

IV CONGRESO DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA URJC

Universidad Rey Juan Carlos - Facultad de Ciencias de la Salud
Avenida de Atenas s/n, 28922 - Alcorcón - Madrid
25 de mayo de 2017

Comité Organizador:

Clara García Fuentes, Gema Gallardo Guerrero, Axel Caparachini Legua,
Margarita Merino Ruiz, David Muñoz Navarro,
Prof. José Luis del Barrio Fernández, Prof^a Ruth Gil Prieto,
Prof^a Alba González Escalada, Prof. Jesús San Román Montero,
Prof. Ángel Gil de Miguel

ISSN 2444-5479

Índice

1. Enfermedades Infecciosas.....	7
ARBOVIROSIS EMERGENTES E INFECCIONES COENDÉMICAS: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E INMUNOLÓGICO	8
DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS HOSPITALIZACIONES POR INFECCIÓN MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA EN EL PERIODO 2013-2014.....	15
SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN RESPIRATORIA POR STREPTOCOCCUS PYOGENES. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO	21
INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR EN FES (MARRUECOS). PREVALENCIA Y PREDICTORES DE POSITIVIDAD EN EL CÁNCER DE CAVUM	25
CARDIOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA POBLACIÓN DE ALCORCÓN	33
EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE PALUDISMO IMPORTADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN EN EL PERIODO 1998-2016	38
EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS EN ESTUDIANTES DE SEXTO CURSO DEL GRADO EN MEDICINA DE LA COMUNIDAD DE MADRID	43
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA EN LA VEGA, REPÚBLICA DOMINICANA: ¿RELACIÓN CAUSAL? A PROPÓSITO DE UN CASO	50
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH INGRESADOS EN HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN DE ALCORCÓN	56
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA GRIPE PANDÉMICA Y POSTPANDÉMICA EN EL HUFA	60
2. Medicina Interna (Endocrinología, nefrología) e investigación básica	70
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON PQRAD EN EL HUF	71
LOS DIABÉTICOS CON NEFROPATÍA, ¿TIENEN SIEMPRE NEFROPATÍA DIABÉTICA?	75
ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE AL ALTA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.....	79
ELEVADA PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN INDIVIDUOS OBESOS ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y ALGUNOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO?.....	85
VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA POSTQUIRÚRGICA 'ESTIMULADA' SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO INTERMEDIO-BAJO.....	91
IMPACTO DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN AVANZADA EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DM TIPO 1	96
FENOTIPO DE HAPTOGLOBINA Y SU RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES VASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	102
CARACTERIZACIÓN DE LA CONDUCTA NOCICEPTIVA Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE UN RATÓN TRANSGÉNICO SGK1.1.....	108

CARATERIZACIÓN DE LA RESPUESTA NOCICEPTIVA A ESTÍMULOS TÉRMICOS Y QUÍMICOS EN RATONES TRANSGENICOS SGK1.1.	111
VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA POSTQUIRÚRGICA "ON" SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO INTERMEDIO-BAJO.....	114
3. Oncología y anestesia y reanimación.....	119
ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE ESTANCIA HOSPITALARIA DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS EN RÉGIMEN FAST-TRACK DE CÁNCER COLORRECTAL	120
MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN RÉGIMEN FAST-TRACK VS INTERVENIDOS EN RÉGIMEN CONVENCIONAL.....	127
MANEJO AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. APLICACIÓN DEL ENSAYO ACOSOG	131
MORTALIDAD POR CÁNCER RENAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID A LO LARGO DE UNA DÉCADA.....	136
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA	141
4. Pediatría	146
SÍNDROME DE TOURETTE PEDIÁTRICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMORBILIDAD ASOCIADA Y EVOLUCIÓN CON EL TRATAMIENTO.....	147
ENFERMEDAD DE FABRY: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO EN PEDIATRÍA.....	152
QUISTE ESPLÉNICO CONGÉNITO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.....	157
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA CIRUGÍA DERMATOLÓGICA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UN PERÍODO DE 11 AÑOS	160
IMPACTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS NIÑOS Y SUS FAMILIAS.....	165
CRISIS FEBRILES COMPLEJAS, CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN. ESTUDIO DESCRIPTIVO	172
EDAD MEDIA DE RESOLUCIÓN Y OTRAS VARIABLES EN NIÑOS CON ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (APLV) MEDIADAS Y NO MEDIADAS POR INMUNOGLOBULINA E	178
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DEL HUFA.....	183
5. Ginecología y obstetricia	187
ANÁLISIS DESCRIPTIVO SOBRE LAS VERSIONES CEFÁLICAS EXTERNAS EN EL HOSPITAL REY JUAN CARLOS.....	188
DIABETES GESTACIONAL Y COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO Y EL PARTO	194
ESTUDIO DE LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE PARTO PREMATURO Y FACTORES DE RIESGO EN HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION ALCORCÓN	201
EMBARAZO GEMELAR ESPONTÁNEO VS. FIV. COMPARACIÓN DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES	206

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FECUNDACIÓN IN VITRO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS.....	209
EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON MISOPROSTOL EN EL ABORTO DEL PRIMER TRIMESTRE	214
ESTUDIANDO EL PAPEL DE LA DIABETES MELLITUS EN LOS CÁNCERES GINECOLÓGICOS.....	219
6. Cirugía (Cirugía general, urología, oftalmología y traumatología)	225
PESO DE LA MUESTRA TRAS RESECCIÓN COMO FACTOR PREDICTIVO EN EL CÁNCER VESICAL NO MÚSCULO-INVASIVO.....	226
TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE VEJIGA EN LA COMUNIDAD DE MADRID.....	230
FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA PT3N0 TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL: CARACTERÍSTICAS DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS.....	236
RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES ANALÍTICOS Y APENDICITIS AGUDA COMPLICADA.....	239
VALIDEZ DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS RESPECTO A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA.....	243
ESTUDIO DE LA AGUDEZA VISUAL EN NEVUS COROIDEOS MACULARES	247
RESULTADOS FUNCIONALES DE LA ARTRODESIS METACARPOFALÁNGIACA DEL PULGAR CON TORNILLOS INTRAMEDULARES DE ANGULO FIJO XMCP®	252
INFECCIÓN TRAS LA RECONSTRUCCIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN DE ALCORCÓN	257
SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTADA INTRA Y EXTRAARTICULAR DE RODILLA. REPORTE DE UN CASO CLINICO	262
7. Medicina Interna	
(Alergología, digestivo, cardiología y atención primaria).....	267
TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIONES POR ASMA EN ESPAÑA ENTRE 1998 y 2011	268
EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE DE LA CLASIFICACIÓN NICE EN SUJETOS SIN EXPERIENCIA MEDIANTE EL TEST LC-CUSUM.....	273
UTILIDAD DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ANTI-TNF α Y DE ANTICUERPOS CONTRA ESTOS FÁRMACOS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	278
MULTIMORBILIDAD Y POLIMEDICACIÓN EN ANCIANOS JÓVENES EN ATENCIÓN PRIMARIA	285
EFFECTOS DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS EN PACIENTES TRAS SÍNDROME CORONARIO AGUDO	291
ÉXITO Y MANTENIMIENTO DE RITMO SINUSAL TRAS CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.....	296

8. Psiquiatría 301

INFLUENCIA DE LA ESTACIONALIDAD Y DE LOS FACTORES MEDIOAMBIENTALES
EN LOS TRASTORNOS MENTALES 302

CORRELACIÓN INVERSA ENTRE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y EL DESARROLLO DE TUMORES 307

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN SEGUIMIENTO
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA 314

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y SU PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA..... 323

ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE
AGUDOS DE PSIQUIATRÍA TRATADOS CON ARIPIPAZOL MENSUAL Y PALMITATO DE PALIPERIDONA..... 329

9. Medicina Interna (Neurología y hematología) 336

PREVALENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES EN PACIENTES CON DISTONÍA CRANEOCERVICAL
PRIMARIA: ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL 337

CASO CLÍNICO. PSICOSIS EN COREA DE HUNTINGTON 343

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN
ALCORCÓN Y EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA 348

VALOR DE LOS ÍNDICES ERITROCITARIOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MICROCITOSIS 354

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DEL LINFOMA EXTRANODAL DE LA ZONA MARGINAL DEL TEJIDO
LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSA (MALT) GÁSTRICO PRIMARIO 359

I. Enfermedades Infecciosas

ARBOVIROSIS EMERGENTES E INFECCIONES COENDÉMICAS: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E INMUNOLÓGICO

Alberto Guerrero^a, Alba Gonzalez-Escalada^b, Patricia Marín-García^b, Isabel G. Azcárate^c, Amalia Diez^c, José M. Bautista^c

^aEstudiante de Grado en Medicina. Facultad de ciencias de la salud. URJC. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid). ^bÁreas de Microbiología e Inmunología. Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. URJC. Alcorcón (Madrid). ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular IV. Facultad de Veterinaria. UCM. Madrid.

ABSTRACT

Palabras clave: Arbovirus, Plasmodium, Coinfección, Papel de filtro.

Introducción: De entre todos los virus transmitidos por artrópodos, el virus del dengue (VDEN) es el que mayor importancia en términos de morbi-mortalidad presenta a nivel mundial⁽¹⁾. Se estiman alrededor de 390 millones de nuevas infecciones por VDEN cada año. Aunque más del 70% de los casos se concentran en el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental, en los últimos años la incidencia y la gravedad de la enfermedad han aumentado rápidamente en Latinoamérica, el Caribe y África⁽²⁾. De manera paralela al aumento de casos por VDEN, se ha producido la expansión de otro arbovirus, el virus Chikungunya (VCHIK), siendo considerado hoy en día un importante problema de salud pública a nivel mundial⁽³⁾. A pesar de que ambos virus se transmiten por el mismo vector (mosquitos del género *Aedes*) y se distribuyen en los mismos territorios geográficos, poco se sabe de la coinfección VDEN-VCHIK, de su epidemiología, sus consecuencias clínicas o sus secuelas a largo plazo^(4,5,6). Lo mismo ocurre cuando hablamos de la coinfección de estos dos patógenos con otros agentes infecciosos que presentan una distribución geográfica similar como *Plasmodium spp.*, de los que apenas se han descrito casos en la literatura, desconociéndose si la infección por este protozoo podría influir en la evolución de las arbovirosis anteriormente comentadas⁽⁷⁾.

Las técnicas de elección para el diagnóstico de estas infecciones han sido la determinación de anticuerpos específicos mediante enzoinmunoanálisis (ELISA) y la amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se realizan sobre sangre y/o suero⁽⁸⁾. La obtención de este tipo de muestras y, sobre todo, su conservación y transporte hacia laboratorios de referencia puede resultar complicada principalmente en territorios endémicos de difícil accesibilidad. En los últimos años y para solventar estos problemas, se ha implementado la recogida de muestras clínicas utilizando tarjetas de papel de filtro (DBS, *dried blood spots*). Estas tarjetas facilitan el almacenamiento y transporte de las muestras clínicas elevando su rentabilidad diagnóstica, lo que las convierte en una herramienta ideal para el estudio, entre otras, de las enfermedades infecciosas tropicales⁽⁹⁾.

Objetivos:

1. Evaluar la utilidad de muestras de suero y sangre recogidas en tarjetas de papel de filtro tipo Whatman en el diagnóstico molecular e inmunológico de la infección por VDEN, VCHIK y *Plasmodium falciparum* (Pf).
2. Determinar la cifra de coinfecciones VDEN - VCHIK, así como de cada uno de ellos con Pf en pacientes residentes en áreas endémicas con cuadros febriles sospechosos de cualquiera de estas tres entidades.

Material y métodos:

Aspectos éticos: El presente estudio cuenta con la aprobación de los comités de ética de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto Superior de Técnicas Médicas de Mbujimayi (República Democrática del Congo) y de la Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (Cartagena de Indias, Colombia). Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada uno de los sujetos participantes en el estudio; en el caso de los pacientes menores de edad, éste fue cumplimentado por el tutor legal correspondiente.

Pacientes y muestras: Durante los meses de abril y mayo de 2016 en el Instituto Superior de Técnicas Médicas de Mbujimayi (República Democrática del Congo) se recogieron 63 muestras de sangre total pertenecientes a sujetos adultos con sospecha clínica de infección por VDEN, VCHIK y/o Pf. Para el diagnóstico serológico y molecular mediante PCR a tiempo real se transfirieron 100 µl de cada una de las muestras a una tarjeta de papel de filtro (*Whatman® FTA® classic card, Sigma-Aldrich*). Una vez secas, las tarjetas se conservaron a temperatura ambiente hasta su posterior procesamiento.

