

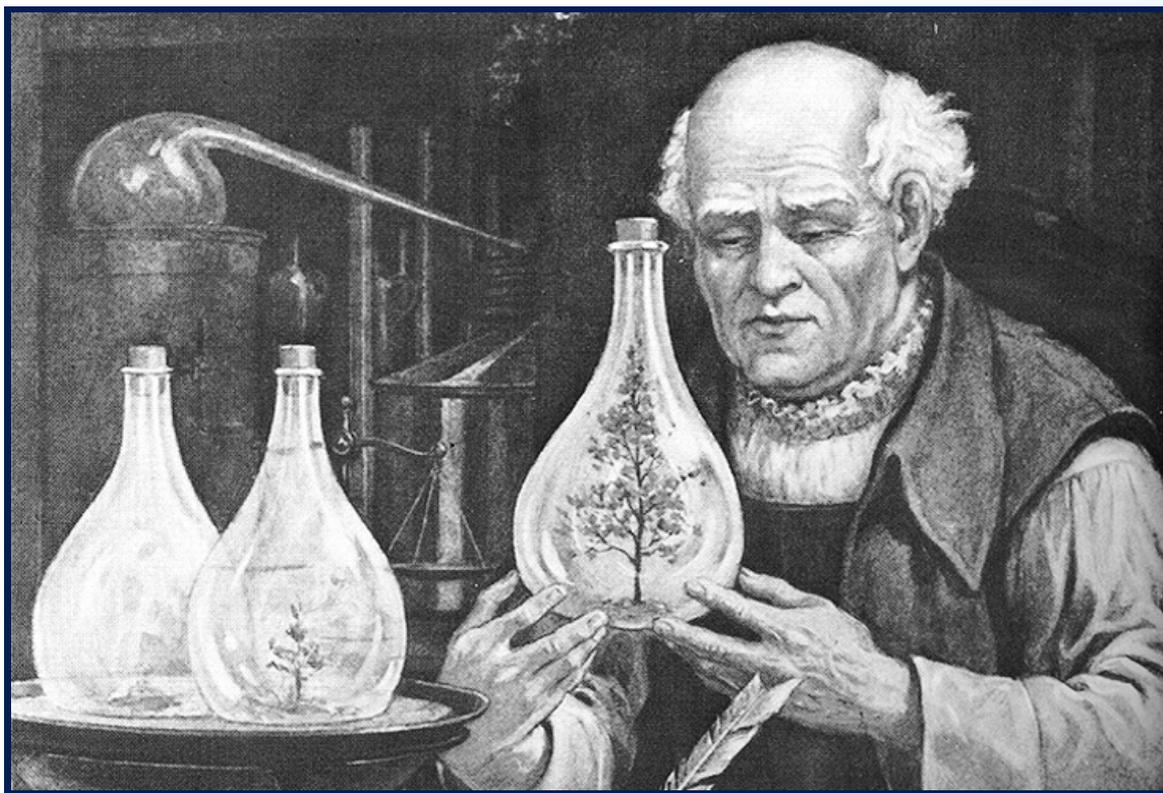


# APUNTES DE CIENCIA

## BOLETÍN CIENTÍFICO HGUCR

Volumen 7 · nº 3 · Septiembre - Diciembre de 2017

**LA TOXICOLOGÍA POST-PARACELSO:  
¿«DOSIS SOLA FACIT VENENUM»?**



Hospital General  
Universitario  
de Ciudad Real

ISSN: 2173-7274

# APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

ISSN: 2173-7274  
Diciembre de 2017

**CORRESPONDENCIA:**  
**Hospital General  
Universitario de Ciudad Real**  
C/ Obispo Rafael Torija S/N  
13005 Ciudad Real  
Tlfn: 926 27 80 00

**PUBLICACIÓN:**  
Cuatrimestral

**DISEÑO:**  
José Ramón Muñoz



## DIRECTORES CIENTIFICOS

M<sup>a</sup> Antonia Montero (Jefe de Estudios Formación Especializada)  
Fco. Javier Redondo (Coordinador IDFCB)  
M<sup>a</sup> Angeles Tébar (Responsable Calidad)

## EDITOR ADJUNTO

María Palop (Responsable Biblioteca)

## EDITORES ASOCIADOS

Vanesa Aguilar (S. Obstetricia y Ginecología)  
Víctor Baladrón (S. Anestesia y Reanimación)  
Inmaculada Ballesteros (Facultad de Medicina)  
Luis Beato (S. Psiquiatría y Psicología)  
Rubén Bernal (Coordinador Enfermería IDFCB)  
José Manuel Pérez (UIT)  
Antonio Pinardo (S. Radiodiagnóstico)  
Ángel Pozuelo (Biblioteca)  
Joaquín Rodríguez (S. Digestivo)  
Marian Tébar (Responsable Calidad)  
Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)

## CONSEJO ASESOR

Miguel Ángel Alañón (S. ORL)  
Luis Fernando Alguacil (CEU-San Pablo)  
Francisco Anaya (S. Pediatría)  
M<sup>a</sup> Angeles Anaya (S. Obstetricia y Ginecología)  
Encarnación Año (S. Atención Usuario)  
Cristina Arjón (S. Neurología - Enfermería)  
Irene Arjona (S. Cirugía)  
María Armenteros (IDFCB)  
Pilar Baos (S. Psiquiatría y Psicología)  
Natalia Bejarano (S. Pediatría)  
Victoria Caballero (S. Medicina Preventiva)  
Carlos Alberto Castillo (Facultad Enfermería Talavera de la Reina)  
David Castro (MIR S. Reumatología)  
Ahmed Fouad Dusuky (S. Neurocirugía)  
Mercedes Estaire (S. Cirugía)  
Patricia Faba (MIR S. Anestesia)  
Beatriz Fidalgo (Resp. Calidad Instituto Psiquiátrico SSM José Germain)  
Juan Emilio Felú (Decano Facultad de Medicina)  
Eva M<sup>a</sup> Galán (CRIB-UCLM)  
Esther García (S. Cirugía)  
Pilar García (S. Rehabilitación y Fisioterapia)  
Santiago García (UCI - Enfermería)  
Inés Gómez (S. Psiquiatría y Psicología)  
Rosa Gómez (Resp. Calidad H. U. Niño Jesús)  
M<sup>a</sup> Luisa Gómez (UCI)  
Abel González (S. Endocrinología)  
Ana González (S. Obstetricia y Ginecología)  
Carmen González (CEU-San Pablo)  
Francisco González (S. Medicina Interna)  
Juan González (S. Traumatología)  
Alfonso Jurado (S. Hemodinámica)  
Isabel M<sup>a</sup> De Lara (MIR S. Anatomía Patológica)  
Alberto León (IDFCB)  
María León (MIR S. Obstetricia y Ginecología)  
Jesús C. López (S. Pediatría)  
Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía)  
Francisco Martín (S. Anatomía Patológica)  
Guillermo Martín (S. Neurofisiología)

Alino Martínez (Facultad de Medicina)  
Asunción Martínez (S. ORL)  
Ramón Maseda (MIR S. Cardiología)  
Pablo Menéndez (S. Cirugía)  
H. Gutiérrez Ortega)  
Pilar Montalbán (S.S. Pública D.P. Sanidad CR)  
José Manuel Morales (S. ORL. H. U. de la Paz)  
José Ramón Muñoz (UIT)  
Juan Carlos Muñoz (UCI)  
Virginia Muñoz (S. Cirugía)  
Enrique Palomo (S. Pediatría)  
Pilar Pamplona (S. Neurofisiología)  
Jesús Piqueras (MIR S. Cardiología)  
Ana Ponce (S. Cirugía)  
M<sup>a</sup> Isabel Porras (Facultad de Medicina)  
Jorge Redondo (S. Anestesia y Reanimación)  
Juan Antonio Requena (MIR S. Cardiología)  
Francisco Rivera (S. Nefrología)  
José Rodríguez (MIR S. Psiquiatría.  
H. Clínico S. Carlos)  
Julián Rodríguez (S. Urgencias - Enfermería)  
Pilar Rodríguez (S. Medicina Preventiva)  
Raimundo Rodríguez (S. Urgencias)  
Teresa Rodríguez (S. Psiquiatría)  
Pedro Romera (S. Medicina Preventiva)  
Ana Rubio (S. Partorio H. U. Torrejón de Ardoz)  
Ignacio Sánchez (S. Hemodinámica)  
Prado Sánchez (MIR S. Pediatría)  
Sergio Sánchez (MIR S. Anestesia)  
Susana Sánchez (S. Cirugía)  
Luis Sáenz (S. Análisis Clínicos. Servicio Salud de Navarra)  
Juan Luis Santiago (S. Dermatología)  
José Luis Sanz (MIR S. Anatomía Patológica)  
Yolanda Torres (S. Radiodiagnóstico)  
Rafael Velasco (A.P. Talavera)  
Elida Vila (S. Farmacia)  
José Carlos Villa (S. Oncología Médica)  
Marcos Villar (C. S. Calzada de Calatrava)  
Miguel Ángel Zarca (S. Radiología)

## EQUIPO TÉCNICO

José Ramón Muñoz (UIT)  
María Palop (Responsable Biblioteca)  
Ángel Pozuelo (Biblioteca)

## SUMARIO

### Nota del director

- 4 DE ANTIQUIS LIBRIS SANITATE. Sobre los libros antiguos para la salud.  
*Redondo F.J.*

### Editorial

- 6 La toxicología post-Paracelso: *¿dosis sola facit venenum?*  
*González-Martín, C.*

### Caso Clínico

- 9 Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa de la mama (HEPA): ¿hallazgo incidental o lesión premaligna?  
*Céspedes Casas C., Alayón Hernández N., González Pérez I., Luque Mialdea A.*
- 13 Intoxicación infantil por ciproheptadina tras consumo a dosis terapéuticas.  
*Martínez-Jiménez M.D., Donado Palencia P., Gómez-García F.J., Rodríguez Fuertes F., García-Cabezas M.A.*
- 16 Una rara forma de asociación con artritis: La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis. A propósito de un caso.  
*Castro Corredor D., Anino Fernández J., Mínguez Sánchez M.D., Sánchez Caminero P., de Lara Simón I.M.*

### Imagen del mes

- 20 Neumotórax masivo de aparición súbita en niño de 3 años.  
*Arrabal Vela M.A., Vivar del Hoyo P., López-Menchero Oliva J.C., García Cabezas M.A.*
- 22 Status epiléptico.  
*Gómez Vega C., Lozano Cejudo C., Calvo García M.*
- 24 Corazón en coraza.  
*Requena Ibáñez J.A., Piqueras Flores J.1, Pérez Díaz P., Frías García R.*

### Artículo original

- 26 Efecto de la hemodiafiltración on-line en el control de la presión arterial con respecto a la hemodialisis convencional.  
*Romera Segorbe A.M., Rivera Hernandez F., Pereira-Pérez E.B., Piqueras-Flores J., Douze M., Vozmediano-Poyatos M.C., Ferrera García I.*
-

## DE ANTIQUIS LIBRIS SANITATE. Sobre los libros antiguos para la salud.

Redondo F.J.

---

Desde el Servicio de Investigación, Docencia, Formación, Calidad y Biblioteca se pone en marcha un nuevo proyecto titulado «**DE ANTIQUIS LIBRIS SANITATE. Sobre los libros antiguos para la salud**» que nace fruto del esfuerzo del Bibliotecario del Hospital General Universitario de Ciudad Real, D. Ángel Pozuelo.

---

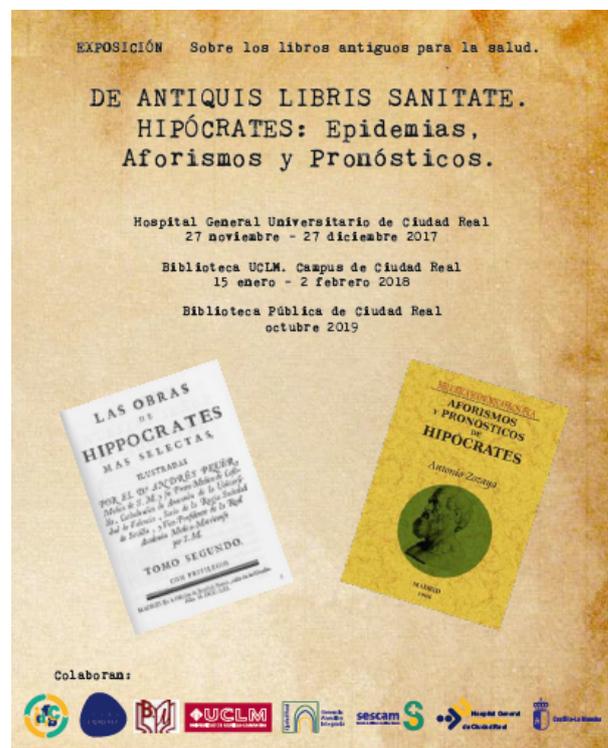
En el proyecto se propone una revisión del saber histórico y científico que aportan los libros antiguos de medicina. Una relectura y reinterpretación de los mismos intentando relacionarlos con los hechos históricos (políticos, económico, sociales) que les envolvieron.

