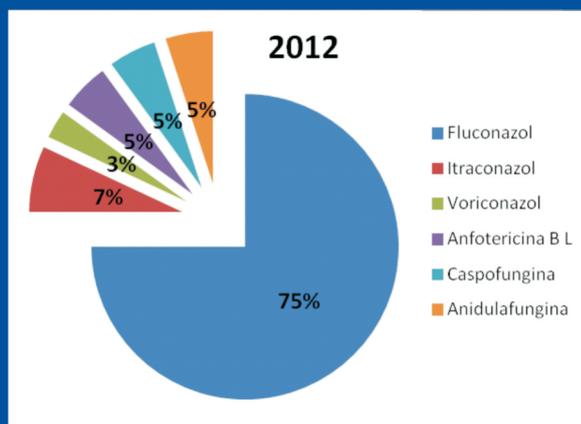
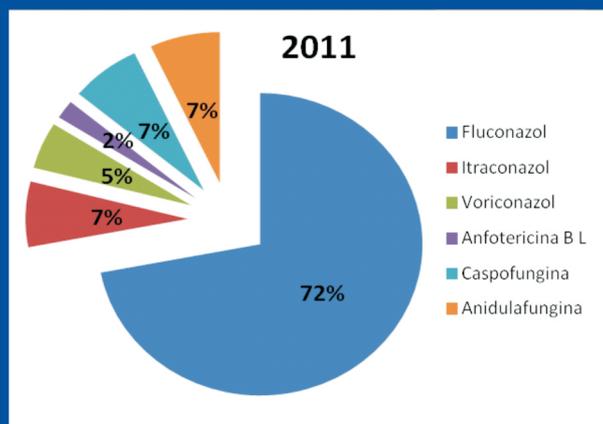


BOLETÍN CIENTÍFICO HGUCR

Volumen 4 - Nº 1 • Abril 2014



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 Vascular)	Raimundo Rodriguez (S. Urgencias)
Miguel Angel Zarca (S.Radiología Vascular)	Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)
Antonio Pinarado (S. Radiodiagnóstico)	Francisco Anaya (S. Pediatra)
Elida Vila Torres (S. Neurocirugía)	Natalia Bejarano Ramírez (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 La experimentación animal en la investigación
Caballero de la Calle, J.R

Artículo original

- 8 Evaluación de resultados tras implementar un protocolo de tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
Raúl Pérez Serrano¹, Hasania Abdel-Hadi Álvarez^{2*}, Élide Vila Torres³,
Maria Luisa Moreno Perulero⁴, Raquel Lozano Toledo⁵, Carmen Encinas Barrios⁶.

Artículo especial

- 16 Marcadores de sepsis: situación actual
Aurora Muñoz Colmenero, Laura Rincón de Pablo, Patricia Nieto Sandoval Martín de la Sierra,
Luis Sáenz Mateos, Elena Buces González, Vicente Morales Elipe.

Caso clínico

- 28 Infección por parvovirus b19: causa de hidrops fetal
C. Céspedes Casas¹, M.T. Alumbrosos Andújar², M.A. Anaya Baz³, M. Layos Castro⁴

Imagen del mes

- 32 Atelectasia pulmonar masiva con hidroneumotórax e hidroneumomediastino.
Rebeca de la Fuente Cañibano, José Manuel Morales Puebla,
Jorge Crespo del Hierro y Miguel Ángel Alañón Fernández.

- 33 Tiroides ectópico lingual
Rebeca de la Fuente Cañibano, Miguel Ángel Alañón Fernández,
Asunción Martínez Fernández y José Manuel Morales Puebla.

- 34 Hernia umbilical gigante: presentación de un caso
José Luis Bertelli Puche, Esther García Santos, Aurora Gil Rendo, Jesus Martín Fernández.

Alerta Bibliográfica

- 36 Investigación traslacional: aprendiendo a escuchar
Luis Fernando Alguacil, Carmen González-Martín.

Historia de la Medicina

- 38 Juan II de Castilla, “*finó de fiebre, ca mucho le apretó*” sobre fernán de Ciudad Real,
¿Médico del Rey? (segunda parte)
Pozuelo Reina, A^{*} y Redondo Calvo, Fj^{**}

LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL EN LA INVESTIGACIÓN

Caballero de la Calle, J.R

Dr. veterinario. UCLM

La Producción Animal se define como el conjunto de técnicas y normas que, aplicadas a la unidad de producción ganadera, consigue la optimización económica de sus rendimientos asegurando su sanidad y bienestar. Estos principios se aplican también en el manejo de los animales de experimentación.

La humanidad ha buscado históricamente remedios para aliviar sus enfermedades, para ello se han utilizados animales, al principio de forma empírica y posteriormente a través de la experimentación sistemática y ordenada.

La experimentación científica no puede definirse como buena o mala según el desarrollo económico de los países que la realizan, sino que de forma frecuente, se debe a una metodología errónea que incluye el uso de animales no controlados y que producen malos resultados científicos. Es importante conocer las pautas necesarias para la realización de trabajos de investigación donde se incluyan animales de laboratorio, garantizando de esta manera unos resultados más precisos y acordes con la realidad¹.

En la actualidad esta actividad investigadora desempeña un papel fundamental para muchos sectores productivos como la agroalimentación, la biotecnología o el medio ambiente. Además es básica para favorecer el avance de las ciencias biomédicas (Tabla 1). Sin embargo supone, desde sus inicios, un planteamiento ético de gran complejidad.

CAMPO	POSIBILIDADES
Sanidad humana y animal	diagnóstico y tratamiento de enfermedades
	obtención de vacunas
Investigación genómica	análisis estructural y funcional de genomas
	mapeo físico y genético de genomas
	modelos animales de enfermedades humanas
Medicina y farmacia	modelos de patología molecular
	ingeniería biomédica para el diagnóstico clínico
	xenotransplantes (cerdo y primates)
Oncología	mecanismos de la progresión tumoral, desarrollo de nuevos marcadores, control, invasión y metástasis
	estrategias terapéuticas
	predicción de radiosensibilidad
Enfermedades infecciosas	Bacterianas (antibiorresistencia, métodos de diagnóstico rápido, persistencia, inmunosupresión)
	víricas (hepatitis o inmunodeficiencia)
	parasitarias (leishmaniosis, paludismo)
Neurociencias	bases de las enfermedades neurodegenerativas, regeneración y reparación del tejido nervioso
	mecanismos del dolor
	estrategias terapéuticas
Enfermedades cardiovasculares	biopatologías de la pared vascular
	cardiopatías
	isquemia
	hipertensión arterial
Investigación farmacéutica	diseño, síntesis y acción biológica de nuevos agentes terapéuticos
	farmacología y toxicología
	biotransformación

Tabla 1. Avances en las ciencias biomédicas basados en la experimentación animal²

Las dudas respecto a cómo deben ser los vínculos entre animales y humanos también se hacen visibles en el Derecho; en realidad, la cuestión es un mero reflejo de las relaciones normalmente ambivalentes entre Ciencia y Derecho³.

La investigación médica con experimentación animal era ya una práctica importante en la Medicina del siglo XIX, y así lo señala Claude Bernard en su obra *“Principes de médecine expérimentale”*. Ya por esa época existen movimientos de oposición a dicho empleo, aunque posiblemente asociado a la brutalidad de una intervención quirúrgica sin anestesia⁴.

En la actualidad existen asociaciones que luchan por los derechos de los animales basadas en una visión natural igualitaria de éstos con el hombre. Cuentan con el apoyo de una parte de la comunidad científica que estima, que los resultados de la investigación animal rara vez son directamente aplicables a la especie humana⁵. La fuente teórica más conocida de los actuales movimientos de liberación animal se encuentra en la obra *“Animal Liberation”* de Peter Singer⁶.

Podemos encontrar diferentes posturas, desde las claramente abolicionistas, hasta los que consideran válido cualquier uso de animales en beneficio humano, pasando por los que

distinguen entre principios éticos (no causar dolor) y elecciones morales (elegir el beneficio a los más sensibles, más próximos, o los más numerosos, antes que el dolor en los lejanos, menos sensibles o menos numerosos) como guía moralmente válida para actuar en cada caso⁷.

La diferencia cualitativa entre el hombre y otras especies es el fundamento que permite la experimentación animal. Sin embargo es necesario que esta actividad esté ordenada, es decir basada en la aplicación de una serie de normas éticas sobre el manejo correcto de los animales, que además consiga una optimización de los resultados.

La justificación ética del uso de animales de laboratorio estriba en el valor del objetivo principal del experimento y en la probabilidad de que tal experimento contribuya al objetivo final. Este criterio está limitado por la disponibilidad de métodos alternativos que consigan el mismo objetivo y por el dolor impuesto a los animales de estudio. Es decir, en términos éticos el fin de la acción investigadora debe ser beneficioso para el hombre o los propios animales y además la acción debe cumplir una serie de requisitos o circunstancias que aseguren un racional uso de los animales y una adecuada metodología de trabajo⁸.

Además de las consideraciones de bienestar, el principal objetivo de un control de salud antes y durante los experimentos, es de definir el estado biológico de los animales para tener en cuenta la presencia o ausencia de ciertos microorganismos, lesiones u otras alteraciones como variables experimentales. Los animales y otros materiales biológicos, sobre todo cuando se

introducen de una fuente externa, deben ser controlados para prevenir la introducción de agentes transmisibles que podrían influir en la salud de los humanos u otros animales o en los resultados de la experimentación con animales⁹.

El Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero¹⁰, incorpora la Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, al ordenamiento jurídico español, estableciendo las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

Este nuevo real decreto, que sustituye al RD 1201/2005, de 10 de octubre¹¹, supone un gran avance en materia de bienestar animal, porque adapta los requisitos generales mínimos a los avances científicos, porque amplía el ámbito de aplicación de las normas de protección a determinadas formas fetales de los mamíferos, y porque establece como principio general el «principio de las tres erres», es decir el reemplazo, la reducción y el refinamiento de los procedimientos, fomentando el uso de métodos alternativos a la experimentación con animales vivos.

La normativa se apoya en el desarrollo de la Ley 32/2007, de 7 de noviembre¹² para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio y en su modificación de la Ley 6/2013, de 11 de junio¹³. En ésta ley se recoge un capítulo de infracciones y sanciones.

Para el cumplimiento de este real decreto los Ministerios de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente y de Economía y Competitividad, han delegado en órganos competentes que son los entes, autoridades o unidades administrativas de las comunidades autónomas y de las ciudades de Ceuta y Melilla, competentes en cada una de las materias que regula.

Así mismo se crean los órganos habilitados que son organismos públicos, asociaciones o sociedades privadas, autorizadas y designadas por el órgano competente para realizar algunas de las funciones específicas que se establecen en el real decreto. Cabe distinguir, a este respecto, el órgano habilitado para la evaluación de proyectos, que se prestará en régimen de libre concurrencia; de la habilitación para la realización de otras actuaciones de carácter técnico, que se regirán por lo que al efecto, disponga el órgano competente.

Debemos valorar positivamente algunos aspectos importantes que se incorporan a la normativa como:

- a. Solo se utilizaran animales cuando su uso esté justificado por la finalidad que se persigue, valorando su oportunidad y potenciales beneficios.
- b. Se regulan detalladamente las condiciones mínimas en las que han de alojarse los animales y los cuidados que éstos han de recibir.
- c. Se establece la obligatoriedad de que todos los criadores, suministradores y usuarios dispongan de órganos encargados del bienestar de los animales.
- d. Se establecen los requisitos mínimos y criterios básicos de formación y preparación a los criadores, suministradores y usuarios de animales de experimentación y así facilitar el movimiento entre los Estados de la Unión Europea. Las personas facultadas por los órganos competentes para realizar las funciones correspondientes a las categorías establecidas conforme a las disposiciones del derogado Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, mantendrán dicha facultad en referencia a las mencionadas funciones, sin perjuicio de los requisitos de adaptación a la nueva normativa que puedan adoptar dichos órganos.

El nuevo real decreto preveía que en el plazo de 12 meses a partir de su publicación, el Ministerio de Economía y Competitividad, asesorado por los Ministerios de Educación, Cultura y Deporte y de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente y asistido por un Comité especializado en materia de educación, formación y capacitación del personal, desarrollaría los requisitos de la formación del personal. Sin embargo, esta normativa no se ha desarrollado aún.

- e. Se marca como objetivo el total reemplazo de los animales en los procedimientos y se fijan normas específicas para la utilización de determinados tipos de animales, como pueden ser los animales vagabundos y asilvestrados, la fauna silvestre, las especies amenazadas y los animales de compañía.

- f. Se fijan unos requisitos especialmente estrictos en el caso de los primates no humanos.
- g. Se fijan las normas a las que deben atenerse los proyectos y procedimientos desde que se inician hasta que finalizan.
- h. Se introducen también relevantes cambios en los requisitos formales de control a los que se deben someter los proyectos y procedimientos en los que se utilicen animales vivos.

