), followed in the General Hospital of Ciudad Real, and clinical / serological cancer risk factors in these subjects.

Methods: A retrospective observational study was performed, including all patients with scleroderma followed by Rheumatology, Dermatology and Internal Medicine department of the Hospital General de Ciudad Real (HGCR), from January 1980 to December 2010. Demographic and clinical features of subjects were compared using the Chi-square test or Fisher exact test. In our study, T-Student test or Mann-Whitney U was used to analyze possible cancer factors ($p < 0.05$). The data analysis was carried out by SPSS v.18.0.

Results: Fifty patients with scleroderma were identified in our cohort, 10 of these developed neoplasms (20%). The 50% of patients with malignancy showed smoking. Mean levels of ESR and CRP were higher in the group of cases in which scleroderma progressed ($p = 0.018$ and $p = 0.027$). The antinuclear antibodies positivity was associated with tumor development ($p = 0.034$), progression of scleroderma ($p < 0.001$) and death ($p = 0.022$).

Conclusions: In our scleroderma patient's cohort, we observed a high incidence of cancer. Serological markers such as ESR, CRP and ANA, were significantly associated with rheumatologic disease progression, death and cancer development in these patients.

Introducción:

La esclerodermia (Sc) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por daño endotelial, fibrosis y desregulación inmune humeral y celular, que afecta a la piel y órganos internos, en especial a los pulmones, riñones, corazón y tracto gastrointestinal^{1,2}. A pesar de su baja prevalencia, la carga de la esclerodermia en España, definida por AVISA (años de vida saludables perdidos) y AVAD (años de vida ajustados por discapacidad), es alta³.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas se asocian con una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos y de algunos tumores sólidos^{4,5}. En relación a las conectivopatías, la dermatomiositis es la enfermedad que más estrechamente se ha vinculado con el cáncer. No obstante, Hill et al⁶ demuestran que el incremento de riesgo de cáncer objetivado en pacientes con esclerodermia se aproxima al observado en los sujetos con dermatomiositis, e incluso es superior

al obtenido en la polimiositis. Así mismo, múltiples investigaciones recientes han demostrado un incremento del riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia (esclerosis sistémica), en especial los tumores hematológicos, pulmón, mama, piel y esófago^{2,4,5}. Si bien, en comparación con las miopatías inflamatorias, pocos estudios han evaluado posibles factores de riesgo de cáncer en pacientes con Sc y, en consecuencia, posibles estrategias diagnósticas de prevención del cáncer en estos enfermos no han podido ser estudiadas.

Nuestro objetivo de estudio fue evaluar la frecuencia de cáncer en pacientes españoles con esclerodermia, seguidos en el Hospital General de Ciudad Real, y posibles factores de riesgo clínicos y/o serológicos asociados al desarrollo de cáncer en estos sujetos.

Material y métodos:

Pacientes y método:

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con esclerodermia (esclerosis sistémica o esclerodermia localizada), seguidos en los servicios de Reumatología, Dermatología y Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real (HGCR), desde Enero de 1980 a Diciembre de 2010. El reclutamiento de los enfermos fue a través de los registros de cada servicio y del registro general del HGCR.

Los pacientes con esclerosis sistémica (SSc) fueron diagnosticados y clasificados de SSc con afectación dérmica difusa (dcSSc) o limitada (lcSSc), incluyendo la variante CREST (calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), de acuerdo con los criterios propuestos por LeRoy et al⁷; y aquellos con esclerodermia localizada (lineal o morfea), por hallazgos clínicos e histopatológicos de la biopsia de piel afecta.

De la historia clínica de los enfermos se obtuvo un grupo de variables sociodemográficas (sexo, edad, tabaquismo); datos clínicos (afectación de órganos, esófago de Barret, diabetes mellitus/DM, hipertensión arterial/HTA, dislipemia) y de laboratorio (velocidad de sedimentación globular/VSG, proteína C reactiva/PCR, proteinograma); autoanticuerpos presentes al inicio de la Sc (anticuerpos antinucleares/ANA, anticentrómero/ACA, anti-topoisomerasa I/Scl-70); tratamiento recibido para la Sc (esteroides sistémicos o tópicos, D-penicilamina, fármacos inmunosupresores); desarrollo de cáncer (tipo de tumor maligno, relación temporal con Sc, tratamiento tumoral); y evolución clínica de la esclerodermia. Esta última variable fue definida por la reducción o curación de las lesiones cutáneas, disminución de los reactantes de fase aguda (RFA), progresión de la enfermedad y muerte.

El progreso de la esclerodermia fue valorado mediante la afectación de órganos internos secundarios a la enfermedad, basada en las siguientes pruebas complementarias: TC torácica de alta resolución, espirometría, ecocardiograma, esofagograma, análisis de laboratorio de la función de renal y, en casos seleccionados, biopsia renal.

El diagnóstico de cáncer fue establecido por análisis de marcadores tumorales, pruebas de imagen y/o estudio histopatológico de tejidos afectados. Los casos de malignidad fueron divididos en dos categorías, de acuerdo a su relación con el inicio de la esclerodermia: (1) diagnóstico de cáncer entre 6 meses antes y 12 meses después del debut de la enfermedad; (2) y más de 12 meses después del comienzo de la misma. El intervalo de tiempo para la definición de la categoría (1) fue elegido considerando el posible retraso en la identificación de cáncer, que podría haber estado presente antes del diagnóstico de esclerodermia y haber sido diagnosticado después (síndrome paraneoplásico)⁸.

Análisis estadístico:

Las características clínicas y demográficas de los pacientes fueron comparadas mediante la prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en caso de frecuencias esperadas menores de 5. La prueba T de Student fue empleada para el análisis de las variables cuantitativas del estudio, previa comprobación de la normalidad, y la U de Mann-Whitney, de no seguir una distribución normal.

El procesamiento de los datos fue realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 18.0, y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados:

Se identificaron 50 pacientes con esclerodermia entre Enero de 1980 a Diciembre de 2010, seguidos en los servicios de Reumatología, Dermatología y Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real (HGCR). Veinticuatro de los enfermos del estudio (48%) fueron diagnosticados de SSc y 26 (52%) con esclerodermia localizada. La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 49 ± 17 años. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la **tabla I**. En nuestra cohorte, fueron diagnosticados 10 casos de cáncer (20%) en el período de estudio (8 SSc y 2 morfea). Los tipos de tumor maligno incluyeron cáncer de pulmón ($n=2$), mama ($n=1$), colon ($n=1$), endometrio ($n=1$), ovario ($n=1$), tiroides ($n=1$), vejiga ($n=1$), mieloma múltiple ($n=1$) y un adenocarcinoma de origen desconocido (**tabla II**).

La edad media al diagnóstico de tumor maligno fue de 57 ± 14 años. En relación al intervalo temporal entre inicio de esclerodermia y diagnóstico de tumor, 3 pacientes se identificaron en la categoría (1) y 7 en la categoría (2). Ninguno de los enfermos con cáncer estuvo expuesto a factores medioambientales (sílice, solventes orgánicos, bleomicina, L-triptófano u otros), antes del desarrollo del mismo.

Tabla I: Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerodermia.

CARACTERÍSTICAS	VALOR, N=50
Sexo:	
- Mujer	36 (72%)
- Varón	14 (28%)
Edad *:	
- Mujeres	48±17
- Varones	49±17
Forma de esclerodermia:	
1. Esclerosis sistémica (SSc):	
1.1. Difusa (dcSSc)	18 (36%)
1.2. Limitada (lcSSc) / CREST	6 (12%)
2. Esclerodermia localizada:	19 (38%)
2.1. Morfea	7 (14%)
2.2. Esclerodermia lineal	
HTA	20 (40%)
Diabetes mellitus	7 (14%)
Hiperlipemia	14 (28%)
Tabaquismo	8 (16%)
Esófago de Barret	3 (6%)
VSG (mm/h)	17 ± 17,69
PCR (mg/dl)	0,87 ± 1,91
Consumo de complemento	16 (32%)
ANA positivos ^a	25 (50%)
ACA positivos ^a	9 (18%)
Anti-Scl-70 positivos ^a	6 (12%)
Proteinograma patológico	8 (16%)
Tratamiento con glucocorticoides:	
- ≤ 10 mg /día	4 (8%)
- > 10 mg /día	12 (24%)
- Tópicos	
Tratamiento con D-Penicilamina	7 (14%)
Tratamiento con inmunosupresores	11 (22%)
Fototerapia	8 (16%)
Reducción o curación de lesiones cutáneas	10 (20%)
Progresión de la enfermedad	15 (30%)
Muerte	6 (12%)

* Edad media respecto al género.