Se han redactado diversos informes sobre el tema propuesto, incluyendo en la investigación datos técnicos, estructurales y analíticos de cada libro, intentando explicar su tiempo político, económico, cultural, científico y, prioritariamente, social.

Se trata de un proyecto de investigación mostrado con sencillez y accesibilidad, expuesto de manera clara y comprensible; buscando incentivar la curiosidad del lector y del investigador y que a la vez nos permita diversos modelos de expresión: artículos científicos, pósteres, exposiciones, informes, memorandos, etcétera. Se busca en todo momento aportar las herramientas necesarias para acceder al saber científico-sanitario del pasado en su plenitud. En definitiva una historia de la medicina y de la sanidad sobre la base de los libros que han contribuido al desarrollo de la ciencia para la salud de los ciudadanos.

La exposición, declarada de interés científico-sanitario, según la Orden de 8 de noviembre de 2001 (D.O.C.M. 20 noviembre 2001) con número de expediente 17035 puede disfrutarse en el Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 27 de noviembre y 27 de diciembre 2017, en la Biblioteca

de la UCLM del Campus de Ciudad Real entre el 15 de enero y el 2 de febrero de 2018, y en la Biblioteca Pública de Ciudad Real en octubre de 2019.





## La toxicología post-Paracelso: ¿«dosis sola facit venenum»?

González-Martín, C.

---

Dra. Carmen González-Martín  
Profesora Titular de Toxicología  
Universidad CEU San Pablo

Email: carmen.gonzalezmartin@ceu.es

**Palabras clave:** Toxicología — dosis — nanopartículas

---

Relacionar la actividad de un producto con la dosis permitió a Paracelso, (1493-1541) introducir el mercurio como fármaco para el tratamiento de la sífilis. Sus investigaciones sobre sustancias tóxicas aportaron nuevos puntos de vista a la Medicina y condujeron a la famosa aseveración «**dosis sola facit venenum**» (sólo la dosis hace el veneno).

«Si una sustancia no tiene efecto a una concentración alta, tampoco lo tendrá a concentraciones menores». Este es el principio clásico del análisis toxicológico para la regulación de sustancias químicas. En la evaluación clásica del riesgo, se busca la máxima concentración de un producto a la que no se observan efectos negativos (NOAEL) y de ahí para abajo, se supone que no hay ya riesgo alguno. A partir de este parámetro, aplicando un factor de incertidumbre, se obtiene la dosis considerada segura. Este análisis toxicológico de los compuestos químicos se basa en que todos siguen una curva **monotónica** (más dosis-más efecto); sin embargo, se ha comprobado que la curva de toxicidad de algunos compuestos tiene forma de U invertida y otras formas en las que se observa que el máximo efecto se produce a dosis bajas (menos dosis-más efecto). Son las respuestas **no monotónicas**.

Este tipo de comportamiento que no cumple las reglas habituales de Toxicología es especialmente

preocupante en el caso de los perturbadores o disruptores endocrinos, compuestos que interfieren en la función de las hormonas naturales de los individuos expuestos y de su descendencia. Se trata de un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos que encontramos en productos como pesticidas (atrazina), plastificantes (bisfenol A, BPA), tensioactivos (ftalatos), limpiadores (que contienen el agente antibacteriano triclosan), conservantes (que contienen el fungicida vinclozolin) o conservantes de cosméticos (parabenos). Están también presentes de forma natural en algunas plantas (fitoestrógenos).

El sistema endocrino está particularmente puesto a punto para responder a concentraciones muy bajas de hormonas; por esta razón tiene sentido que los disruptores endocrinos, que actúan como las hormonas y comparten con ellas los mecanismos de acción, tengan efectos a bajas dosis que son similares a los niveles de hormonas encontrados en los fluidos corporales. Podrían así producir pequeños cambios en la síntesis, secreción, metabolismo o excreción de las hormonas naturales con importantes consecuencias biológicas. Esto no es algo que se haya descubierto ahora: hace más de 50 años ya lo había advertido Rachel Carson en «La primavera silenciosa» (1962). Los disruptores endocrinos podrían contribuir a una amplia gama de

problemas de salud humana, incluida la obesidad. En 2002 se acuñó el término «obesógeno» para denominar a sustancias químicas como éstas que polucionan el medio ambiente y que, incorporadas al organismo, pueden interferir con la regulación y conservación del equilibrio energético. También se les relaciona con disfunción inmune, trastornos neurológicos, diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infertilidad y trastornos del desarrollo. Entre los perturbadores endocrinos se ha estudiado especialmente el BPA, un ingrediente omnipresente en plásticos de policarbonato y recubrimientos epoxídicos utilizados en el envasado de alimentos. Se descubrió su comportamiento no monótono y los epidemiólogos encontraron asociaciones entre sus niveles en orina, la obesidad en los niños, y otras alteraciones endocrinas como la diabetes. Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea han prohibido su uso en la fabricación de los chupetes y las tetinas de los biberones. Recientemente se ha publicado la primera curva dosis-respuesta no monótona completa para el ingrediente plástico ampliamente utilizado conocido como DEHP o di(2-etilhexil) ftalato, presente en juguetes infantiles. Otros disruptores endocrinos que han sido prohibidos por la Unión Europea en 2014 son los parabenos isopropilparabeno e isobutilparabeno.

Por otra parte, las Nanotecnología ha ocasionado la aparición de una gran variedad de productos compuestos por nanopartículas (NP) de un tamaño entre 1 y 100 nm con múltiples aplicaciones biomédicas potenciales como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en terapias antitumorales (NP de oro combinadas con el anticuerpo cetuximab), para el Nanodiagnóstico (nanosistemas de imagen y nanobiosensores) o en la Nanomedicina regenerativa, así como para bienes de consumo como son el material de las raquetas de tenis, la superficie de sartenes, los componentes de la ropa que consiguen que no se ensucie, la ropa impermeable y en especial los alimentos y en el mundo de la cosmética las cremas de protección solar. Si las NP se diseñan para aplicaciones biomédicas deben satisfacer unas pruebas de seguridad exigentes (estudios preclínicos y clínicos), pero esto no es así cuando están destinadas a formar parte de bienes de consumo.

Las NP tienen propiedades fisicoquímicas distintas a las de sus homólogas en la escala macroscópica, no solo por su pequeño tamaño, sino también por su mayor relación superficie/volumen que les proporciona una mayor reactividad y un mayor potencial para alterar mecanismos celulares para los

que no han sido diseñadas. Además, las partículas a escala nano se comportan de forma diferente cuando están dispersas que cuando están agrupadas. Estas propiedades distintas y específicas hacen suponer que las mismas cantidades de un determinado producto no tendrían el mismo perfil toxicológico si se presentan en forma de NP o de partículas mayores, y por tanto los datos conocidos para estas últimas no podrían extrapolarse directamente a las primeras. Esta incertidumbre ha hecho necesario el estudio de la posible toxicidad específica de las NP, de lo que se encarga la Nanotoxicología.

En algunos productos cosméticos están incluidas las nanopartículas inorgánicas de dióxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) y dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ) usados como colorantes, filtros ultravioleta (para dispersar la radiación) y conservantes. La industria alimentaria maneja también NP: óxido de silicio (E551) como agente anti-aglomerante, óxido de titanio (E171) y óxido de hierro (E172) como colorantes alimenticios frecuentemente usados para mejorar el color blanco de ciertos alimentos, productos lácteos y dulces. El medio ambiente contiene numerosas NP de origen diverso. Se encuentran en anti-aglomerantes, en componentes de la pintura de las chapas de los coches, y sobre todo en la contaminación atmosférica, cuyas NP de carbono provienen de la combustión de los coches y las calefacciones.

Estas NP pueden ser absorbidas por inhalación, ingestión o por absorción dérmica y tener una distribución sistémica. Es posible que interaccionen con el ADN o influyan en el metabolismo celular produciendo reacciones indeseadas: además de genotoxicidad, se ha descrito estrés oxidativo, inmunogenicidad e inflamación asociadas a NP.

Aplicando el «principio de precaución», y debido a todo lo anterior, los valores límites ambientales (VLA) establecidos para algunos agentes no deberían utilizarse para las formas nano, por lo que los trabajadores e investigadores expuestos a estos materiales deben asesorarse sobre las medidas individuales de protección necesarias en cada caso. Por otra parte, el Reglamento (CE) n° 1907/2006 sobre Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas (REACH) para la comercialización de los nanomateriales obliga a aclarar su impacto desde su fabricación hasta su conversión en residuo, y establece que en el etiquetado se debe indicar claramente con la palabra «nano» si los ingredientes contienen NP. En lo que respecta a la industria cosmética, el Reglamento Europeo de Cosméticos 1223/2009 contempla en

su artículo 16 la vigilancia de los nanomateriales por parte de la Comisión Europea en una sección separada.

Por lo tanto en Toxicología no siempre se mantiene el principio «dosis bajas-efectos pequeños», como es el caso de los perturbadores endocrinos. Además es importante, como en el caso de las NP, el tamaño, grado de dispersión, propiedades fisicoquímicas, forma, superficie y pureza del producto considerado, rompiendo el esquema de que el parámetro fundamental en Toxicología es la dosis.

Al margen de esto último, la sensibilidad de cada individuo puede jugar también un papel determinante. El análisis genético ha demostrado que todos tenemos diferentes sensibilidades y vulnerabilidades a los tóxicos, y que éstas pueden variar por factores internos y externos al individuo (edad, sexo, raza, enfermedades, temperatura, etc.). Sin embargo, en la evaluación clásica de riesgos que se caracteriza por la ecuación Riesgo = Peligro x Exposición, basada en la postulación de Paracelso, no se considera la variabilidad individual.

A medida que aprendemos más sobre las formas complejas en que los organismos interactúan con los químicos a los que se ven expuestos, se hace más difícil sacar conclusiones que puedan ser generalizadas a diferentes organismos y a diferentes sustancias químicas.

Por lo tanto, *la Toxicología de hoy en día va más allá de Paracelso y podemos asegurar que «la dosis hace el veneno, pero no siempre».*

## BIBLIOGRAFÍA

- BAILLIE-HAMILTON, PF. (2002). *Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic*. J. Altern Complement Med. 8 (2):185-92.
- BIRNBAUM LINDA, S. (2012). *Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects*. Environ Health Perspect. 120(4): a143-a144.
- CARSON, R (1962): «*La primavera silenciosa*». ISBN 0-317-59798-1.
- FAGIN D. (2012). *Toxicology: The learning curve*. Nature. 490 (7421):462-5.
- FOSTER KR, VECCHIA P, REPACHOLI MH (2000). *Risk management: Science and the precautionary principle*. Science. 288: 979-81.
- FRASER TWK, KHEZRI A, LEWANDOWSKA-SABAT AM, HENRY T, ROPSTAD E (2017). *Endocrine disruptors affect larval zebrafish behavior: Testing potential mechanisms and comparisons of behavioral*

*sensitivity to alternative biomarkers*. Aquat Toxicol. 193:128-135.

MILEVA G, BAKER SL, KONKLE AT, BIELAJEW C. (2014). *Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior*. Int J Environ Res Public Health. 11(7):7537-61.

MOCHALIN VN, SHENDEROVA O, HO D, GOGOTSI Y. (2011). *The properties and applications of nanodiamonds*. Nat Nanotechnol. 7(1):11-23.

VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB, HEINDEL JJ, JACOBS DR, LEE DH, SHIODA T, SOTO AM, VOM SAAL FS, WELSHONS WV, ZOELLER RT, MYERS JP. (2012). *Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses*. Endocrine Reviews 33(3):378-455.

## Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa de la mama (HEPA): ¿hallazgo incidental o lesión premaligna?.