A este respecto se pueden destacar las normas que:

- regulan la necesidad de evaluación previa de los proyectos y la de evaluación retrospectiva de los mismos en determinados casos.
 - obligan a clasificar los procedimientos en función de su grado de severidad.
 - establecen exigencias de transparencia e información.
- i. Se crea una red de comités nacionales de bienestar y de puntos de contacto nacionales de coordinación en materia de implementación de las normas de protección y de los métodos alternativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez López, J.A. (2007). Pautas básicas para el manejo de animales de experimentación en investigación biomédica. <http://www.facultadsalud.unicauca.edu.co>.
2. Boada Saña, M.; Colom Comí, A.; Castelló Echeverría, N. (2011). La Experimentación Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Autónoma de Barcelona.
3. Kemelmajer de Carlucci, A. (2009). La categoría jurídica "sujeto/objeto" y su insuficiencia respecto de los animales. Especial referencia a los animales usados en laboratorios. *Revista de Bioética y Derecho* nº 17 (9).
4. Pardo Caballos, A. (2005). Ética de la experimentación animal. Directrices legales y éticas contemporáneas. *Cuadernos de Bioética* XVI, 2005/3ª.
5. Mrad de Osorio, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. *Alternativas y las 3 RS de Russel*. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *Revista Colombiana de Bioética* 1(1).
6. Singer, P. (2009). *Animal Liberation. Towards an end to man's inhumanity to animals*. HarperCollins Publishers LLC. UK.
7. Mateos Montero, C. (2003). Consideraciones éticas sobre la interacción hombre-animal. En *Bienestar Animal: experimentación, producción, compañía y zoológicos*. Libro de Resúmenes II Curso sobre Bienestar Animal. Córdoba.
8. Aranda, A.; Pastor García, L. (1999). Ética de la experimentación con animales. *Bioética y Ciencias de la Salud*. Vol. 3 Nº4.
9. FELASA (Federation of Laboratory Animal Science Associations) (2014). Recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. <http://lan.sagepub.com/content/early/2014/02/18/0023677213516312.full>.
10. Boletín Oficial del Estado núm. 34 de 8 de febrero de 2013. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.
11. Boletín Oficial del Estado núm. 252 de 21 de Octubre de 2005. Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos
12. Boletín Oficial del Estado núm. 268, de 8 de noviembre de 2007. Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio.
13. Boletín Oficial del Estado núm. 140 de 12 de junio de 2013. Ley 6/2013, de 11 de junio, de modificación de la Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS TRAS IMPLEMENTAR UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS

Raúl Pérez Serrano^{*}, Hasania Abdel-Hadi Álvarez^{**}, Élide Vila Torres^{*},
Maria Luisa Moreno Perulero^{*}, Raquel Lozano Toledo^{*}, Carmen Encinas Barrios^{*}.

^{*}Servicio de Farmacia

^{**} Servicio Medicina Intensiva

Hospital General Universitario de Ciudad Real

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:

Raúl Pérez Serrano

Hospital General Universitario de Ciudad Real

Servicio de Farmacia

e-mail : rperrano@sescam.jccm.es

PALABRAS CLAVE: equinocandinas, antifúngicos, tratamiento empírico, candidemia y pacientes adultos no neutropénicos

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de un protocolo local de tratamiento antifúngico sobre el perfil de prescripción y el ahorro económico asociado.

Material y método: Estudio retrospectivo que compara dos periodos de un año de duración, uno previo y otro posterior a la implantación del protocolo. Para la evaluación del impacto se compara la dosis diaria definida por cada 100 estancias (DDD/100 e) de cada antifúngico en cada periodo.

Resultados: El consumo de antifúngicos se ha reducido en un 15,3%, todos los antifúngicos, excepto la anfotericina B liposomal han visto reducido su consumo. El gasto en este grupo de antimicrobianos se redujo en un 46,3%.

Conclusión: La protocolización del tratamiento antifúngico contribuye a la optimización del uso de estos fármacos, consiguiendo una utilización eficiente de los recursos económicos.

KEYWORD: echinocandins, antifungals, empirical treatment, candidemia and non-neutropenic adult patients.

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of local antifungal treatment protocol on prescription profile, as well as, the cost savings associated with this intervention.

Methods: This is a retrospective study which compared two periods of one year of duration, one before and another one after the implementation of the protocol. We compared the defined daily dose per 100 stays (DDD/100 e) of all of antifungal in both periods.

Results: Antifungal consumption has been reduced by 15.3%, all antifungals except liposomal amphotericin B have reduced their consumption. The cost of this antimicrobial group has decreased by 46.3%.

Conclusion: The implementation of antifungal treatment protocols contributes to optimize the use of these drugs, achieving an efficient use of economic resources.

INTRODUCCIÓN

Candida spp. es el principal microorganismo causal de micosis oportunista en el medio intrahospitalario, la incidencia de candidemia en España se estima en 4,3 episodios/100.000 habitantes, ocurriendo un 33-55% de estos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁻². Principalmente las infecciones

por *candida spp.* ocurren en pacientes postoperados de cirugía abdominal, politraumatizados o grandes quemados³, con una tasa de mortalidad asociada que oscila entre 46-56%⁴. Aunque podría haber variaciones en función del área geográfica, los patrones generales de susceptibilidad de las especies de *Candida* a los diferentes antifúngicos se muestran en la tabla 1⁵⁻⁶.

Patrones generales de susceptibilidad de las especies de <i>Candida</i>					
Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Candinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S a R*
<i>Candida glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S a I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S a R	S

I: Susceptibilidad intermedia; R: resistente; S-DD: susceptibilidad dependiente de la dosis. *La resistencia a las equinocandinas en las cepas aisladas de *C. parapsilosis* espoco frecuente.

Tabla 1. Susceptibilidad de las especies de *Candida*

El impacto de las infecciones fúngicas sobre los costes sanitarios y económicos es elevado y motivo de una preocupación creciente⁷. El elevado impacto económico de la enfermedad, junto con una elevada tasa de mortalidad, hacen necesario conocer la eficiencia de los antifúngicos comercializados y valorar las indicaciones de uso a nivel intrahospitalario.

La dispensación de equinocandinas por el Servicio de Farmacia se realiza mediante solicitud individualizada por paciente por parte del facultativo prescriptor y previa validación por un facultativo farmacéutico que asegura el cumplimiento del protocolo aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) en 2011.

Además, el farmacéutico periódicamente recomienda al prescriptor, si procede, el paso a vía oral y/o desescalada terapéutica.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es evaluar el impacto del protocolo sobre el perfil de prescripción de antifúngicos en el HGUCR tras un año de su aprobación.

Como objetivo secundario se establece valorar el ahorro económico que ha supuesto la implantación del protocolo.

MATERIAL Y MÉTODO

Con el objetivo de una utilización racional y eficiente de los antimicóticos, tras la revisión de la evidencia científica disponible, a finales del año 2011, la CFyT del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) aprueba un protocolo para el tratamiento empírico de candidemia/candidiasis en pacientes no neutropénicos, en el cual se contempla el uso de fluconazol como tratamiento empírico de elección, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables, con riesgo de especies de *Candida* resistente a azoles o uso reciente de azoles y/o colonización/infección conocida por *C. glabrata* o *C. krusei* en los cuales el tratamiento de elección sería una equinocandina (figura 1). Aunque las candidinas, según las guías terapéuticas, están indicadas como tratamiento de primera elección de la candidemia, también fluconazol se posiciona con el mismo grado de recomendación⁸⁻⁹. Tal y como se ha propuesto en el protocolo del HGUCR, parece razonable que la elección de equinocandinas como tratamiento empírico deba

reservarse para pacientes con enfermedad crítica o pacientes con exposición reciente a azoles.

Teniendo en cuenta que actualmente las equinocandinas disponibles en el HGUCR son caspofungina y anidulafungina, la elección de la equinocandina debe basarse en las interacciones con otros medicamentos, hepatotoxicidad o en último término en criterios de eficiencia, para lo que se añadió como anexo al protocolo una tabla con el coste económico de los diferentes antifúngicos en función del peso del paciente. Anidulafungina es la única candina que no requiere ajuste de dosis según peso, ni función hepática o renal, ni siquiera en aquellos pacientes que están sometidos a diálisis.

La difusión intrahospitalaria del protocolo se realizó por diferentes vías:

- Envío desde la Dirección Médica a todos Jefes de Servicio en formato papel
- Presentación en la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica
- Presentación en sesión general del hospital
- Presentación en la UCI
- Disponibilidad de acceso al protocolo a través de la intranet del hospital.

Se trata de un estudio retrospectivo que compara dos periodos de un año de duración durante 2011 y 2012, previo y posterior a la implantación del protocolo respectivamente.

Para la evaluación del impacto del protocolo se calculó la dosis diaria definida (DDD) por cada 100 estancias (DDD/100 e) de cada uno de los antifúngicos, a partir del consumo y las estancias anuales, según la siguiente fórmula:

$$DDD/100 \text{ estancias} = \frac{\text{Consumo} *}{DDD} X \frac{100}{\text{estancias}}$$

*Expresado en gramos

La DDD se define como la dosis habitual de mantenimiento diaria de un fármaco utilizada para su principal indicación en adultos. Los antifúngicos evaluados serán los de mayor consumo: azoles (fluconazol, voriconazol e itraconazol), anfotericina B liposomal y equinocandinas (anidulafungina y caspofungina).

Para la valoración económica del gasto en antifúngicos se utilizó el precio medio de compra.

Tanto para calcular consumo (DDD/100 e) como el gasto económico se utilizó la aplicación informática para la gestión económica del Servicio de Farmacia. No se incluyeron aquellos consumos que no generan estancia hospitalaria, como el Servicio de Urgencias o centros de día.

Se realizó una prueba de comparación de medias con el estadístico t de student para muestras dependientes, con el fin de analizar la variación del consumo de los diferentes grupos de antifúngicos entre ambos periodos. Para ello, se consideró muestra 1 a los consumos de los diferentes antifúngicos durante 2011 y muestra 2 a los datos análogos de 2012, se trataron ambas muestras como dependientes y se analizaron estadísticamente las diferencias de los 6 antifúngicos entre ambos periodos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la $p < 0,05$ y el intervalo de confianza 95% de las diferencias de las medias no incluía el 0.

RESULTADOS

En 2012 el consumo de antifúngicos se ha reducido en un 15,3% (3,60 vs 4,25 DDD/100 e). Como puede observarse en la tabla 2, se ha reducido el consumo de todos ellos, excepto la anfotericina B liposomal. El consumo de equinocandinas se redujo en un 41,8%.

	2011	2012
Fluconazol	3,06	2,69
Itraconazol	0,32	0,28
Voriconazol	0,20	0,10
Anfotericina B liposomal	0,07	0,18
Caspofungina	0,31	0,18
Anidulafungina	0,29	0,17
TOTAL	4,25	3,60

Tabla 2. Comparativa del consumo de antifúngicos en los dos periodos (DDD/100 e)

La reducción del consumo entre ambos periodos resultó estadísticamente significativa, con una disminución total de 0,65 DDD/100 e (IC95: 0,486 - 0,814) y $p=0,0002$ en la prueba t de Student para comparación de muestras dependientes.

En la figura 2 puede observarse una comparativa del perfil de prescripción, medido en porcentaje de consumo (DDD/100 e) entre ambos periodos. Tras la difusión del protocolo, se utilizaron en mayor proporción fluconazol y anfotericina B liposomal y se redujo el consumo de caspofungina, anidulafungina y voriconazol.