^a Anticuerpos positivos al diagnóstico de la esclerodermia.

ANA: anticuerpos antinucleares.

ACA: anticuerpos anticentrómero.

Anti-Scl-70: anticuerpos anti-topoisomerasa I.

En el análisis univariante, se objetivó que los niveles medios de VSG y PCR de los enfermos con esclerosis sistémica (al inicio de la enfermedad), fueron superiores a los del grupo de esclerodermia localizada, con una significación de $p = 0,014$ y $p = 0,002$ respectivamente. Así mismo, se detectaron diferencias significativas de estas variables con respecto a la progresión de la enfermedad, con niveles medios de las mismas superiores en el grupo de casos en los que progresó la enfermedad ($p = 0,018$ y $p = 0,027$).

En relación a los parámetros inmunológicos, la proporción de consumo del complemento fue superior en el grupo de pacientes con esclerosis sistémica frente al grupo de enfermos con esclerodermia localizada, con una significación de $p = 0,001$. Por otra parte, se detectaron diferencias significativas entre la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), al diagnóstico de la esclerodermia, y desarrollo de tumor maligno ($p = 0,034$), progresión de la enfermedad reumatológica ($p = 0,0001$) y muerte ($p = 0,022$). En el grupo de sujetos con ACA y anti-Scl-70 positivos al inicio de la esclerodermia, la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad fue superior a la de aquellos que permanecieron estables ($p = 0,002$ y $p = 0,032$ respectivamente).

Todos los casos de muerte ($n = 6$) cursaron con progresión de la esclerodermia y, en el 50% de estos, la causa de la misma fue la diseminación tumoral ($p = 0,002$).

Los enfermos restantes, dos fallecieron por insuficiencia cardíaca y otro por shock séptico de origen respiratorio. Sin embargo, las diferencias entre progresión de la esclerodermia y muerte con respecto a las terapias empleadas en el tratamiento de ésta, no fueron significativas. El desarrollo de cáncer fue comparado con las variables edad al inicio de la Sc, VSG, PCR, DM, HTA, dislipemia, tabaquismo, autoanticuerpos (ANA, ACA, Scl-70), progresión y tratamiento de la Sc (D-penicilamina, inmunosupresores, esteroides) y muerte (**tabla III**). El 50% de los enfermos con hábito tabáquico desarrollaron cáncer. No obstante, en el grupo de pacientes con tumor maligno, el 60% eran no fumadores frente a un 40% que presentaban este hábito, con una significación de $p=0,041$. No se detectaron diferencias significativas entre el tratamiento del cáncer y la reducción o curación de las lesiones cutáneas, disminución de los RFA, progresión de la esclerodermia y muerte.

Discusión:

En relación al objetivo principal del estudio, en nuestra cohorte se objetivó una elevada frecuencia de casos de cáncer en los pacientes con esclerodermia, seguidos en el Hospital General de Ciudad Real. La proporción de sujetos con SSc que desarrollaron un tumor maligno fue superior a la obtenida en otros estudios científicos publicados^{1,2,4-6,8}. El tamaño muestral y las características de la población a estudio, pueden haber sido factores determinantes de estas diferencias, pues nuestra investigación es la primera en población española. La presencia de marcadores serológicos asociados

al desarrollo de cáncer en pacientes con esclerodermia, fue el hallazgo más relevante en nuestro estudio. Múltiples investigaciones científicas han demostrado que el riesgo de cáncer está incrementado en pacientes con esclerosis sistémica^{4-5,8-9,11-13,15}. El tipo de tumor más frecuente en nuestra muestra fue el cáncer de pulmón, al igual que en otras cohortes europeas estudiadas, como la del estudio Olesen et al². En la literatura publicada, los tipos de tumor más frecuentes en pacientes con esclerodermia son: pulmón, hematológicos, mama, piel y esófago^{2,5,7,15-18}.

Airo' P et al exponen posibles causas de asociación entre estas dos enfermedades, como son: factores de riesgo en común (medioambientales¹⁴, tabaco, alcohol); exposición a agentes inmunosupresores; efectos de la inflamación crónica y fibrosis; y posibles genes implicados en ambas enfermedades^{1,2,11}. En nuestra muestra, no se obtuvieron diferencias significativas en relación a presencia de tumor maligno y factores ambientales o terapias inmunosupresoras empleadas en el tratamiento de la esclerodermia. Esto sugiere que la propia patogenia de la enfermedad pueda condicionar un mayor riesgo en el desarrollo de neoplasia. En este contexto, los resultados de algunas publicaciones revelan que la esclerodermia es un factor de riesgo de cáncer² e identifican marcadores genéticos y serológicos relacionados con manifestaciones más severas de la enfermedad¹ y con el cáncer⁸.

CASO CLÍNICO

Tabla II. Casos de cáncer en pacientes con esclerodermia.

Paciente (Sexo)	Diagnóstico de esclerodermia (Sc) y tipo	Edad al diagnóstico de Sc (años)	Anticuerpos	Órganos internos afectados	Tratamiento inmunosupresor para Sc	Tipo de tumor	Edad al diagnóstico del tumor (años)	Relación temporal entre Sc y tumor (meses/años)	Exitus (causa)	Otras características
1 (M)	2004 (dcSSc)	37	ANA, Scl-70	Vascular, corazón, esófago y articular	GC <10mg/d AZA, CFM	CDI mama	38 (2005)	23 / 2	-	Cx + QT adyuvante (RC)
2 (V)	2008 (dcSSc)	43	ANA, Scl-70	Vascular, pulmón, esófago y articular	GC >10mg/d AZA, MCF	Carcinoma vesical	43 (2008)	- 0,5/ < - 1 (anterior a Sc)	-	Fumador activo. (RC) Cx + QT adyuvante (posterior a debut Sc)
3 (M)	1992 (dcSSc)	39	ANA, RNP, Sm	Vascular, pulmón, y esófago	GC <10mg/d AZA, HCQ	AC endometrial	44 (1997)	60 / 5	-	HTA, EB. (RC) Histerectomía sin anexectomía
4 (V)	2004 (dcSSc)	69	ANA, Scl-70	Vascular, pulmón, corazón y riñón	GC <10mg/d AZA, CFM	Carcinoma pulmonar	71 (2006)	23 / 2	+ (cáncer)	HTA, exfumador (1986)
5 (M)	1989 (dcSSc)	51	ANA, Ro/SSa	Vascular y pulmonar	D-PCA	AC origen desconocido	67 (2005)	192 / 16	+ (cáncer)	Dislipemia, mts pleurales y óseas Pleurodesis + QT paliativa
6 (M)	1980 (dcSSc)	48	ANA	Vascular, pulmón, corazón y esófago	GC <10mg/d	Carcinoma pulmonar	77 (2009)	348 / 29	+ (cáncer)	Mts hepáticas y óseas
7 (M)	1999 (lcSSc)	38	ANA, ACA	CREST	-	Carcinoma papilar de tiroides	47 (2008)	108 / 9	-	Polineuropatía autoinmune. (RC) Hemitiroidectomía izq.
8 (M)	2008 (lcSSc)	59	ANA, ACA	CREST	-	AC colorrectal	61 (2010)	24 / 2	-	Epilepsia. (RC) Hemicolectomía izq.
9 (M)	2010 (morfea)	70	-	-	GC >10mg/d y tópicos, HCQ	Mieloma múltiple (MM)	70 (2010)	3 / < 1	-	HTA, fototerapia No tto del MM
10 (M)	2009 (morfea)	54	-	-	GC tópicos	Citoadenofibroma maligno de ovario	54 (2009)	0,5 / < 1	-	Exfumadora (2008). (RC) Anexectomía unilateral

GC: glucocorticoides. AZA: azatioprina. MCF: micofenolato. HCQ: hidroxicloroquina. CFM: ciclofosfamida. D-PCA: D-penicilamina. CDI: carcinoma ductal infiltrante. AC: adenocarcinoma. EB: esófago de Barret. Mts: metástasis. (RC): remisión completa. Cx: cirugía. QT: quimioterapia.