Céspedes Casas C.<sup>1</sup>, Alayón Hernández N.<sup>1</sup>, González Pérez I.<sup>1</sup>, Luque Mialdea A.<sup>1</sup>

---

**Correspondencia:** Carmen Céspedes Casas.  
Email: carmencespedescasas@hotmail.es

### Resumen

La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (HEPA) de la mama es una entidad benigna poco frecuente. Suele presentarse en mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo como un nódulo de características benignas de rápido crecimiento. El estudio radiológico suele ser inespecífico y precisa de biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía para estudio anatomopatológico. Histológicamente consiste en una proliferación del estroma mamario que forma espacios pseudovasculares y debe realizarse el diagnóstico diferencial con el angiosarcoma de bajo grado. Actualmente se considera controvertido su asociación con el carcinoma de mama, aunque se considera más un hallazgo incidental en el estudio histológico que una lesión premaligna. Se recomienda el tratamiento quirúrgico mediante tumorectomía en los casos de gran tamaño, sintomáticos o discordancia de histología e imagen radiológica. La tasa de recidiva oscila entre un 15-25%, por lo que se recomienda seguimiento radiológico tras su extirpación.

### Abstract

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast is a rare benign entity. Usually seen in premenopausal or postmenopausal women with hormone replacement therapy as a benign nodule characteristics of rapid growth. The radiological study is often nonspecific and accurate core biopsy (BAG) guided by ultrasound for pathological study. Histologically is a proliferation of mammary stroma form pseudovascular spaces and differential diagnosis must be made with low-grade angiosarcoma. Currently considered controversial association with breast carcinoma, but is considered more an incidental finding in which premalignant histology injury. Surgical treatment is recommended by lumpectomy where large symptomatic or disagreement pathology and radiological findings. The recurrence rate ranges from 15-25%, so radiological monitoring is recommended after excision.

**Palabras clave:** Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa — nódulo mamario — lesión premaligna — hallazgo incidental

**Keywords:** pseudoangiomatous stromal hyperplasia — breast lump — premalignant — incidental finding

---

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia estromal angiomatosa (HEPA) es una enfermedad benigna de la mama. Su incidencia

<sup>1</sup>Servicio Ginecología. Hospital Santa Bárbara Puertollano.

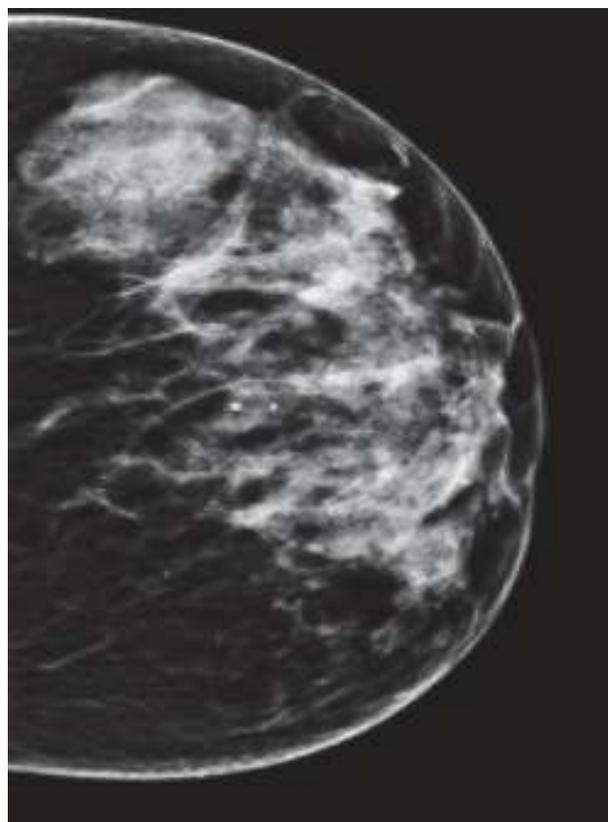
real es desconocida. Su frecuencia se sitúa en torno al 0,4% de las biopsias mamarias<sup>(1)</sup>. Clínicamente se suele presentar como un nódulo bien definido de crecimiento rápido en mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas que realizan un tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

### CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años que consultó por nódulo en intercuadrantes externos (ICE) que ocupa cuadrante supero externo (CSE) de mama izquierda de 4 cm aproximadamente, móvil, bien delimitado y doloroso a la palpación. Sin antecedentes familiares ni personales de interés, salvo dos gestaciones que finalizaron mediante parto eutócico y lactancia materna durante más de seis meses. En la mamografía se objetivó un nódulo ovalado de 4-5 cm en ICE y márgenes parcialmente ocultos, clasificado como BIRADS IV (Figuras 1 y 2).



**Fig. 1.** Nódulo ovalado en ICE en mamografía mediolateral oblicua.



**Fig. 2.** Nódulo ovalado en ICE en mamografía proyección craneocaudal.

En la ecografía mamaria se observó una tumefacción ovalada de consistencia mixta y de tamaño 4 cm (Figura 3). Se realizó biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía con resultado anatomopatológico de fibrosis y áreas de adenosis. Se indicó exéresis del nódulo por dolor referido de la paciente. La pieza de tumorectomía fue de 5 x 4,3 x 2,5 cm de tejido blanquecino-grisáceo de consistencia elástica con mínimas áreas químicas compatible con HEPA.

### DISCUSIÓN

La HEPA de la mama no se considera una lesión premaligna. Su patógena es desconocida aunque algunos autores apuntan a que se trata de una respuesta hormonal de los fibroblastos<sup>(2)</sup>. Suele ser un diagnóstico incidental en el estudio anatomopatológico. Asociado a un amplio espectro de lesiones como ginecomastia, involución mamaria, otras lesiones benignas y carcinomas. Se presenta en mujeres premenopáusicas o mujeres expuestas



**Fig. 3.** Nódulo con contorno bien definido, heterogéneo, con áreas quísticas y sombra acústica posterior.

exógenamente a hormonas como un nódulo bien definido, unilateral y de crecimiento rápido. Actualmente se piensa que el principal estimulante es la progesterona, con atenuación de los síntomas y del tamaño en la primera fase del ciclo menstrual. Únicamente toma importancia cuando se traduce en una masa clínicamente palpable. En la exploración mamaria es frecuente que se confunda con un fibroadenoma mamario o tumor phyllodes<sup>(3)</sup>. Las imágenes radiológicas son inespecíficas. En la ecografía suele observarse un nódulo heterogéneo de predominio hipoeoico. En la mamografía lo más frecuente es una masa con bordes bien definidos aunque en algunos casos puede encontrarse bordes ocultos o espiculados. Se recomienda BAG para estudio anatomopatológico. En ocasiones la punción aspiración con aguja fina no suele ser diagnóstica. En las pruebas de imagen, incluso en el estudio microscópico de bajo aumento puede simular una lesión vascular similar al hemangioma perilobular o al angiosarcoma de bajo grado<sup>(4)</sup>. Macroscópicamente suele ser una masa blanquecina-amarillenta bien definida y consistencia sólida. Histológicamente hay una proliferación del estroma, observándose un patrón con canales anastomosados vacíos de distribución perilobular separados por fibras de colágeno. Los espacios están tapizados por células fusiformes sin atiplas ni mitosis que se asemejan a células endoteliales pero negativas para inmunohistoquímica (IHQ) CD31. Su origen es mesenquimal, se trata de células estromales (miofibroblastos) y muestran posibilidad a vimentina, activa y CD34, así como receptores de estrógenos y progesterona<sup>(5)</sup>. A

día de hoy se considera controvertido la asociación de HEPA con lesiones pre-malignas de mama o carcinoma. En una revisión de 9065 biopsias de mama se encontró 34 casos de HEPA y carcinoma de mama en la muestra analizada (5,9%) mientras que el resto de carcinomas 8,8% no se asociaba a la presencia de HEPA. Por lo que se considera que el hallazgo de HEPA en la muestra no se asocia a un incremento de riesgo de carcinoma, si no más bien un hallazgo incidental. En un estudio retrospectivo se encontró que los carcinomas descritos en mujeres que en una biopsia anterior fue informada como HEPA, aparecía 5 años más tarde de la biopsia<sup>(6)</sup>. Dada la dudosa asociación con lesiones malignas, la mayoría de los autores aconsejan tratamiento quirúrgico mediante tumorectomía. Se considera aceptable la conducta expectante con controles radiológicos cada 6 meses, siempre que tengamos una anatomía que nos confirme el diagnóstico y los hallazgos radiológicos no sean sospechosos. En los casos en los que la paciente tenga síntomas como dolor, crecimiento o exista discrepancia histológica y radiológica se recomienda su exéresis. La tasa de recidiva varía entre un 15% y un 22%<sup>(7)</sup>. Se asocia a una exéresis incompleta de la lesión, por lo que se recomienda control radiológico para descartar recidivas<sup>(8)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La HEPA es una lesión benigna de la mama poco frecuente. Actualmente se considera un hallazgo incidental en los casos que coexiste con carcinoma de mama, más que un precursor. Se aconseja tratamiento quirúrgico aunque la conducta expectante es aceptable en determinados casos. La tasa de recidiva se sitúa alrededor del 18% por lo que se recomienda control radiológico tras su extirpación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Polger MR, Denison CM, Lester S, Meyer JE. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.*1996;166:349-52.
2. Grown KW, Mayfield JK, Lloyd D, Shehata BM. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in two adolescent females. *Am Surg* 2004. 70(7). 605-8.
3. Leon ME, Leon MA, Ahuja J, García FU. Nodular myofibroblastic stromal hyperplasia mammary gland as an accurate name for pseu-

doangiomatous stromal hyperplasia of the mammary gland. *Breast J.* 2002;8(5):290-3.

4. Hovorkova E, Ryska A, Spacek J: Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Cesk Patol.*1998. 34(3): 109-15.

5. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA: Pseudoangiomatous hyperplasia of the mammary stroma. *Hum Pathol.* 1986. 17(2):185-91.

6. Degnim AC, Frost MH, Radisky DC, Anderson SS, Vierkant RA, Boughey JC, et al. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia and breast cancer risk. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3269-77.

7. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol.*1995;19:270-7.

8. Jaunoo SS, Thrush S, Dunn P. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH): A brief review. *Int J Surg.* 2011;9:20-2.

## Intoxicación infantil por ciproheptadina tras consumo a dosis terapéuticas.

Martínez-Jiménez MD.<sup>1</sup>, Donado Palencia P.<sup>1</sup>, Gómez-García FJ.<sup>2</sup>, Rodríguez Fuertes F.<sup>3</sup>, García-Cabezas MA.<sup>1</sup>

---

**Correspondencia:** María Dolores Martínez-Jiménez. Email: mdmartinezj@jccm.es

### Resumen

**Introducción:** La prescripción de orexígenos en niños puede producir efectos secundarios graves, aunque se administren a dosis correctas. **Presentación del caso:** Niña de 3 años que presenta súbitamente un síndrome confusional y crisis convulsiva tónico-clónica que cede tras diacepam rectal. En la exploración física destaca desorientación, ataxia, disartria, piel caliente y roja, sequedad de mucosas y midriasis bilateral arreactiva, compatible con un síndrome anticolinérgico central y periférico. Tomaba ciproheptadina como orexígeno así como montelukast, salbutamol y budesonida inhaladas por bronquitis. El TC craneal, punción lumbar, estudio hematológico, bioquímico, coagulación y gasometría son normales. El test rápido de tóxicos en orina es positivo a benzodiazepinas y barbitúricos pero no se detectan barbitúricos en sangre. Se realiza lavado gástrico y se administra carbón activado con normalización de la clínica. **Conclusiones:** La ciproheptadina administrada a dosis terapéuticas puede causar un síndrome anticolinérgico. La prescripción de orexígenos en niños con adecuado desarrollo somático debe ser cuidadosamente valorada por los posibles efectos adversos.

### Abstract

**Introduction:** The prescription of orexigenic in children can produce serious side effects, although they are administered in correct doses. **Case presentation:** A 3-year-old girl suddenly presenting a confusional syndrome and a tonic-clonic seizure that yields after rectal diazepam. The physical examination shows disorientation, ataxia, dysarthria, hot and red skin, dryness of mucous and bilateral mydriasis, which is compatible with central and peripheral anticholinergic syndrome. She took cyproheptadine as orexigenic and montelukast, salbutamol and budesonide inhaled by bronchitis. The cranial CT, spinal puncture, haematological, biochemical, coagulation and gasometry are normal. The rapid test of toxic in urine is positive for benzodiazepines and barbiturates, but barbiturates are not detected in the blood. She is gastric lavage and administered activated charcoal with normalization of the clinical. **Conclusion:** Cyproheptadine administered at therapeutic doses may cause an anticholinergic syndrome. The prescription of orexigenic in children with appropriate somatic development should be carefully evaluated for possible adverse effects.