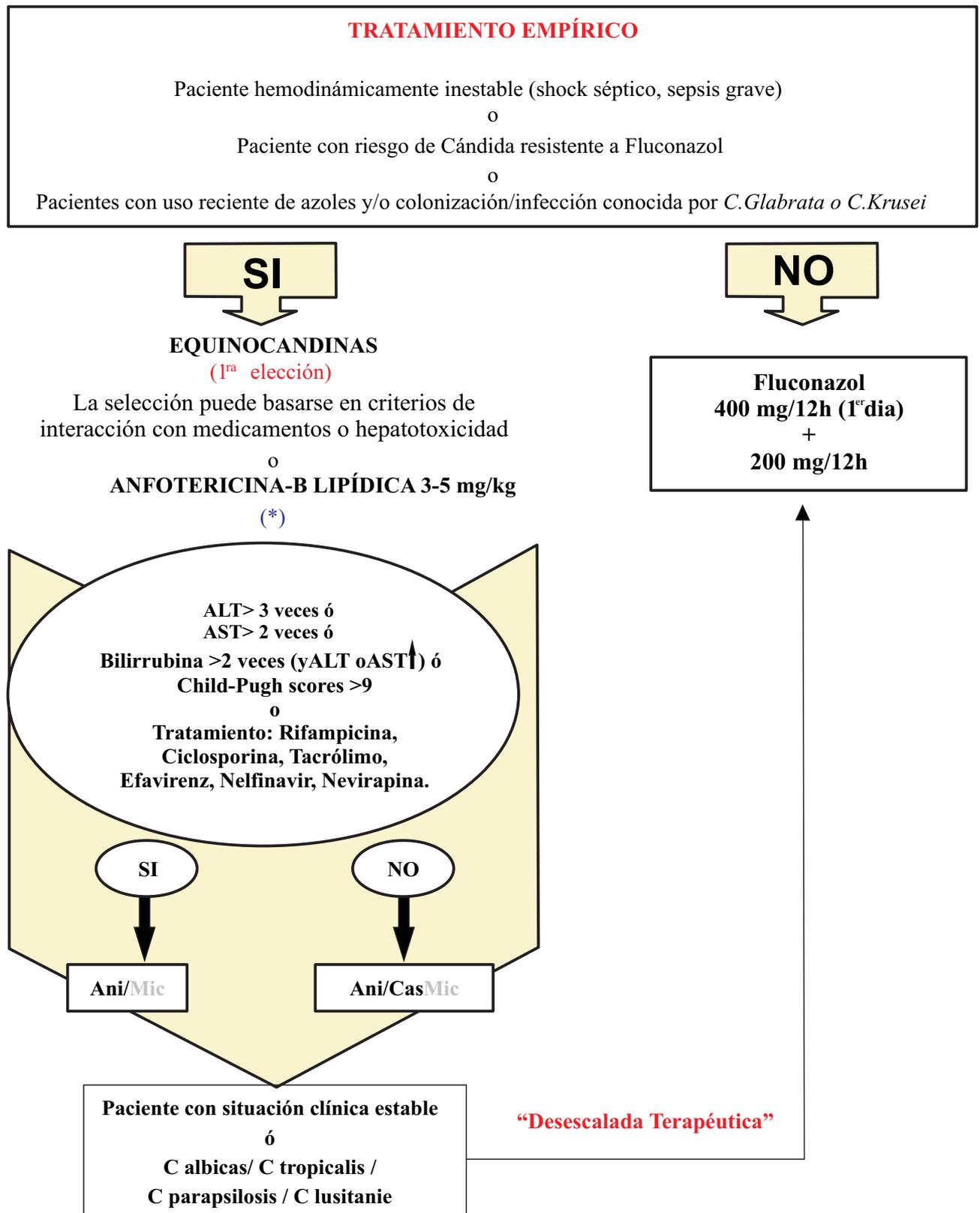


Figura 1. esquema del protocolo de tratamiento de la candidiasis del HGUCR

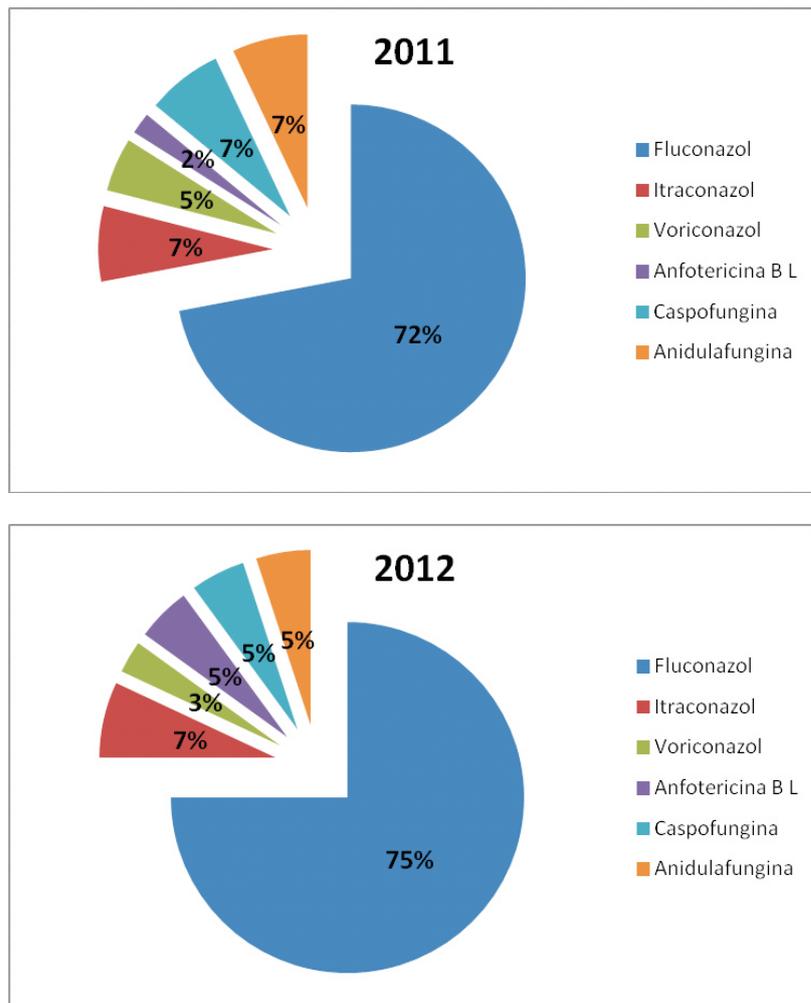


Figura 2. Comparativa del consumo de antifúngicos en los dos periodos (%DDD/100 e)

En cuanto al gasto en antifúngicos en 2012 se redujo un 46,3%, disminuyendo el gasto de todos los antifúngicos, a excepción nuevamente de anfotericina B liposomal que ascendió.

DISCUSIÓN

En la toma de decisiones sanitarias aparece la necesidad de utilizar como criterio adicional al de la evidencia clínica, el de la evaluación de la eficiencia y del análisis de costes e impacto presupuestario de las distintas opciones terapéuticas. Algunos hospitales están considerando al tratamiento de las infecciones fúngicas como un foco de gasto farmacológico de

muy alto nivel, viéndose obligados a desarrollar programas de vigilancia y control presupuestario.

El uso de antifúngicos como tratamiento empírico no debe ser generalizado, por lo que necesitamos seleccionar correctamente a los enfermos para evitar el uso indiscriminado de estos antibióticos, ya que ello sólo acarreará complicaciones, como toxicidad, interacciones farmacológicas, posibilidad de adquisición de resistencias y aumento de los costes¹⁰. La selección de una terapia antibiótica apropiada es complicada debido a varios factores que incluyen el elevado número de moléculas disponibles, la

	2011	2012
Fluconazol	8.694	5.236
Itraconazol	1.227	1.044
Voriconazol	33.853	17.143
Anfotericina liposomal B	8.914	22.497
Caspofungina	208.786	98.967
Anidulafungina	157.576	80.000
TOTAL	419.050	224.887

Tabla 3. Comparativa del gasto en antifúngicos en los dos periodos (euros)

presencia de patógenos resistentes a las mismas y la tendencia a la prescripción de las últimas novedades aparecidas en el mercado de los antimicrobianos¹¹, por lo que la protocolización puede ser una ayuda para los facultativos para asegurar la optimización de los tratamientos antimicrobianos.

En el caso del protocolo del estudio, una vez alcanzado el consenso de un equipo multidisciplinar que incluía a los servicios mayoritariamente implicados en la prescripción, como internistas e intensivistas se realizaron diversas acciones para la difusión y educación en el tratamiento antifúngico, pero además se acompañó de una medida restrictiva en el caso de equinocandinas que trata de garantizar el cumplimiento del protocolo mediante la petición de un formulario previo a la dispensación, dónde el facultativo prescriptor justifica la necesidad del tratamiento. Diseñar políticas de utilización de antimicrobianos entre especialistas comprometidos con la optimización del tratamiento, junto con una adecuada difusión de las recomendaciones aumenta las posibilidades de éxito. Aunque es necesario actualizarlo continuamente para disminuir el margen de error en la actividad diaria¹².

El ahorro económico obtenido es superior a otras iniciativas puestas en marcha en otros hospitales españoles¹³, el mayor responsable ha sido la reducción casi a la mitad del uso de equinocandinas y probablemente es ahí donde debamos concentrar nuestros esfuerzos para garantizar la optimización del uso de antimicóticos. El aumento del consumo de anfotericina B liposomal no se puede explicar por la difusión del protocolo, y aunque no se ha demostrado por no ser objetivo del presente estudio, probablemente se deba a que durante 2012 algunos pacientes han sufrido infecciones poco frecuentes y con tratamientos largos, como meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* o mucormicosis por hongos del género *Rhizopus*, donde el tratamiento de primera elección incluye anfotericina B liposomal¹⁴.

Limitaciones

El protocolo no incluye a todos los pacientes candidatos a la prescripción de algún antifúngico, aborda únicamente el tratamiento de la candidemia y sólo se incluye a pacientes no neutropénicos, pero las limitaciones en el diseño del estudio hacen que los resultados se hayan medido en todos los pacientes tratados con antifúngicos durante el periodo de estudio, aún así, los resultados han sido estadísticamente significativos.

Si entre los criterios de exclusión se hubiese incluido al paciente neutropénico probablemente los resultados hubiesen sido aún mejores. Además, hubiese sido interesante y probablemente tendría que realizarse en un futuro, relacionar los consumos con las resistencias a antifúngicos, para poder establecer posibles modificaciones en los patrones de sensibilidad iniciales.

No haber medido durante el periodo de estudio la tasa de infección fúngica y/o mortalidad, puede sembrar cierta incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento, aunque esta duda queda resuelta en parte, ya que el protocolo está avalado por la evidencia científica actual.

CONCLUSIONES

La protocolización del tratamiento antifúngico contribuye a la optimización de estos fármacos, consiguiendo un uso eficiente de los recursos económicos.

Para conseguir que estos resultados se mantengan será necesaria la actualización periódica del protocolo y el seguimiento del consumo, ya que la prescripción de antimicrobianos se encuentra influenciada por cambios y novedades frecuentes, no sólo desde el punto de vista farmacológico sino también microbiológico y diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almeda M, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: result from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43: 1829-35.
2. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agent*. 2008;32 Suppl 2: S87-91.
3. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995;15:26-30.
4. Marriot D, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care*. 2009;13:R115.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19:435-47.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: Approved standard, 3rd ed. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
7. García-Vargas M, Casado MA, Mir N, Barrueta JA. Análisis de costes de tres candidas en el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos en España. *Farm Hosp*. 2012;36(4):207-15.
8. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5): 345-61.
9. Pappa PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by infectious diseases society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
10. Borges Sá M. Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves. *Rev Esp Quimioter*. 2008. 21 (Supl Esp 1): 14-25.
11. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med*. 2003; 31:608-16.
12. Sanz Ortiz J. Formación continuada: encicijada difícil. *Med Clin (Bar)*. 1998; 111:496-8.
13. Cáliz Hernández B, Rodríguez González CG, Valerio Minero M, Muñoz García P, Bouza Santiago E, Sanjurjo Sáez M. Eficiencia de un programa "Antifungals Stewardship" (Proyecto PROMULGA). *Farm Hosp*. 2013;Supl. 1:1-7.
14. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía Terapéutica Antimicrobiana. Edición 2013.

MARCADORES DE SEPSIS: SITUACIÓN ACTUAL

Aurora Muñoz Colmenero, Laura Rincón de Pablo,
Patricia Nieto Sandoval Martín de la Sierra,
Luis Sáenz Mateos, Elena Buces González, Vicente Morales Elipe.

Servicio de Análisis Clínicos.

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

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

Aurora Úrsula Muñoz Colmenero,
e-mail: : aurora_mc82@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: SIRS, sepsis, proteína C reactiva, procalcitonina, citocinas.

RESUMEN:

Objetivos: Repasar el concepto de SIRS y sepsis, así como la importancia de un diagnóstico precoz de este último. Revisar los marcadores biológicos, disponibles y en fase de investigación, en el diagnóstico precoz y monitorización de la sepsis.

Estrategia de búsqueda: Búsqueda bibliográfica de datos en Pubmed y Elsevier –Doyma. Palabras clave utilizadas en la búsqueda, en castellano e inglés: SIRS, sepsis, proteína C reactiva, procalcitonina y citocinas.

Selección de estudios y datos: La selección de artículos se ha basado en la actualidad en función del tema y en la relación específica con los objetivos establecidos.