Tabla III: Análisis univariante del desarrollo de cáncer en pacientes con esclerodermia.

VARIABLE	Valor de P *
Género	0,704
Edad al inicio de la esclerodermia	0,220
VSG	0,204
PCR	0,324
Hipertensión arterial	0,720
Diabetes mellitus	1
Dislipemia	0,246
☞ Tabaquismo	0,041
☞ Anticuerpos antinucleares	0,034
Anticuerpos anticentrómero	1
^aAnticuerpos antitopoisomerasa	0,086
Progresión de la esclerodermia	0,171
D-Penicilamina	0,616
Inmunosupresores	0,197
Glucocorticoides	1
Muerte	0,491

VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva.

P *: los valores de $p < 0,05$ fueron considerados como significativos.

Variables que presentaron diferencias significativas con respecto al desarrollo de cáncer.

^aVariable con tendencia a la significación estadística.

En nuestro análisis, objetivamos que la proporción de los marcadores inmunológicos positivos al diagnóstico de la esclerodermia (ANA, ACA y Scl-70), fue superior en el grupo de pacientes que cursaron con progresión de la enfermedad. El estudio de Gorlova et al¹ identifica una asociación del gen NOTCH4 con la positividad de los

anticuerpos anticentrómero y anticuerpos antitopoisomerasa I y, por otra parte, Hardie et al¹⁹ describen la implicación de este gen en las vías por las cuales el factor de necrosis tumoral β induce fibrosis pulmonar, una de las manifestaciones más graves de la esclerosis sistémica²⁰⁻²².

Los hallazgos de estos artículos científicos, justifican los resultados descritos en nuestra investigación.

Por otra parte, observamos diferencias significativas en el grupo de sujetos que desarrollaron cáncer con respecto a la positividad de los ANA, mas no en relación a los ACA y anti-Scl-70. Los anticuerpos anti-polimerasas del ARN tipo III (anti-RNAP III) son anticuerpos antinucleares, detectados en el 12-23% de los pacientes con esclerosis sistémica²³, y se relacionan con un inicio rápido de la enfermedad y de la progresión de la afectación cutánea²⁵. Shah et al²⁶ han demostrado un incremento de antígenos nucleolares RNAP III en tejidos tumorales de pacientes con SSc y, en este contexto, sugieren que el cáncer podría iniciar una respuesta inmune específica frente RNAP III, originando un inicio y progresión de la esclerosis sistémica más rápido en algunos pacientes. Así mismo, en un estudio de 360 italianos con SSc, el desarrollo de tumor maligno fue más frecuente en el grupo de pacientes con anti-RNAP III positivo que en los grupos con ACA y anti-Scl-70 positivo ($p < 0,001$)⁸. Por tanto, la existencia de otros tipos de anticuerpos antinucleares, relacionados con la progresión de la esclerodermia y desarrollo de neoplasia maligna, podría explicar nuestros hallazgos, en relación a estos marcadores serológicos.

El tratamiento tumoral, de los casos de cáncer en nuestra cohorte, no influyó en la progresión de la esclerodermia.

Si bien, el 40 % de los mismos no fueron tratados del proceso tumoral y, en consecuencia, pudo contribuir en la significación de las diferencias encontradas. Del mismo modo, no se pudo afirmar que los pacientes con esclerodermia incluidos en la categoría 1 (diagnóstico de cáncer entre 6 meses antes y 12 meses después del debut de la enfermedad), fuese de origen paraneoplásico.

En nuestro estudio, se nos plantearon importantes limitaciones derivadas del diseño retrospectivo y pequeño tamaño muestral ($n=50$) del mismo. Por otra parte, la no inclusión de detección de otros ANA (como el anti-RNAP III), en la batería de nuestro hospital, limitaron los resultados obtenidos. No obstante, los hallazgos objetivados en nuestra investigación fueron similares a los descritos en otros trabajos científicos publicados^{3,24}.

En conclusión, nuestro estudio orienta, a la investigación futura, a la relación entre cáncer e inflamación en esclerodermia y, por otra parte, sugiere la necesidad de establecer medidas de prevención primaria y secundaria de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía:

1. Gorlova O, Martin JE, Rueda B, Koeleman BP, , Teruel M, Diaz-Gallo LM, Broen JC, Vonk MC, Simeon CP, Alizadeh BZ, Coenen MJ, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, van Riel PL, Vanthuyne M, van 't Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Hunzelmann N, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, González-Gay MA, García-Hernández FJ, González-Escribano MF, Airo P, van Laar J, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, de Keyser F, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels PG, Westhovens R, Kreuter A, de Baere E, Witte T, Padyukov L, Nordin A, Scorza R, Lunardi C, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Palm O, García de la Peña P, Carreira P; Spanish Scleroderma Group, Varga J, Hinchcliff M, Lee AT, Gourh P, Amos CI, Wigley FM, Hummers LK, Nelson JL, Riemekasten G, Herrick A, Beretta L, , Denton CP, Gregersen PK, Agarwal S, Assassi S, Tan FK, Arnett FC, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS genetics* 2011; 7(7):e1002178.
2. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2010; 163(4):800-6.
3. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Valle E, Alvarez E, Morant C, Carreira PE, Martín-Arribas MC, Gènova R, Ramírez-González A, de la Paz MP. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. *J Rheumatol.* 2007;34(11):2236-42.
4. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, Szücs G, Szekanecz Z. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(12):852-5.
5. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology.* 2011; 57(1):3-10.
6. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728-31.
7. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-6.
8. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. 2011; 38(7):1329-34.
9. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008; 101(1):59-62.
10. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33(6):1113-6.
11. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910-4.
12. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS et al. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:531-3.

13. Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1336–40.
14. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009; 36:2383–96.
15. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Ann Rheum* 2205; 52(8):2415–24.
16. Launay D, Le Berre R, Hatron PY et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004; 23:516–22.
17. Scope A, Sadetzki S, Sidi Y et al. Breast cancer and scleroderma. *Skinmed* 2006; 5:18–24.
18. Lee P, Alderdice C, Wilkinson S et al. Malignancy in progressive systemic sclerosis – association with breast carcinoma. *J Rheumatol* 1983; 10:665–6.
19. Hardie WD, Korfhagen TR, Sartor MA, Prestridge A, Medvedovic M, et al. Genomic profile of matrix and vasculature remodeling in TGF-alpha induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 309–21.
20. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470–6.
21. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111–7.
22. Cio kiewicz M, Domys awska I, Cio kiewicz A, Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(3):119–26.
23. Anticuerpos antinucleares. En: Rodriguez Mahou M, Sánchez-Ramón S, López Longo FJ. *Autoanticuerpos de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. 1ªed. Madrid: Ergon. 2012.p.37-74.
24. Siau K, Laversuch CJ, Creamer P, O'Rourke KP. Malignancy in scleroderma patients from south west England: a population-based cohort study. *Rheumatol Int*. 2011; 31(5):641–5.
25. Cavazzana I, Ceribelli A, Airo P, Zingarelli S, Tincani A, Franceschini F. Anti-RNA polymerase III antibodies: a marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. *Autoimmun Rev* 2009; 8:580–4.
26. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen I. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2787–95.