**Palabras clave:** intoxicación — síndrome anticolinérgico — ciproheptadina — infancia

**Keywords:** intoxication — anticholinergic syndrome — cyproheptadine — childhood

---

## INTRODUCCIÓN

La prescripción de orexígenos en niños sanos es una práctica médica relativamente frecuente por la insistente demanda de algunos progenitores. Aunque se describen como seguros y eficaces<sup>(1-3)</sup>, no están

<sup>1</sup>FEA Pediatría. HGUCR

<sup>2</sup>FEA Dermatología. Hospital de Montilla, Córdoba

<sup>3</sup>FEA Pediatría. Hospital de Valdepeñas, Ciudad Real

exentos de riesgos adversos más o menos graves, aun administrados a dosis correctas<sup>(4-7)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niña de 3 años que presenta súbitamente un síndrome confusional con alucinaciones visuales junto a crisis convulsiva tónico-clónica generalizada afebril, que cede tras dosis única de diazepam rectal. En la exploración física (T<sup>a</sup> 36.5°C, FC 125 lpm, FR 35 rpm, SatO<sub>2</sub> 97%, TA 82/43 mmHg) destaca estado de hiperalerta y desorientación, ataxia, disartria y frases incoherentes, piel caliente y roja, sequedad de mucosas y midriasis bilateral arreactiva. Desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio se encuentra estable.

Entre sus antecedentes refieren bronquitis de repetición y no hay antecedentes familiares relevantes. Cinco días antes fue diagnosticada de bronquitis y estaba en tratamiento con montelukast y aerosolterapia con salbutamol y budesonida. Recibía ciproheptadina como orexígeno, dosis de 0,38 mg/kg/día, desde hacía 3 días, a pesar de encontrarse en percentiles pondero-estaturales adecuados a su edad. Los padres aseguran no tener medicamentos al alcance de la niña y niegan que falten fármacos de casa.

Se realiza TC craneal que descarta patología intracraneal y punción lumbar con bioquímica y celularidad normal, así como tinción de gram sin evidenciar gérmenes. Así mismo, el estudio hematológico, bioquímico, coagulación y gasometría están dentro de la normalidad. Se realiza test rápido de tóxicos en orina revelando positividad a benzodiazepinas y barbitúricos. Se procede a lavado gástrico y carbón activado siendo derivada a la unidad de cuidados intensivos (UCIP) de otro hospital para monitorización y vigilancia estrecha.

A su llegada persiste la sintomatología detallada. Ante la sospecha de síndrome anticolinérgico secundario a ciproheptadina, se realiza de nuevo test de tóxicos en orina en dos ocasiones mostrando positividad sólo a benzodiazepinas. Se comprueban niveles sanguíneos de barbitúricos que no son detectados. En las 6-8 horas siguientes a su ingreso en UCIP cede progresivamente el síndrome confusional así como el eritema generalizado, la sequedad de mucosas y la midriasis bilateral.

Los padres niegan la existencia de barbitúricos en domicilio. Por todo lo anterior, junto a la falta de correlación con sintomatología de intoxicación a barbitúricos y sí a anticolinérgicos nos lleva a pensar

que se trata de un falso positivo en test urinario en hospital de origen.

## DISCUSIÓN

La ciproheptadina es un fármaco antiserotoninérgico inespecífico, con propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas, usado en cuadros de alergia y prurito, en el tratamiento profiláctico de la migraña y otras cefaleas vasculares y como orexígeno. Se desconoce cuál es la dosis terapéutica pero con fines orexígenos se recomienda 0.25-0.4 mg/kg/día, según ficha técnica para niños de 2-4 años, dosis de 3 mg, tres veces al día (máximo 12 mg/día).

La ingesta de ciproheptadina, aun a dosis terapéuticas, puede causar un síndrome anticolinérgico central al atravesar la barrera hematoencefálica y bloquear los receptores de histamina<sup>(4-6)</sup>. Sus efectos aparecen entre 15-30 minutos tras la ingesta, siendo plenos a la hora. Su pico en plasma se objetiva entre 1-5 horas<sup>(9)</sup>. Hay que tener un alto índice de sospecha ante niños que presenten síntomas anticolinérgicos centrales para relacionarlos con la ingesta de ciproheptadina a dosis habituales.

Rodríguez y cols<sup>(2)</sup> en un estudio de 80 niños con síntomas dispépticos que recibían ciproheptadina, describen un 30% de pacientes con síntomas adversos (somnia (16%), irritabilidad y cambios del comportamiento (6%), incremento del apetito y ganancia ponderal (5%) y dolor abdominal (2.5%) autolimitados y sólo dos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento (uno por dolor abdominal y otro por somnolencia). La presencia de efectos adversos no fue relacionada con género, edad, dosis ni duración del tratamiento.

El tratamiento de la intoxicación por anticolinérgicos, debe ser de soporte, en los casos graves con lavado gástrico y carbón activado, si la ingesta es de 3-4 horas previas, preservando la fisostigmina, para casos de riesgo vital debido a que puede favorecer la aparición de crisis convulsivas, colinérgicas y asistolia<sup>(9)</sup>. La fisostigmina está contraindicado en pacientes con asma, enfermedad cardiaca isquémica, bloqueo cardiaco, glaucoma y obstrucción digestiva, entre otros<sup>(10)</sup>. La atropina a su vez es el antídoto de la fisostigmina.

La detección de tóxicos en orina mediante el test de inmunoensayo es un método rápido y seguro, utilizado ante la sospecha de intoxicación aguda, pero puede presentar falsos positivos con cierta frecuencia. Así, la ciproheptadina y otros antihis-

tamínicos pueden dar positivo como antidepresivos tricíclicos en test urinario<sup>(8,9)</sup>. Ante la falta de correlación clínica o si el paciente niega consumo del tóxico en cuestión, debe de comprobarse la positividad con otros test (espectrometría de masas, cromatografía gas-líquido) y/o análisis de sangre, por las implicaciones clínicas y sociales asociadas<sup>(11)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La prescripción de orexígenos en niños con curva pondero-estatural adecuada, debe ser cuidadosamente valorada a pesar de la posible demanda de los progenitores, debido a que pueden presentar efectos adversos considerables como en el caso que nos ocupa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sant'Anna AM, Hammes PS, Porporino M, Martel C, Zygmuntowicz C, Ramsay M. Use of cyproheptadine in Young children with feeding difficulties and poor growth in a pediatric feeding program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 674-8.
2. Rodríguez L, Díaz J, Nurko S. Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr.* 2013; 163: 261-7.
3. Mahachoklertwattana P, Wanasuwankul S, Poomthavorn P, Choubtum L, Sriphrapradang A. Short-term cyproheptadine therapy in underweight children: effects on growth and serum insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22: 425-32.
4. Strayhorn JM. Case study: cyproheptadine and aggression in a five-year-old boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998; 37: 668-70.
5. Richmond M, Seger D. Central anticholinergic syndrome in a child: a case report. *J Emerg Med.* 1985; 3: 453-6.
6. Blaustein BS, Gaeta TJ, Balentine JR, Gindi M. Cyproheptadine-induced central anticholinergic syndrome in a child: a case report. *Pediatr Emerg Care.* 1995; 11: 235-7.
7. Poomthavorn P, Mahachoklertwattana P, Khlairit P. Childhood virilization and adrenal suppression after ingestion of methandienone and cyproheptadine. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22: 459-62.
8. Piñeiro Pérez R, Mellado Peña MJ, Cilleruelo MJ, Martín Fontelos P. Retención urinaria secundaria a ciproheptadina. *An Pediatr.* 2008; 69: 581-2.

9. Núñez Rodríguez FJ. Intoxicación por anti-catarrales. En Mintegui S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3ª ed. Ergón, 2012. p 155-66.

10. Parrilla J, Sánchez E, Muñoz M, Loscertales M. Intoxicaciones. En: López-Herce J, Clavo C, Ray C, Rodríguez A, Baltodano A. Manual de cuidados intensivos pediátricos. 4ª ed. Publimed, 2013; p 559-75.

11. Brahm NC, Yeager LL, Fox MD, Farmer KC, Palmer TA. Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 16: 1344-50.

# Una rara forma de asociación con artritis: La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis. A propósito de un caso.

Castro Corredor D.<sup>1</sup>, Anino Fernández J.<sup>1</sup>, Mínguez Sánchez MD.<sup>1</sup>, Sánchez Caminero P.<sup>2</sup>, de Lara Simón IM.<sup>3</sup>

---

**Correspondencia:** David Castro Corredor. Email: d.castrocorredor@gmail.com

## Resumen

La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis (DGIAA) es una entidad muy poco frecuente que cursa con manifestaciones cutáneas y articulares. Clínicamente y en su forma cutánea, se caracteriza por la formación de cordones o “bandas” en disposición lineal (patognomónicas de esta enfermedad) o arciforme o erupciones de tipo papular o en placas, asociándose poliartrosis. Histológicamente, presenta un infiltrado intersticial difuso con histiocitos y focos de degeneración del colágeno, así como la formación de pequeños granulomas alrededor de estas áreas de degeneración, con un número variable de leucocitos polimorfonucleares en el infiltrado. Se presenta un caso de una DGIAA, prestando especial atención a su relevancia clínico-patológica y a su diagnóstico y posterior tratamiento, haciendo una revisión en la literatura descrita.

## Abstract

Interstitial granulomatous dermatitis associated with arthritis (DGIAA) is a very rare entity that presents with cutaneous and articular manifestations. Its cutaneous form, it is characterized by the formation of cords or “bands” in a linear arrangement (pathognomonic of this disease) or arciform or eruptions of papular type or in plates, being associated polyarthrosis. Histologically, it presents a diffuse interstitial infiltrate with histiocytes and foci of collagen degeneration, as well as the formation of small granulomas around these areas of degeneration, with a variable number of polymorphonuclear leukocytes in the infiltrate. We present a case of a DGIAA, with special attention to its clinical-pathological relevance and diagnosis and subsequent treatment, making a review in the described literature.

**Palabras clave:** Dermatitis granulomatosa intersticial — artritis — corticoterapia — biopsia cutánea

**Keywords:** Interstitial granulomatous dermatitis — arthritis — corticoid treatment — skin biopsy

---

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis (DGIAA) es una entidad rara que se caracteriza por presentarse en forma de lesiones

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. HGUCR.

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología. HGUCR.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. HGUCR.

cutáneas tipo cordones lineales y por su asociación con la poliartritis, en su forma articular. Normalmente se asocia a artritis seronegativa, aunque se ha descrito ampliamente en la artritis reumatoide. El diagnóstico se basa en la histopatología, mediante la biopsia cutánea donde se observa un infiltrado intersticial difuso con histiocitos y focos de degeneración del colágeno y pequeños granulomas, junto con la clínica poliarticular/poliartritis. Al tratarse de una entidad poco frecuente, es importante realizar un diagnóstico diferencial amplio para llegar al diagnóstico definitivo y a un tratamiento óptimo que no invalide las actividades básicas de la vida diaria del paciente no senil.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 64 años, con el único antecedente de depresión neurótica de 20 años de evolución, que ingresa en el Servicio de Reumatología por un cuadro de poliartritis con afectación de ambas rodillas, tobillo derecho e interfalángicas distales de los dedos 2º y 3º de la mano derecha y en interfalángicas distales del 4º y 5º dedos de pie izquierdo, asociado a la aparición, en el mismo momento, de lesiones cutáneas en forma de lesiones anulares de crecimiento centrífugo en miembros superiores e inferiores, de color violáceo/marrónáceo en el borde dejando un centro claro (figura 1). Durante su ingreso, se inicia tratamiento corticoideo a dosis de 0,5 mg/Kg/día, produciéndose la práctica desaparición de las lesiones cutáneas y el cese de su cuadro poliarticular. Además, previamente al tratamiento corticoideo, se realiza biopsia cutánea donde se observa un infiltrado inflamatorio perivascular y predominantemente intersticial distribuido por dermis superficial y profunda predominando los histiocitos en el infiltrado compatible con granuloma anular intersticial (figura 2). Se le realiza una analítica de control con hemograma y bioquímica normales, VSG 47 mm, PCR 0,43 mg/dl, Factor Reumatoide 18,2 UI/ml, Hipergammaglobulinemia policlonal, ANAs positivo con patrón homogéneo, Cromátida + y a título 1/640, Anticuerpos anti-DNA de doble cadena positivo, Complemento negativo, ECA discretamente elevada (67,1), Criocrito del 3%, marcadores tumorales (CEA, Ca19.9, Ca125, alfafetoproteína y PSA) negativos y anticuerpos a B. burgdorferi gensps negativo. Además, como estudio complementario, se realiza una TC toraco-abdominal y una RMN abdominal con hallazgos de quistes simples y angioma en hígado. Dada la mejoría clínica

del paciente se decide el alta hospitalaria y como tratamiento se indicó metotrexato 7,5 mg semanal por vía oral, ácido fólico e hidroxiclороquina 200 mg cada 24 horas, manteniéndose al día de hoy en remisión clínica.