Síntesis de resultados: La sepsis se puede considerar como el SIRS secundario a una infección desencadenada por la entrada, en el torrente sanguíneo, de microorganismos o sus toxinas. Su incidencia, gravedad y mortalidad han aumentado en los últimos años. El diagnóstico precoz y la intervención terapéutica rápida y específica han demostrado ser cruciales. La sepsis puede ser difícil de distinguir de otros SIRS no infecciosos. La disponibilidad de marcadores biológicos de inflamación que añadan valor a la información clínica del paciente permitirá diferenciar mejor este proceso. Entre los marcadores clásicos de infección, la PCR y el recuento de leucocitos junto con su fórmula diferencial han sido los indicadores más usados, pero se necesitan marcadores de infección más sensibles y específicos. El marcador más utilizado en la actualidad es la PCT, aún así, sus valores deben interpretarse siempre dentro del contexto clínico del paciente. Existen otros marcadores pero se encuentran en fase de investigación.

Conclusiones: Existen situaciones en las que las manifestaciones clínicas y los parámetros analíticos actuales son insuficientes para establecer un diagnóstico de sepsis. Quizás, el uso conjunto de determinados biomarcadores ayude a la diferenciación de los cuadros clínicos.

OBJETIVOS:

El principal objetivo es revisar la utilidad de los principales marcadores biológicos de sepsis, disponibles y emergentes, en el diagnóstico precoz y monitorización de la sepsis. Repasando, previamente, el concepto de SIRS y sepsis, además, de la importancia del diagnóstico precoz de este último.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

La búsqueda de artículos se ha realizado en las bases de datos bibliográficas Pubmed y Elsevier –Doyma, utilizando como palabras clave, en castellano e inglés: SIRS, sepsis, proteína C reactiva, procalcitonina y citocinas. La bibliografía consultada se ha centrado en artículos originales nacionales e internacionales y revisiones sistemáticas.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y DATOS:

Los estudios se han seleccionado atendiendo a la actualidad de los mismos en función del tema, a la relevancia científica y a los marcadores biológicos de sepsis utilizados.

SÍNTESIS DE RESULTADOS:

El concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) se estableció por primera vez en la Conferencia de Consenso sobre Sepsis celebrada por la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP) en 1992¹. Se definió como un síndrome generalizado caracterizado por la presencia de dos o más de los siguientes criterios, con independencia de su causa: a) Fiebre (temperatura central > 38°C) o hipotermia (temperatura central < 36°C). b) Taquicardia (> 90 latidos/minuto). c) Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto), o hiperventilación (paCO₂

< 32 mmHg) o necesidad de ventilación mecánica.

d) Leucocitosis (> 12.000 leucocitos/mm³) o leucopenia (< 4.000 leucocitos/mm³) o recuento leucocitario con > 10% de formas inmaduras.

La sepsis se puede considerar como el SIRS secundario a una infección desencadenada por la entrada, en el torrente sanguíneo, de microorganismos o sus toxinas. La presencia de estas sustancias provoca una respuesta inflamatoria por parte del huésped con pérdida de la regulación de los mecanismos de defensa. Se desencadena la activación de los sistemas celulares que participan en la respuesta inmune (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos B y T), que da lugar a la secreción de mediadores de la inflamación, suscitando el control de la infección o su evolución a sepsis grave o shock séptico.

La sepsis es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias pediátricas y una de las principales causa de mortalidad en la mayoría de unidades de cuidados intensivos no coronarias y neonatales. Además, uno de los grandes retos en pediatría y, en especial, en neonatología, es poder realizar un diagnóstico precoz que permita una supervivencia sin secuelas. Su incidencia se sitúa, aproximadamente, en un 2% de los ingresos hospitalarios, aumentando con la edad. La prevalencia de la sepsis grave entre los pacientes ingresados varía del 2% al 11% y la mortalidad del 28 al 50%².

Su incidencia, gravedad y mortalidad han aumentado en los últimos años, a pesar de los avances en las técnicas de apoyo vital y la aparición de nuevos tratamientos. Esto ha sido debido, principalmente, a la mayor sensibilidad y

especificidad diagnóstica de la enfermedad, al aumento de uso de técnicas invasivas que favorecen las infecciones, la edad de la población, enfermos inmunodeprimidos, microorganismos multirresistentes a los antibióticos convencionales y a las limitaciones para efectuar un diagnóstico precoz.

El diagnóstico precoz y la intervención terapéutica rápida y específica han demostrado ser cruciales en la recuperación de pacientes con sepsis. Cuando se logra iniciar un tratamiento antibiótico apropiado, la mortalidad se reduce al mínimo y la aparición de choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple se reduce más de un 50%. Además, si el antibiótico se administra en las primeras 6 horas (h) del inicio del proceso infeccioso los datos mejoran significativamente. Sin embargo, en pacientes con signos clínicos de inflamación aguda, la sepsis puede ser difícil de distinguir de otras condiciones que producen SIRS no infeccioso. Por lo que, es útil contar con la información específica adicional para aumentar la exactitud del diagnóstico de sepsis en una etapa previa y así impedir la evolución de la enfermedad reduciendo la mortalidad, los costes sanitarios y el uso inadecuado de antibióticos que puede producir resistencias y toxicidad.

Por lo tanto, en el diagnóstico y monitorización de la sepsis hay que tener en cuenta tres aspectos fundamentales: manifestaciones clínicas, identificación microbiológica y marcadores biológicos.

Los primeros signos y síntomas de sepsis son generalmente muy inespecíficos, como fiebre y leucocitosis, complicando su

diagnóstico. Por lo que muchas infecciones víricas y otras situaciones que cursan con fiebre, taquicardia, polipnea, leucocitosis y otros signos indicativos de infección, son tratadas empíricamente como infección bacteriana sin serlo.

Por otro lado, la identificación del agente etiológico no suele ser suficientemente rápida, ya que a veces no es posible conseguir muestras adecuadas del foco de la infección y las técnicas de aislamiento requieren un procesamiento y un tiempo de incubación. Además, no siempre se puede llegar a un diagnóstico etiológico ya que los hemocultivos negativos no excluyen la sepsis bacteriana dado que frecuentemente el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo y determinadas infecciones, como las neumonías, son bacteriémicas sólo en un bajo porcentaje.

La disponibilidad de nuevos marcadores biológicos de inflamación que añaden valor a la información clínica del paciente ha permitido diferenciar mejor este proceso. Esto ha conducido a una redefinición de los conceptos de SIRS y sepsis, en la Conferencia Internacional de Definición de Sepsis celebrada en 2001, en base a un nuevo sistema, sistema PIRO (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction), que estratifica a los pacientes en función de la clínica y de los marcadores biológicos³.

Un marcador ideal de infección debería ser sensible y específico para permitir un diagnóstico precoz, controlar su evolución y su respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, este marcador aún no existe.

Marcadores clásicos

La serie blanca está formada por los leucocitos, que se dividen en polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y mononucleares (linfocitos y monocitos). El sistema hematopoyético del organismo además de producir la cantidad de leucocitos necesaria para realizar las funciones fisiológicas, mantiene una reserva celular en la médula ósea que puede ser movilizada en la inflamación o en la infección, y su maduración se regula a través de los factores estimuladores de colonias y de las IL. Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre. Su función es fagocitar y destruir agentes patógenos a través de sustancias bactericidas. Son los leucocitos predominantes durante la primera fase de la respuesta inflamatoria y juegan un papel importante en la acumulación de otro tipo de leucocitos⁴. En la inflamación existe una migración de neutrófilos al foco inflamatorio produciéndose una alteración cualitativa y cuantitativa de estas células, aunque también es posible observar en una infección neutropenia con linfocitosis. Respecto a la alteración cualitativa de los neutrófilos es normal la presencia de células inmaduras en sangre periférica. La presencia de células inmaduras, y por tanto células de mayor tamaño, con células maduras en sangre periférica, unido a los avances tecnológicos de los analizadores de hematología, capaces de expresar el volumen de distribución neutrofílica ha hecho pensar a algunos investigadores en este parámetro como marcador de septicemia, ya que es independiente del número de neutrófilos. Presenta una sensibilidad del 69% y una especificidad del 100%, pero son necesarios más estudios para discernir una reacción leucemoide sin infección de una infección propiamente dicha⁴.

La velocidad de sedimentación globular es un marcador que se usaba como medida indirecta de las alteraciones en la concentración del fibrinógeno que influyen en la agregación eritrocitaria. Se eleva más lentamente que la PCR y puede tardar semanas en recuperar los valores iniciales. Puede dar lugar a resultados falsos positivos y falsos negativos cuando existe anemia, policitemia u otras alteraciones en la serie eritrocitaria.

Estos marcadores pueden ayudar en casos muy graves pero que no ofrecen la suficiente sensibilidad y especificidad, con posibilidad de una interpretación equivocada e imprecisa.

Proteína C reactiva

La PCR es una proteína plasmática no glicosilada, perteneciente a la familia de las pentaxinas y formada por cinco subunidades idénticas, dispuestas por simetría pentamérica cíclica alrededor de un poro central y con un peso molecular de 118 kDa. En condiciones fisiológicas es una molécula muy estable, altamente resistente a la proteólisis.

Es un reactante de fase aguda clásico con síntesis principalmente hepática en respuesta al daño tisular o a la infección, previa estimulación de los hepatocitos por las citocinas, especialmente IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8. También existe una síntesis en lesiones ateroscleróticas, riñón, neuronas y macrófagos alveolares. Su vida media en el plasma es de, aproximadamente, 19 h. El ligando más característico de la PCR es la fosfocolina, interacción que es característica de la unión de esta proteína a múltiples

microorganismos y que juega un papel importante en nuestra defensa frente a los mismos.

Las células apoptóticas o necróticas poseen fosfolipina, la interacción con la PCR permite su opsonización y fagocitosis por los macrófagos, promoviendo una respuesta antiinflamatoria. Sin embargo, en situaciones en que existen células isquémicas, la PCR puede aumentar el daño tisular a través de la activación parcial del complemento, como ocurre en las células isquémicas tras un infarto de miocardio. Por esto, la PCR ejerce un papel defensivo o perjudicial, dependiendo de la situación de nuestros tejidos.

El elevado uso de la PCR como marcador inflamatorio se debe en parte, a sus características analíticas y preanalíticas:

- vida media relativamente larga.
- concentraciones no afectadas con el consumo de alimentos.
- no presenta patrones diurnos o variaciones estacionales, ni diferencias por cuestión de raza, sexo o edad.
- estabilidad en plasma durante la congelación.
- material estándar de la OMS para la calibración de nuevos ensayos.
- analizadores automáticos.
- métodos de alta sensibilidad.

El método de cuantificación de PCR, más frecuentemente empleado en la actualidad, es el ensayo inmunoturbidimétrico potenciado con partículas de látex. Estos métodos suelen tener un límite de cuantificación próximo a 0.5mg/dL (PCR convencional). Actualmente, existen otros métodos denominados PCR ultrasensible (hsPCR) para cuantificar por debajo de los límites de

detección de la PCR convencional. Este método es útil para el estudio de estados inflamatorios crónicos de baja intensidad en individuos que por lo demás podrían ser considerados como normales y debe tener una capacidad de cuantificación por lo menos de 0.01mg/dL y suele considerarse elevada a partir de 0.3mg/dL.

La literatura relacionada con la capacidad de la PCR para discriminar la presencia o no de infección es contradictoria. La mayor parte de los estudios realizados refieren que se trata de un marcador con una especificidad limitada, ya que se han descrito concentraciones elevadas de PCR en pacientes no infectados. La especificidad puede aumentar si se utilizan puntos de corte altos, o la población de estudio no tiene concentraciones elevadas de PCR a priori. Así, varios estudios realizados en pacientes no críticos indican que la PCR puede ser un marcador aceptable para diagnosticar sepsis o infecciones adquiridas en la comunidad, situando el punto de corte para el diagnóstico en estos pacientes en torno a 10 mg/dL con una especificidad del 88% y sensibilidad del 58%⁶.

En pacientes críticos, la PCR se comporta como un marcador poco específico de infección, ya que la mayoría de estos pacientes tienen valores elevados⁷.

Otros estudios han evaluado la variación temporal para diagnosticar la infección, de forma que una elevación mayor o igual del 25% con respecto al día anterior en la concentración de PCR fue sugestiva de infección⁸. Pero, la cinética lenta, en su elevación tras la agresión y su disminución si la evolución es favorable, afecta de forma negativa a su capacidad pronóstica.

Procalcitonina

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos, con un peso molecular de 13 KDa. Está constituida estructuralmente por una región aminoterminal de 57 aa (N-PCT), una región media, la calcitonina de 32 aa (CT), y una región carboxiterminal con 21 aa, la katacalcina o péptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). Por acción de la prohormona convertasa, la PCT se fragmenta en N-PCT y el conjugado CT- CCP-I que nuevamente por proteólisis se transforma en CT y CCP-I libre (Figura 1).