De manera paralela y con objeto de estudiar exclusivamente coinfección VDEN-VCHIK, entre los meses de mayo y octubre de 2015 se recogieron 50 muestras de suero de pacientes pediátricos con sintomatología clínica compatible con cualquiera de estas infecciones en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena de Indias (Colombia). Igual que en el caso anterior, se transfirieron entre 75-100 µl de suero de cada paciente a las tarjetas de papel de filtro para ser analizados.

Diagnóstico molecular de Pf y arbovirus:

- **Extracción de arbovirus y Retrotranscripción (RT):** La extracción y posterior purificación de ARN de VDEN se realizó a partir de una región circular de 5 mm de diámetro, de las tarjetas FTA Whatman que contenían la muestra de sangre de cada paciente mediante el kit QIAamp® Viral RNA Mini Handbook (Qiagen). El proceso se inició incubando las muestras de tarjetas en el tampón de lisis viral (AVL) durante 10 min a 72°C y se completó siguiendo las instrucciones facilitadas por el fabricante. Antes de la síntesis de cADN, el ARN extraído se purificó mediante el tratamiento con DNAsa (Thermo Scientific). La RT se llevó a cabo utilizando el kit comercial RevertAid Reverse Transcriptase (*Thermo Scientific*), utilizando un cebador antisentido específico y consenso para el ARN genómico de los 4 serotipos de VDEN descritos hasta la fecha: DEND 2 (TTGCACCAACAGTCAATGTCTTCAGGTTTC. Las condiciones de RT utilizadas fueron las proporcionadas por la casa comercial.
- **PCR a tiempo final:** Las reacciones de PCR se realizaron a partir del cADN sintetizado tras la reacción de RT previamente descrita utilizando el kit de amplificación Nzytech y la ADN polimerasa NZYTaQ DNA (*Nzytech*) en un termociclador MasterCycler gradient (*Eppendorf*) y siguiendo

las indicaciones del fabricante. Los dos cebadores utilizados, sentido DEND 1 (TCAATATGCT-GAAACGCGCGAGAAACCG) y antisentido DEND 2, amplifican una región de 511 pb homóloga a todos los serogrupos de VDEN, localizada en el genoma entre las bases 134 y 644, y han sido descritos por Lanciotti y col.¹⁰. La reacción comenzó con una desnaturalización inicial de 2 min a 95°C que permitió la activación de la ADN polimerasa, y a continuación 35 ciclos de amplificación (94°C, 30s) y de alineamiento y extensión (55°C, 1 min y 72°C, 2 min), para terminar con un último paso de extensión de 10 min a 72°C. El producto final obtenido fue analizado mediante electroforesis en un gel agarosa al 1% mezclado con 10 µl de GelRed™ 10.000X (*Biotium*) y visualizado en el detector Universal Hood II (*Biorad*).

- **Extracción de ADN de Pf:** La extracción de ADN genómico de *Pf*, a partir de muestras de sangre total de pacientes residentes en la región de Mbuji mayi en la República Democrática del Congo, se llevó a cabo tomando una porción circular de tarjeta FTA Whatman donde fueron almacenadas dichas muestras tal y como se escribe en Chaorattanakawee y col.¹¹. Brevemente, se incubó una región de 5 mm de diámetro de tarjeta con tampón fosfato salino (PBS) a 4°C durante toda la noche y a continuación se trató con "InstaGene matrix" (*BioRad*) siguiendo las instrucciones de la casa comercial. El ADN así extraído se mantuvo a -80°C hasta su utilización.
- **PCR de Pf a tiempo real:** Las reacciones de PCR se realizaron mediante el kit de amplificación Maxima Probe/ROX qPCR master mix (*Thermo Scientific*) y usando el sistema ABI PRISM 7700 Sequence Detector (*Applied Biosystems*) a partir del ADN genómico extraído de las tarjetas FTA Whatman. Se utilizaron las condiciones de reacción y los cebadores y sondas, que amplifican un fragmento del gen que codifica para ARNr 18s, descritas por Rantala y col.¹². La reacción se incubó a 95°C durante 10 min, para la activación de la polimerasa, y posteriormente se realizaron 40 ciclos de desnaturalización (95°C, 15s) y alineación y extensión (60°C, 30 s). Con el fin de conocer la eficiencia de la reacción de PCR se realizó simultáneamente para cada una de las muestras la amplificación de un fragmento del gen que codifica para la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH) humana utilizando cebadores comerciales (GADPH TaqMan® gene expression assays 20X, *ThermoFisher Scientific*).

Diagnóstico inmunológico de arbovirosis

- **Extracción de Ig:** La extracción de anticuerpos a partir de muestras de sangre de pacientes adultos residentes en la región de Mbuji mayi en la República Democrática del Congo, y de suero de pacientes pediátricos residentes en Cartagena de Indias (Colombia) se llevó a cabo tomando una porción circular de 5 mm de diámetro de tarjeta FTA Whatman donde fueron almacenadas e incubándola con PBS-0,05% Tween20 a 4°C durante 24h. El eluido final se conservó a -20°C hasta su posterior utilización.
- **Diagnóstico serológico de arbovirus:** La determinación de IgM e IgG específicas para VDEN a partir de las muestras de sangre o suero extraídas de las tarjetas se realizó mediante ensayos de ELISA utilizando los kits comerciales Panbio Dengue IgM capture ELISA y Panbio Dengue IgG capture ELISA (Sekisui Diagnosis)® respectivamente siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la detección de anticuerpos IgM específicos frente a VCHIK se utilizó el kit comercial Chikungunya IgM micro-capture ELISA® (IBL internacional) siguiendo las instrucciones proporcionadas por la casa comercial.

Análisis estadístico

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos Excel (Microsoft Office 2013). El análisis estadístico se realizó utilizando la aplicación informática SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas con una $p \leq 0.05$.

El estudio estadístico constó de los siguientes procedimientos:

- Análisis de frecuencia o porcentajes de las variables cualitativas.
- Determinación de media \pm desviación estándar, mediana y rango de las variables cuantitativas (edad, temperatura corporal en el momento de la extracción)

La comparación de grupos independientes respecto a las variables cuantitativas, al no seguir una distribución normal, se realizó mediante el test no paramétrico Wicoxon-Mann-Whitney. En las variables categóricas, la posible asociación entre las características socio-demográficas y los resultados de los test diagnósticos realizados se analizó mediante el test Chi-cuadrado o, cuando se requería, mediante el test exacto de Fischer.

Resultados:

Muestras de Colombia.

De las 40 muestras procedentes de Colombia, 15 de ellas fueron positivas para IgM frente a VDEN (37%) y 25 (62,5%) para IgG; en 12 de ellas (30%) se detectaron conjuntamente ambas inmunoglobulinas. En ninguno de los sueros de estos pacientes se detectó IgM frente a VCHIK.

En cuanto a la amplificación de ARN de VDEN mediante RT-PCR a tiempo final, se obtuvo una banda de un tamaño aproximado de 100 pb en todas las muestras testadas, la cual no pudo interpretarse de manera fiable dado que no fue posible conseguir un control positivo que ayudara a analizar adecuadamente los resultados obtenidos. En cualquier caso no parece corresponder a ARN viral, interpretándose por tanto como un artefacto del proceso.

Muestras procedentes de RDC.

La media de edad de los pacientes fue de 32,04 años, con una mediana de 26 años y un rango entre 18 y 65 años. El 54% eran mujeres y de ellas el 38% estaban embarazadas. El 33,3% de los pacientes presentaron fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ en el momento de la toma de la muestra y un 34% del total habían presentado fiebre en el mes anterior a la extracción de la misma.

Se detectaron anticuerpos frente a VDEN en un total de 6 pacientes (9,52%): en 2 la inmunoglobulina detectada fue de clase IgM y en 4 de clase IgG. Ninguna de las muestras fue positiva para ambas inmunoglobulinas simultáneamente. Al igual que en el caso de Colombia, en ninguna de las muestras de estos pacientes se detectó IgM frente a VCHIK.

En cuanto a la detección de ADN de *Pf* mediante PCR un 31,74% de las muestras (20) fueron positivas. Los valores de parasitemia encontrados estaban comprendidos entre un 0,019 y un 2,42%, con una media del 1,11%. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p=0,030$) entre la edad de los pacientes y una PCR positiva para *Pf*. Al dividir a los pacientes por grupos de edad (18-20 años, 21-40 años, > 40 años), se confirma esta asociación, siendo la infección más frecuente en pacientes entre 18-20 años ($p=0,034$). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo, el embarazo o haber tenido fiebre en el mes previo a la extracción de la muestra y una PCR positiva para *Pf*. Por el contrario sí se demostró asociación entre presentar una temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ en el momento de la obtención de la muestra y un resultado positivo por PCR ($p=0,013$). (Tabla 1)

En ninguna de las muestras en las que la PCR de *Pf* fue positiva se detectaron anticuerpos IgM frente a VDEN y solamente en 1 se detectó IgG anti-VDEN.

No se realizó RT-PCR para detectar ARN de VDEN en ninguna de estas muestras, debido a las dificultades técnicas evidenciadas durante el análisis de las muestras procedentes de Colombia y en espera de obtener un control positivo adecuado.

Discusión: En base a los resultados obtenidos en este trabajo se demuestra que las tarjetas de papel de filtro *Whatman® FTA® classic card* son capaces de conservar en buen estado muestras de sangre y suero, a partir de las cuales se han podido extraer tanto inmunoglobulinas específicas dirigidas contra el VDEN, como ADN de *Pf*. Como se ha descrito en trabajos previos^{13,14} la utilización de este tipo de tarjetas para el diagnóstico de distintas enfermedades supone una ventaja frente al empleo de muestras en fresco, ya que no solo permiten una adecuada conservación de las mismas a temperatura ambiente y durante largos periodos de tiempo, sino que también se facilita su transporte hasta los laboratorios de referencia encargados de su análisis.

Sin embargo, en este estudio no hemos conseguido amplificar con éxito ARN del VDEN a partir de las muestras conservadas en las tarjetas, a pesar de su factibilidad de acuerdo con trabajos realizados anteriormente^{7,9}. Un inadecuado manejo de las muestras previo a su transferencia a las tarjetas o la “fragilidad” que presenta el ARN viral respecto al ADN y a las inmunoglobulinas podrían explicar este hecho. Asimismo hay que considerar la variabilidad en los protocolos de extracción publicados, así como el empleo en la mayoría de éstos de muestras de sangre completa. Esto pone de manifiesto la necesidad de nuevas investigaciones que permitan estandarizar los protocolos de extracción de las muestras a partir de estas tarjetas y determinar la rentabilidad del suero y otros especímenes distintos de la sangre para la amplificación y detección de ARN viral.

En cuanto a la detección de posibles coinfecciones, en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio se ha evidenciado coinfección entre *Pf* con alguno de los dos arbovirus, o de VDEN-VCHIK entre sí, a diferencia de lo publicado en trabajos previos^{4,5,6}. El escaso tamaño muestral de nuestro estudio podría explicar estas diferencias. Solo en una de las muestras de sangre procedente de la República Democrática del Congo se ha podido detectar simultáneamente ADN de *Pf* e IgG frente a VDEN pudiéndose plantear dos explicaciones plausibles de este hallazgo: que se trate de una primoinfección por VDEN, en la que la respuesta de IgG aparece varias semanas tras la desaparición de la viremia (por lo que no se podría hablar de coinfección) o bien que la paciente tuviera una infección secundaria por VDEN en la cual coexisten ambos marcadores desde momentos muy precoces de la misma, por lo que podría considerarse la posibilidad de una coinfección. La detección en el futuro del ARN del VDEN sobre esta muestra nos permitirá dilucidar esta cuestión.

Por lo que respecta a las muestras de Colombia, los resultados serológicos tampoco pudieron contrastarse con los obtenidos mediante amplificación genética puesto que la RT-PCR a tiempo final no pudo ser interpretada de modo fiable. Las dos muestras positivas para IgM y negativas para IgG pueden ser consideradas como infecciones agudas por VDEN. Hay que considerar que en pacientes con sintomatología clínica compatible las muestras negativas para ambas inmunoglobulinas pueden corresponder a los primeros días de infección, cuando todavía no se han generado anticuerpos IgM¹ y en los cuales la detección del genoma viral es crucial para poder realizar el diagnóstico precoz.

Conclusiones: La conservación de sangre y suero en tarjetas de papel de filtro supone una ventaja respecto a las muestras en fresco, en cuanto a su almacenamiento y transporte se refiere; pudiéndose aplicar sobre ellas las mismas técnicas diagnósticas y obteniéndose similares resultados.

Revisando la escasa literatura disponible y en base a los resultados obtenidos en este trabajo, parece que la cifra de coinfecciones entre VDENVCHIK y entre éstos y *Pf* no es muy elevada, aunque serían necesarios nuevos trabajos que incluyeran un mayor tamaño muestral para corroborarlo.