### DISCUSIÓN

La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis (DGIaA) es una patología poco frecuente, ya que asocia manifestaciones articulares y cutáneas. Es probable que este trastorno ocurra con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres; ello es lógico si tenemos en cuenta que son ellas las más afectadas por las enfermedades autoinmunes<sup>(1)</sup>. Clínicamente se caracteriza por la formación de cordones o “bandas” en disposición lineal (patognomónicas de esta enfermedad) o arciforme o erupciones de tipo papular o en placas<sup>(2)</sup>, asociándose una poliartritis simétrica en dedos, muñecas, codos y hombros, la cual puede ser clasificada como artritis reumatoide seronegativa; sin embargo, muchos pacientes con DGIaA presentan poliartalgias o poliartritis y otros hallazgos que representan una forma frustrada de enfermedad del tejido conectivo que no se puede clasificar en el momento de la presentación, como es nuestro caso ya que no cumple criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES) ni artritis reumatoide (AR)<sup>(3)</sup>, entre otros, ya que la lesión cutánea puede aparecer en pacientes con diagnóstico de LES o AR, aunque en determinadas ocasiones puede ser la forma de inicio de la enfermedad<sup>(4)</sup>. El espectro de manifestaciones cutáneas e histológicas que se describen en la DGIaA, constata una tendencia a considerarla como un patrón de reacción inflamatorio con diferentes etiologías, más que como una entidad por sí misma<sup>(5)</sup>.

La biopsia cutánea, de nuestro paciente, muestra una epidermis sin alteraciones, llamando la atención un leve infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial que ocupa dermis superficial y profunda, y constituido por linfocitos e histiocitos, siendo estos últimos el componente predominante. Además, se evidencian áreas con leve aumento de mucina con técnica de Hierro coloidal y ligera homogenización del colágeno, todo ello entorno a áreas de mayor infiltrado. La técnica de inmunohistoquímica CD68 pone de manifiesto los histiocitos predominantes en el infiltrado. El diagnóstico fue de dermatitis linfocitaria perivascular e intersticial, superficial y profunda, siendo todas estas características histopa-



Fig. 1. Lesiones anulares de crecimiento centrífugo en miembros inferiores, de color violáceo/marronáceo en el borde, dejando un centro claro.

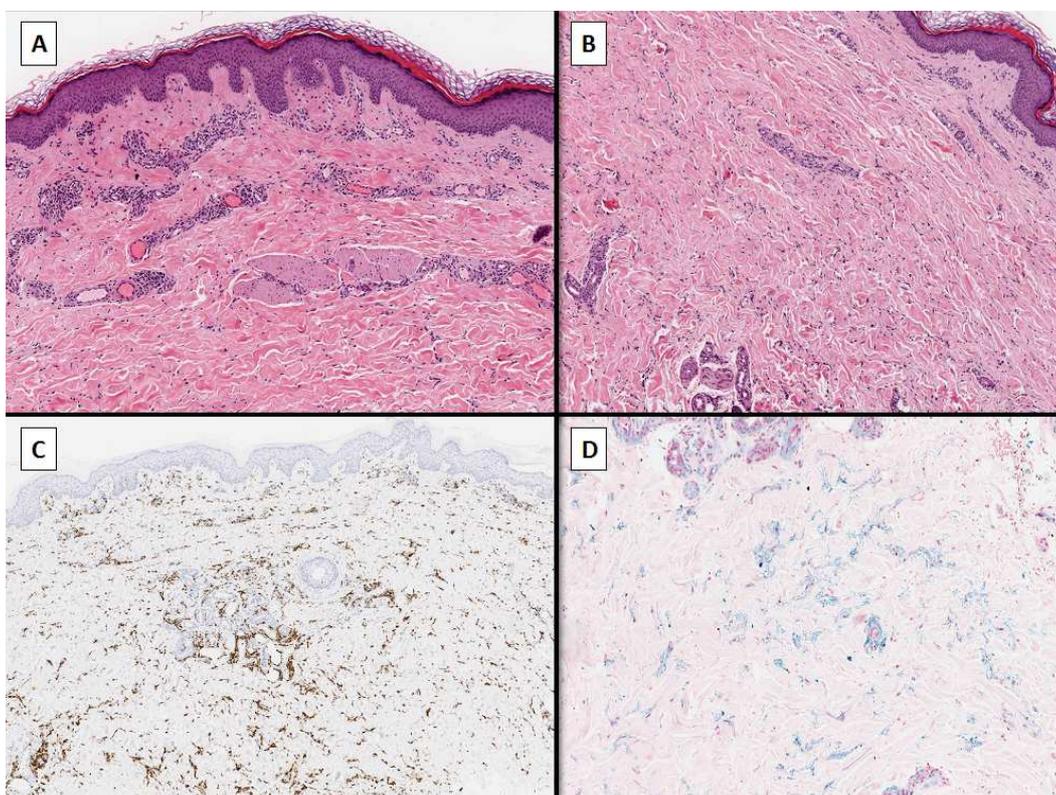


Fig. 2. *Biopsia cutánea.* Dermatitis linfohistiocitaria perivascular e intersticial. (A) El infiltrado inflamatorio es perivascular y predominantemente intersticial (B) distribuido por dermis superficial y profunda (H&E, 5x). (C) Se demuestran los histiocitos como componente predominante en el infiltrado (CD68, 4x). (D) Se observa un aumento de la mucina intersticial entorno a las áreas de mayor componente inflamatorio (Hierro coloidal, 10x).

tológicas sugerentes de dermatitis granulomatosa intersticial.

Considerando los hallazgos histopatológicos, la artritis seronegativa y el descarte de otro tipo de enfermedades de etiología infecciosa, neoplásica y reacción a medicamentos, se estableció el di-

agnóstico de dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis, definida en 1993 por Ackerman y Gottlieb<sup>(6,7)</sup>.

El tratamiento óptimo de la DGIaA se desconoce por falta de experiencia. La mayoría de los pacientes mejoran con el uso de corticoides tópicos y/o

sistémicos o AINEs. En nuestro paciente se inició corticoterapia a dosis medias con mejoría de la clínica articular y cutánea. Posteriormente, se indicó metotrexato, hidroxicloroquina y descenso de la dosis de corticoterapia hasta la suspensión de ésta, permaneciendo asintomático y en remisión clínica hasta la actualidad.

## CONCLUSIONES

Presentamos un paciente con DGIAA, con características clínicas e histológicas definidas, que puede estar asociada a enfermedades reumatológicas, pobremente diferenciadas en la mayoría de los casos. Además, debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial en los pacientes que presentan lesiones cutáneas asociadas con artritis y con otras enfermedades autoinmunes, para establecer un diagnóstico definitivo y un tratamiento que esté bien indicado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Caruncho, Bielsa Marsol. Dermatitis granulomatosa intersticial. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010; 11(2): 64-69.
2. Tomasini, Pippione. Interstitial granulomatous dermatitis is with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:892-899.
3. Dykman, Galens, Good. Linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis: an unusual form of rheumatoid granuloma. *Ann Intern Med* 1965;63:134-140.
4. Arévalo et al. Dermatitis intersticial granulomatosa asociada al lupus: a propósito de un caso. *Reumatol Clin*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.005>.
5. Bassas, Umbert. Dermatitis granulomatosa intersticial con artritis. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(2): 120-3.
6. Ackerman. Histological diagnosis of inflammatory skin disease: interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. In: Ackerman AB, Jacobson M, Vitale PA, eds. *Clue to Diagnosis in Dermatology*, Vol. 3. Chicago, IL: ASCP Press, 1993; 309-312.
7. Trujillo Correa, Eraso Garnica, Molina Vélez, Ruiz Suárez, Retrepo Molina. Dermatitis granulomatosa intersticial en placas con artritis en una adolescente: Informe de un caso. *Rev Colomb de Reumatología*. Vol. 17 No. 1, Marzo 2010, pp. 58-63.

## Neumotórax masivo de aparición súbita en niño de 3 años.

Arrabal Vela MA.<sup>1</sup>, Vivar del Hoyo P.<sup>1</sup>, López-Menchero Oliva JC.<sup>1</sup>, García Cabezas MA.<sup>1</sup>

---

**Correspondencia:** M<sup>a</sup> Auxiliadora Arrabal Vela. Email: auxi.vela@hotmail.com

**Palabras clave:** Enfisema subcutáneo — neumotórax — cuidados intensivos pediátricos

**Keywords:** Subcutaneous emphysema — pneumothorax — pediatric intensive care

Niño de 3 años con irritabilidad y dolor torácico súbitos sin antecedente de traumatismo ni infección previa. Durante la exploración comienza con dificultad respiratoria severa rápidamente progresiva, aumento brusco de partes blandas en cuello y parte superior de tórax con crepitación asociada y ausencia de ventilación en hemitórax derecho. La radiografía muestra neumotórax masivo derecho y enfisema subcutáneo severo. Ingresa en UCIP realizándose punción aspiración de neumotórax y colocación de tubo torácico con mejoría parcial de la ventilación y reexpansión pulmonar incompleta. Se realiza TAC objetivándose tractos pleuroparenquimatosos con morfología arracimada en vértice, sugerentes de malformación congénita subyacente. El neumotórax espontáneo masivo con enfisema subcutáneo grave es infrecuente en pediatría; puede ser idiopático o secundario a malformaciones pleuropulmonares o a fistulas traqueobronquiales, ocasionalmente asociadas a infecciones o a procedimientos terapéuticos. Ante niños con dificultad respiratoria aguda y grave con hipoventilación unilateral enfisema subcutáneo se debe descartar neumotórax y buscar malformaciones pleuropulmonares subyacentes.

---

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. HGUCR.

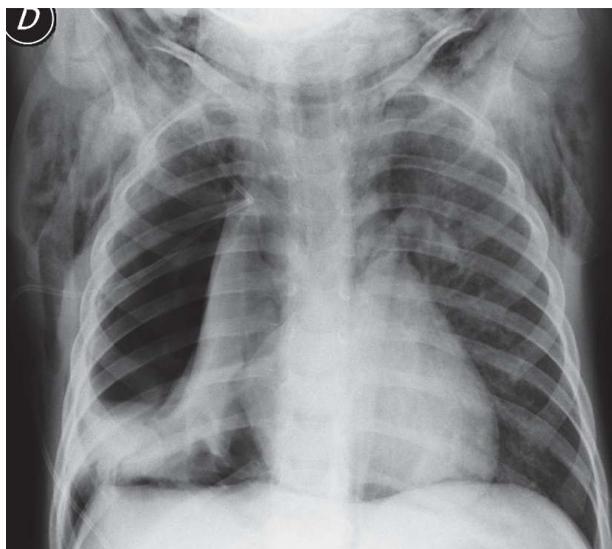


Fig. 1. Radiografía de tórax PA. Neumotorax derecho. Enfisema subcutáneo generalizado.

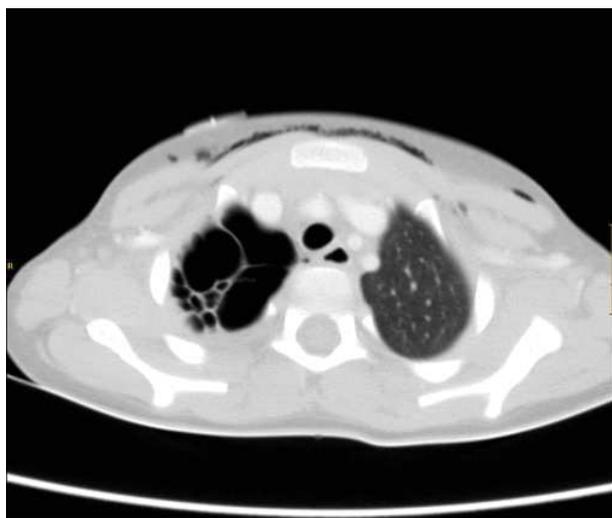


Fig. 2. TAC torácico. Corte axial apical pulmonar. Malformación pulmonar derecha de características bullosas.