En condiciones normales, se sintetiza en las células C del tiroides. Sin embargo, en infecciones severas y sepsis es posible detectarla en sangre, los conocimientos actuales conducen a pensar que dicho incremento no es de origen tiroideo. Se cree que la procedencia de la PCT, en infecciones graves, es de células como los macrófagos y los monocitos especialmente de origen hepático y de células neurocrinas de pulmón e intestino. La producción de PCT parece ser inducida por el TNF- α y la IL-2. El principal estímulo para su liberación, dentro de la

circulación sistémica en procesos infecciosos, es la presencia de endotoxinas bacterianas, exotoxinas y citoquinas proinflamatorias.

La cinética de elevación es muy rápida, detectándose en el suero a las 6-12h, tras un estímulo infeccioso. Alcanza su máxima concentración a las 12-16h, normalizándose tras la curación de la infección de manera inmediata. Los niveles permanecerán elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso. La PCT tiene una semivida de 24-30h y su vía de eliminación no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteólisis, así sus concentraciones en sangre no se verán afectadas en la insuficiencia renal.

La PCT es una proteína muy estable. Su medición se puede realizar en suero o en plasma, a partir de sangre venosa o arterial y se puede medir por métodos cuantitativos o semicuantitativos (<0,5, 0,5-2,0, 2-10, ó >10 mg/L).

Numerosos estudios han demostrado que la concentración sérica de PCT aumenta principalmente en la inflamación sistémica grave

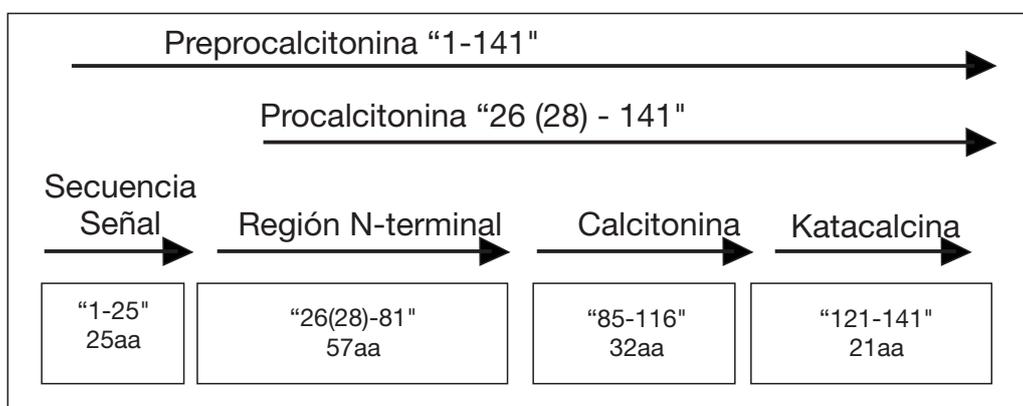


Figura 1. Representación esquemática de la preprocalcitonina, procalcitonina y sus fragmentos. aa=aminoácidos

de origen bacteriano y en las infecciones parasitarias cuando presentan una respuesta generalizada. Respecto a las infecciones fúngicas, los datos son controvertidos. Por el contrario, la concentración de PCT es baja cuando la infección es de origen vírico, está localizada, o no conduce a una respuesta inflamatoria sistémica.

Por otra parte, en situaciones críticas no asociadas a infección, como politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc., también pueden encontrarse concentraciones elevadas, aunque generalmente en menor cuantía.

Los recién nacidos, haya o no proceso infeccioso, presentan concentraciones fisiológicamente elevadas durante las primeras horas de vida, alcanzando un pico máximo entre las 18-30h. Su intervalo de referencia es distinto al de los adultos, hasta, aproximadamente, al segundo o tercer día del nacimiento.

Por lo tanto, la PCT no es un marcador de sepsis ideal porque puede elevarse en situaciones inflamatorias no infecciosas e incluso puede permanecer bajo en algunas infecciones. Aún así, ha sido propuesto como un marcador de gran utilidad en SIRS, infección y sepsis.

En general, concentraciones de PCT menores de 0,5 $\mu\text{g/L}$ indican que la bacteriemia no es probable. Este valor puede darse en individuos sanos, procesos inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunes, infecciones virales e infecciones bacterianas localizadas de carácter leve a moderado. El rango entre 0,5 y 2 $\mu\text{g/L}$ consti-

tuye lo que se podría denominar zona indeterminada o zona gris para el diagnóstico de proceso infeccioso con riesgo de consecuencias sistémicas. En pacientes con moderado riesgo de progresión a infección severa en SIRS, quemados, primeros tres días después de un trauma múltiple, intervención quirúrgica mayor, neonatos con menos de 48h de vida, medicamentos que estimulen la liberación de citoquinas proinflamatorias. Concentraciones por encima de 2 $\mu\text{g/L}$ identifican pacientes con alto riesgo de progresión a una sepsis severa. Concentraciones plasmáticas de PCT mayores de 10 $\mu\text{g/L}$ cuando existe una alta probabilidad de una sepsis severa o choque séptico (Figura 2).

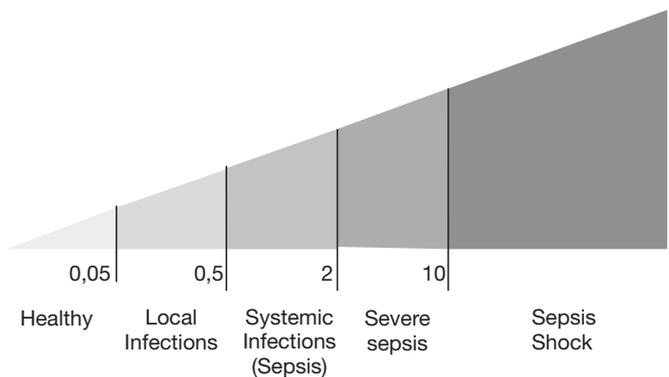


Figura 2. Interpretación de los valores de la PCT.

En los casos de concentraciones falsamente elevadas con ausencia de infección, los niveles estarán entre 1-10 $\mu\text{g/L}$ y descenderán rápidamente por debajo de 1 $\mu\text{g/L}$ en 48h. Concentraciones persistentemente altas orientan hacia la presencia de complicaciones, principalmente infecciones bacterianas. Al contrario, concentraciones falsamente bajas se encuentran sobre todo en el curso temprano de la infección.

En estas circunstancias, si se detectan incrementos graduales entre las 6-24h siguientes, cabe sospechar una infección bacteriana subyacente. Todos estos cambios subrayan la gran importancia de las determinaciones seriadas de la PCT⁹.

El nivel de elevación de la PCT es dependiente de la gravedad del cuadro clínico, es decir, las concentraciones aumentan en proporción a la gravedad de la sepsis. En consecuencia, puede ayudar a identificar aquellos pacientes con alto riesgo de presentar shock séptico. Además, concentraciones altas, mantenidas o con tendencia a aumentar, pueden ser predictoras de mortalidad¹⁰ y, generalmente, señalan que la infección no se resuelve, no está bajo control y/o las medidas terapéuticas no son efectivas. En sentido contrario, el retorno a niveles basales indica que el proceso infeccioso se está resolviendo y que el tratamiento es efectivo.

La importancia de la PCT como marcador en el diagnóstico diferencial también ha sido demostrada en diversas infecciones como meningitis bacteriana vs vírica, endocarditis infecciosa, pancreatitis aguda complicada vs no complicada e infecciones del tracto urinario superior vs inferior.

Marcadores emergentes

Más de 80 marcadores biológicos de sepsis han sido investigados tanto por sus capacidades de diagnóstico como de pronóstico. Sin embargo, las dificultades en su disponibilidad, el tiempo para obtener los resultados o la carencia de una estandarización clara, han limitado su uso en la práctica clínica diaria. Algunos de ellos aún se

encuentran en investigación y parecen ser prometedores para el futuro próximo.

IL-6

Esta citoquina puede ser sintetizada por la mayoría de las células nucleadas aunque su fuente más importante son las células del sistema inmune: linfocitos T y B, monocitos y macrófagos. Estimula la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, en respuesta a inflamación. Su liberación es muy rápida, detectándose concentraciones elevadas en circulación sistémica en las primeras 2h tras el estímulo inductor. Se aclara rápidamente, a las 24-48h del inicio de la infección sus niveles disminuyen hasta ser indetectables.

Ha demostrado buena sensibilidad en múltiples estudios acotados a la infección bacteriana y sepsis. Durante el periodo postoperatorio, en el trauma quirúrgico su elevación está relacionada con el daño tisular¹¹ y tras cirugía mayor oncológica se comporta como un indicador temprano de sepsis¹². Existen varios estudios con pacientes oncológicos con infección e inmunosuprimidos, pacientes febriles, pacientes con pancreatitis séptica y pacientes con sepsis grave, en los que se observa niveles altos de forma temprana que disminuyen rápidamente tras el tratamiento. Además, han encontrado niveles crecientes en estos pacientes a medida que se incrementa la gravedad del cuadro clínico¹³.

Muchos autores proponen a la IL-6 como marcador pronóstico predictor de mortalidad en pacientes sépticos, críticos, con neumonía o con shock séptico¹⁴.

En estos últimos pacientes también ha demostrado ser un factor de riesgo de complicaciones, como el fallo renal agudo¹⁵.

Sin embargo, su secreción es inducida en enfermedades autoinmunes o cirugía mayor, siendo su principal problema la falta de especificidad.

Neopterina

La neopterina se había considerado como un simple catabolito terminal de la degradación de la GTP. Pero se la ha relacionado con la inhibición del metabolismo de los folatos en microorganismos patógenos intracelulares y la modulación de los receptores de interleuquina-2 linfocitarios.

Esta molécula liberada por los macrófagos con la activación de la inmunidad celular en respuesta a infecciones por virus, protozoos y bacterias intracelulares, no se eleva en respuesta a infecciones causadas por bacterias extracelulares.

Así, es útil, en la diferenciación de infecciones bacterianas y víricas. Es también un indicador de complicaciones inmunológicas en pacientes trasplantados.

La neopterina cuando se ha evaluado junto a la PCT como predictora de sepsis, disfunción orgánica múltiple y muerte en pacientes politraumatizados no se ha encontrado relación entre su elevación al segundo día del trauma y su capacidad para detectar los pacientes en sepsis o con riesgo de morir¹⁶. Sin embargo, existe un estudio en el que esta molécula se comporta como mejor factor pronóstico que la PCT en pacientes sépticos¹⁷.

TREM-1

El triggering receptor expressed on mieloide cells-1 (TREM-1) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cuya expresión está aumentada en las células encargadas de la fagocitosis incrementando la respuesta inflamatoria en presencia de bacterias u hongos. Existe en dos formas: unida a la membrana y en forma soluble (sTREM-1), esta última ha sido detectada en el plasma de pacientes con sepsis, lavado broncoalveolar y condensado de espiración de pacientes con neumonía^{18,19}.

Concentraciones de sTREM-1 de 5 ng/L o más en el lavado broncoalveolar pueden indicar neumonía asociada al ventilador¹⁹. Un estudio evaluó la capacidad de este marcador para distinguir pacientes con sepsis de otros con SIRS de causa no infecciosa, se encontró que el sTREM-1 tiene un valor de discriminación mayor comparado con la PCT y la PCR¹⁸. En líquido cefalorraquídeo, se ha observado que los niveles son significativamente más elevados en niños con meningitis bacteriana²⁰.

Presenta como inconveniente que no correlaciona con la gravedad. Además, existe aumento de los niveles de este marcador en otras patologías como las vasculitis, gastritis, pancreatitis y metástasis de tumores sólidos.

Adrenomedulina

La adrenomedulina (ADM), es un péptido con funciones autocrinas, endocrinas y parocrinas involucrado en la regulación endotelial de la presión sanguínea, protección contra el daño orgánico por sepsis o hipoxia y una potente

actividad antimicrobiana a través de la modulación de la cascada del complemento. Se expresa en la glándula adrenal y en una gran variedad de tejidos.

Se han detectado valores elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca, algunos eventos del miocardio como infarto o cirugía, y en pacientes con cirrosis hepática. También se ha visto incrementada en pacientes con SIRS, sepsis y shock séptico, donde se correlaciona con los índices de gravedad y predicción de resultados²¹.

Un precursor de esta molécula es el pro-ADM que es más estable para las determinaciones de laboratorio. Hay autores que han demostrado que el pro-ADM tiene capacidad para diferenciar, en pacientes críticos, aquellos que presentan un proceso infeccioso, y además comportándose como marcador pronóstico²². Los mismos autores realizaron un estudio prospectivo observacional evaluando su seguridad para predecir la gravedad y evolución de las neumonías comunitarias, incluyó a 302 pacientes procedentes del servicio de urgencias por dicha patología. Los niveles fueron medidos en plasma, revelando un incremento en sus concentraciones con la gravedad de la enfermedad²³.