FASCITIS NECROTIZANTE RETROPERITONEAL EN PACIENTE OCTOGENARIO

E. P. García-Santos*; A. Puerto-Puerto**; D. Reina-Escobar***; J. Martín-Fernández*

* **Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.**

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

****Servicio de Urología.**

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

*****Servicio de Urgencias.**

Hospital General Universitario de Ciudad Real. España

Autor para correspondencia:

Esther García Santos

Calle Obispo Rafael Torija SN.

CP: 13005. Ciudad Real. España

Teléfono: 926278000 Extensión: 79784

Email: esther_garcia_santos@hotmail.com

COMENTARIO:

Varón de 86 años con antecedentes de hipertensión arterial y vasculopatía, consulta por fiebre y dolor abdominal. En la exploración presenta celulitis y crepitación a nivel lumbar y región anterior de muslo derecho. La radiografía simple muestra gas en la raíz del muslo derecho (Figura 1A) y una tomografía computarizada (TC) pone de manifiesto hallazgos compatibles con fascitis retroperitoneal que alcanza musculatura lumbar y, a través de la región inguinal, alcanza el miembro inferior derecho, secundario a un cuadro de apendicitis aguda (Figura 1B y 1C). Se realiza laparotomía urgente y desbridamiento de partes blandas, identificándose una grave peritonitis purulenta que diseca retroperitoneo. En las muestras intraoperatorias obtenidas se cultivó la especie *Streptococcus* tipo Viridans. Finalmente, el paciente falleció debido a un fallo multiorgánico cinco días después.

La fascitis necrotizante es una infección de los tejidos blandos que puede ser letal si no es diagnosticada y tratada con carácter urgente. Las formas retroperitoneales deben sospecharse ante una celulitis progresiva asociada a dolor severo.

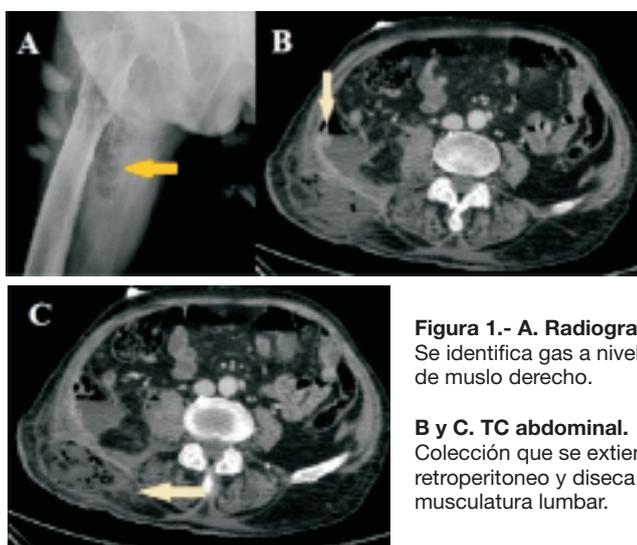


Figura 1.- A. Radiografía simple. Se identifica gas a nivel de la raíz de muslo derecho.

B y C. TC abdominal. Colección que se extiende hacia retroperitoneo y diseca musculatura lumbar.

ENFISEMA SUBCUTÁNEO MUY SEVERO EN UN PACIENTE EPOC TIPO ENFISEMA

Constanza Muñoz Hornero *; María Thiscal López LLuva **, Nuria Fernández ***; Raquel Cervera ****

* Servicio Medicina Interna

** Servicio Cardiología

*** Servicio Geriátría

**** Servicio Oncología

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
España

Autor para correspondencia:

Constanza Muñoz Hornero

Hospital General Universitario de Ciudad Real

C/ Obispo Rafael Torija s/n

e-mail: constanmhornero@gmail.com

COMENTARIO:

Varón de 84 años de edad, ex – fumador desde hace 9 años (3 paquetes/día), sin otros factores de riesgo cardiovascular, y diagnosticado de EPOC tipo enfisema con O2 domiciliario, con varios episodios de neumotórax en el lado izquierdo, el último de ellos en Mayo del 2011, que precisó de pleurodesis con calcio. El paciente consulta por cuadro de disnea de inicio brusco sin fiebre, tos, ni datos clínicos de insuficiencia cardíaca asociados.

Se solicitó una radiografía de tórax urgente en la que se observó un neumotórax izquierdo que precisó de colocación de un tubo de tórax izquierdo. Posterior a la colocación del tubo, el paciente desarrolló un neumomediastino y un enfisema celular subcutáneo facial, cervical, torácico y de ambos miembros superiores muy severo que requirió la colocación de otro tubo de tórax también izquierdo.

El enfisema se define como un aumento del espacio aéreo distal de los bronquiolos terminales que se acompaña de destrucción de las paredes del espacio aéreo. En el caso que nos ocupa, el enfisema es secundario a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que padecía el paciente, que es la causa más frecuente de neumotórax secundario espontáneo.

El neumomediastino ocurre cuando existen fugas de aire a través de pequeñas roturas alveolares hacia la vaina que envuelve la zona broncovascular. Debido a que la presión media en el mediastino es menor que la presión que existe en el parénquima pulmonar, el aire tiende a desplazarse libremente a lo largo de las vainas previamente descritas.

El aire disecciona el hilio y se extiende hacia el cuello, miembros superiores y tejido celular subcutáneo atravesando la fascia del mediastino.

Con respecto al tratamiento una gran parte de los neumotórax espontáneos secundarios requieren colocación de un tubo de tórax para su resolución, ya que le paciente suele padecer una enfermedad pulmonar que puede agravar la función respiratoria y existe riesgo de aumento del neumotórax.

El tratamiento del neumomediastino y el enfisema celular subcutáneo puede ser conservador cuando no son severos y siempre hay que buscar su causa y tratarla. Cuando son severos requieren un drenaje, normalmente mediante tubo de tórax.

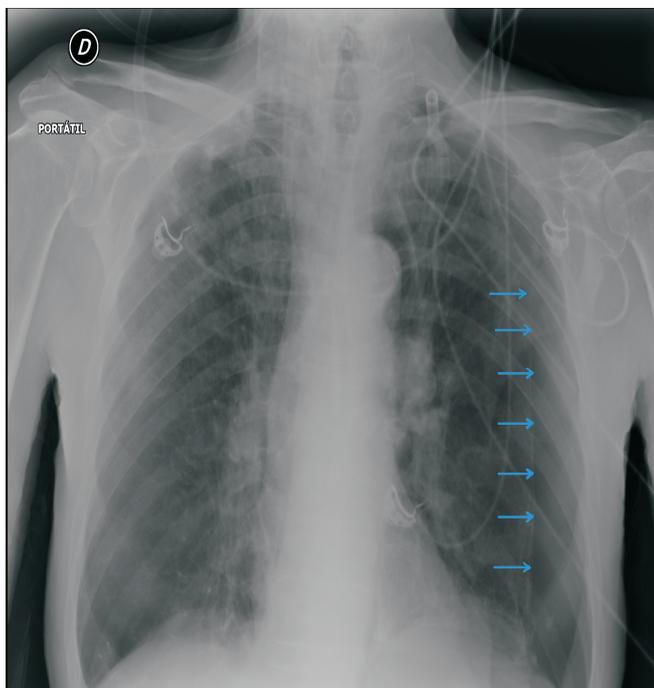


FIGURA 1. Se puede observar el neumotórax izquierdo en la radiografía del ingreso. Las flechas indican la línea del neumotórax.