Fig. 3. TAC torácico. Corte axial mediastínico. Neumotórax derecho.

## Status epiléptico.

Gómez Vega C.<sup>1</sup>, Lozano Cejudo C.<sup>1</sup>, Calvo García M.<sup>1</sup>

---

**Correspondencia:** Cristina Gómez Vega. Email: cris\_gv11@hotmail.com

**Palabras clave:** neurorradiología — resonancia magnética — neuroinfecciosas — epilepsia

Varón de 55 años con carcinoma de cavum estadio III tratado con quimio y radioterapia. Solicitan resonancia magnética (RM) craneal por estatus epiléptico (EE) con tomografía computerizada y punción lumbar (PL) normales pero con descargas temporales en el electroencefalograma. En RM se observan los hallazgos descritos en Figura 1 y 2 que traducen edema citotóxico y vasogénico relacionado con el EE. En la difusión (secuencia no mostrada) se aprecia una marcada restricción, característico de la forma aguda del mismo.

Se repite PL confirmando infección por Virus Herpes Simple I como causa del estatus. El EE se define como una crisis epiléptica de mas de 30 minutos de duración o varias crisis sin recuperación completa entre las mismas en un período de 30 minutos.

El diagnostico diferencial de esta imagen es amplio pero la ubicación de las alteraciones, la difusión y la clínica del paciente nos permite diferenciarlo del resto de entidades.

---

<sup>1</sup>HGUCR.

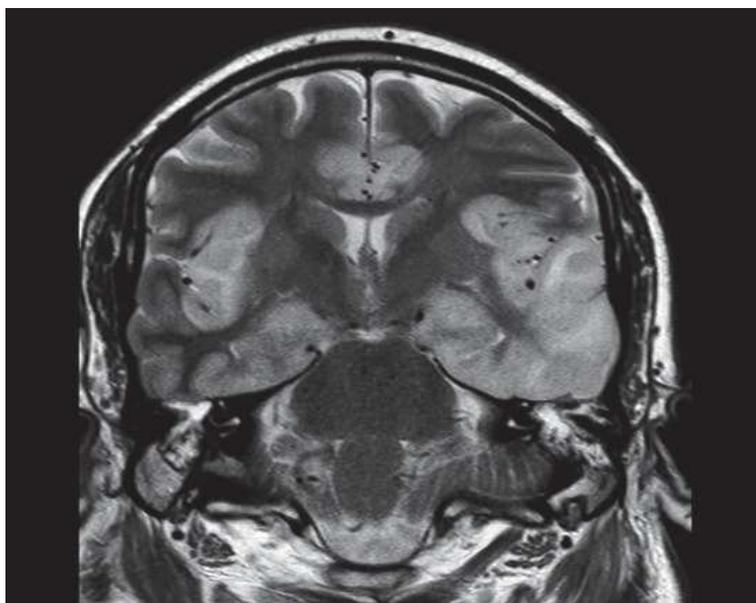


Fig. 1. RM SIN Y CON CONTRASTE INTRAVENOSO (CIV): corte coronal, secuencia T2. Alteración de señal que afecta a sustancia gris y sustancia blanca subcortical fundamentalmente de ambos lóbulos temporales (con predominio izquierdo) asociado a leve efecto masa/tumefacción del cortex. Se puede apreciar la afectación de ambos hipocampos, ínsula bilateral, y región frontal parafalciana bilateral.

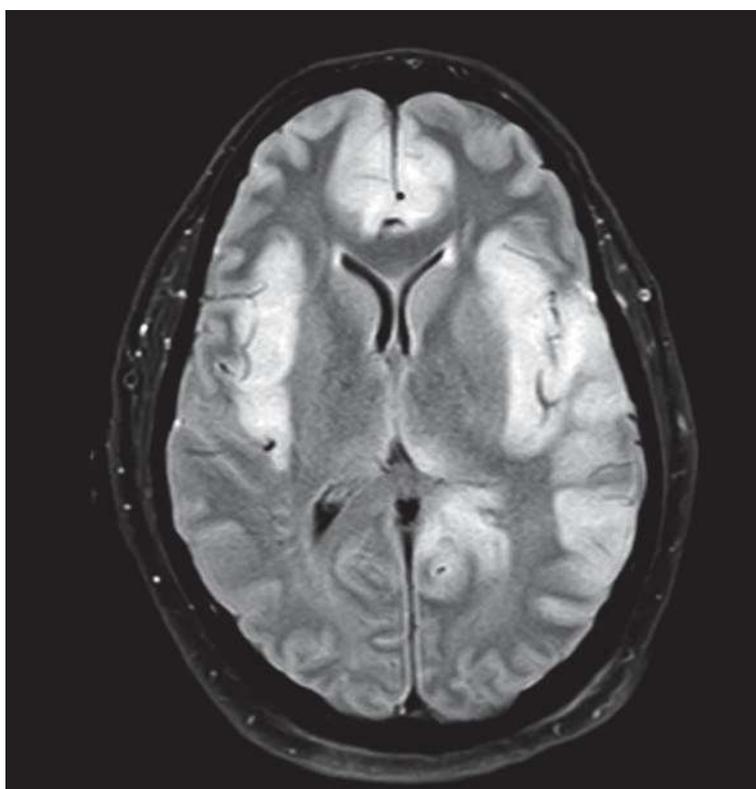


Fig. 2. RM SIN Y CON CIV: corte axial, secuencia FLAIR. Se visualiza como la alteración de señal se extiende hasta lóbulo parietal izquierdo. Los ganglios basales, cuerpo calloso, tronco encefálico y cerebelo se encuentran respetados.

## Corazón en coraza.

Requena Ibáñez JA.<sup>1</sup>, Piqueras Flores J.<sup>1</sup>, Pérez Díaz P.<sup>1</sup>, F ías García R.<sup>1</sup>

---

**Correspondencia:** Juan Antonio Requena Ibáñez.  
Email: juan.antonio.requena.ib@gmail.com

La pericarditis constrictiva crónica es una patología infrecuente que condiciona engrosamiento y rigidez del pericardio. Presentamos un paciente de 56 años con pericarditis crónica y calcificación pericárdica de posible origen tuberculoso.

Las causas más comunes de constrictión son la idiopática, la cirugía cardíaca, la radioterapia mediastínica y la tuberculosis. El diagnóstico se realiza a través de radiografía (A) tomografía computerizada (B, C) ecocardiograma o resonancia cardíaca. El pericardio calcificado generalmente se localiza sobre las cavidades derechas y en el anillo aurículoventricular siendo muy poco frecuente una afectación tan difusa como la que observamos en este caso.

La pericardiectomía es el tratamiento definitivo, indicada cuando se espera una mejoría sintomática significativa. Es importante recordar la gran variabilidad clínica de este tipo de hallazgos radiológicos, de forma que una pericarditis constrictiva crónica severa puede tener un pericardio mínimamente engrosado y, en cambio, un pericardio muy engrosado puede no causar constrictión.

---

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. HGUCR.

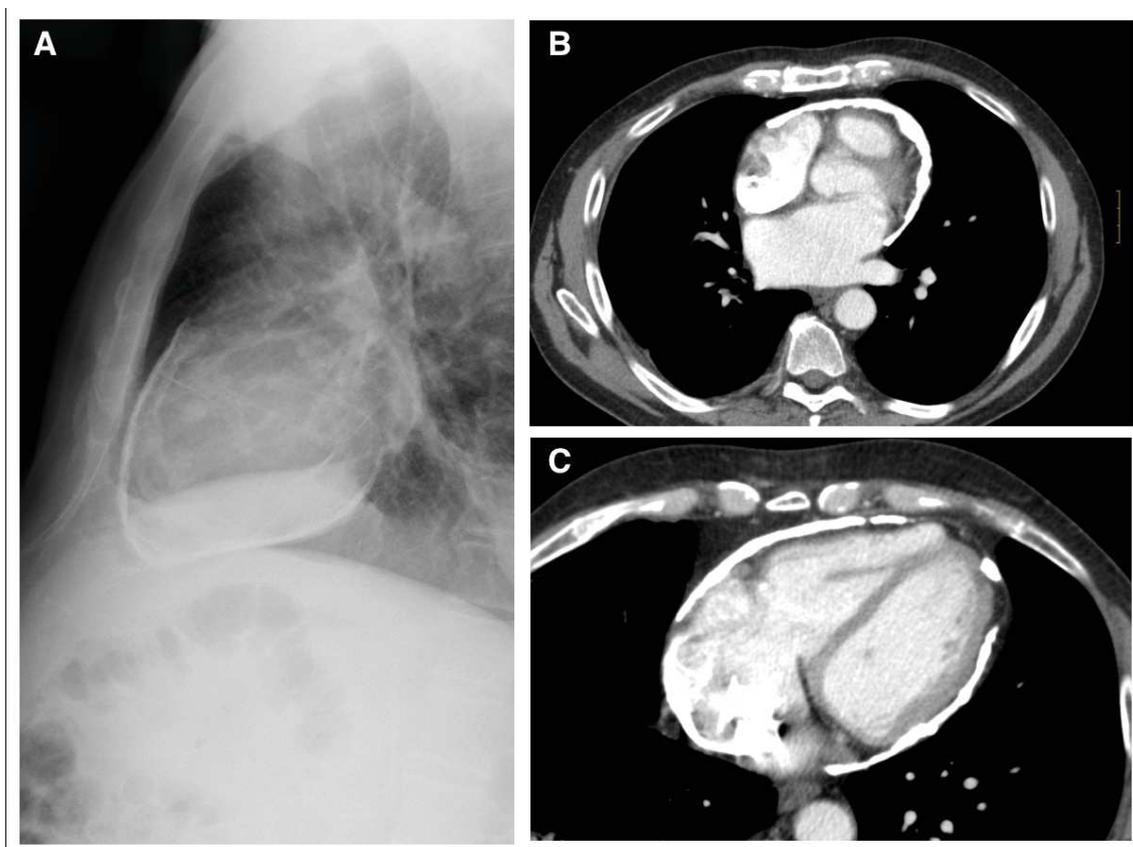


Fig. 1. Radiografía (A) tomografía computerizada (B, C) ecocardiograma o resonancia cardíaca.

# Efecto de la hemodiafiltración on-line en el control de la presión arterial con respecto a la hemodialisis convencional.

Romera Segorbe AM.<sup>1</sup>, Rivera Hernandez F.<sup>1</sup>, Pereira-Pérez EB.<sup>1</sup>, Piqueras-Flores J.<sup>2</sup>, Douze M.<sup>1</sup>, Vozmediano-Poyatos MC.<sup>1</sup>, Ferrera García I<sup>1</sup>.

---

**Correspondencia:** Makenzi Douze. Email: dmakenzi@senefro.org

## Resumen

Distintos estudios sugieren que la hemodiafiltración online (HDF-OL) reduce la mortalidad por cualquier causa así como los eventos cardiovasculares (ECV) de novo. Existe más controversia acerca del efecto beneficioso que ejercen las terapias con alto transporte convectivo en el control de la presión arterial (PA) y en la reducción del uso de fármacos antihipertensivos (FA). Metodología: realizamos un estudio observacional de cohortes retrospectivo a 2 años de seguimiento con el objetivo primario de analizar si la HDF-OL mejoraba el control de la PA, y/o reducía el uso de FA frente a la hemodiálisis convencional (HDC). El objetivo secundario era evaluar si existía reducción de la mortalidad por cualquier causa y de los (ECV) de novo. Resultados: la HDF-OL reduce el número de pacientes hipertensos tanto al año como a los dos años de seguimiento, mientras que en la HDC no se observa una reducción significativa (de un 100% basal a un 51,7% al año ( $p<0,01$ ) y un 58,8% a los dos años ( $p<0,05$ ) vs un 82,50% basal a un 71,9% al año ( $p>0,05$ ) y un 73,30% a los dos años ( $p>0,05$ ) respectivamente) con una tendencia a menor uso de FA en el grupo de HDF-OL. No encontramos diferencias en cuanto a mortalidad global y ECV de novo. Conclusión: la HDF-OL parece que reduce la PA y la necesidad de fármacos hipotensores a diferencia de las técnicas de HDC.