Bibliografía:

1. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
2. WHO. Global strategy for Dengue prevention and control 2012-2020. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252282/1/B136_24-sp.pdf?ua=1
3. WHO. Chikungunya. Disponible en: <http://www.who.int/ith/diseases/chikungunya/en/>. Consultado el 24-04-17.
4. Karthik R, Vineetha KR, Raut CG, Nazim S. Seroprevalence of dengue and chikungunya coinfections and its clinical correlation in Bangalore hospitals
5. Parreira R, Centeno-Lima S, Lopes A, Portugal-Calisto D, Constantino A, Nina J. Dengue virus serotype 4 and chikungunya virus coinfection in traveller returning from Luanda, Angola, January 2014. *Euro Surveill* 2014 March 13;19 (10).pii:20730.
6. Chang SF, Su CL, Shu PY, Yang CF, Liao TL, Cheng CH, Hu HC, and Huang JH. Concurrent Isolation of Chikungunya Virus and Dengue Virus from a Patient with Coinfection Resulting from a Trip to Singapore. *JCM*. 2010 Dec; 48(12): 4586-4589.
7. Rao RJ, Padhy R, Das M. Prevalence of dengue viral and malaria parasitic co-infections in an epidemic district, Angul of Odisha, India: An eco-epidemiological and cross-sectional study for the prospective aspects on public health. *J. Infection and Public Health*. 2016. 9, 421-428.
8. Franco I, Gegúndez MI, Navarro JM, Negro AI, de Ory F, Sánchez-Seco MP, Tenorio A. Diagnóstico microbiológico de arbovirus y robovirus emergentes. *Procedimientos de Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón R (eds) SEIMC. 2013.
9. Dauner A, Gilliland T, Mitra I, Pal S, Morrison A, Hontz R, Wu SJ. Evaluation of Nucleic Acid Stabilization Products for Ambient Temperature Shipping and Storage of Viral RNA and Antibody in a Dried Whole Blood Format. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 93(1), 2015. 46–53.
10. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *JCM*, 1992 Mar; 30(3): 545–551.
11. Chaorattanakawee S1, Natalang O, Hananantachai H, Nacher M, Brockman A, Krudsood S, Looareesuwan S, Patarapotikul J. Storage duration and polymerase chain reaction detection of *Plasmodium falciparum* from blood spots on filter paper. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Jul;69(1):42-4.
12. Rantala AM, Taylor SM, Trottman PA, Luntamo M, Mbewe B, Maleta K, Kulmala T, Ashorn P, Meshnick SR. Comparison of real-time PCR and microscopy for malaria parasite detection in Malawian pregnant women. *Malar J.* 2010 Oct 6;9:269. doi: 10.1186/1475-2875-9-269.
13. Aubry M, Roche C, Dupont-Rouzeyrol M, Aaskov J, Viallon J, Marfel M, Lalita P, Elbourne-Duituturaga S, Chanteau S et al. Use of serum and blood samples on filter paper to improve the surveillance of Dengue in Pacific Island Countries. *J Clin Virol.* 2012 Sep;55(1):23-9.
14. Prado I, Rosario D, Bernardo L, Alvarez M, Rodríguez R, Vázquez S, Guzmán MG. PCR detection of dengue virus using dried whole blood spotted on filter paper. *J Virol Methods.* 2005 Apr;125(1):75-8

Tabla 1. Relación entre las distintas variables clínicas y sociales y los resultados de los test diagnósticos empleados.

Variables clínicas y sociales		IgM VDEN		p-value	IgG VDEN		p-value	IgM VCHICK		p-value	PCR Pf		p-value
		Neg n (%)	Pos n (%)		Neg n (%)	Pos n (%)		Neg n (%)	Pos n (%)		Neg n (%)	Pos n (%)	
Edad en años	18-20	9 (100)	0 (0)	0.541	7 (77)	2 (22)	0.085	9 (100)	0 (0)	ND	3 (33)	6 (66)	0.034
	21-40	40 (97)	1 (2)		39 (95)	2 (4)		41 (100)	0 (0)		29 (70)	12 (29)	
	>40	12 (92)	1 (7)		13 (100)	0 (0)		13 (100)	0 (0)		11(85)	2 (15)	
Sexo	Hombre	27 (93)	2 (6)	0.120	28 (96)	1 (3)	0.383	29 (100)	0 (0)	ND	23 (79)	6 (20)	0.082
	Mujer	34 (100)	0 (0)		31 (91)	3 (8)		34 (100)	0 (0)		20 (59)	14 (41)	
Embarazada	No	21 (100)	0 (0)	ND	12 (90)	2 (9)	0.855	21 (100)	0 (0)	ND	37 (74)	13 (26)	0.055
	Si	13 (100)	0(0)		12 (92)	1(7)		13 (100)	0 (0)		6 (46)	7 (53)	
Temperatura en momento Extracción	≤ 37.9°C	46 (95)	2 (4)	0.310	40 (95)	2 (4)	0.465	42 (100)	0 (0)	ND	33 (78)	9 (21)	0.013
	≥ 38°C	21 (100)	0 (0)		19 (90)	2 (9)		21 (100)	0 (0)		10 (47)	11 (52)	
Fiebre mes anterior a extracción	No	28 (96)	1(3)	0.909	28 (96)	1 (3)	0.383	29 (100)	0 (0)	ND	17 (58)	12 (41)	0.129
	Si	33 (97)	1 (2)		31 (91)	3 (8)		34 (100)	0 (0)		26 (76)	8 (23)	

(Nota: Valor de p de acuerdo al test χ^2 -test o al test exacto de Fisher si algún valor es inferior a 5, ND: No determinado al ser uno de los valores una constante)

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS HOSPITALIZACIONES POR INFECCIÓN MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA EN EL PERIODO 2013-2014

Andrea Seoane Sanz^a, Teresa Sanz Cuesta^b, Isabel Del Cura González^c.

^aEstudiante de 6º Grado de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. ^bTécnico de salud, Unidad de apoyo a la investigación, Gerencia de Atención Primaria de Madrid. ^cProfesora asociada de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Meningococcal infection, hospitalizations, Spain.

Introducción: La infección meningocócica (IM) constituye un importante problema de salud pública por su elevada mortalidad y por las graves secuelas a largo plazo que puede producir. Afecta fundamentalmente a la población infantil sin factores de riesgo conocidos. La mayor incidencia se encuentra en el llamado “cinturón de la meningitis” en África subsahariana donde se presenta en forma epidémica cada 7-10 años fundamentalmente por el serotipo A¹.

En España los serotipos más prevalentes son el B y el C. En la temporada 2014-2015 el 69% de los casos registrados se debieron al B y el 10% al C. La infección por ambos serotipos ha disminuido en los últimos años². La disminución del serotipo B se debe a los cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo y, en el caso del C, está relacionada con la incorporación de la vacuna conjugada frente a meningococo C en el año 2000 al calendario vacunal a los 2, 4 y 6 meses, con modificación en 2014 a 4, 12 meses y 12 años, y una campaña de *catch up* en adolescentes³. Ontañón et al, partiendo del sistema de enfermedades de declaración obligatoria, encuentra una incidencia de enfermedad meningocócica en el periodo 1990-1997 de 3,81/100.000 habitantes/año, incrementándose en 0,18/100.000 habitantes/año⁴. Gil et al para el periodo 1997-2008, utilizando el Conjunto Mínimo básico de Datos (CMBD), describe una tasa de hospitalizaciones de IM de 2,33/100.000 habitantes/año, reduciéndose significativamente de 4,26 en 1997 a 1,56 en 2008⁵ y, con la misma fuente, para el periodo 2009-2012, Sotelo et al describe una tasa de ingresos de 1,17/100.000 habitantes/año, pasando de 1,50 en 2009 a 0,89 en 2012⁶.

La mortalidad también ha presentado una tendencia decreciente hasta la actualidad, pasando de 0,17 (1997-2008) a 0,091 (2009-2012)^{5,6}. Sin embargo, la tasa de letalidad no se ha visto modificada significativamente, presentando cifras similares a lo largo de los años (7,7% en 1990-1997, 7,29% en 1997-2008 y 7,69% en 2009-2012), siendo además el único parámetro que aumenta con la edad^{4,5,6}.

Objetivos: El objetivo principal es estimar la incidencia de hospitalización por infección meningocócica (IM), meningitis meningocócica (MM) y meningococemia (MC), en la población española

durante los años 2013 y 2014. Objetivos secundarios son describir sus características sociodemográficas, tasa de mortalidad, letalidad, estancia media, reingresos y estacionalidad.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se incluyeron los pacientes hospitalizados por IM (se considera hospitalización todo episodio con una estancia ≥ 24 horas y ≤ 6 meses o una estancia de 0 días con exitus) entre 1/1/2013-31/12/2014 registrados en el CMBD (registro de declaración obligatoria del sistema de vigilancia de datos hospitalarios del Ministerio de Sanidad y política social)⁷ con código 0.36 de la Clasificación Internacional de enfermedades CIE-9 en cualquier posición diagnóstica. N=547. Se estudiaron las variables sexo, año, edad, diagnóstico principal, estancia, reingreso, comunidad autónoma, mes de ingreso, incidencia de hospitalización, mortalidad y letalidad. Se calculó la tasa anual de hospitalizaciones por IM por 100.000 habitantes con su intervalo de confianza (IC 95%) asumiendo una distribución de Poisson, para el periodo de estudio y para cada año; y por grupos de edad, tomando como referencia la población del padrón municipal del Instituto Nacional de Estadística⁸. Se calculó la tasa anual de mortalidad y las tasas por diagnóstico. Se describieron las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas con media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIC) si no seguían distribución normal, lo que se valoró con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para estudiar la asociación entre proporciones se utilizó el test de chi cuadrado, el test de Kruskal-Wallis para estudiar la asociación de la edad y la estancia con la categoría diagnóstica y U de Mann-Whitney para valorar la asociación de la mortalidad con la edad, y la estancia con el sexo. Se utilizaron los programas informáticos SPSS Statistics 21.0 y STATA 13 para el análisis de datos. Toda la información del paciente está anonimizada.

Resultados: En el periodo 2013-2014 se registraron un total de 547 hospitalizaciones por IM, de las que 237 fueron MM (43,3%), 192 MC (35,1%), 56 meningitis y meningococemia (10,2%) y 62 otras infecciones meningocócicas (11,3%). El 81,7% (447) de estos procesos estaban recogidos como diagnóstico principal, de ellos el 48,5% eran MM y el 47,4% MC. El 4,8% de las hospitalizaciones fueron reingresos.

La mediana de edad fue de 6 años (RIC 1-46), 15 años (RIC 1-52) en MM, 4 años (RIC 1-35,75) en MC, 3 años (RIC 1-9,75) en los que presentan ambos diagnósticos y 22,5 años (RIC 3,75-65) en los que tuvieron otras infecciones meningocócicas, existiendo diferencias en la mediana de edad según diagnóstico ($p=0,001$). El 51,2% de las hospitalizaciones fueron en mujeres, sin observarse diferencias por sexo según diagnóstico. La estancia media fue de 12,1 días (DE 12,9) y la mediana de 9 días (RIC 7-13), 9 (RIC 7-15) para MM, 8 (RIC 5-11) para MC, 9 (RIC 7-12) para los que tenían ambos diagnósticos y 8,5 (RIC 7-15,25) para otras infecciones meningocócicas. Sólo se encontraron diferencias significativas en la estancia media según el diagnóstico ($p=0,001$).

La tasa global de hospitalización fue de 0,58 (IC 95% 0,53-0,63) casos por cada 100.000 habitantes y año en el periodo de estudio, 0,65 (IC 95% 0,58-0,72) en 2013 y 0,52 (IC 95% 0,45-0,59) en 2014. Las tasas de hospitalización por comunidad autónoma se representan en la Figura 1. La mayor tasa de ingresos se dio en La Rioja (0,94) seguida de Navarra (0,86), Galicia (0,85) y Cantabria (0,85). Los meses con mayor número de ingresos fueron enero y febrero (13,2% y 11,3%), y con menor agosto y septiembre (5,1% y 5,3%).

Fallecieron un total de 43 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad de 0,05 muertes por cada 100.000 habitantes/año (IC 95% 0,03-0,06) y una tasa de letalidad de 7,9% (IC 95% 5,6-10,1). Se observaron diferencias significativas en la letalidad por edad ($p=0,017$), siendo mayor la mediana de edad de los pacientes que fallecen (19 años) frente a los que no (5 años); y por

diagnóstico ($p=0,002$), siendo MC el de mayor tasa de letalidad (13,5%) y otras infecciones meningocócicas el de menor (3,8%). No se encontraron diferencias en la tasa de letalidad en función de sexo y año.