Copeptina

Este biomarcador es un péptido estable cosintetizado por el organismo en conjunto con la vasopresina. Ha demostrado ser de gran utilidad debido a que se encuentra elevado en pacientes con sepsis, neumonía o bronquitis crónica reagudizada, y se asocia con un pronóstico desfavorable²⁴. Incluso podría utilizarse como factor de riesgo para pacientes con infección del tracto respiratorio bajo²⁵.

Algunos autores han demostrado que su elevación en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, es un factor de mal pronóstico²⁶.

En un estudio con pacientes con shock séptico, se demostró que la pro-ADM y la copeptina cuando se obtienen niveles altos en la primera semana después del inicio del shock, se asocia significativamente con mortalidad. La capacidad predictiva mejoró cuando se combinaron ambos biomarcadores²⁷.

No obstante, presenta como limitación, no reconocer enfermedad o diagnósticos diferenciales. Por ejemplo, sus valores también están elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca. De hecho, permite descartar tempranamente un infarto agudo de miocardio en pacientes con dolor precordial mostrando un valor predictivo negativo del 99.7%²⁸.

CONCLUSIONES:

Existen situaciones en las que las manifestaciones clínicas y los parámetros analíticos actuales son insuficientes para establecer un diagnóstico de sepsis.

La PCR posee una elevada sensibilidad diagnóstica de inflamación, pero su baja especificidad limita su utilidad clínica como marcador de sepsis. Su concentración plasmática permanece elevada aún después de que el estímulo infeccioso haya desaparecido, lo que limita su aplicación en el seguimiento terapéutico. Además, no se correlaciona con la gravedad de la respuesta inflamatoria, ni aporta valor pronóstico de sepsis. No obstante, es un marcador ampliamente utilizado.

La determinación de PCT es un marcador precoz, útil para la identificación de infección bacteriana, sepsis y shock séptico. Su especificidad aumenta con la concentración. Además, niveles persistentemente elevados indican peor pronóstico. Las mediciones seriadas cobran importancia frente a la aislada.

A pesar de que aún no se ha encontrado un marcador bioquímico realmente eficaz para el diagnóstico de sepsis, se siguen realizando esfuerzos para encontrar parámetros que aumenten la eficacia diagnóstica y el valor pronóstico. Esto permitiría disminuir la morbimortalidad en este tipo de pacientes, ahorrar pruebas complementarias innecesarias, disminuir gastos, ingresos y estancias hospitalarias y reducir la utilización injustificada de antibióticos con la consecuente aparición de resistencias.

Quizás, el uso conjunto de determinados biomarcadores en función de la situación de cada paciente y la utilización de determinaciones seriadas teniendo en cuenta las ventajas y las limitaciones de cada uno de ellos ayuden a la diferenciación de los cuadros clínicos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. American College of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
2. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26(1):64-74.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International

Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.

4. Desouza I, Franco-Penteado C, Camargo E, Lima C, Teixeira S, Muscará M, Nucci G, Antunes E. Acute pulmonary inflammation by exposure of the airways to staphylococcal enterotoxin type B in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;217(1):107-113.

5. Chaves F, Tierno B, Xu D. Neutrophil volume distribution width. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):378-380.

6. Kofoed K et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migratory inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007;11(2):R38.

7. Castelli GP et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):234-242.

8. Póvia P et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10(2):R63.

9. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections- hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-60.

10. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596-602.

11. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006;10(5):R145.

12. Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al.. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005 Jun;94(6):767-73.

13. Koussoulas V, Tzivras M, Karagianni V, et al. Monocytes in systematic inflammatory response syndrome: differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Nov 7;12(41):6711-4.
14. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1655-63.
15. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):22-30.74.
16. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock* 2003; 20: 420-426.
17. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *South Med J*. 2010 Mar;103(3):216-9.
18. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faune GC. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: Its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 9-15.
19. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.
20. Dagan R. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) Level in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual meeting 2008; Abstract G2-1342; pg. 392.
21. Nishio K, Akai Y, Murao Y et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 953-7.
22. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9:R816-24
23. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D et al. Proadrenomedullin, to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: 418.
24. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(1):R11.
25. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52.
26. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007 Apr;131(4):1058-67.
27. Guignant C, Voirin N, Venet F, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2009 Nov;35(11):1859-67.
28. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54(1):60-68.

INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19: CAUSA DE HIDROPS FETAL

C. Céspedes Casas , M.T. Alumbrreros Andújar , M.A. Anaya Baz, M. Layos Castro

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

Autor para correspondencia:

Carmen Céspedes Casas
e.mail:carmencespedescasas@hotmail.es

PALABRAS CLAVE: Parvovirus B19, Hidrops fetal, Anemia fetal, Transfusión fetal.

RESUMEN:

Introducción: La infección por Parvovirus B19 es una enfermedad común en la infancia, clínicamente se caracteriza por eritema malar. La infección aguda durante el embarazo es poco frecuente y puede conducir a pérdida gestacional o hidrops fetal, sobretodo si la infección se produce en las primeras 20 semanas del embarazo. Es preciso, realizar un control ecográfico fetal para descartar la presencia de hidrops y anemia severa así como valorar la necesidad de transfusión de hematíes intrauterina para prevenir la muerte fetal.

La mayoría de los estudios sugieren que no tiene efecto teratogénico en humanos y actualmente no existen datos concluyentes respecto al retraso en el neurodesarrollo de los fetos afectados por este virus.

Keywords: Parvovirus B19, fetal hydrops, fetal anemia, fetal transfusion.

Abstract: Parvovirus B19 infection is a common childhood disease, clinically characterized by malar rash. Acute infection during pregnancy is rare and can lead to loss or fetal hydrops, especially if the infection occurs in the first 20 weeks of pregnancy. It is necessary to perform an ultrasound to rule out fetal hydrops and severe anemia and to assess the need for RBC transfusion to prevent intrauterine fetal death.

Most studies suggest that no theratogenic effects in humans and the are currently no conclusive data on delayed neurodevelopment of fetuses affected by this virus.

INTRODUCCIÓN:

Parvovirus B19 es un virus ADN monocatenario perteneciente a la familia Parvoviridae, posee acción citotóxica para las células progenitoras eritroides^{1,2}. Las mujeres embarazadas que carecen de anticuerpos contra el virus son tan susceptibles como cualquier otro adulto inmuno competente. Se estima que el 35-53% de las mujeres poseen inmunidad frente al virus por infección pasada^{3,4}. La incidencia de la infección aguda por Parvovirus B19 durante la gestación es de 3,3-3,8%^{3,4}.

CASO CLÍNICO:

Mujer asintomática de 21 años, segundo embarazo de 20+5 semanas que acude a consulta de obstetricia sin antecedentes personales de interés. En la ecografía morfológica fetal se objetivó la presencia de ascitis (figura 1) y derrame pericárdico (figura 2) sin otros hallazgos, se diagnosticó de hidrops fetal.



Figura 1: Presencia de líquido en el corte transversal abdominal: Ascitis fetal.

En primer lugar, se descartó que la causa del hidrops fetal fuera inmunológica, ante la ausencia de anticuerpos maternos circulantes frente antígenos de la membrana de los hematíes fetales. En segundo lugar, se solicitó serología materna, que resultó positiva para Parvovirus B19 (IgM) y test Kleihauer Betke negativo. Por último, se realizó estudio fetal a través de amniocentesis genética, cuyo resultado fue cariotipo 46XX cromosómicamente normal y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva para Parvovirus B19. Realizando el diagnóstico definitivo de Hidrops Fetal no inmune secundario a infección por Parvovirus B19. Durante la gestación se realizaron controles ecográficos seriados con estudio Doppler de la VS-ACM (Velocidad arteria

cerebral media) con resultados < 1.5 MoM y desaparición progresiva del derrame pericárdico y de la ascitis. Sólo destacó crecimiento intrauterino retardado. No precisó transfusión de hematíes intrauterina.

La gestación finalizó a la semana 41+2 mediante parto eutócico, nació una mujer viva de 2730 gramos con un test Apgar 9/10.



Figura 2: Líquido pericárdico.

En el estudio neonatal se descartó cardiopatía estructural, evidenciándose como único hallazgo, mínimo derrame pericárdico residual.

DISCUSIÓN:

El hidrops se define como la presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales. El diagnóstico ecográfico inicial del hidrops es sencillo. El feto puede presentar ascitis, derrame pleural o pericárdico y edema subcutáneo. Asimismo podemos encontrar frecuentemente asociado polihidramnios y edema de placenta.

El hidrops es el resultado de la desregulación del movimiento neto de fluido entre los espacios vasculares e intersticiales, secundario a una o más anomalías^(5,6):

- Drenaje linfático obstruido.
- Aumento de la permeabilidad capilar (infección).
- Aumento de la presión venosa debido a insuficiencia miocárdica o retorno venoso obstruido.
- Disminución de la presión osmótica (Enfermedad hepática, nefropatía, anemia no inmune).

La principal clasificación del hidrops se basa en dos grupos de etiologías: inmune y no inmune. El hidrops no inmune (HNI) se define por la ausencia materna de anticuerpos circulantes contra las células rojas sanguíneas (Tabla 1). La frecuencia de aparición del hidrops no inmune varía según series de entre 1/1500 y 1/4000 partos⁵.

Las gestantes con hidrops fetal pueden tener un tamaño uterino mayor para su edad gestacional y disminución de la percepción de movimientos fetales. Hasta el 35% de los fetos hidróticos son diagnosticados de forma incidental durante la ecografía morfológica. El síndrome de Mirror o Ballantynes es una complicación materna infrecuente y de causa desconocida. Clínicamente cursa con edema materno generalizado, disnea o preclampsia severa. A diferencia de la preclampsia, en el Síndrome de Mirror es frecuente la presencia de un hematocrito materno bajo, polihidramnios e hidrops fetal. Una hipótesis del Síndrome de Mirror es la secreción de tirosina quinasa (sFlt1), un mediador importante de anomalías endoteliales y vasculares en la preclampsia, por la placenta hidrótica¹⁰.

Etiología Hidrops fetal.

INMUNE: Anemia.

Aloinmunización Rhesus
Aloinmunización frente a otros antígenos.

NO INMUNE:

Enf Cardiovascular (25-30%)
Malformaciones o síndromes (20%).
Alteraciones cromosómicas (15%)
Infecciones (5%).
Hematológicas (<5%).
Matabolopatías (1-2%).

Causas maternas:

Diabetes Mellitus severa.
Anemia severa.
Hipoproteinemia severa.

Las infecciones fetales son aproximadamente el responsable del 5% de los HFNI. Parvovirus B19 es el agente infeccioso más común asociado a hidrops. El diagnóstico de infección materna se basa en la presencia de anticuerpos positivos IgM séricos. La PCR en líquido amniótico es el método de elección para hacer el diagnóstico fetal. Parvovirus B19 ataca a las células rojas de la sangre, hepatocitos, células del miocardio causando crisis aplásicas transitorias, hepatitis y miocarditis. Dado que estos procesos son autolimitados el pronóstico generalmente es bueno.

La infección por este virus durante el embarazo puede causar hidrops fetal no inmune, aborto espontáneo, anemia fetal y muerte fetal intraútero.

En el mayor estudio prospectivo⁹ hasta la fecha en 1018 gestantes con serología positiva para infección aguda por B19, se registraron 6,3% de muertes fetales anteparto (11% antes de la semana 20 de gestación y menor del 1% si la

infección aguda fue después de la semana 20). La incidencia de hidrops fetal fue de 3,9%, más frecuente en el primer y segundo trimestre. El intervalo desde la infección aguda hasta la aparición de hidrops fetal fue de 3 semanas, y sólo en un 34% de los casos de hidrops la resolución fue espontánea.

Cuando se sospecha anemia severa a través de la VS-ACM (Velocidad arteria cerebral media) o por signos ecográficos de hidrops, el feto requiere una estrecha vigilancia y evaluación del hematocrito fetal a través de la vena umbilical. Se realiza transfusión intrauterina fetal si se confirma la anemia severa. Este procedimiento se lleva a cabo entre la semana 18 y la 35.

Actualmente, la mayor parte de los estudios sugieren que la infección por Parvovirus B19 no es teratogénico en humanos aunque sí se han descrito anomalías en animales^{7,8}. No existen datos concluyentes respecto al retraso en el neurodesarrollo en los niños con infección para Parvovirus B19 en el periodo fetal.