## Abstract

Many studies suggest that online hemodiafiltration (HDF-OL) reduces all-cause mortality and cardiovascular events (CVE) de novo. Although it's still a debate topic, whether there is or not a beneficial effect therapies with high convective transport (HCT) in controlling blood pressure (BP) and reducing the use of antihypertensive drugs (AD). Methodology: We performed an observational retrospective cohort study of two years follow-up in which the primary objective was to analyze whether the HDF-OL can improve control of BP, and/or reduce the use of AD over conventional hemodialysis (CHD). The secondary objective was to assess whether there was reduction in all-cause mortality and CVE than de novo. Results: OL-HDF reduces the number of hypertensive patients both a one year and the two years of follow-up, while in the CHD is not a significant reduction (100% baseline to 51.7% per year ( $p<0.01$ ) and 58.8% at two years ( $p<0.05$ ) vs 82.50% a baseline to 71.9% per year ( $p>0.05$ ) and 73.30% at two years ( $p>0.05$ ) respectively) with a tendency to lower use of AD in the group of HDF-OL. We found no differences in overall mortality and CVE novo.

**Palabras clave:** Hipertensión — hemodiafiltración online — hemodialisis convencional

**Keywords:** Hypertension — online hemodiafiltration — conventional hemodialysis

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una patología altamente prevalente en los pacientes en

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. HGUCR.

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. HGUCR.

HD (hemodiálisis). A pesar de las mejoras en el tratamiento dialítico, las tasas de mortalidad global y cardiovascular siguen siendo mucho más elevadas que en la población general<sup>(1)</sup>. Hasta un 40-50% de la mortalidad entre los pacientes en HD es debido a patología cardiovascular<sup>(2)</sup>. La etiología de la ECV en los pacientes en HD es probablemente multifactorial, por un lado los conocidos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, edad) y por otro los derivados del estado urémico entre los que se encuentran la anemia, las alteraciones del metabolismo óseomineral, el acumulo de toxinas urémicas, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial<sup>(3-5)</sup>. La HDF-OL, es una modalidad de diálisis descrita por primera vez en 1985<sup>(6)</sup> en la que, combinando transporte convectivo y difusivo se consigue un mayor aclaramiento de toxinas urémicas de mediano tamaño usando de reemplazamiento líquido de diálisis ultrapuro, lo que permite altos volúmenes de convección reduciéndose el coste de la técnica<sup>(7)</sup>. La inestabilidad hemodinámica es una de las complicaciones más frecuentes durante la sesión de diálisis<sup>(8)</sup> lo que dificulta un correcto control del peso seco y por tanto de la presión arterial con las consecuencias que conlleva a nivel cardiovascular. Existe gran controversia en la literatura acerca de si la HDF-OL mejora el control de la presión arterial y reduce la necesidad de fármacos antihipertensivos frente a los pacientes tratados con técnicas de HD convencional. Dada la discrepancia de los datos recogidos en la bibliografía, nos planteamos en nuestro estudio evaluar si la HDF-OL reducía la hipertensión y/o el uso de fármacos antihipertensivos comparándolo con pacientes tratados con HD convencional. Tal como lo En 1998 Pizzarelli et al<sup>(9)</sup> compararon la estabilidad del sistema cardiovascular en la sesión de HDF-OL frente a la HD estándar con bicarbonato. La HDF-OL se asoció a una mejor tolerancia hemodinámica a la extracción de volumen con una significativa menor incidencia de hipotensión sintomática. Sin embargo, Ariza et al<sup>(10)</sup> al analizar la estabilidad hemodinámica asociada al transporte convectivo no fueron capaces de encontrar diferencias ni en las cifras de tensión arterial, ni en el número de episodios de hipotensión intradiálisis.

## METODOLOGÍA

### Pacientes y protocolo de estudio

Se reclutaron un total de 60 pacientes en HD

convencional y 30 en modalidad de HDF-OL de la Unidad de Diálisis del Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 1 de Enero del 2004 y el 1 de enero del 2012. Los pacientes que cambiaron a la modalidad de HDF-OL participaron en un estudio que se realizó previamente en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. Los pacientes de la modalidad convencional se reclutaron de la base de datos del mismo hospital adoptando los mismos criterios de inclusión, en el mismo periodo de reclutamiento y pareándolos por edad, sexo y según presentaran o no diabetes con los pacientes del grupo de exposición.

Los mencionados criterios de inclusión fueron: pacientes prevalentes en diálisis con un tiempo mínimo en HD de tres meses y una edad comprendida entre los 18 y 75 años. Todos ellos recibían tres sesiones de diálisis a la semana, con una duración de 240 minutos cada una de ellas, con Kt/V (Volumen de la sangre aclarada en diálisis en función del tiempo) >1,1 (según modelo bicompartimental, fórmula de Maduell<sup>(11)</sup>), y no debían de cumplir ningún criterio de exclusión infección aguda, hospitalización 4 semanas antes del inicio del estudio, tiempo en HD por debajo de tres meses, disfunción del acceso vascular (flujo <250 ml/min), cáncer, embarazo, insuficiencia cardíaca grave (FEVI de <30% fracción de eyección del ventrículo izquierdo), arritmias severas y/o valvulopatías evolucionadas. Se excluyeron tres pacientes del grupo de HD convencional por hospitalización (2 de ellos) y por cambio de centro de diálisis con pérdida del seguimiento del paciente, y se excluyó uno del grupo de HDF-OL tras diagnosticarle carcinoma vesical. El número de pacientes hipertensos y la necesidad de fármacos hipotensores se evaluaron basalmente, al año y a los dos años de seguimiento al igual que los parámetros clínicos y de laboratorio. La presión arterial se medía previamente al inicio de la sesión de HD y se consideraban hipertensos aquellos con cifras por encima de 140/90 mmHg (se realizaba media de la tensión mensual) y/o que necesitasen tratamiento hipotensor para un adecuado control. La mortalidad por cualquier causa así como los eventos cardiovasculares de novo (infarto agudo de miocardio de novo no fatal, accidente cerebrovascular de novo, o ingreso por insuficiencia cardíaca congestiva) y la evolución desfavorable (variable compuesta de mortalidad, infarto agudo de miocardio de novo no fatal, accidente cerebrovascular de novo, o ingreso por insuficiencia cardíaca congestiva) se evaluaron a

los dos años de seguimiento.

### **Técnica de HD y HDF-OL**

La duración de la sesión de diálisis era de 240 minutos para ambos grupos de tratamiento, y todos recibían tres sesiones semanales. Las membranas utilizadas en ambas técnicas eran de alta permeabilidad con un coeficiente de ultrafiltración mayor a 40 ml/h/mmHg. El flujo sanguíneo en los accesos vasculares oscilaba entre 250 y 400 ml/min y el del líquido de diálisis era de 500 ml/min para el grupo de HD convencional y de 800 ml/min para el grupo de HDF-OL. La composición del dialysate era de Na 138 mmol/L, K<sup>+</sup> 2,0 mmol/L, Ca<sup>+</sup> 1,5 mmol/L, Mg 0,5 mmol/L, Cl 109 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 32 mmol/L, glucosa 5,5 mmol/L, acetato 3 mmol/L para ambos grupos. El líquido de diálisis ultrapuro se analizaba según protocolo estándar con una carga bacteriana <0,1 UFC/ml y una concentración de endotoxinas <0,03 UE/ml. La HDFOL se realizó en modo postdilución con una tasa de ultrafiltración entre un 25 y un 30% del flujo sanguíneo y un volumen de sustitución por encima de los 20 litros por sesión.

### **Parámetros clínicos y de laboratorio**

Al inicio del estudio se recogieron datos demográficos que incluían la edad, el sexo, fecha de inclusión en HD, tiempo en HD, y etiología de la enfermedad renal. Entre los parámetros clínicos: la diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, patología vascular asociada (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica), tipo de acceso vascular (fístula nativa, fístula protésica ó catéter venoso central permanente), obesidad (índice de masa corporal.), uso de fármacos ( antihipertensivos, estatinas, quelantes del fósforo, hierro intravenoso, dosis de eritropoyetina (unidades/semana), índice de resistencia a eritropoyetina (unidades eritropoyetina semanal/peso/hemoglobina), análogos de vitamina D y calcimiméticos). Finalmente se analizaron parámetros de laboratorio: creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), hemoglobina (gr/dl), índice de saturación de transferrina (%), hierro (mcg/dl), ferritina (ng/ml), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), PTH (pg/dl), albúmina (gr/dl), prealbúmina (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL colesterol (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), y PCR ultrasensible (mg/dl). Las muestras de sangre se extrajeron prediálisis y en mitad de semana.

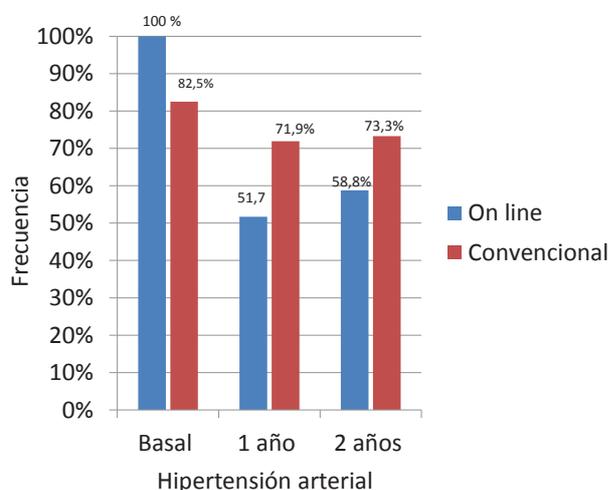
### **Estadística**

El análisis estadístico se llevó a cabo en tres fases diferenciadas: en primer lugar el análisis descriptivo, donde para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media o mediana, según la distribución gausiana o no de la variable) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, acompañando a la media y mediana, respectivamente). La gaussianidad de las variables se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks, según el número de efectivos fuera superior o inferior a 50, respectivamente. Las variables cualitativas utilizadas fueron frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes. La segunda fase del análisis estadístico fue el análisis bivariante donde las diferencias entre las diferentes variables analizadas (antecedentes clínicos, parámetros analíticos e indicadores de evolución clínica) con las dos modalidades de hemodiálisis se valoraron mediante pruebas de Ji cuadrado (prueba exacta de Fisher si el número de efectivos esperado era inferior a 5) en los indicadores cualitativos y mediante la prueba t de Student en los cuantitativos. Los cambios de los diferentes parámetros a lo largo del seguimiento se valoraron mediante regresión lineal teniendo en cuenta las variaciones respecto a nivel basal y utilizando como covariable un indicador del tipo de HD (análisis de covarianza o ANCOVA). Los cambios evolutivos de los indicadores cualitativos se valoraron con la prueba de McNemar para datos apareados comparando los cambios respecto al nivel basal en ambas modalidades de hemodiálisis. Finalmente en el análisis multivariante la identificación de las variables predictoras independientes de una evolución clínica desfavorable se analizó mediante un modelo de supervivencia de riesgos proporcionales (regresión de Cox). Utilizamos un criterio de modelización basado en la significación estadística (según los cambios de verosimilitud del modelo) y de control de la confusión (según los cambios de las estimaciones de las asociaciones). La medida de asociación estimada fue el ratio de peligrosidad o hazard ratio (HR) acompañado de su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para todos los contrastes se seleccionaron un riesgo alfa del 5% (significación estadística si p<0,05). Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa PASW 18.0 (SPSS Inc).

## RESULTADOS

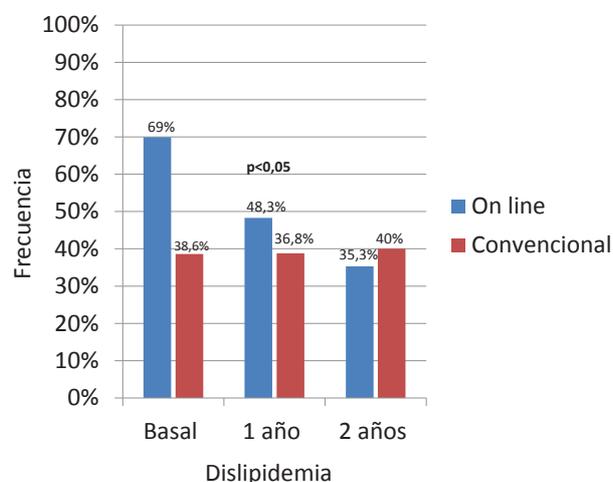
**Table I .** Distribución de edad, género y masa corporal en las distintas modalidades de hemodiálisis. Media±DE.