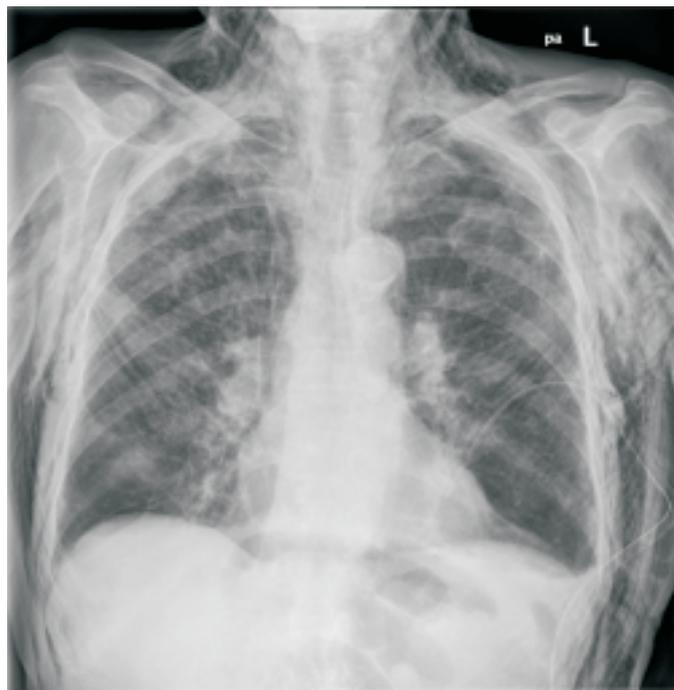


FIGURA 2. Se aprecia el tubo de tórax en el hemitórax izquierdo y un enfisema subcutáneo severo en una de las radiografías de control. Vemos como el pulmón se ha expandido y no se aprecia el neumotórax.

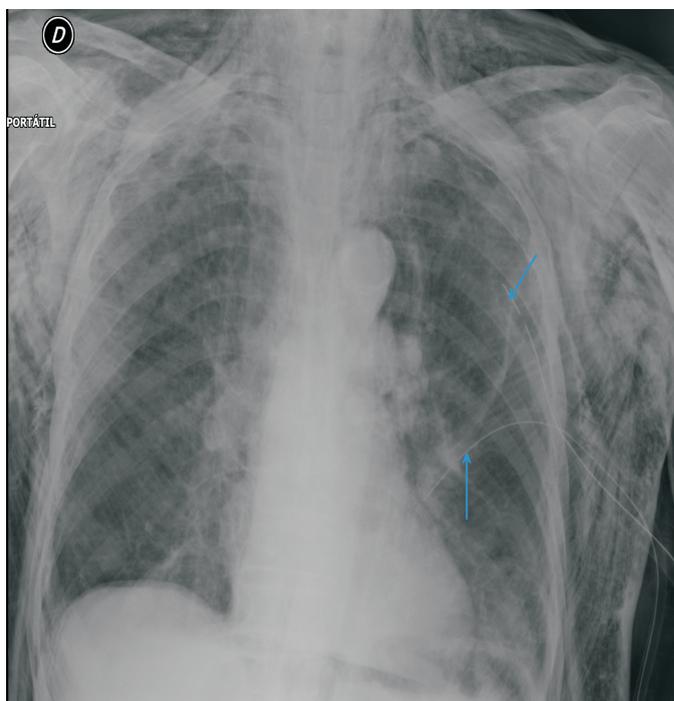


FIGURA 3. Se objetivan los dos tubos de tórax (las flechas) y el enfisema subcutáneo en otra radiografía de control, tras la colocación del segundo tubo

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ATONÍA UTERINA

Garrido Esteban RA, González López A, Sánchez Hidalgo L,
Alumbreros Andújar MT, López de la Manzanara Cano CA.

* Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para Correspondencia:

Rosa Ana Garrido Esteban

C/ Obispo Rafael Torija s/n

13005 Ciudad Real

e-mail: ragarrido@sescam.jccm.es

PALABRAS CLAVE: Atonía uterina, Sutura quirúrgica, Hemorragia postparto.

RESUMEN:

La hemorragia postparto es una causa importante de mortalidad materna a nivel mundial y de gran morbilidad en el postparto. La atonía uterina es la causa más frecuente.

La primera medida terapéutica inicial es el tratamiento médico. Cuando esto no es suficiente para controlar la hemorragia, es preciso el tratamiento quirúrgico. En la literatura, se describen distintas técnicas quirúrgicas con buenos resultados. En esta revisión destacamos las más conocidas, explicando el procedimiento y sus posibles complicaciones.

Keywords: Uterine atony, Surgical treatment, postpartum haemorrhage.

ABSTRACT:

Postpartum haemorrhage (PPH) is a very important worldwide cause of maternal mortality and is still associated with significant morbidity. Uterine atony is the most common cause of primary postpartum haemorrhage.

Initially, medical measures are used. If medical measures fail to control the haemorrhage, surgical haemostasis are initiated. In the literature are described different surgical techniques.

This revision describes surgical haemostasis techniques, explaining the surgical procedure and possible complications.

INTRODUCCIÓN:

La hemorragia postparto es la primera causa de mortalidad materna en países desarrollados, además de una causa de morbilidad materna. Se define como aquella pérdida sanguínea mayor de 500ml (entre 500-1000ml). Es una complicación obstétrica grave, que implica una situación de riesgo vital para la paciente. La causa más frecuente es la atonía uterina.¹

El manejo inicial del control del sangrado puede evitar complicaciones importantes como son el shock hipovolémico, el fracaso multiorgánico o la coagulación intravascular diseminada. Un diagnóstico y manejo precoz de los factores asociados disminuye notablemente su incidencia.

Inicialmente, el manejo de la atonía es mediante un tratamiento médico, estableciendo según los hospitales un protocolo de actuación o escala de medicación. Cuando éste no es suficiente, se realiza tratamiento quirúrgico.

El manejo habitual de la hemorragia por atonía uterina incluye el uso de oxitócicos, ergóticos y prostaglandinas.

A continuación, se describen las técnicas de sutura más conocidas.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

1. TÉCNICA DE B-LYNCH (Figura 1)

La técnica de B-Lynch surgió en el año 1997, realizándose el estudio en 5 pacientes y convirtiéndose en la técnica de referencia para todos los demás estudios. Es una sutura que requiere histerotomía, incluso si ha sido parto vaginal. Durante todo el proceso se debe hacer compresión bimanual del útero para conseguir una tensión adecuada.

Con el útero exteriorizado, se coge el primer punto a 3cm por debajo de la histerotomía entrando por la pared anterior en el lado derecho de la paciente, se sale por encima del labio superior de la incisión y se lleva el hilo por encima del fondo uterino a 4cm del borde cornual hacia la cara posterior para introducir en el espesor