CONCLUSIÓN:

- Hidrops se define como la presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales.
- La causa más frecuente de hidrops fetal es inmunológica. La etiología infecciosa representa el 5% de los casos de hidrops, siendo Parvovirus B19 el patógeno más frecuente.
- En nuestro caso, se informó del riesgo de muerte fetal. Se realizaron ecografías semanales para evaluar el hidrops fetal durante 8 semanas. No se objetivó alteración de la VACM y por lo tanto, no

precisó muestreo de la vena umbilical para una posible transfusión intrauterina. La gestación llegó a término sin complicaciones neonatales.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262:114.
- 2.- Young N, Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. *Blood*. 1984; 63:729.
- 3.- Rodis JF, Quinn DL, Gary GW, Anderson LJ, Rosengren S, Cartter ML, et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1168.
- 4.- Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jimenez de Anta MT, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J infect Dis*. 1995 May ;171(5):1360-3.
- 5.- Bianchi DW, Crombleholme TM, Dálton ME. Nonimmune hydrops fetalis. *Fetology. Diagnosis and management of the Fetal Patient*. McGraw-Hill 2000;959-965.
- 6.- Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non -immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Jan;79(1):15-8.
- 7.- Weiland HT, Vermey-Keers C, Salimans MM, Fleuregen GJ, Verwey RA, Anderson MJ et al. Parvovirus B19 associated with fetal abnormality. *Lancet* 1987; 1987; 1:682.
- 8.-Katz VL, McCoy MC, Kuller JA, Hansen WF. An association between fetal parvovirus B19 infection and fetal anomalies: a report of two cases. *Am J Perinatol* 1996; 13:43.
- 9.- Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24:513.
- 10.- Stepan H, Faber R. Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *N Engl J Med* 2006;354:1857.

ATELECTASIA PULMONAR MASIVA CON HIDRONEUMOTÓRAX E HIDRONEUMOMEDIASTINO

Rebeca de la Fuente Cañibano, José Manuel Morales Puebla,
Jorge Crespo del Hierro y Miguel Ángel Alañón Fernández.

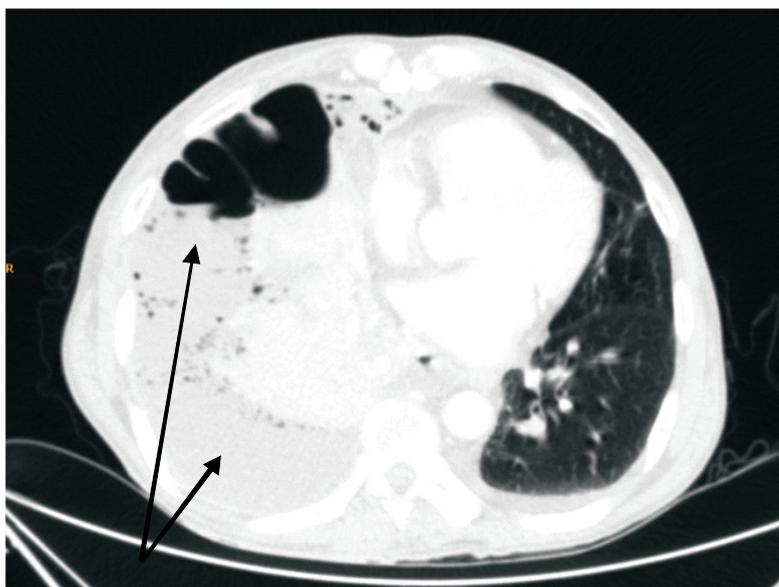
Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital General
Universitario de Ciudad Real

COMENTARIO:

Varón de 54 años visto en urgencias por disnea y odinodisfagia de instauración brusca. Antecedentes personales: cardiopatía isquémica, enfisema pulmonar y carcinoma glótico (T2N0M0) tratado con radioterapia. Presentaba estridor y tiraje intercostal marcados, que no mejoraron tras la administración de corticoides intravenosos. Mediante nasofibrolaringoscopia se evidenció edema laríngeo con mínimo espacio glótico, que precisó traqueotomía urgente. Posteriormente comenzó con importante disnea. Con endoscopia traqueal se descartó la presencia de tapones mucosos y se constató la ausencia de lesiones. El paciente fue trasladado a UCI por atelectasia masiva pulmonar derecha con hidroneumotórax e hidroneumomediastino secundarios a la rotura de una bulla pulmonar por esfuerzo respiratorio, previo a la traqueotomía, que requirió colocación de tubo torácico.

La aparición de disnea en pacientes traqueotomizados en ausencia de obstrucción de vía aérea obliga realizar TC de tórax para descartar complicaciones como la presentada en este caso, que aunque poco frecuentes pueden ser potencialmente graves.



TIROIDES ECTÓPICO LINGUAL

Rebeca de la Fuente Cañibano, Miguel Ángel Alañón Fernández,
Asunción Martínez Fernández y José Manuel Morales Puebla.

Servicio de Otorrinolaringología.

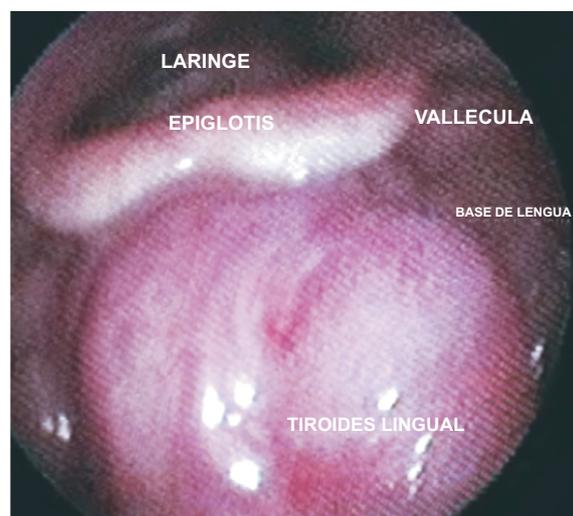
Hospital General
Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:

Rebeca de la Fuente Cañibano
e-mail: rbfue@yahoo.es

COMENTARIO:

Paciente de 10 años que es remitida a consulta de Otorrinolaringología por presentar sensación de cuerpo extraño faríngeo y disfagia para sólidos sin otra sintomatología de interés. En la exploración mediante nasofibrolaringoscopia se evidenció una tumoración violácea de 3 cm de diámetro aproximadamente que se extendía desde la base de la lengua hacia la vallécula propulsando la epiglotis hacia el plano glótico. Se solicitó una ECO cervical que mostraba ausencia de glándula tiroides a nivel cervical. En la gammagrafía con I^{131} se visualizó captación en la base de la lengua y ausencia de captación en la localización normal de la glándula siendo diagnosticada de tiroides ectópico lingual. En la actualidad la paciente sigue tratamiento sustitutivo para supresión de la TSH con el objetivo de disminuir el tamaño de la glándula tiroides manteniendo vigilancia periódica de la función tiroidea.



HERNIA UMBILICAL GIGANTE: PRESENTACIÓN DE UN CASO

José Luis Bertelli Puche, Esther García Santos, Aurora Gil Rendo, Jesus Martín Fernandez.

**Servicio de Cirugía General
y Aparato Digestivo**

Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:

José Luis Bertelli Puche
e-mail: bertellipuche@gmail.com

Palabras claves/: *Hernia abdominal/abdominal*

Key words *hernia; incarceration/incarceration*

COMENTARIO:

Paciente mujer de 70 años de edad institucionalizada en residencia de ancianos con antecedentes de esquizofrenia paranoide en seguimiento por psiquiatría y sin otros antecedentes médicos de interés que fué traída a urgencias del Hospital General de Ciudad Real por cuadro de dolor abdominal difuso acompañado de episodios eméticos de 6 días de evolución.

A la exploración física llamaba la atención hernia umbilical gigante no reductible que presentaba aumento de temperatura local y cambios tróficos en la piel sugiriendo incarceration de la misma, como pruebas complementarias se solicitaron una radiografía de abdomen compatible con obstrucción intestinal y una analítica urgente donde no se encontraron alteraciones significativas. Con el diagnóstico de hernia incarcerada se decidió intervención quirúrgica urgente.



Figura 1 y 2 . Hernia umbilical gigante

Previa anestesia general se realizó incisión transversa sobre la hernia umbilical con exéresis de piel y tejido celular subcutáneo redundante. Se objetivó anillo herniario de 10 cm aproximadamente con saco herniario que contenía en su interior gran parte del paquete intestinal que no presentaba signos de sufrimiento. Se realizó la reintroducción de asas intestinales con posterior plicatura de peritoneo para cierre del defecto herniario y colocación de malla de polipropileno preaponeurótica.

La paciente presentó una evolución tórpida tras la cirugía en relación a la restricción de la capacidad pulmonar secundaria a la reducción del paquete intestinal herniado, precisando durante su postoperatorio inmediato en reanimación así como en su posterior estancia

en planta de cirugía oxigenoterapia, fisioterapia respiratoria, aerosolterapia y administración de corticoides ocasionales en episodios de exacerbación.

Al décimo día postoperatorio presentó de manera súbita un aumento del débito sanguíneo por los drenajes con taquicardia reactiva por lo que se decidió revisión en quirófano evidenciándose gran cantidad de coágulos y sangre en compartimiento subcutáneo.

Tras lavado abundante con suero y hemostasia puntual subcutánea se revisó la herida y se comprobó integridad de la malla preaponeurotica. Posteriormente presentó buena evolución clínica siendo dada de alta tras mejoría.

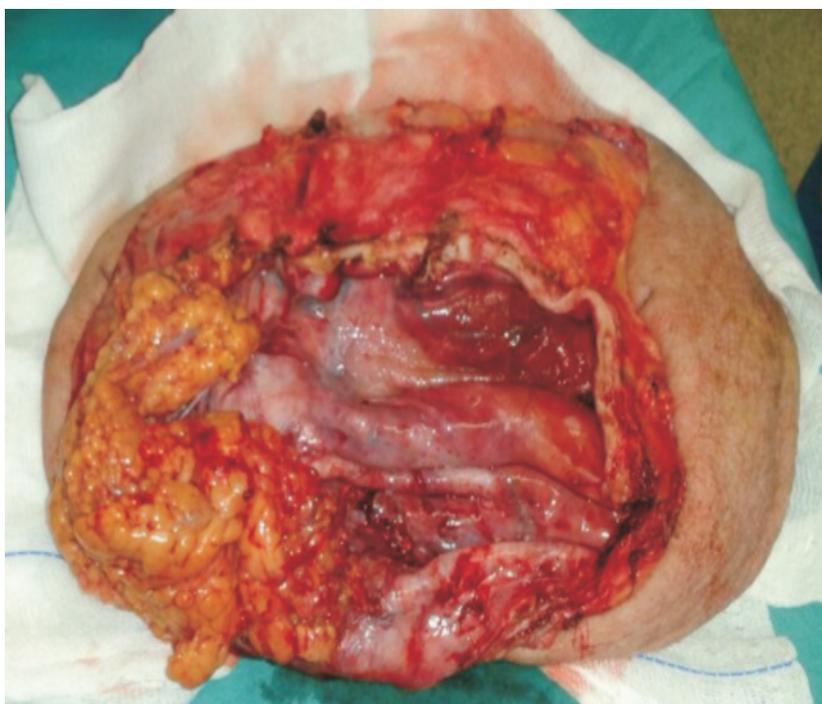


Figura 3. Saco herniario resecado con piel y tejido celular subcutáneo

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL: APRENDIENDO A ESCUCHAR

Luis Fernando Alguacil, Carmen González-Martín.

**Departamento de Ciencias
Farmacéuticas y de la Salud.**
Universidad CEU San Pablo

El pasado día 4 de marzo se presentó en la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid el libro “Investigación traslacional: aprendiendo a escuchar”, editado por la Fundación Gaspar Casal y patrocinado por Abbvie. Se trata de una obra que trata de definir la naturaleza de la investigación traslacional, subrayar su importancia para la salud de la población y contextualizarla tanto a nivel nacional como internacional, para desembocar en una serie de conclusiones entre las que se desarrollan directrices para los actores implicados, servicios de salud incluidos. Para progresar en esa dirección, los autores (César Ullastres y Diana Rendo) parten de un trabajo de campo realizado sobre publicaciones, proyectos e iniciativas de I+D desarrollados en un entorno traslacional, bien físico o conceptual, ayudándose posteriormente de un panel de expertos para completar su análisis del material recopilado. Uno de los principales productos de dicho análisis es la propia frase “aprendiendo a escuchar” que se ha elevado al mismo título de la obra, y que refleja el hecho de que la investigación traslacional es ante todo el resultado de un diálogo bidireccional inteligente entre básicos y clínicos, como se ha puesto de manifiesto en numerosas ocasiones¹.

Es de destacar la presencia de la Unidad de Investigación Traslacional (UIT) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) entre las iniciativas que los autores consideran de referencia en España, lo que evidentemente no se explica por su tamaño o producción sino quizá por el buen ajuste de su diseño

conceptual a una filosofía básica que los autores recomiendan entre sus principales conclusiones: “Es preciso que la comunidad científica y los hospitales comprendan la importancia del desarrollo de unidades de investigación traslacional, donde puedan encontrarse y participar los investigadores básicos y los clínicos.