	Online	Convencional	p
Edad (años)	60 ± 14	60 ± 13	0,72
Sexo, n(%)			0,49
Hombres	14 (48,3%)	32 (56,1%)	
Mujeres	15 (51,7%)	25 (43,9%)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,0 ± 4,9	26,0 ± 5,5	0,83



**Fig. 1.** Evolución de la HTA a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

Las características basales fueron similares en ambos grupos (tabla I) con una media de edad de 60±14 años en el grupo de HDF-OL y de 60±13 años en el grupo de HD convencional ( $p=0,72$ ) (decimales con comas en español), excepto para el tiempo en HD previo a la fecha de inclusión en el estudio que fue significativamente mayor para el grupo de HDF-OL respecto a la modalidad convencional (mediana 34 meses vs 8 meses;  $p=0,001$ ) (Figura 1). La distribución de los factores de riesgo cardiovascular fue semejante en ambos grupos, excepto la prevalencia de hipertensión y dislipemia que fue significativamente superior en el grupo de HDF-OL, un 100% y 69% respectivamente para el grupo de HDF-OL, frente a un 82,5% y 38,6% para el grupo de HD convencional ( $p=0,016$  y  $p=0,008$  respectivamente) (tabla II). Con respecto a la administración de tratamientos farmacológicos existía un mayor consumo de quelantes cálcicos ( $p=0,05$ ),



**Fig. 2.** Evolución de la dislipemia a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

no cálcicos ( $p=0,01$ ) y calcimiméticos ( $p=0,01$ ) en el grupo de HDF-OL. Entre los parámetros analíticos estudiados, la urea, creatinina, el Kt/V y nPCR presentaron unos niveles basales significativamente superiores en los pacientes en HDF-OL ( $p=0,005$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,024$  respectivamente). La HD convencional, respecto a la HDF-OL, se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad de 7,3 veces ( $p=0,06$ ). No encontramos diferencias en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular no fatal, aunque se observó un incremento del riesgo en el grupo de HD convencional de desarrollar un evento desfavorable a lo largo del seguimiento frente al grupo de HDF-OL ( $p=0,04$ ). A lo largo del seguimiento los factores de riesgo cardiovascular se mantuvieron estables en los pacientes incluidos en HD convencional. En la modalidad de HDF-OL disminuyeron tanto el número de hipertensos (100% basal, 51,70% al año ( $p<0,01$ ), 58% a los dos años ( $p<0,05$ )) (Figura 2) como el de dislipémicos (69% basal, 48,3% al año, 35,30% a los dos años,  $p<0,05$  respectivamente). Se objetivó una tendencia a menor uso tanto de hipolipemiantes como de antihipertensivos aunque sin significación estadística (tabla III).

En cuanto a los datos analíticos que reflejaban el estado anémico e inflamatorio de los pacientes no encontramos diferencias entre ambos grupos, sin embargo, existía un mejor control a largo plazo de los niveles de fósforo en el grupo de HDF-OL ( $p=0,05$ ) así como de PTH en el primer año de seguimiento ( $p=0,05$ ). La dosis de diálisis (Kt/V) mostró cambios más favorables para la HDF-OL

**Table II .** Distribución de los factores de riesgo cardiovascular en las distintas modalidades de hemodiálisis.

	<b>Hemodiaf. on line N (%)</b>	<b>Hemodiálisis convencional N (%)</b>	<b>p</b>
Diabetes Mellitus	12 (41,4\%)	21 (36,8\%)	0,68
Hipertensión arterial	29 (100\%)	47 (82,5\%)	0,016
Dislipemia	20 (69,0\%)	22 (38,6\%)	0,008
Tabaquismo (No fumador)	21 (72,4\%)	34 (59,6\%)	0,24
Fumador activo	1 (3,4\%)	6 (10,5\%)	0,26
Ex fumador	6 (20,7\%)	17 (29,8\%)	0,37
P. Vascular	16 (55,2\%)	27 (47,4\%)	0,49
Card. isquémica	8 (27,6\%)	14 (24,6\%)	0,76
ACV	5 (17,2\%)	4 (7,0\%)	0,14
E. Vascular periférica	8 (27,6\%)	21 (36,8\%)	0,39

**Table III .** Parámetros analíticos en las distintas modalidades de hemodiálisis. Media±DE.

	<b>Hemodiaf. on line N (%)</b>	<b>Hemodiálisis convencional N (%)</b>	<b>p</b>
Urea, mg/dL	168,1±38,4	142,2±37,9	0,005
Creatinina, mg/dL	13,54±16,87	8,61±9,89	<0,001
Hemoglobina, g/dL	12,07±1,22	11,59±1,57	0,17
Indice Sat. Transferrina, %	25,61±16,71	22,79±13,08	0,69
Ferritina, ng/mL	421,9±298,2	374,6±306,7	0,34
Hierro, g/dL	55,3±26,1	56,0±27,7	0,8
Calcio, mg/dL	9,13±0,92	8,83±0,60	0,07
Fosforo, mg/dL	4,99±1,65	5,01±1,41	0,95
PTH, pg/mL	366,3±328,9	296,4±362,7	0,095
Albumina, g/dL	3,7±0,38	3,73±0,60	0,9
Prealbumina, mg/dL	27,1±8,0	26,51±8,97	0,99
Colesterol total, mg/dL	140,7±38,4	150,25±	0,34
LDL Colesterol, mg/dL	74,5±35,0	76,47±28,9	0,49
HDL Colesterol, mg/dL	43,7±14,6	40,8±14,1	0,41
Triglicéridos , mg/dL	138,2±90,1	130,9±65,4	0,67
PCR, mg/dL	1,11±1,33	1,44±3,19	0,81
Beta 2 microglobulina, mg/L	20,0±0,0	14,9±9,3	0,13
K t/v	1,49±0,33	1,19±0,49	<0,001
NPCR, mg/dL	1,28±0,49	1,18±1,69	0,024

*HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein;  
NPCR: normalized protein catabolic rate; PCR: proteína C reactiva;  
PTH: paratohormona; Sat: saturación.*

tanto al año (p=0,02) como a los dos años (p=0,005) frente a la técnica convencional así como los niveles de nPCR que fueron significativamente más elevados para el grupo de HDF-OL (p=0.051 al año, p=0.001 a los dos años).

## DISCUSIÓN

Existen pocos trabajos en la literatura acerca del efecto que ejerce la HDF-OL en el control de la presión arterial. En nuestro trabajo de acuerdo con los resultados de Schiff et al<sup>(12)</sup>, coincidimos en que

existe un mejor control de la HTA en el grupo de HDF-OL así como una disminución en la necesidad de tratamiento antihipertensivo aunque en este último dato no se alcanzó significación estadística posiblemente por el tamaño muestral. La mejoría en parámetros de presión arterial de los pacientes en HDF-OL, podría estar relacionada con una mejor tolerancia a la ultrafiltración intradiálisis y por tanto un mejor control del peso seco sin sobrecarga hídrica. Sin embargo, Ariza et al, al analizar la estabilidad hemodinámica asociada al transporte convectivo no fueron capaces de encontrar diferencias ni en las cifras de tensión arterial, ni en el número de episodios de hipotensión intradiálisis. Encontraron menor necesidad de tratamiento anti hipertensivo en el grupo de HDF-OL pero sin diferencias estadísticamente significativas al igual que en nuestro trabajo. Otros reconocidos factores pronósticos que merecen la pena ser comentados son el estado nutricional, la dosis de diálisis recibida medida mediante el Ktv y el correcto control de metabolismo calcio-fósforo. Al igual que los resultados obtenidos por el estudio ESHOL de Maduell y cols<sup>(13)</sup>, nosotros no hemos encontrado diferencias en parámetros de nutrición como la albúmina o pre albumina pero en cambio si existían diferencias en la nPCR, conocido marcador del estado nutricional de los pacientes en HD<sup>(14)</sup>. Del mismo modo los niveles de Kt/V eran más elevados en el grupo de HDL-OL desde el inicio y a lo largo de todo el seguimiento. Esta diferencia de Kt/V al inicio del estudio podría explicarse porque el grupo de pacientes que pertenecían al grupo de HDF-OL eran portadores de fistula arteriovenosa (nativa ó protésica) en mayor proporción que los pacientes en HD convencional. El aumento progresivo de Kt/V a lo largo del seguimiento se podría atribuir a la propia técnica dialítica (HDF-OL). En cuanto a la mortalidad, (tal como en otros estudios publicados<sup>(15)</sup>), la HDF-OL la reducía rozando la significación estadística frente a la HD convencional. Encontramos que la HD convencional, respecto a la HDF-OL, se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad de 7,3 veces (ajustadas por distintas variables de confusión). La relación entre el tipo de técnica y mortalidad global fue independiente al tiempo en HD previo al inicio del estudio y a los niveles de Kt/v. Por otro lado la HD convencional se asoció a un incremento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular no fatal, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, sin embargo si evidenciamos una evolución más desfavorable

(variable composite) en el grupo de HD convencional que en el grupo de HDF-OL.

## LIMITACIONES

Finalmente hay que señalar en cuanto a las limitaciones de nuestro trabajo, como en cualquier otro estudio observacional que no está libre de posibles sesgos de selección e información. Para evitar los primeros hemos realizado una selección de pacientes lo más similares y homogéneos posibles desde el inicio. Aun así, cualquier desbalance de partida ha sido tenido en cuenta en el análisis contralando el posible efecto confusor de variables como los factores de riesgo cardiovascular, la edad o parámetros de dialización como el Kt/V. Por otro lado, se han podido producir sesgos de información en la recogida de las diferentes variables. Para evitarlos, en la medida de lo posible, se ha procedido a la recogida de datos siguiendo un protocolo estandarizado y con una definición operativa de las variables. Además, la posible falta de validez o precisión en la medición de algunas de las variables se habrá producido de forma no diferencial en ambos grupos de comparación. Este sesgo no diferencial se sabe que produce un efecto de dilución de las estimaciones obtenidas por lo que no invalidaría las diferencias en los indicadores de evolución encontradas entre las dos modalidades de hemodiálisis.

## CONCLUSIONES

La hemodiafiltración on-line parece reducir la presión arterial y el uso de fármacos antihipertensivos con respecto a las técnicas convencionales. No se objetivan beneficios significativos en cuanto a mortalidad y eventos cardiovasculares con las terapias de alto transporte convectivo, cabe resaltar como otro fenómeno interesante observado: una cierta tendencia a la reducción de la mortalidad y un descenso de la dislipidemia en el grupo de HDF-OL. Otros estudios con mayor poder estadísticos (ej. ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego) serían necesarios para confirmar los hallazgos encontrados.

## CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés potenciales derivados de este trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del Servicio de Nefrología del Hospital de Ciudad Real porque de alguna manera han contribuido a que este trabajo se haya podido realizar recopilando datos de los pacientes en su quehacer diario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1782-9.

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1998 Dec; 9(12 Suppl):S16-23.

3. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney international*. 2002 Nov;62(5):1524-38.

4. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *The International journal of artificial organs*. 2001 Oct;24(10):695-725.

5. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999 Feb;55(2):648-58.

6. Canaud B, N'Guyen QV, Lagarde C, Stec F, Polaschegg HD, Mion C. Clinical evaluation of a multipurpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contributions to nephrology*. 1985;46:184-6.

7. Canaud B, Flavier JL, Argiles A, Stec F, QV NG, Bouloux C, et al. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contributions to nephrology*. 1994;108:12-22.

8. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Renal failure*. 2001 Mar;23(2):193-206.

9. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):363-9.

10. Ariza F, Merino A, Carracedo J, Alvarez de Lara MA, Crespo R, Ramirez R, et al. Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique. *Blood purification*. 2013;35(4):270-8.

11. Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H, Hernandez-Jaras J, Siguenza F, del Pozo C, et al. Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Sep;12(9):1928-33. PubMed PMID: 9306345.

12. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Effects of high efficiency post-dilution on-line hemodiafiltration or conventional hemodialysis on residual renal function and left ventricular

hypertrophy. *International urology and nephrology*. 2013 Oct;45(5):1389-96.

13. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2013 Feb;24(3):487-97. PubMed PMID: 23411788. PubMed Central PMCID: 3582206.

14. Panzetta G, Tessitore N, Faccini G, Maschio G. The protein catabolic rate as a measure of protein intake in dialysis patients: usefulness and limits. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5 Suppl 1:125-7.

15. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2012 Jun;23(6):1087-96. 16. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):192-202.

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL  
C/ Obispo Rafael Torija S/N  
13005 Ciudad Real  
Teléfono: 926278000



Castilla-La Mancha

sescam

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



Hospital General  
Universitario  
de Ciudad Real