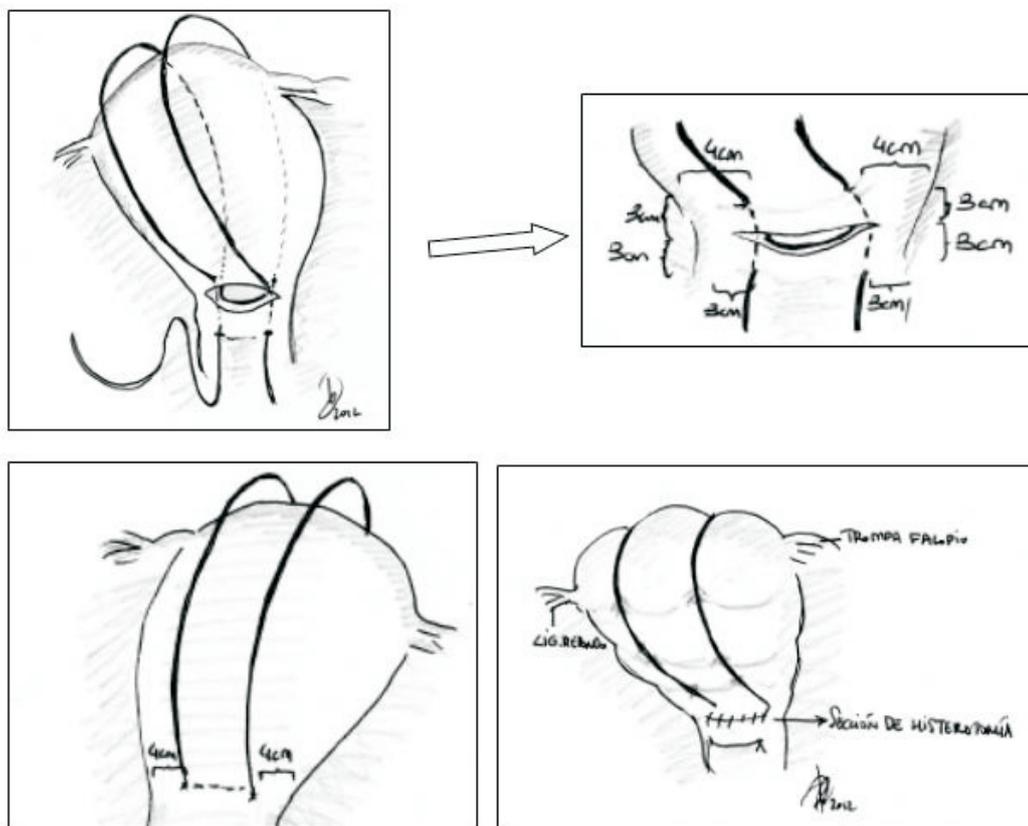


Figura 1. Técnica de B-Lynch

miometrial a nivel de los ligamento uterosacos. Se lleva entonces el hilo en sentido horizontal. De ahí se pasa por el fondo uterino a la cara anterior a 3cm de la histerotomía y se saca en el borde inferior donde se anuda mediante un nudo doble. Se realiza con Vicryl® 1, aguja grande.

Su mayor efecto hemostático es a las 48h, ya que después se pierde tensión. Su índice de fracaso es muy bajo, siendo los casos por retraso en su aplicación.²

2. TÉCNICA DE HO – CHO (Figura 2)

La técnica consiste en la realización de varias suturas rectangulares múltiples en número de 4 desde el fondo al segmento uterino inferior. El estudio se realizó en 23 mujeres, con éxito en todas en cuanto a la disminución del sangrado. No presentaron complicaciones, y 4 de ellas, al tiempo, se quedaron embarazadas de nuevo. Tamizian (2001) aporta la realización de puntos horizontales en esos cuadrados sin coger el canal cervical por el riesgo de complicación con piometra.

Es una técnica útil en los casos de atonía y de acretismo.

Al compararla con la técnica de B-Lynch se observa que el tiempo requerido para su realización es mayor.

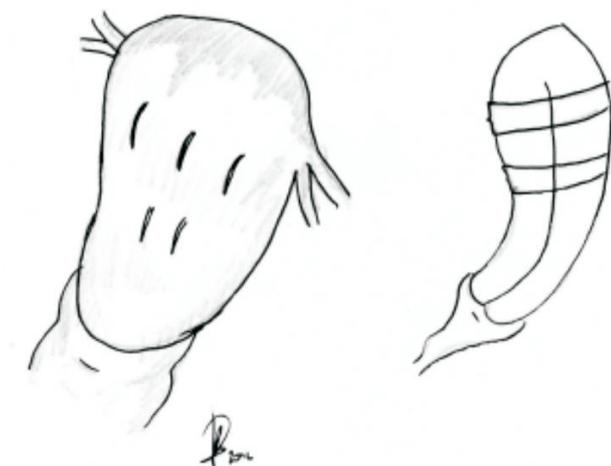


Figura 2. Técnica de Ho - Cho

Además existe riesgo de piometra, al quedar un drenaje de cavidad restringido. La contracción e involución uterina es más difícil y existe riesgo de sinequias.³

3. SUTURA DE HAYMAN

Fue descrita por primera vez en el año 2002. El estudio se realizó en 11 casos. Se trata de una modificación de la sutura de B-Lynch que no requiere histerotomía. Se realizan dos puntos, uno a la derecha y uno a la izquierda, pudiendo realizarse más. Se recomienda hacer un punto extra en el fondo para evitar desplazamientos de los mismos. De ella, han surgido hasta hoy, algunas variaciones.

Con respecto a la técnica B-Lynch se diferencia por no poder visualizar la cavidad uterina, ya que estaría cerrada. Esta técnica es más rápida, pero una tensión desigual podría complicarse con una isquemia segmentaria.⁴

4. TÉCNICA DE HACKETHAL (U – SUTURA) (Figura 3)

Esta técnica se describe en 2007, realizada en 7 pacientes, todas con éxito y que no presentaron complicaciones posteriores.

Para su realización se inserta la aguja (XLH® y vicryl® 0) por la cara anterior atravesando hasta la cara posterior y de ahí otra vez a la cara anterior donde se cierra con nudo doble.

Se hacen entre 6 -16 “U-suturas” horizontales en el útero, dependiendo del tamaño del mismo, empezando por el fondo y acabando en el cérvix. Cada sutura cogerá entre 2 – 4cm de tejido.

Aunque sus autores no describen secuelas posteriores, podrían esperarse complicaciones similares a la técnica de Ho-Cho (sinequias, piometra, necrosis)

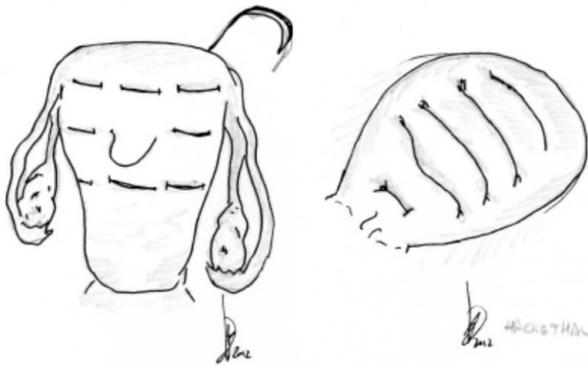


Fig 3. Técnica Hackethal

5. TÉCNICA DE OUAHBA (Figura 4)

Precisa compresión uterina continua. Se inserta la aguja (vicryl® 1 o 0) en la serosa de la pared anterior del útero, saliendo por la serosa de la pared posterior y se continua paralelamente para introducir la aguja a 8cm del punto anterior en la serosa de la pared posterior para salir por la serosa de la pared anterior y anudar con nudo doble en la pared anterior⁵.

Se realizan 4 suturas:

- 1) Transversa, a la mitad del fondo.
- 2) Transversa, en el segmento uterino.
- 3) Medialmente, a 2-3cm de cada cuerno uterino.

6. TÉCNICA DE KAFALI (2003)

Describe suturas de aposición cervicales en presencia de laceraciones de endocérnix como causa de atonía uterina.

7. TÉCNICA DE NELSON (2007)¹. (Figura 5)

Nelson y O'Brien, publicaron 5 casos de atonía uterina postcesárea tratados con un éxito del 100%, con la colocación de un balón de Bakri intracavitario que se insufla 100ml teniendo controlada la presión intrauterina para evitar isquemia, antes de realizar la sutura B-Lynch, y dejándolo 11 horas de promedio.