No basta sólo con ubicar en un mismo edificio a investigadores y médicos, es necesario establecer dinámicas de comunicación e interrelación”. Este tipo de dinámicas se produjeron en el HGUCR desde el primer momento de la creación de su UIT, se plasmaron en la inmediata participación conjunta de investigadores básicos y clínicos en proyectos traslacionales competitivos que resultarían financiados y gozaron del apoyo directo del Instituto de Salud Carlos III a través de la concesión de proyectos de investigación, infraestructuras y personal investigador específico. Un ejemplo por tanto de la dirección a seguir.

Asumido el hecho de que la filosofía colaborativa de trabajo es en sí misma un componente fundamental en la naturaleza de la investigación traslacional, los autores siguen rebuscando entre otros de sus aspectos más diferenciales y trascendentes para centrar su atención en los biomarcadores. Estos aparecen como herramientas imprescindibles para refinar la terapéutica en lo que respecta a seguridad y eficacia, y representan por ello un objeto preferencial de los investigadores interesados en que se apliquen cuanto antes los avances

científicos a la práctica médica. Cabría añadir aquí a la contribución de los autores que si bien la identificación de nuevos biomarcadores con valor diagnóstico y/o pronóstico ha explotado en los últimos años en diversos campos de la Medicina gracias a la aplicación de las potentes técnicas ómicas, la validación posterior de los biomarcadores identificados constituye un proceso más lento y complejo que viene a dificultar la traslación final de los resultados.

Aparte de lo específicamente reseñado, la obra referenciada contiene un buen número de datos y análisis que pueden resultar de interés y utilidad para todos aquellos que deseen actualizarse en el tema y pretendan comprender cuál puede ser el marco inmediato de evolución de la investigación biosanitaria, algo en lo que vinieron a coincidir en el acto de presentación del libro personalidades como el Director General del Instituto de Salud Carlos III (miembro además del mencionado panel de expertos) o la Secretaria de Estado de I+D+i, entre otros intervinientes. Además de la versión papel, existe una versión electrónica que puede descargarse gratuitamente desde la web de la Fundación Gaspar Casal².

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Alguacil LF, Salas E, González-Martín C. ¿Qué es la investigación traslacional? *Apuntes de Ciencia* 2011; 2: 18-24.
- (2) Ullastres C, Rendo D. *Investigación Traslacional: Aprendiendo a escuchar*. Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2013 (disponible en http://www.fgcasal.org/publicaciones/Investigacion_Traslacional.pdf).

JUAN II DE CASTILLA, “FINÓ DE FIEBRE, CA MUCHO LE APRETÓ” SOBRE FERNÁN DE CIUDAD REAL, ¿MÉDICO DEL REY? (SEGUNDA PARTE)

Angel Pozuelo Reina * , Francisco Javier Redondo Calvo**.

***Biblioteca.**

****Servicio Anestesia y Reanimación**

Hospital General Universitario
de Ciudad Real.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Angel Pozuelo Reina

Biblioteca.

Hospital General Universitario
de Ciudad Real

C/Obispo Rafael Torija, s/n

13005 - Ciudad Real

e-mail: apozuelo@sescam.jccm.es

En nuestra exposición anterior (véase Apuntes de Ciencia, vol. 1, núm. 4, diciembre, 2011) se apuntó el tema de las prácticas profesionales de la medicina en los siglos XIII y XIV en la España medieval, con sanciones legales que algunos monarcas dieron al ejercicio de las <<profesiones sanitarias>>. A su vez, se introdujo la cuestión, profusamente estudiada en el siglo XIX, sobre la verdad o ficción de la figura de Fernán Gómez de Cibdareal y el propósito del Centón Epistolario (Figura 1). En esta ocasión analizaremos algunos de los aspectos médico-sanitarios que se pueden extraer de esta obra: las cartas de Fernán Gómez de Cibdareal.



Figura 1. Portada del Centón Epistolario de Fernán Gómez de Cibdareal. 1775.

En el siglo XV la práctica médica requería un respaldo institucional y legal, bajo el patrocinio de los monarcas en los varios reinos de la Península Ibérica. Así, en el caso del reino de Castilla, encontramos a Alfonso Chirino de Cuenca (1365-1429), que fue médico de cámara de Enrique III (1390-1406) y examinaba a médicos y cirujanos, bajo el título de Alcalde y Examinador Mayor ^{1,3}. Con el rey Juan II (1406-1454), del que Chirino fue también médico de cámara, se amplió el control de la asistencia médica. Así, a partir de este punto, el grupo de cirujanos y barberos se incorporaron a un sistema de formación más profunda y seria. La docencia correría a cargo del grupo de médicos o físicos universitarios con el Tratado de menor daño en medicina, de Chirino (Figura 2) ³.



Figura 2. Portada del Tratado llamado del menor daño de medicina. 1513.

En cuanto a nuestro personaje, si Fernán Gómez existió o no; si fue bachiller o doctor; si escondió su personalidad; si solamente fue “clínico” y no investigador y científico; si era de Ciudad Real o de otro lugar, es, para el fin que hoy nos reúne, de menor trascendencia, no decimos que no sea importante, lo es, sino que vamos a entresacar de sus cartas los temas médicos, sanitarios, del arte de curar y, más concretamente, sobre la fiebre.

Hernández Morejón, uno de los eruditos del siglo XIX que estudió profundamente las cartas, no entró en la discusión sobre la existencia de Fernán Gómez, o sobre la propia publicación. Y, dando por ciertos y verídicos al personaje y a la obra, nos dice, ya entrando en temas de sanidad, que el propio monarca, Juan II, envió a su médico personal, Fernán Gómez, al condestable d. Álvaro de Luna, en 1429, para “atender a su curación, pues se hallaba enfermo en Xaraicejo...” (Jaraicejo, Cáceres). A su vez el condestable elogia al Rey “el haberse descosido e separado de su físico e buen curador...” ⁴.

Se quejaba Hernández Morejón de que este físico (médico) no haya dejado ningún tipo de escrito relativo a la ciencia médica o el arte de curar, dado que derrochaba “*buen gusto en este género de escribir, y de pureza de la lengua de aquel tiempo... (y que) no nos haya dejado algunas obras relativas a sus conocimientos médicos; en el Centón hay alguno que otro aviso relativo a la ciencia*” ¹¹. Del estudio que publicó Hernández Morejón sobre el bachiller de Ciudad Real se pueden extraer algunas ideas o consejos médicos de interés que nos permiten resaltar la figura de Fernán Gómez.

-“... si al médico no le es dado curar los males de suyo mortales, debe a lo menos asistir a los enfermos acometidos de ellos con esmero y asiduidad, como expresa al escribir: “ca si mi arte no pudo alongarle la vida con la cura, con la acucia (prisa) *cumplí mi deber*”⁴.

En este sentido, tal vez sean destacables algunos de los preceptos de los grandes pensadores antiguos de la ciencia médica que, aunque formaban escuelas distintas, procuraban infundir en los “físicos” unas normas éticas. Así, Maimónides (1135-1204) exhortaba a los médicos con las siguientes sentencias: “Que jamás vea yo en el paciente otra cosa que un compañero en el dolor”⁵. O esta otra sentencia, también de Maimónides: “¡Oh, dios! Tú me has escogido para vigilar por la vida y la salud de tus criaturas: heme aquí dispuesto a seguir mi vocación”⁵. O, también, como señalaba Hipócrates en su juramento: “... no llevaré otro propósito que el bien y la salud de los enfermos, cuidando mucho de no cometer intencionadamente faltas injuriosas o acciones corruptoras...”⁶.

Otro pasaje de las cartas de Fernán Gómez nos habla de las normas o reglas de la medicina: “Las reglas de la medicina de vra. mrd. (vuestra merced) son más sabias que las de Avicena, ca (que) la sobriedad e la quietud del ánimo (l)levan la causa de la corrupción... Si vra. mrd. fuera latino, le dijera en latín un dicho de Avicena, que en castellano suena asina (así): La sanidad no se hunde de súbito (repentino); ca (que) por un comienzo chico comienza la corrupción postrimera”².

Fiebre o ceción.

En lo que se refiere al tratamiento de las fiebres, o ceciones, tema propuesto inicialmente en este pequeño análisis, nos encontramos con las siguientes expresiones sacadas de las cartas de Fernán Gómez: “Fui mandado por el Condestable a Alburquerque a medicar al Infante Don Pedro vuestro primo. El estaba repleto de internas congojas, e corru(p)ta la sangre de los caminos e cabalgadas contin(u)as, e con dos fiebres, menguante e creciente: e yo non resté contento de ser venido, ca (que) podría ser que del mal finase, e cargasen la su muerte al Físico, e al honor del Condestable que me mandó. E luego que llegué le fiz (hice) aparejar para sacarle sangre, e asaz (bastante) en dos vegadas (veces) le saqué buenas cinco tazas, e le fiz (hice) tomar dos brebages frigerativos, uno en pos de cada sangría; e tanto le ha cal(m)ado la fiebre, que no se siente”^{2,4}. El mismo tema, y casi las mismas palabras, utiliza nuestro autor en otra misiva diciendo: “...el Infante don Pedro, que estaba febrático... e a mí me mandaron con Rengel, ca (que) por ser Físico (médico) del Rey dixeron que me mandaban a fin que curase a Su Señoría el tiempo que tardase el Físico de Portugal (Portugal)... Yo le resupe a tono... Del mal del Infante Don Pedro guarirá (curará)... Su Señoría, ca (que) todo es molido? de afanarse?; e con buenas cinco tazas de sangre que le he sacado en la menguante de la fiebre (en la práctica médica era común hacer sangrías a los enfermos), e dos bebidas frigerativas que le he compuesto, se ha cal(m)ado casi al natural su pulso...”².

Una misiva más nos habla de fiebres, en este caso para eliminar la duda de que el condestable fuera envenenado. Dice Hernández Morejón: *“para desvanecer la idea de que había muerto de veneno el adelantado...<<e por los quatro Evangelios del Misal que es falsedad la imputación de las hierbas al Adelantado... Mas en el mal de que finó, fue de una fiebre metida en el pulmón, e de sus años, que la mas mortal malatía (enfermedad) de todas es>>”*⁴.

La labor profesional de médico de Fernán Gómez terminó con la muerte del rey Juan II. Episodio que nos relata Hernández Morejón de la siguiente manera: *“lo que acredita entre otras cosas la seguridad de sus pronósticos en los males, fue el que dio en la última enfermedad del rey D. Juan II contra la opinión de sus dos compañeros los bachilleres Frías y Beteta...”*⁴.

*<<Finó de fiebre, ca (que) mucho le apretó. Como el Rey estaba tanto trabajado de caminar dacá parallá, e la muerte de D. Álvaro siempre delante la traía, plañiendo en su secreto... todo le fatigaba el vital órgano... Le dio en el camino un parogismo (frío que viene antes de la enfermedad o calentura) con una fiebre acrecentada, que por muerto fue tenido... pero a Dios plugó (plació) que volvió el Rey en su acuerdo; ca (que) le eché una melecina que le volvió. E fue a Valladolid, e por el mal desde (desde que) en la Villa entró fue de muerte, e el Bachiller Frías me lo oyó quando él por menor lo tenía, e el Bachiller Beteta por pasabola (sin importancia)....>>”*².

CONCLUSIÓN.

Superando, y progresando en alguna forma, viejos conocimientos médicos del Medievo hispano, el siglo XV, con algunos ejemplos, como este escogido de Fernán Gómez de Ciudad Real, y otros más profundos, como la sabiduría de Alfonso Chirino de Cuenca, tras un somero estudio, apreciamos cómo la medicina y la práctica sanitaria evolucionaron, poco a poco a ciencia. Desprendiéndose de las caducas y obsoletas máximas de la sabiduría medieval, controlada en exceso por preceptos ideológicos y religiosos. Abriendo a la sociedad y a la cultura un nuevo tiempo que conoceremos como Renacimiento.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Amasuno, M. Alfonso Chirino, un médico de monarcas castellanos. Salamanca: Ed. Junta de Castilla y León; 1993.
- 2.- CENTÓN Epistolario del Bachiller Fernán Gómez de Cibdareal; y Generaciones y Semblanzas del noble caballero Fernán Pérez de Guzmán. Madrid: 1790.
- 3.- Chirino A. Tratado llamado menor daño de la medicina. Toledo. 1513.
- 4.- Hernández Morejón A. Historia bibliográfica de la Medicina Española. Vol. 1. Madrid; 1842.
- 5.- <http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/laetica/normaimonides.htm> [Consultado: 05/09/2011].
- 6.- Zozaya A. Aforismos y pronósticos de Hipócrates. Madrid; 2004.



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