En la tabla 1 se exponen las tasas de hospitalización y mortalidad por grupos de edad y diagnóstico. La mayor tasa de hospitalización y mortalidad se observó en los menores de 1 año (13,60 casos y 0,72 muertes por 100.000 habitantes).

Para los dos diagnósticos más frecuentes, las tasas de hospitalización, mortalidad y letalidad fueron para meningitis meningocócica (0,31 casos/100.000 habitantes/año, 0,01 muertes/100.000 habitantes/año y 3,8%) y para meningococemia (0,26 casos/100.000 habitantes/año, 0,03 muertes/100.000 habitantes/año y 13,5%).

Discusión: Los datos de incidencia obtenidos en el periodo de estudio, 0,58/100.000 habitantes/año, pasando de 0,65 en 2013 a 0,52 en 2014, consolidan la tendencia decreciente iniciada en el año 2000, atribuible a la incorporación en el calendario de la vacuna conjugada frente al meningococo C, con una tasa de 2,33/100.000 en 1997-2008⁵ y de 1,17/100.000 en 2009-2012⁶. Este descenso ha sido similar para MC y MM, pasando la de MC de 1,29/100.000 en 1997-2008, a 0,6/100.000 en 2009-2012 y 0,26/100.000 en 2013-2014; y la de MM de 1,23/100.000 en 1997-2008 a 0,64/100.000 en 2009-2012 y 0,31/100.000 en 2013-2014^{5,6}. Este descenso se objetiva en todos los grupos de edad. La mayor tasa de incidencia sigue estando en el grupo de menores de 1 año, coincidiendo con los datos de años anteriores^{4,5,6}.

La distribución de los diagnósticos es diferente por grupo de edad. En los individuos de menor edad el diagnóstico predominante es la presencia conjunta de MM y MC (mediana de 3 años), seguido de MC (4 años), MM (15 años) y el predominante en el grupo de mayor edad es el de otras infecciones meningocócicas (22,5 años). Esto coincide con la epidemiología típica de la enfermedad. Los datos para MC son similares a los encontrados en el periodo 1997-2008 pero la mediana de edad para MM ha aumentado de 8 a 15 años⁵. La estancia media y el porcentaje de reingresos es comparable al descrito en estudios de años previos^{5,6}.

Las tasas de hospitalización en este período han disminuido en todas las comunidades autónomas. Cantabria se mantiene entre las comunidades con mayor incidencia, mientras que el País Vasco ya no, aunque sigue presentando una tasa ligeramente superior a la española. El descenso ha sido menor en La Rioja, Navarra y Galicia que están ahora entre las de mayor incidencia, mientras que en años previos se situaban por debajo de la media española^{9,10}. La ciudad autónoma de Ceuta no ha presentado ningún caso en el período de estudio. La estacionalidad observada es concordante con la epidemiología típica de la enfermedad que presenta mayor incidencia en los meses de enero, febrero y marzo y menor en septiembre¹.

La tasa de mortalidad mantiene su tendencia decreciente, relacionada con un descenso de la incidencia (0,17 en 1997-2008, 0,063 en 2009-2012 y 0,05 en 2013-2014). También ha disminuido la mortalidad específica de MC y MM^{5,6}. Sin embargo, la tasa de letalidad se ha mantenido estable con ligeras variaciones, con un mínimo aumento en 2013-2014 (7,9%) respecto a años previos (7,7% en 1990-1997, 7,29% en 1997-2008 y 7,69% en 2009-2012). El diagnóstico de MC sigue siendo el que asocia mayor tasa de letalidad debido a la gravedad del cuadro (13,5%)^{4,5,6}. La letalidad aumenta con la edad, siendo el grupo de 80-84 años el de mayor letalidad (22,2%).

Desde el punto de vista metodológico, aunque una fuente secundaria como el CMBD puede presentar sesgos de información, en el caso de la infección meningocócica, la tasa de hospitalizaciones

es una medida fiable de la incidencia de enfermedad como ya se ha demostrado en estudios previos con esta fuente.

Conclusiones: La incidencia de hospitalización por infección meningocócica continúa la tendencia decreciente que inició en el año 2000 coincidiendo con la introducción de la vacuna MenC en el calendario vacunal del Sistema Nacional de Salud. La Comunidad Autónoma con mayor incidencia en este período ha sido La Rioja. La tasa de mortalidad sigue descendiendo de manera paralela a la incidencia. Sin embargo, la tasa de letalidad no se ha modificado a lo largo de los años. La presentación más frecuente es la de meningitis meningocócica y afecta preferentemente a población infantil. Los individuos de menor edad presentan más meningitis con meningococemia, mientras que los pacientes mayores presentan otras infecciones meningocócicas menos frecuentes. La infección meningocócica presenta un patrón estacional, aumentando su incidencia en los meses de enero, febrero y marzo y disminuyendo en agosto y septiembre.

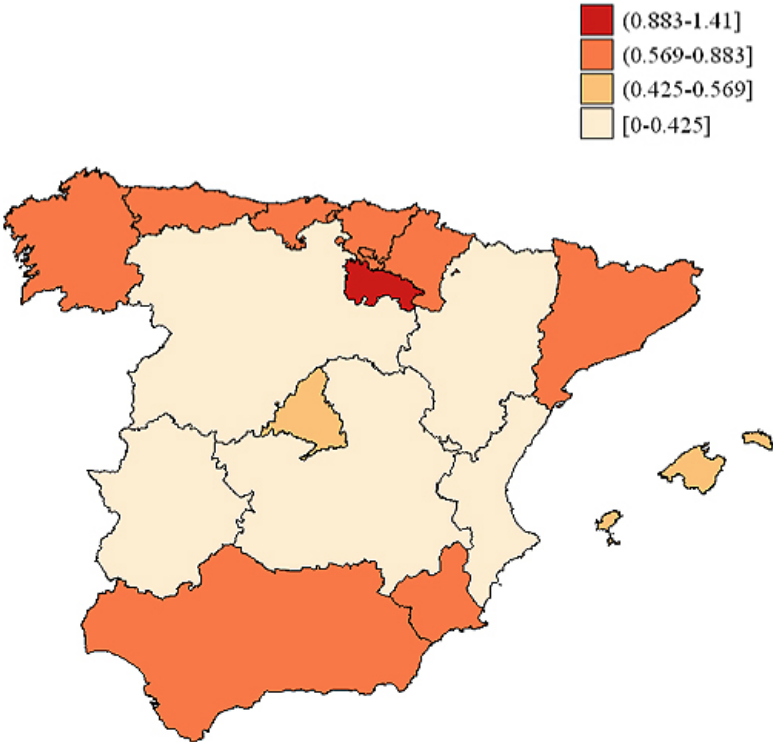
Bibliografía:

1. Michael Apicella M.D. Epidemiology of Neisseria meningitidis infection [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2005 [acceso 27 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B. Información para profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/>
3. Grupo de Trabajo Revisión del calendario de vacunación 2015. Revisión del calendario de vacunación. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad; 2016. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf
4. De Mateo Ontañón S, Ladrero MO, Huerta I, Galmés A, González F, Díaz JM et al. La enfermedad meningocócica en España, 1990-1997. Cambio en su patrón epidemiológico. Rev Esp Salud Pública. 2000;74:387-96.
5. Gil prieto R, García-garcía L, Álvaro-meca A, González-escalada A, Viguera Ester P, Gil de Miguel Á. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997 – 2008). Vaccine. 2011;29(34):5765-70.
6. Sotelo Peña V, Pascual R, Gil de Miguel A. Características de la Hospitalización por infección meningocócica en España, 2009-2012. En: II Congreso de Estudiantes de Medicina de la URJC. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2015. p.17-18.
7. CMBD. Ministerio de Sanidad y Política Social [Sede web]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>
8. Instituto Nacional de Estadística [Sede Web]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
9. San Román Montero JM, Gil Prieto R, Gómez Alejandro C, Alvaro Meca L, Gil de Miguel A. Hospital admissions for meningococcal infection in Spain (1997 - 2005). J Infect. 2009;58(1):15-20.
10. Gil prieto R, Álvarez Morán JL, Portugal P, San Román Montero J, Álvaro A, Rivero Cuadrado A. Ingresos hospitalarios por infecciones meningocócicas en la Comunidad de Madrid (1997-2005). Med Clin Barc. 2010;134(12):534-9. Med Clin Barc. 2010;134(12):534-9.

Tabla 1. Tasas de hospitalización y mortalidad por edad para Infección meningocócica (IM), Meningitis meningocócica (MM) y meningococcemia (MC) en el periodo 2013-2014. Tasas por 100.000 habitantes.

Grupos edad	Tasa hospitalización por 100.00 habitantes IC95%			Tasa mortalidad por 100.00 habitantes IC95%		
	IM	MM	MC	IM	MM	MC
< 1 años	13,60 (11,21-16,33)	7,63 (5,88-9,75)	6,32 (4,73-8,27)	0,72 (0,26-1,56)	0,00 (0,00-0,44)	0,48 (0,13-1,22)
<2 años	9,50 (8,12-11,06)	5,41 (4,37-6,61)	4,67 (3,71-5,79)	0,57 (0,27-1,05)	0,00 (0,00-0,21)	0,23 (0,06-0,58)
0-4 años	5,45 (4,8-6,16)	2,79 (2,33-3,31)	2,98 (2,51-3,52)	0,28 (0,15-0,47)	0,09 (0,02-0,22)	0,23 (0,12-0,42)
5-9 años	0,77 (0,55-1,06)	0,41 (0,25-0,63)	0,43 (0,26-0,65)	0,04 (0,00-0,15)	0,00	0,04 (0,00-0,15)
10-14 años	0,33 (0,17-0,55)	0,22 (0,11-0,41)	0,09 (0,02-0,23)	0,02 (0,00-0,12)	0,00	0,00
15-19 años	0,65 (0,43-0,93)	0,39 (0,23-0,63)	0,23 (0,11-0,43)	0,14 (0,05-0,3)	0,09 (0,03-0,24)	0,05 (0,01-0,17)
20-24 años	0,25 (0,13-0,43)	0,12 (0,05-0,27)	0,10 (0,03-0,24)	0,02 (0,00-0,11)	0,00	0,02 (0,00-0,11)
25-29 años	0,30 (0,17-0,47)	0,24 (0,13-0,41)	0,07 (0,02-0,18)	0,02 (0,00-0,1)	0,00	0,02 (0,00-0,1)
30-34 años	0,1 (0,04-0,2)	0,04 (0,01-0,12)	0,06 (0,02-0,14)	0,01 (0,00-0,08)	0,00	0,01 (0,00-0,08)
35-39 años	0,24 (0,15-0,38)	0,09 (0,03-0,18)	0,11 (0,05-0,21)	0,00	0,00	0,00
40-44 años	0,14 (0,07-0,25)	0,08 (0,03-0,17)	0,05 (0,01-0,13)	0,03 (0,00-0,09)	0,01(0,00-0,07)	0,01 (0,00-0,07)
45-49 años	0,22 (0,12-0,35)	0,12 (0,06-0,23)	0,08 (0,03-0,18)	0,00	0,00	0,00
50-54 años	0,27 (0,16-0,43)	0,14 (0,06-0,26)	0,08 (0,02-0,18)	0,02 (0,00-0,08)	0,00	0,00
55-59 años	0,32 (0,19-0,5)	0,26 (0,15-0,43)	0,09 (0,03-0,21)	0,02 (0,00-0,1)	0,00	0,02 (0,00-0,1)
60-64 años	0,28 (0,15-0,47)	0,18 (0,08-0,34)	0,06 (0,01-0,18)	0,04 (0,00-0,14)	0,02 (0,00-0,11)	0,02 (0,00-0,11)
65-69 años	0,52 (0,33-0,77)	0,26 (0,13-0,45)	0,15 (0,06-0,31)	0,07 (0,01-0,19)	0,00	0,02 (0,00-0,12)
70-74 años	0,34 (0,18-0,59)	0,23 (0,1-0,45)	0,14 (0,05-0,33)	0,06 (0,01-0,2)	0,03 (0,00-0,16)	0,03 (0,00-0,16)
75-79 años	0,35 (0,18-0,62)	0,21 (0,08-0,43)	0,15 (0,05-0,34)	0,06 (0,01-0,21)	0,00	0,06 (0,01-0,21)
80-84 años	0,65 (0,38-1,02)	0,25 (0,1-0,52)	0,25 (0,1-0,52)	0,14 (0,04-0,34)	0,04 (0,00-0,2)	0,11 (0,02-0,32)
≥ 85 años	0,45 (0,23-0,8)	0,12 (0,03-0,36)	0,16 (0,04-0,42)	0,04 (0,00-0,23)	0,00	0,04 (0,00-0,23)
Total	0,58 (0,53-0,63)	0,31 (0,28-0,35)	0,26 (0,23-0,30)	0,05 (0,03-0,06)	0,01 (0,01-0,02)	0,03 (0,02-0,04)

Figura 1. Distribución por Comunidad Autónoma de las tasas de hospitalización por infección meningocócica en España en el periodo 2013-2014. Tasas por 100.000 habitantes.



SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN RESPIRATORIA POR STREPTOCOCCUS PYOGENES. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Victoria Artalejo Alejandro^a, Quesada Bellver Belén^b

^aEstudiante de 6° de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC), ^bMédico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Rey Juan Carlos (HURJC)

ABSTRACT

Palabras clave: Neumonía, Streptococcus pyogenes, shock séptico, SOFA.

Introducción: *Streptococcus pyogenes* es una bacteria Gram positiva aerobia clasificada dentro del grupo A de los estreptococos β-hemolítico (GAS)¹. Las infecciones que produce con mayor frecuencia son faringitis aguda en pacientes pediátricos e infecciones de partes blandas como impétigo tanto en adultos como en niños. Con menor frecuencia ocasiona graves enfermedades invasivas, destacando la fascitis necrotizante, y el síndrome de shock tóxico estreptocócico, que se puede presentar como una complicación de las bacteriemias por GAS. Actualmente, es una etiología excepcional de neumonía adquirida en la comunidad, pero potencialmente muy grave y con una elevada mortalidad si causa sepsis o shock séptico.

Caso clínico: Mujer de 22 años acude al Centro de Salud con un cuadro catarral de 48 horas de evolución, con agravamiento en las últimas 24 horas, con fiebre y disnea en aumento. En la exploración física se encuentra taquipneica con 45 respiraciones por minuto y cianótica, por lo que es enviada a través del 112 a Urgencias del HURJC. A su llegada presenta Glasgow coma score (GCS) 15, frecuencia cardíaca (FC) de 150 latidos por minuto, tensión arterial (TA) 85/35 mmHg, saturación O₂ 95% con oxigenoterapia y ausencia de ventilación del hemitórax derecho a la auscultación pulmonar, con un SOFA SCORE (Sepsis-related Organ Failure Assessment) de 10. Se le realiza una radiografía y una tomografía axial computerizada (TAC) de tórax en los que se aprecia un infiltrado en lóbulo medio e inferior, asociado a empiema derecho, con desplazamiento del mediastino al lado contralateral (*Figura 1*). Se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona y levofloxacino, pero debido a su inestabilidad causada por el shock séptico con fracaso multiorgánico secundario a neumonía adquirida en la comunidad y empiema se decide su ingreso en UCI. En la analítica de ingreso presentaba 1,49 x10³ leucocitos/μL con neutrofilia, INR 1.19 y TTPA 37.9 sg, urea 75 mg/dL, creatinina 1.53 mg/dL, proteína C reactiva de 37.62 mg/dL y ácido láctico de 35 mg/dL. La gaseometría arterial mostraba una intensa acidosis metabólica (pH 7.02, pCO₂ 44 mmHg y EB (exceso de bases) -19.3 mEq/L). Se extraen hemocultivos, broncoaspirados y cultivos del líquido pleural, con crecimiento de *Streptococcus pyogenes* en todos ellos, por lo que se dirige el tratamiento con penicilina y clindamicina. Sin embargo, las PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de virus, incluido H1N1 y micobacterias atípicas, son negativos, salvo Influenza A, por lo que se sospecha una complicación de un catarro común.

Durante las primeras 72 horas de ingreso se mantiene la situación de inestabilidad, con SOFA 7, ventilación artificial con FiO₂ 100% y fluidoterapia agresiva (15 L en las primeras 36 horas) junto con vasopresores. Debido a ello desarrolla una situación de anasarca y ascitis moderada.

Rehistoriando el entorno de la paciente, ésta no presenta antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés, no era fumadora, y sólo tomaba anticonceptivos orales a diario. Como dato de relevancia, se descubre que la paciente había empezado a trabajar en una guardería las semanas previas, por lo que se asume ésta como la fuente de infección.

En los primeros 7 días de ingreso se produce una mejoría progresiva del cuadro sistémico, tanto clínica como radiológica, a falta de revertir la insuficiencia respiratoria, por lo que al 8º día se intenta extubar a la paciente, aunque no es tolerado al presentar taquipnea de 40 respiraciones por minuto e hipoxemia a pesar de gafas nasales de alto flujo, por lo que se reintuba a las 24 horas. Se objetiva en la radiología una nueva condensación en lóbulo inferior derecho, junto con fiebre y aumento de marcadores de infección, lo que lleva a sospechar en una sobreinfección por una neumonía nosocomial, con cultivos negativos, y se añade linezolid al tratamiento antibiótico.

A los 14 días de ingreso, a pesar de descenso de los marcadores de infección y la desaparición de la fiebre, se mantienen episodios de desaturación y mantenimiento de la hipoxemia (PaO₂/FIO₂ < 200), lo que coincide con un patrón ventilatorio de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se realiza TAC, en el cual se objetiva una neumonía necrotizante basal derecha con derrame pleural izquierdo asociado, infarto esplénico de polo superior y un derrame pericárdico. Se complementa la exploración con una ecocardiografía, constatando un taponamiento pericárdico y se procede a drenaje ecoguiado de 200 cc de líquido serohemorrágico estéril, con clara mejoría inmediata de FC y TA, y se pauta colchicina y AAS a dosis altas. Debido a repetidos picos de fiebre, de hasta 38°C, sin elevación de leucocitos ni de la PCR, se extrae hemocultivo y urocultivo buscando otro foco de infección, con hallazgo de *Candida* en el cultivo de orina, por lo que se añade tratamiento antifúngico.

Tras 21 días de ventilación mecánica invasiva, y a la vista de la no favorable situación de la paciente para plantear su retirada, se realiza traqueostomía. Con el paso de los días, se evidencia una clara mejoría analítica, clínica y radiológica, por lo que se desconecta a la paciente de la ventilación mecánica y se decanula al 8º día post-traqueostomía, con buena tolerancia y mecánica respiratoria. Tras unos días de observación y realización de pruebas de imagen de control se decide dar de alta a la paciente del servicio de UCI al 31º día de ingreso, con traslado a la planta del servicio de Neumología con seguimiento por parte del servicio de Rehabilitación para la fisioterapia respiratoria.

Discusión: Desde el descubrimiento de los antibióticos, la incidencia de la neumonía por *Streptococcus pyogenes* ha caído considerablemente, constituyendo un 3-5% del total de neumonías², siendo actualmente una causa sólo relevante en poblaciones cerradas, sobre todo militares. En diversas series de casos^{3,4} se le ha atribuido una incidencia anual de 0,35 casos por 100.000 habitantes, en los que la mayoría de casos fueron adquiridos en la comunidad, de manera esporádica, con una fuente de infección pediátrica en su entorno cercano. Su signo más típico, que ocurre en más del 80% de las neumonías por *Streptococcus pyogenes*, es la infección respiratoria con un rápido desarrollo de derrame pleural, con empiema asociado (19%) y síndrome de shock tóxico estreptocócico (STSS) (≈30%). Es una infección bastante agresiva, con una tasa de mortalidad entre el 30 y el 60% a pesar del tratamiento antibiótico correcto (clindamicina y penicilina), considerablemente mayor que en otras neumonías por agentes más comunes (12%), y cuyo mayor reto radica en no malinterpretarlo como un SDRA secundario a una bacteriemia.

La bacteriemia se define como el aislamiento de un patógeno en sangre. La mayor parte de los focos de infección conocidos de una bacteriemia por GAS proviene de infecciones cutáneas, ya que hasta en un 40% de los casos no se objetiva un puerto de entrada, pero el tracto respiratorio inferior constituye el foco de menor probabilidad⁵, principalmente como complicación de una infección por Influenza. La bacteriemia por GAS es más común en pacientes pediátricos (< 10 años) y en ancianos (> 60 años), todos ellos inmunocompetentes aunque con alguna enfermedad crónica de base. En los pacientes entre 14 y 40 años es infrecuente, pero tiene mayor riesgo de producirse en un contexto puerperal, si el paciente está infectado por VIH o si es usuario de drogas por vía parenteral. Ninguna de estas circunstancias se produjo en nuestro caso.

La sepsis se define como una disfunción orgánica ocasionada por una respuesta inmune del paciente ante la infección, y que supone una amenaza para la supervivencia. El shock séptico se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores e hiperlactacidemia superior a 18 mg/dL en ausencia de hipovolemia, y que puede llegar a tener una mortalidad de hasta el 40% o mayor⁶.

La mejor escala pronóstica en la sepsis y el shock séptico es el SOFA SCORE⁷. Es un sistema que se utiliza en las unidades de Medicina Intensiva, y cuyas puntuaciones se detallan en la *Tabla 1*. Se debe hacer una primera evaluación al ingreso para tener un valor inicial y observar la evolución, tomando en consideración posteriormente el peor valor en las últimas 24 horas. Debido a su gran importancia y alto valor predictivo positivo, se ha adaptado un sistema basado en el SOFA, el QuickSOFA (qSOFA), que permite una evaluación rápida del riesgo teniendo en cuenta menos parámetros: GCS \leq 13, TA sistólica < 100 mmHg, y frecuencia respiratoria \geq 22 respiraciones por minuto. Una puntuación qSOFA >1 en presencia de infección, identifica a los pacientes en riesgo de evolución desfavorable, y obliga a realizar el SOFA completo y completar el estudio para identificar la existencia o no de disfunción orgánica.

Esta escala ajustada debería ser de uso cotidiano en los servicios de Urgencias de los hospitales, ya que la sepsis y el shock séptico son emergencias médicas que se benefician de un diagnóstico y tratamiento precoz y agresivo, de manera óptima en menos de 3 horas, mejorando la supervivencia y disminuyendo las estancias hospitalarias.

Conclusión: A pesar de que las neumonías sean infecciones muy frecuentes en los hospitales y la mayoría de ellas tengan unas etiologías bien definidas y reconocibles, no hay que olvidar que existen ciertos patógenos más agresivos y menos frecuentes que pueden derivar en cursos de la enfermedad más desfavorables, con mayor número de complicaciones y tasa de mortalidad. Es imprescindible una identificación precoz en las infecciones, con escalas como el SOFA, para poder actuar de manera más rápida y dirigida, y no sólo con medidas de soporte, para poder mejorar la evolución de la enfermedad y el pronóstico del paciente.

Bibliografía:

1. Parks T., Barrett L. and Jones N. Invasive streptococcal disease: a review for clinicians. *British Medical Bulletin* 2015; 115;77-89.
2. McMurray J. J., Fraser D., M. Brogan O. Fatal *Streptococcus pyogenes* pneumonia. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1987 Aug; 80;525-526.
3. Muller M., Low D., Green K., Simor A., Loeb M., Gregson D. et al. Clinical and Epidemiologic Features of Group A Streptococcal Pneumonia in Ontario, Canada. *Arch Intern Med* 2003 Feb; 163;467-472.

4. Lamagni T., Darenberg J., Luca-Harari B., Siljander T., Efstratiou A., Henriques-Normak B. et al. Epidemiology of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. Journal of Clinical Microbiology 2008 Jul; 46;2359-2357.
5. Stevens DL. Group A Streptococcal (Streptococcus pyogenes) bacteremia in adults. In: UpToDate, Sexton D (Ed). Last updated: Apr 04, 2016.
6. Bennett, J., Dolin, R. and Blaser, M. (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th Ed. Philadelphia: Saunders.
7. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26(11):1793-800.

Tabla 1. SOFA Score.

	SCORE				
SISTEMA	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaFI)	≥400	<400	<300	<200 con soporte	<100 con soporte
Coagulación (Plaquetas x 10 ³ µL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hígado (Bilirrubina mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular	PAM ≥70mmHg	PAM <70mmHg	Dopamina <5 ^a	Dopamina 5.1-15 o epinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o epinefrina >0.1
SNC (Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	6
Renal (Creatinina mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	4.5-4.9	>5.0

^aDosis en µg/kg/min

Figura 1. TAC tórax al ingreso.



INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR EN FES (MARRUECOS). PREVALENCIA Y PREDICTORES DE POSITIVIDAD EN EL CÁNCER DE CAVUM

Mehdi El Amrani Joutey^a, Adolfo Toledano Muñoz^b

^a *Estudiante de medicina. Universidad Rey Juan Carlos.*

^b *Médico adjunto especialista en Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.*

ABSTRACT

Introducción: El virus Epstein Barr (VEB), o Herpes Virus Humano tipo 4, pertenece a la familia de los Herpesviridae, subfamilia de los Gammaherpesviridae (1).