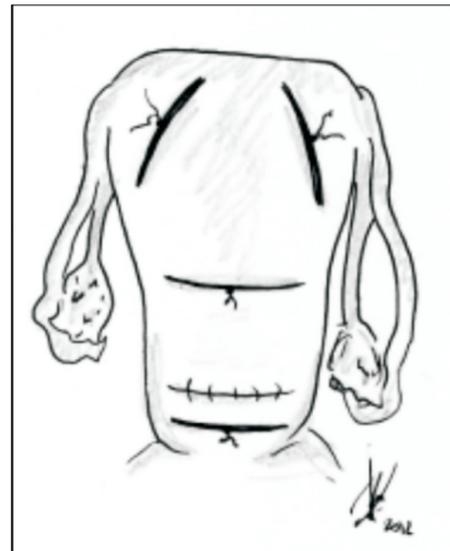


Figura 4. Sutura de Ouahba



Figura 5. Balón de Bakri

8. TÉCNICA DE ZHENG

Esta sutura se estudió en 9 pacientes. Consiste en la inserción de la aguja en la pared anterior, a 3cm del borde lateral y por encima de la disección de la plica vesico-uterina. Se extrae 4cm por encima y se inserta en el fondo del útero. En ningún momento se atraviesa miometrio. Se continúa por la cara posterior, para realizar un punto en la pared posterior del útero de las mismas características que el realizado en la pared anterior. Los dos cabos se anudan sobre el fondo del útero. Se realiza en ambos lados de la misma manera.⁶

9. TÉCNICA DE MOSTFA (“SAFETY PIN SUTURING TECHNIQUE”) (Figura 6)

Descrita en el 2012. Se realiza bajo anestesia general, en la posición de Lloyd Davies para facilitar el acceso a la vagina y controlar el sangrado. Requiere exteriorización del útero. Con catgut se atraviesa el útero a 3cm del borde inferior derecho de la incisión uterina y 3cm desde el borde derecho lateral sin abrir la cavidad uterina de anterior a posterior. Se pasa por el fondo, se introduce la aguja a 4-5cm del fondo y aproximadamente a 4cm del borde medial a lateral. La aguja se pasa de anterior a posterior a través de la cavidad uterina. La sutura se pasa de posterior a anterior y los dos cabos se anudan en la pared anterior.⁷

DISCUSIÓN

La hemorragia obstétrica es la causa de mortalidad materna más importante a nivel mundial. En España, las principales causas de muerte materna desde el año 1995 al 2000 son la hipertensión gestacional (29%), embolismo pulmonar (20%), hemorragia puerperal (23.07%), describiendo en total, una tasa de mortalidad materna del 7.15/100000 nacidos vivos.⁸ Cuando las medidas médicas fracasan, se precisan técnicas específicas de segunda línea. Las técnicas que se han demostrado más eficaces son las ligaduras vasculares.

La ligadura bilateral de la arteria hipogástrica, es la descrita con más frecuencia,

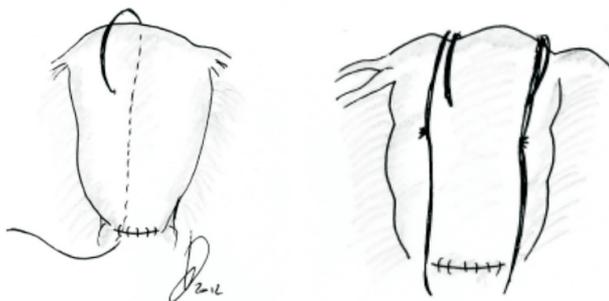


Figura 6. Técnica de Mostfa

puede disminuir el sangrado hasta el 70% según las series, pero no siempre es posible realizarla, y no todo el personal quirúrgico está familiarizado con la técnica.⁹

La embolización arterial selectiva precisa cateterización por radiología intervencionista ocluyendo los vasos selectiva y distalmente. De esta manera, disminuye el sangrado. Presenta buenos resultados, pero su realización requiere experiencia en radiología intervencionista. La ligadura arterial progresiva consiste en devascularizar progresivamente los pedículos vasculares aferentes al útero. Se prosigue con el siguiente vaso si en 10 minutos no ha cedido la hemorragia. Se comienza con la ligadura unilateral de la rama ascendente de la arteria uterina. La segunda sería la arteria uterina contralateral. Se continúa con la ligadura baja de las dos arterias uterinas y de sus ramas cérvico-vaginales, precisando realizar la disección de la plica vesicouterina. El siguiente paso sería la ligadura unilateral del pedículo lumbo-ovárico, y si no se cohibe el sangrado, del contralateral. Por último se procedería con la devascularización del segmento uterino inferior y cuello. Se describieron resultados favorables en todas las pacientes, siguiendo progresivamente los pasos según se indica.¹⁰

A nivel vascular también se puede realizar la ligadura uterina bilateral (suturas de O'Leary). Consiste en ligar la rama ascendente de la arteria uterina junto con la vena, cogiendo miometrio, con material reabsorbible. Esta técnica puede realizarse vía vaginal, sin precisar laparotomía. El éxito es similar al de la ligadura de las hipogástricas, y también requiere entrenamiento. Debido a la dificultad técnica, la experiencia del cirujano y la disponibilidad de medios, se describen estas otras técnicas, basadas en suturas, con diferentes resultados según las series.

La primera técnica de compresión uterina fue descrita por Lynch en 1997, habiéndose modificado desde entonces por otros autores y creando otras similares, basándose en el principio de mejoría de la atonía por la compresión uterina.

Sin embargo, no existe un estudio capaz de demostrar que su técnica sea la más eficaz para tratar la atonía uterina¹¹, ya que se trata de estudios retrospectivos, con número escaso de pacientes, realización de la técnica por cirujanos especializados y con sesgo de selección de casos. En las distintas series, se describen los resultados de sus casos. Los datos sugieren que las distintas técnicas de sutura son efectivas para el control de la hemorragia grave, reduciendo el riesgo de realizar histerectomía. Sin embargo, hay que tener en cuenta también, la tendencia a publicar los resultados cuando son satisfactorios, lo que puede conducir a una incidencia más alta de éxito. No existe un estudio comparativo que demuestre que alguna técnica sea superior a las demás en cuanto a resultados. En la mayoría de los estudios, la probabilidad de histerectomía aumenta por el retraso desde el parto a la realización de las suturas compresivas, lo que se explica por una mayor pérdida de sangre y riesgo de coagulopatía. Por ello, es necesaria una cuidadosa evaluación de la pérdida de sangre después del parto para evitar demoras en el diagnóstico de hemorragias graves. Así como otros factores de riesgo que se estudian según las series (edad, paridad, patología asociada, etc.) Se requerirían estudios que evaluaran complicaciones a largo plazo, para conocer los posibles efectos adversos o repercusiones en los siguientes embarazos o aparición de sintomatología o alteraciones anatómicas asociadas a la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Obstetric Hemorrhage Williams Obstetrics*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, NY, USA, 22nd edition, 2005.
2. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy?. Five cases reported. *Br J Obstet Gynecol*. 1997; 104:372-5
3. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-31.
4. Hayman R. Arulkumaran S. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502-6
5. Ouahba J, Piketty M, Huel C et al. Uterine compression sutures for postpartum bleeding with uterine atony. *BJOG* 2007; 114:619-622
6. Zheng et al. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG* 2010; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02809.x
7. Mostfa AA, Zaitoun MM et al. Safety pin suture for management of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2012;2012:405795.
8. De Miguel Sesmero JR: Morbimortalidad Materna en España en el período 1995-1997: Resultados de una encuesta hospitalaria. *Prog Obstet Ginecol*. 2002; 45 (12):524 - 525
9. Joshi VW, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114: 356-61.
10. Abdrabbo SA. Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrollable postpartum hemorrhage with preservation of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:694-700.
11. El-Hamamy E, B-Lynch et al. "A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage," *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 25, no. 2, pp. 143-149, 2005.

UTILIDAD PRONÓSTICO-TERAPÉUTICA DE LA DETERMINACIÓN SÉRICA MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA DE MICRORNA-21 EN ENFERMOS CON CÁNCER COLORRECTAL

Pablo Menéndez Sánchez

Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.

Hospital Gutiérrez Ortega.
Avda. de los Estudiantes s/n.
13300. Valdepeñas, Ciudad Real

Directores de la Tesis:

Prof. José Antonio Rodríguez Montes

Catedrático de Cirugía. Departamento de Cirugía.
Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid.

Prof. José María Menéndez Rubio

Profesor de Cirugía.
Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Universidad Complutense de Madrid.

Dr. David Padilla Valverde

Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

El presente estudio ha sido financiado con la ayuda otorgada por La Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla La Mancha (FISCAM) y por La Fundación Mutua Madrileña Investigación Médica.

Autor para Correspondencia:

Dr. Pablo Menéndez Sánchez

C/ Julio Palacios 29, Esc. B. 7ºB. 28029.
Madrid. Teléfono: 660 333 554
E-mail: pablomensan@hotmail.com
pablo.menendez.sanchez@gmail.com

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal, microRNA, microRNA-21, PCR.