Su transmisión se efectúa esencialmente por la saliva y afecta a un altísimo porcentaje de la población mundial adquiriéndose principalmente durante la infancia (2).

Además, el VEB está implicado en distintos tumores malignos como el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin, el cáncer de nasofaringe o incluso el cáncer gástrico (4) y esto se debería a su gran capacidad de interacción con los linfocitos B (10).

Se han hecho algunos estudios en Marruecos para determinar la prevalencia del VEB en pacientes con carcinoma nasofaríngeo y en todos ellos se ha visto una alta asociación entre estos y también una alta prevalencia de este tipo de tumores al contrario de muchos otros países (9) (11).

Objetivos: Los objetivos de este estudio son analizar en una muestra de pacientes que presenten patologías de la esfera ORL y que necesitan una biopsia de nasofaringe:

- la prevalencia de la infección por VEB y determinar los distintos genotipos del VEB y su relación con las patologías diagnosticadas en esta muestra.
- determinar los distintos factores de riesgos ligados a la infección por VEB.

Material y métodos: Se reclutaron 112 pacientes en la unidad de otorrinolaringología (ORL) del Hospital Universitario de Fes durante el periodo que se extiende desde enero del 2014 hasta octubre del 2016. Los sujetos fueron elegidos independientemente de su edad y sexo y todos tuvieron que ser sometidos a una biopsia para el estudio de un proceso tumoral de la nasofaringe. Se excluyeron aquellos pacientes que no accedieron a firmar el consentimiento informado, los que no lo entendían o no hablaban árabe o francés.

El diagnóstico del VEB se realizó mediante Polymerase Chain Reaction (PCR) a partir de las biopsias.

El resultado anatomopatológico de la biopsia se recogió de la historia clínica del paciente.

Las variables de estudio también incluyen características sociodemográficas y hábitos tóxicos.

La recogida de estos datos se realizó mediante entrevista al paciente cuando estos no estaban recogidos en la historia clínica.

Las variables cualitativas se expresan como proporciones y las cuantitativas como medias con su desviación estándar. La comparación de proporciones se realizó con el test de Chi cuadrado y de las medias con la t de student o ANOVA. Si las variables cuantitativas no cumplían los criterios de normalidad se emplearon los tests no paramétricos equivalentes.

El análisis multivariable para identificar factores asociados de forma independiente a un resultado positivo al VEB se ha realizado usando regresión logística obteniendo Odds Ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95%. En el modelo se introdujeron las variables que dieron significativas en el análisis bivariado y aquellas descritas como predictoras en la literatura

Los datos obtenidos durante este estudio han sido recogidos en el programa Excel y luego analizados mediante el programa "SPSS 20.0". Las p han sido consideradas estadísticamente significativas cuando su valor era $\leq 0,05$ (dos colas).

En cuanto a los aspectos éticos, se solicitó a cada participante la firma de un consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Fes y cumple con toda la legislación local en lo referente a confidencialidad de los datos y la Declaración de Helsinki.

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las siguientes bases de datos: Pubmed, Ovid, Medline y con las palabras claves "cavum", "cancer", "nasopharygeal".

Esta se limitó a artículos publicados en los siguientes idiomas: inglés, francés y español. Como criterios de inclusión se consideraron: Haber sido publicado entre los años 1993-2017 y hacer referencia de un estudio epidemiológico, un ensayo clínico o en su defecto una revisión bibliográfica.

Resultados: Se reclutaron 120 pacientes de los cuales se excluyeron 8 por no querer firmar el consentimiento informado o no hablar el idioma. Por lo tanto, se analizaron datos de un total de 112 pacientes.

Las características sociodemográficas y estilos de vida de la muestra estudiada se recogen en la Tabla 1.

De los 112 pacientes 57 son de sexo masculino (50,9%) y 55 de sexo femenino (49,1%). La edad media de estos pacientes es de 40 años con límites entre 3 y 78 años.

La población estudiada está constituida en un 15,2% por niños y en un 84,8% por adultos.

La mayoría de los adultos están casados (77,3%) mientras que los solteros representan un 16% y los viudos/viudas un 6,7%.

En función del nivel de estudios, los pacientes han sido agrupados en nivel bajo de estudios (o analfabeta) (48,6%), nivel medio de estudios (29,7%) y nivel alto de estudios (21,6%).

Los pacientes de origen urbano representan el 61,5% frente a los 38,5% cuyo origen es rural.

El nivel socio económico es bajo para un 64% y medio-alto para un 36% de la muestra.

En cuanto al hábito tabáquico, el 22,4% de la muestra es fumadora. El consumo de alcohol y drogas ha sido declarado en un 16,7% y un 11,4% respectivamente. Un 10,1% de los pacientes refiere que ha sido expuesto a pesticidas.

El 50% de los pacientes están infectados por el VEB siendo el VEB tipo A más frecuente que el tipo B (98,2% frente a un 1,8%).

Según el resultado histológico de la biopsia se divide la población en 3 grupos: El primero constituido por los pacientes afectados por un carcinoma nasofaríngeo [41,7% (43/103)], el segundo por los pacientes con linfoma [5,8% (6/103)] y el último grupo que no presenta ninguna malignidad [52,4% (54/103)].

En la Tabla 2 se muestra el resultado de la infección por VEB en las muestras de biopsia según las variables de estudio.

La infección por VEB ha demostrado una asociación significativa con la edad ($p=0,001$) con un 65,5% de pacientes de más de 40 años infectados por el virus.

También se puede ver una relación con el sexo ($p=0,03$) ya que los varones presentan más tasa de infección (59,6% frente a 40,4% en las mujeres).

En cuanto a los datos sociodemográficos, solo el nivel económico ha demostrado una relación estadísticamente significativa ya que son los pacientes con nivel socioeconómico bajo presentan mayor tasa de infección (62,5% frente a los 29,6% de los pacientes con nivel socioeconómico medio-alto) ($p=0,006$).

En cuanto al consumo de drogas, se ha visto una relación entre este y la infección: 88,9% de los consumidores están infectados por VEB frente al 47,1% de los que no consumen drogas ($p=0,01$).

Una asociación significativa ha podido establecerse en patologías malignas (carcinoma de nasofaringe y linfoma) y la infección por VEB. El 71,4% de los pacientes con diagnóstico maligno tienen infección por VEB positiva frente a un 33,3% de los pacientes con diagnóstico sin malignidad ($p<0,001$).

Los resultados obtenidos señalan una elevada prevalencia de la infección en pacientes afectados por linfomas y carcinomas nasofaríngeos con tasas de infección del 83,3% y 69,8% respectivamente.

En la tabla 2 se muestra también la distribución según las variables de estudio en los pacientes con y sin patología maligna según la anatomía patológica.

Los resultados obtenidos muestran una relación estadísticamente significativa con la infección por VEB, la edad, el sexo y el tabaquismo. En cuanto a la edad, el 74,5% de pacientes con malignidad tienen más de 40 años frente a un 37,7% para los que no presentan malignidad ($p<0,001$).

La asociación para el sexo ha revelado una predominancia de patologías malignas en varones con un 61,2% de la patología maligna detectada en ellos y un 38,8% en mujeres ($p<0,05$).

Para el tabaquismo observamos que el 39,5% de los pacientes con patología maligna son fumadores frente al 13% de los sujetos sin patología maligna ($p=0,005$).

Los resultados del análisis multivariable muestran que tras ajustar por las variables confusoras los predictores de un resultado positivo al VEB fueron la edad (OR 1,03; IC95%1,02-1,06), el consumo de tabaco (OR4,28; IC95% 1,24-14,78) y el tener un proceso maligno se asociaron (OR 6,96; IC95%2,26-21,44).

Discusión: La tasa de infección por el VEB obtenida en nuestra muestra asciende al 50%.

Esta tasa no refleja la prevalencia de la infección en la población general pero más bien en la población estudiada y con sospecha de alguna de las siguientes patologías: carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y otras patologías de la esfera ORL.

La edad ha demostrado una asociación significativa con la infección por VEB ($p=0,01$) ya que la prevalencia de infección aumenta con la edad. Los pacientes de más de 40 años presentan un riesgo de infección superior comparado a los niños y adolescentes. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en Dinamarca y Pennsylvania, pero no con los obtenidos en Groenlandia y en Uganda (6).

En cuanto a la asociación con el sexo, la infección presenta una predominancia en el masculino (59,6%) frente al femenino (40,4%) ($p=0,03$).

La relación entre infección por VEB y los hábitos tóxicos ha demostrado una asociación significativa en el análisis bivariado con el consumo de drogas y en el multivariable con el tabaquismo.

El bajo nivel socioeconómico favorecería el riesgo de infección en la población estudiada ya que el 62,5% de estos pacientes están infectados ($p=0,006$). Esto concuerda con los resultados obtenidos en otras series (7) (12). La relación inversa entre nivel socioeconómico y tumores relacionados con el VEB implicaría factores relacionados con la pobreza en la carcinogénesis viral (12).

La repartición geográfica de los carcinomas nasofaríngeos es variable de una región a otra. Estos tumores son raros en la mayoría de los países del mundo y sobre todo en Europa (incidencia anual inferior a 1/100000), pero frecuentes en otras regiones como el oriente (incidencia anual de 25/100000) o África del Norte (incidencia anual de 3 a 8/100000) (8).

En nuestra serie, este tipo de carcinoma ha sido diagnosticado en 41,7% de los pacientes reclutados y confirma la tasa detectada en otro estudio realizado en Marruecos entre 1997 y 1999 en Marrakech donde obtuvieron un 40,8% de diagnósticos positivos de carcinomas nasofaríngeos (9).

Las patologías diagnosticadas en esta serie han sido clasificadas en tres grupos: carcinomas, linfomas y patologías no malignas. El estudio de estos resultados ha demostrado una predominancia de la infección por VEB en pacientes que tienen carcinomas nasofaríngeos (69,8%).

Es normal que un alto porcentaje de los carcinomas sean VEB positivos, pero en nuestra serie se ha encontrado un porcentaje más bajo que en otras series: 69,8% frente a un 100% en la serie de Laantri N et al. (11). Esto podría deber a que hay otros factores que guardan alta relación con la aparición de estos tumores como la dieta (9) o la coinfección con otros virus como el VPH (11).

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas. La más relevante es la insuficiente exhaustividad de los datos ya que algunos pacientes no querían contestar a algunas preguntas y esto se traduce en formularios con respuestas incompletas. Esta limitación es frecuente en los estudios que se realizan en Marruecos y se debe a razones culturales y religiosas.

Otra limitación fue la dificultad para la obtención de los datos a nivel hospitalario ya que a veces no se reflejaban todos los datos en las historias clínicas.

Se trata de un estudio en un solo hospital en el que tanto la participación como la respuesta a las preguntas formuladas pueden estar afectadas por sesgos de selección e información con lo que los resultados no son generalizables a todo el país.

Por todo lo anterior consideramos que es necesario mejorar los sistemas de registro de cáncer para poder profundizar en el análisis de la situación real en Marruecos pudiendo ampliar en el futuro el estudio a otros hospitales y regiones. Es recomendable instaurar medidas de promoción y protección de la salud que reduzcan el consumo de tabaco y otras sustancias tóxicas en Marruecos por su implicación tanto con la infección con VEB como con la aparición de cáncer.

Conclusión: Las conclusiones de nuestro estudio son que la prevalencia de la infección por el virus Epstein Barr en la población estudiada es del 50% con una predominancia del tipo A (98,2%). La infección por EBV está relacionada con varios factores como mayor edad consumo de tabaco y sufrir un proceso maligno. En los sujetos con patología maligna la positividad parece ser inferior a la encontrada en otros países.

Bibliografía:

1. Anette Holck Draborg, Karen Duus, and Gunnar Houen, "Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases," *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2013, Article ID 535738, 9 pages, 2013.
2. Hess RD. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42(8):3381-3387
3. González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Research Notes*. 2012;5:361
4. Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *The Open Virology Journal*. 2015;9:7-28.
5. Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr Virus Sequence Variation—Biology and Disease. *Pathogens*. 2012;1(2):156-175.
6. Hjalgrim H, Friborg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/>
7. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Apr;34(1):27-53.
8. Busson P, Ooka T, Corbex M. Nasopharyngeal carcinomas and Epstein-Barr virus: from epidemiology and detection to therapy. *Med Sci (Paris)*. 2004 Apr;20(4):453-7.
9. Busson P, Ooka T, Corbex M. Nasopharyngeal carcinomas and Epstein-Barr virus: from epidemiology and detection to therapy. *Med Sci (Paris)*. 2004 Apr;20(4):453-7.
10. Shah, K.M. et al. Epstein–Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 15, Issue 11, 982 – 988
11. Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R, Belghmi K, Benchakroun N, El Mzibri M, Khyatti M. Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2011 Feb 25;6(1):3.
12. Yu M, Henderson B Jr. Nasopharyngeal cancer. In: Schotten- feld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 1996:603–18.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y estilos de vida de los pacientes sometidos a biopsia en el Hospital de Fez desde enero del 2014 hasta octubre del 2016.