1. INTRODUCCIÓN

Los microRNAs son secuencias no codificantes de RNA de 18-22 nucleótidos, que participan en la regulación de la expresión génica a nivel post-transcripcional, habiéndose determinado altas concentraciones de microRNAs en sangre periférica.¹ Hallazgos que han conducido a la investigación de estos RNAs no codificantes en diferentes fluidos corporales (plasma, suero, orina, lágrimas y la saliva).² Los microRNAs son responsables de la regulación de múltiples procesos biológicos de índole metabólico, de proliferación, de diferenciación, de apoptosis, de del desarrollo y de la oncogénesis. En la carcinogénesis, los microRNAs pueden ejercer su función a través de la alteración de los genes supresores de tumores, o mediante la interacción con los oncogenes.³ La transcripción de los genes de los microRNAs es regulada en la misma forma que la biosíntesis de las proteínas, pudiendo tanto promoverse como inhibirse. Existen múltiples factores de transcripción que participan en la expresión de los microRNAs, regulados en determinadas ocasiones por genes supresores de tumores u oncogenes.^{4,5} En el cáncer colorrectal se han determinado cambios en los patrones de expresión de los microRNAs, siendo la tendencia actual que los microRNAs pueden actuar favoreciendo la oncogénesis, o bien actuando como supresores tumorales.²

2. OBJETIVOS

Determinación de los valores séricos de miRNA-21 en enfermos con cáncer colorrectal con la finalidad de conocer su valor como marcador pronóstico y de diagnóstico. Relacionar los valores séricos de miR-21 respecto a las variables anatomopatológicas que constituyen el sistema de estadificación TNM, así como con las variables pronósticas clínicas.

3. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Estudio de cohorte prospectivo de al menos 100 enfermos con diagnóstico de cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital General de Ciudad Real, desde Diciembre de 2008 hasta Febrero de 2010; se incluyó también un grupo control de al menos 50 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda como grupo de enfermos con patología cólica benigna. Se realizó el análisis de miRNA-21 mediante PCR de las muestras sanguíneas de los pacientes de ambos grupos de estudio, obtenidas de forma preoperatoria. El aislamiento de miRNA21 se llevó a cabo mediante *High Pure miRNA Isolation Kit-Roche Diagnostics SL*, España, por parte del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General de Ciudad Real.

4. RESULTADOS

Para constituir el grupo estudio se incluyeron un total de 102 pacientes con

diagnóstico de “adenocarcinoma colorrectal”, de los cuales el 53,9% de los pacientes fueron varones, siendo la edad media de $71,6 \pm 10,2$ años. Basándose en la clasificación pTNM, los pacientes se clasificaron como estadio I (15,7%), estadio IIA (34,3%), estadio IIC (1%), estadio IIIB (17,6%), estadio IIIC (14,7%) y estadio IV (16,7%).

Teniendo en cuenta el estadio tumoral, las recidivas tumorales fueron más frecuentes en el estadio IV, seguido de los estadios IIA, IIIB, IIIC y IIC; al igual que ocurrió con la tasa de recidiva, la mayor tasa de mortalidad se dio en el estadio IV, seguido de los estadios IIIB, IIIC, IIA, IIC y I. Para constituir el grupo control se incluyeron un total de 62 pacientes con diagnóstico de “apendicitis aguda”, de los cuales el 66,1% de los pacientes fueron varones, siendo la edad media de $26,2 \pm 14,8$ años.

Los resultados obtenidos en la comparación de la expresión del microRNA-21 fue mayor en los pacientes con cáncer colorrectal que en los pacientes del grupo control (**Fig. 1**), siendo el área bajo la curva de 0,603 (**Fig. 2**). La expresión sérica de miR-21 en pacientes con diagnóstico de cáncer de colon fue mayor respecto a los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, relacionándose de forma estadísticamente significativa la expresión del miR-21 con la recidiva local y con la mortalidad, de manera inversa.

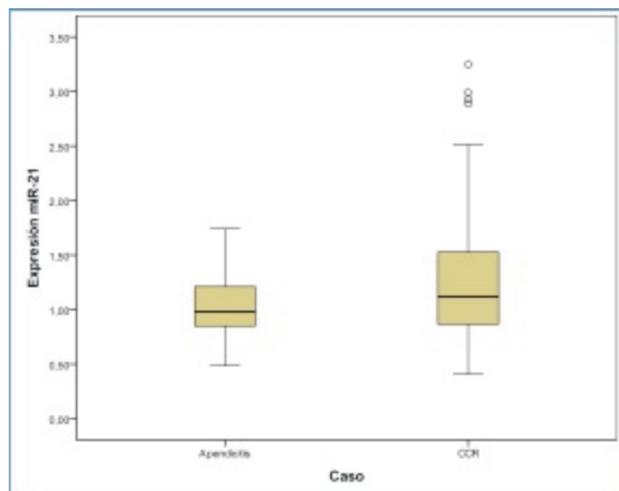


Figura 1.- Comparación de la expresión génica entre cáncer colorrectal y apendicitis.

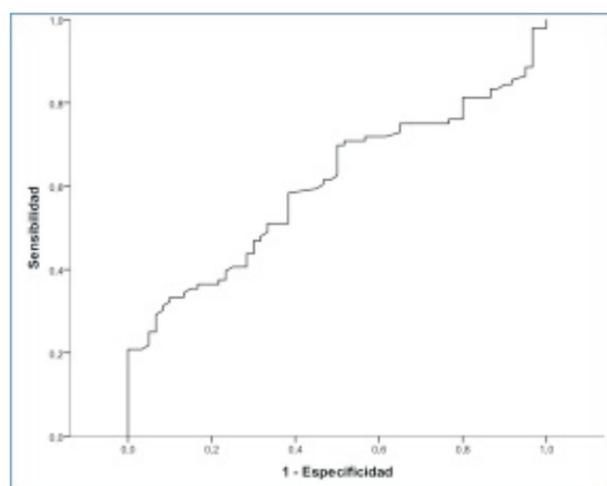


Figura 2.- Curva ROC de la expresión de microRNA-21 entre cáncer colorrectal y apendicitis

Se identificaron como factores pronósticos independientes de mortalidad la edad, el estadio tumoral, los niveles de CEA y la expresión miR-21. La expresión relativa del miR-21 aumentado (> 1) se asoció a una reducción del riesgo de morir del 50%. En el análisis multivariante también se puso de manifiesto que las expresiones mayores (sobrexpresiones) de miR-21 se relacionaban con una mejor supervivencia. Se identificaron como factores pronósticos independientes de progresión

de la enfermedad el estadio tumoral, el CEA y la expresión miR-21. La expresión relativa del miR-21 aumentada (> 1) se asoció a una reducción del riesgo de recidiva del 51%.

5. CONCLUSIONES

I. La expresión sérica del microRNA-21 fue significativamente superior ($p < 0,001$) en los pacientes con cáncer colorrectal que en los pacientes del grupo control.

II. La expresión del microRNA-21 se relacionó de modo inverso estadísticamente significativo tanto con la recidiva local ($p=0,025$) como con la mortalidad ($p=0,029$).

III. La expresión relativa del microRNA-21 aumentada (>1) mostró una reducción del riesgo de recidiva del 51%, así como una reducción del riesgo de muerte del 50%; tanto en el análisis univariante como en el análisis multivariante se objetivó que las sobreexpresiones de microRNA-21 se relacionaban con una supervivencia mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez Sánchez P, Villarejo Campos P, Padilla Valverde D, Menéndez Rubio JM, Rodríguez Montes JA. Epigenética y cáncer colorrectal. *Cirugía Española*. 2012;90(5):277-283.
2. Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JM, Rodríguez Montes JA. Diagnostic and prognostic significance of serum microRNAs in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2012. *En prensa*
3. Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9:921-926.
4. Farazi TA, Spitzer JI, Morozov P, Tuschl T. miRNAs in human cancer. *J Pathol*. 2011;223(2):102-115.
5. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610.



HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