Variables		Prevalencia (N/Total)
Edad	Menos de 16 años	15,2% (16/105)
	De 17 a 39 años	29,5% (31/105)
	Más de 40 años	55,2% (58/105)
Sexo	Varón	50,9% (57/112)
	Mujer	49,1% (55/112)
Estado civil	Soltero	16% (12/75)
	Casado	77,3% (58/75)
	Divorciado/viudo	6,7% (5/75)
Nivel de estudios	Bajo	48,6% (36/74)
	Medio	29,7% (22/74)
	Alto	21,6% (16/74)
Lugar de residencia	Urbano	61,5% (48/78)
	Rural	38,5% (30/78)
Nivel socioeconómico	Bajo	36% (27/75)
	Medio-Alto	64% (48/75)
Tabaquismo	Si	24,4% (22/90)
	No	75,6%(68/90)
Alcohol	Si	16,7% (13/78)
	No	83,3% (65/78)
Drogas	Si	11,4% (9/79)
	No	88,6% (70/79)
Pesticidas	Si	10,1% (8/79)
	No	89,9% (71/79)

Tabla 2. Infección por VEB en las muestras de biopsia según las variables de estudio y distribución de la patología maligna según la anatomía patológica.

		VEB		p
		positivo	negativo	
Edad	Menos de 16 años	4/16 (25%)	12/16 (75%)	0,001
	De 17 a 39 años	10/31 (32,3%)	21/31 (67,7%)	
	Más de 40 años	38/58 (65,5%)	20/58 (34,4%)	
Sexo	Varón	34/57 (59,6%)	23/57 (40,4%)	0,03
	Mujer	22/55 (40%)	33/55 (60%)	
Estado civil	Soltero	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0,43
	Casado	29/58 (50%)	29/58 (50%)	
	Divorciado/viudo	4/5 (80%)	1/5 (20%)	
Nivel de estudios	Bajo	20/36 (55,6%)	16/32 (44,4%)	0,64
	Medio	10/22 (45,5%)	12/22 (54,5%)	
	Alto	7/16 (43,8%)	9/16 (56,3%)	
Medio	Urbano	18/30 (60%)	12/30 (40%)	0,07
	Rural	19/48 (39,6%)	29/48 (60,4%)	
Nivel socioeconómico	Alto	8/27 (29,6%)	19/27 (70,4%)	0,006
	Bajo	30/48 (62,5%)	18/48 (37,5%)	
Tabaquismo	Si	14/22 (63,6%)	8/22 (36,4%)	0,1
	No	30/68 (44,1%)	38/68 (55,9%)	
Alcohol	Si	8/12 (61,5%)	5/13 (38,5%)	0,36
	No	31/65 (47,7%)	34/65 (52,3%)	
Drogas	Si	8/9 (88,9%)	1/9 (11,1%)	0,01
	No	33/70 (47,1%)	37/70 (52,9%)	
Pesticidas	Si	6/8 (75%)	2/8 (25%)	0,16
	No	35/71 (49,3%)	36/71 (50,7%)	
Linfoma	N=6	5 (83,3%)	1 (16,7%)	NA
Carcinoma nasofaríngeo	N=43	30 (69,8%)	13 (30,2%)	NA

		Patología		p
		Maligna	No maligna	
VEB	Positivo Negativo	71,4% (35/49) 28,6% (14/49)	33,3% (18/54) 66,7% (36/54)	0,0001
Edad	Menos de 16 años De 17 a 39 años Más de 40 años	2,1% (1/47) 23,4% (11/47) 74,5% (35/47)	28,3% (15/53) 34% (18/53) 37,7% (20/53)	0,0001
Sexo	Varón Mujer	61,2% (30/49) 38,8% (19/49)	42,6% (23/54) 57,4% (31/54)	0,05
Estado civil	Soltero Casado Divorciado/viudo	10,3% (4/39) 79,5% (31/39) 10,3% (4/39)	18,8% (6/32) 78,1% (25/32) 3,1% (1/32)	0,33
Nivel de estudios	Bajo Medio Alto	48,6% (17/35) 22,9% (8/35) 28,6% (10/35)	45,7% (16/35) 37,1% (13/35) 17,1% (6/35)	0,32
Medio	Urbano Rural	57,1% (20/35) 42,9% (15/35)	71,1% (27/38) 28,9% (11/38)	0,21
Nivel socioeconómico	Alto Bajo	28,6% (10/35) 71,4% (25/35)	47,2% (17/36) 52,8% (19/36)	0,10
Tabaquismo	Si No	39,5% (15/38) 60,5% (23/38)	13% (6/46) 87% (40/46)	0,005
Alcohol	Si No	21,2% (7/33) 78,8% (26/33)	14,6% (6/41) 85,4% (35/41)	0,45
Drogas	Si No	18,2% (6/33) 81,8% (27/33)	7,1% (3/42) 92,9% (39/41)	0,14
Pesticidas	Si No	14,7% (5/34) 85,3% (29/34)	4,9% (2/41) 95,1% (39/41)	0,14

CARDIOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA POBLACIÓN DE ALCORCÓN

Drissa Delkáder Palacios^a, María Velasco Arribas^b

^aAlumna de 6º curso de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. ^bMédico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

ABSTRACT

Palabras clave: Cardiopathy, Chagas' disease, Cardiac disease, chronic Chagas disease.

Introducción: La enfermedad de Chagas está causada por *Trypanosoma cruzi*, parásito que se transmite a través del vector triatoma, por transfusiones, trasplantes, de forma congénita o a través de alimentos contaminados¹. La prevalencia en España de *T. cruzi* entre personas de origen Latinoamericano es del 25% y la incidencia menor del 1% anual. En nuestro medio se puede transmitir en la gestación y por transfusiones. La fase aguda suele ser asintomática, aunque también puede presentar síntomas leves e inespecíficos o cursar con un cuadro grave de fiebre, adenopatías y afectación cardíaca y meníngea². Tras esta fase pasan a una fase crónica, siendo la mayoría asintomáticos. Un 20-30% progresan después de años a cardiomiopatía crónica por Chagas³. Existen indicadores de progresión y predictores de mortalidad (edad >50, clase funcional NYHA>II, alteraciones en el ECG, diámetro sistólico >40 mm, trastorno de la conducción intraventricular, taquicardia supraventricular serían predictores de mala evolución; y el tratamiento con benznidazol como factor protector), que permiten diagnosticar de forma temprana y tomar decisiones clínicas de cara al tratamiento con benznidazol, el único eficaz en reducir la progresión de la enfermedad cardíaca. Aun así su eficacia es limitada y presenta toxicidad importante^{4,5,6}.

Objetivos:

- Valorar el porcentaje de afectación cardíaca y el impacto clínico en los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en la población de Alcorcón en el periodo de 2006 a 2016.
- Determinar la incidencia de la enfermedad de Chagas en la población de Alcorcón.
- Describir las características de la enfermedad de Chagas de los pacientes en nuestro medio.
- Determinar los efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo de cohortes retrospectivo. El ámbito de estudio son pacientes residentes en Alcorcón con diagnóstico de enfermedad de Chagas que han realizado seguimiento y tratamiento en el HUFA, cuyo área de influencia agrupa a unos 168.000 habitantes, si bien hubo un descenso de población del 30% en 2012 por reestructuración del área.

Se incluyeron pacientes con serología positiva para *T. cruzi* mediante realización de serología con dos técnicas (ELISA y WB Ig G positiva para *T. cruzi*) y/o PCR en el Laboratorio de Microbiología del mismo hospital en el periodo de 2006 a 2016. Se excluyeron 5 casos de recién nacidos de transmisión congénita de anticuerpos de madres infectadas a hijos que resultaron negativos en el

seguimiento. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica (Selene®) de cada uno de los casos detectados, creándose una base de datos disociada diseñada a tal fin. En la valoración de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas en el HUFA, a todos se les hace un estudio cardiológico al diagnóstico con ECG, radiografía de tórax, ecocardiograma speckle-tracking (rastreo de marcas tridimensional) y cardio-resonancia, para detectar la posible afectación cardíaca. También se realiza estudio de afectación digestiva en caso de presentar síntomas. El seguimiento se realiza anual o bienal mediante serología de control, ECG, radiografía de tórax, y ecocardiografía.

Se recogen datos clínicos, epidemiológicos y de tratamiento. Se definieron variables cuantitativas y cualitativas de interés, de acuerdo a la Bibliografía: existente hasta el momento. La variable principal fue la afectación cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas, hallazgos en las pruebas (radiografía de tórax, en cardio-resonancia, ECG, ecocardiograma). Como variables secundarias se incluyeron también hallazgos en otras pruebas (tránsito esofagogástrico y enema opaco), datos epidemiológicos como edad, sexo, país de procedencia, fecha de llegada a España, y otras como fecha de diagnóstico de la enfermedad de Chagas, síntomas y signos presentes al diagnóstico y en el seguimiento (disfagia, palpitaciones, disnea/de esfuerzo, edemas, síncope, dolor torácico, infarto cerebral y clase funcional NYHA), si ha recibido o no tratamiento, comorbilidades (infección por VIH, diabetes mellitus, cirrosis, inmunosupresión), aparición de efectos secundarios con el tratamiento o abandono del mismo, motivo de realización de la serología (donante, gestación, petición propia, aparición de síntomas u otros).

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables estudiadas, calculando frecuencias relativas y absolutas, estadísticos de posición central (media) y de dispersión (desviación típica).

Se calcula también la incidencia de enfermedad en nuestro hospital con los datos de población latinoamericana de Alcorcón que figuran en el Instituto Nacional de Estadística⁷ en el periodo de estudio.

La principal limitación del estudio fue la poca amplitud de la muestra, que finalmente consistió en 47 pacientes, tras excluir a los 5 recién nacidos que resultaron ser falsos positivos al haber recibido anticuerpos maternos durante la gestación que posteriormente eliminaron.

Se respetó en todo momento la confidencialidad de la información según las exigencias de la LOPD (1999). Los registros de la base de datos se llevaron a cabo disociando la información, y previa aprobación por el CEI del HUFA, que concedió la exención de consentimiento informado para acceder a la información.

Resultados: Se detectaron 52 casos con serología positiva para enfermedad de Chagas. Se incluyeron en el estudio 47 pacientes tras excluir a los 5 recién nacidos. Un 29,8% (n=14) fueron hombres y un 70,2% mujeres (n=33). El país de procedencia era en su mayoría Bolivia, el 80,9% (n=38). El resto tenían origen en Argentina el 4,3% (n=2), Ecuador el 4,3% (n=2), El Salvador el 2,1% (n=1), Paraguay el 4,3% (n=2), Perú el 2,1% (n=1) y República Dominicana el 2,1% (n=1). La media de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico en el HUFA fue de 34,4 años (SD 9,5).

En la gráfica 1 aparecen los datos de incidencia anual de enfermedad de Chagas en población latinoamericana de Alcorcón.

El 27,7% de los pacientes (n=13) contaban diagnóstico previo en otro centro, 11 en su país de origen y 2 en otro hospital de la Comunidad de Madrid. El 72,3% restante (n=34) se diagnosticaron

directamente en el HUFA. A todos los pacientes diagnosticados en otro centro se les confirmó el diagnóstico en el HUFA con serología, y posteriormente también PCR de *T cruzi*. Se realizó PCR al 34% de pacientes (n=16), resultando positivos un 31,2% (n=5).

En cuanto al motivo de realización de serología, un 25,5% (n=12) fue al donar sangre, el 23,4% (n=11) durante el cribado gestacional, el 19,1% (n=9) por petición propia o de su médico de AP y un 25,5% (n=12) por aparición de síntomas.

Presentaban comorbilidades previas al diagnóstico un 8,5% (n=5), siendo un 4,3% (n=2) algún tipo de inmunosupresión, un 2,1% (n=1) infección por VIH, y un 2,1% (n=1) diabetes mellitus.

Visita inicial: Presentaban síntomas un 46,9% (n=22), siendo estreñimiento el 12,8% (n=6), disfagia el 4,3% (n=2), disnea de esfuerzo el 12,8% (n=6), dolor torácico el 8,5% (n=4), edemas el 4,3% (n=2), disnea el 2,1% (n=1), síncope reciente el 2,1% (n=1), ninguno presentó palpitaciones ni infarto cerebral. Además, según la clasificación de la IC del NYHA, el 12,8% (n=6) se encontraban en la clase funcional II y el 87,2% (n=41) restante en la I.

Las pruebas complementarias mostraron alteraciones en el 12,8% (n=6). De ellos, el 6,4% (n=3) fueron en el ECG, siendo el 4,2% (n=2) alteraciones en el ST-T y el 2,1% arritmias (n=1). En el ecocardiograma hubo un 6,4% (n=3) con hallazgos, siendo todos alteraciones en el volumen AI en ecodoppler. Por tanto, el porcentaje de pacientes con cualquier tipo de alteración cardiaca fue de 12,8% (n=6) y de alteraciones cardiacas potencialmente atribuibles a enfermedad de Chagas fue 6,4% (n=3) y se debió a alteraciones en el ECG. Ninguna de las alteraciones encontradas en la ecocardiografía está descrita entre las alteraciones típicas producidas por la enfermedad de Chagas. Ningún caso presentó alteraciones en la cardio-resonancia ni en la radiografía de tórax.

Tratamiento: El tratamiento se ofreció a todos los pacientes, lo recibieron finalmente el 51% (n=24), y en el momento de realizar el estudio lo completaron el 38% (n=18).

Un 25% (n=6) de pacientes que realizaron tratamiento lo abandonaron por efectos secundarios, y un 49% del total de la serie (n=23) no lo hicieron por pérdida de seguimiento (regreso a su país de origen). El tratamiento fue benznidazol a dosis creciente ajustada por peso (5 mg/kg) durante 60 días.

Aparecieron efectos secundarios en el 45,8% (n=11), requiriendo uso de esteroides un 8% (n=2) y suspensión del tratamiento en un 25% (n=6). Entre los efectos secundarios apareció exantema leve en un 8% (n=2), exantema moderado en un 20% (n=5), ninguno de exantema grave ni síndrome de Steven Johnson, leucopenia, neutropenia o trombopenia, presentó anemia un 4% (n=1), neuropatía leve el 12,5% (n=3), ninguno moderada o grave, y otros síntomas un 33% (n=8) (ansiedad, hepatitis, elevación de enzimas hepáticas, angioedema, dolor neuropático en manos y pies, náuseas, somnolencia, malestar general, mareo, epigastralgia).

Evolución: En cuanto al seguimiento realizado en el HUFA, presentó síntomas nuevos en la evolución un 17% (n=8). Estos fueron estreñimiento el 2,1% (n=1), disfagia ninguno, disnea de esfuerzo el 6,4% (n=3), dolor torácico el 4,3% (n=2), edemas el 2,1% (n=1), disnea el 2,1% (n=1) y ninguno palpitaciones, síncope o infarto cerebral.

Las alteraciones en las pruebas complementarias halladas durante el seguimiento en el HUFA tuvieron lugar en un 8,5% (n=4) de pacientes. De ellas, fueron en el ECG el 6,4% (n=3), siendo bloqueo de rama derecha y bloqueo AV el 2,1% (n=1), bradicardia sinusal el 2,1% (n=1) e hipertrofia de VI el 2,1% (n=1). Presentó hallazgos en el ecocardiograma el 2,1% (n=1), siendo este alteraciones en volumen AI en ecodoppler. Ninguna alteración apareció en la cardio-resonancia ni en la radiografía de tórax.

Entre los pacientes que presentaban algún tipo de síntoma al diagnóstico (46,9%, n=22), ninguno llegó a completar el mismo por aparición de efectos secundarios o por pérdida de seguimiento.

Entre los pacientes que presentaban alguna alteración en las pruebas complementarias iniciales (12,8%, n=6), el 2,1% (n=2) completaron el tratamiento sin que se objetivara variación en dichas alteraciones.

La duración media del seguimiento postratamiento de los pacientes que lo realizaron de forma completa es 11,55 meses. Estos pacientes continuaron presentando serología positiva tras el tratamiento y todos negativizaron la PCR.

Discusión: Los resultados obtenidos concuerdan con estudios previos, de forma que la gran mayoría de las infecciones por *T. cruzi* se producen en Bolivia y en personas jóvenes, sobre todo mujeres, sin apenas comorbilidades. Es probable que en muchos de ellos la transmisión ocurra durante la infancia, aunque es difícil determinar el momento de la infección dada la ausencia de sintomatología asociada.

Las alteraciones cardíacas se han explorado en profundidad mediante historia clínica y pruebas complementarias (ECG, ecocardiograma, cardio-resonancia y radiografía de tórax, tanto en la primera visita como en los seguimientos). Es relevante la escasa presencia de alteraciones cardíacas en la serie, y cuando aparecen son menores. Probablemente está en relación con la edad media de los pacientes, en su mayoría jóvenes, en los que la afectación cardíaca no ha tenido tiempo de manifestarse o producirse. Otras series han encontrado cifras similares o superiores

La detección de los casos ha sido mayoritaria antes de aparecer sintomatología, lo que va a favor de realizar el tratamiento y evitar en la medida de lo posible su aparición.

Como limitaciones del estudio destacamos que se trata de una muestra pequeña con importante pérdida de seguimiento, por lo que no es posible profundizar en estos datos.

Conclusión: El diagnóstico de enfermedad de Chagas en la población correspondiente al HUFA se está incrementando en los últimos años. La donación de sangre como forma de realizar el cribado permanece como la opción utilizada por esta población.

Los pacientes tienen un perfil similar al que encontramos en otras publicaciones salvo por la edad, siendo los de nuestro estudio más jóvenes.

La prevalencia de afectación cardíaca es baja en la serie, posiblemente por la juventud de esta, siendo el impacto clínico también bajo.

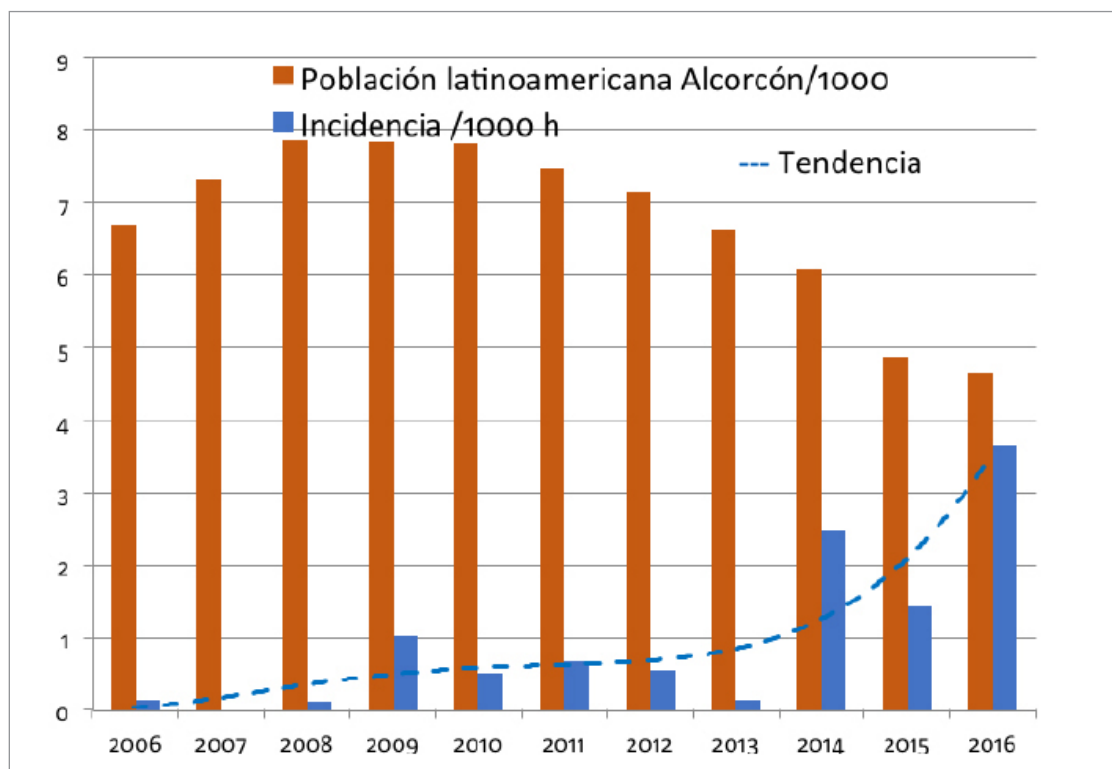
Las alteraciones cardíacas detectadas son las descritas de forma inicial, como corresponde a una población joven en el inicio del seguimiento.

No se puede valorar el impacto del tratamiento en la evolución clínica de los pacientes del HUFA con los datos disponibles. Los efectos secundarios del tratamiento son principalmente cutáneos. A pesar de no producirse efectos graves, un 25% (n=6) de pacientes tuvieron que suspenderlo, lo que apoya la toxicidad del tratamiento.

Bibliografía:

1. Bern C. Chagas' Disease. *The New England Journal of Medicine* 373; 5. July 30, 2015.
2. Blum J, Zellweger M, Burri C, Hatz C. Cardiac involvement in African and American Trypanosomiasis. *Lancet Infectious Disease* 2008; 8: 631–41.
3. Marin-Neto J, Rassi Jr A. Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento. *Revista Española de Cardiología*. 2009; 62. (11):1211-6.
4. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez M, Armenti A. Clinical Predictors of Chronic Chagasic Myocarditis Progression. *Revista Española de Cardiología*. 2005; 58 (9):1037-44.
5. Barbosa M, Nunes MC. Estratificación del riesgo en la enfermedad de Chagas. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65 (Supl 2):17-21.
6. Rassi A J et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 799–808.
7. Estadística del Padrón Continuo. Instituto Nacional de Estadística. En: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=ultiDatos&idp=1254734710990. Con último acceso en febrero 2017

Gráfica 1. Datos de incidencia anual de enfermedad de Chagas en la población latinoamericana de Alcorcón.



EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE PALUDISMO IMPORTADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN EN EL PERIODO 1998-2016

Escat B.^a, Velasco M.^b

^aEstudiante 6º curso. Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. ^bServicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Malaria/ incidencia - emigrantes e inmigrantes - dinámica poblacional.

Introducción: La malaria es considerada uno de los principales problemas de salud a nivel mundial que afecta al 40% de la población¹. Se calcula que aproximadamente 3.200 millones de personas se encuentran en riesgo de enfermar por malaria². En el África subsahariana se concentran el 88% de los casos y el 90% de los fallecimientos³. Gracias a las estrategias de control llevadas a cabo por la OMS, durante el periodo 2000-2015, la tasa de incidencia y de mortalidad de la enfermedad a nivel mundial se redujo en un 37% y un 60% respectivamente⁴.

La situación actual en España se define como “*anophelismo sin paludismo*”. La malaria es la enfermedad importada en España con mayor número de casos⁵. La mayoría de los casos se observan en inmigrantes residentes en España que vuelven a su país de origen para visitar amigos y familiares (“Visiting Friends and Relatives” VFR’s)⁶, siendo un colectivo con especial riesgo de sufrir y transmitir la enfermedad. Por lo tanto, los flujos migratorios constituyen uno de los principales determinantes de la incidencia de malaria en nuestro entorno. A partir del año 2008 se produjo una notable disminución en las migraciones exteriores como consecuencia de la crisis económica que aconteció en España. Este hecho quedó reflejado en un descenso de más del 40% del flujo migratorio de nuestro país durante el periodo 2008-2015⁷, pudiendo haber afectado al número de casos de paludismo importado notificados en nuestro país. Con este estudio se pretende evaluar la tendencia de los casos de malaria recogidos en nuestro centro a lo largo del tiempo y valorar el impacto de las medidas de control de la OMS y de los cambios migratorios sobre los mismos.

Objetivo: Analizar la evolución de la incidencia de los casos de paludismo notificados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) durante el periodo 1998-2016.

Describir las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con paludismo atendidos en el HUFA desde el año 1998 al año 2016. Evaluar la adherencia a la profilaxis llevada a cabo por los viajeros e inmigrantes.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de los casos de malaria diagnosticados en el HUFA durante el período 1998-2016. Se incluyeron los casos de malaria diagnosticados, durante el periodo de estudio, por determinación de antígenos palúdicos, gota gruesa y/o reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el laboratorio de Microbiología del HUFA.

Para la obtención de los datos se revisaron los casos incidentes a través de la historia clínica electrónica Selene-Cerner y se recogieron variables de tipo epidemiológico, clínico, analítico y terapéutico del episodio de la infección. Se elaboró una base de datos disociada informatizada mediante el programa Access.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) del HUFA con exención del consentimiento informado.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las distintas variables con el programa SPSS® v.19. Las variables cualitativas obtenidas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas en media y desviaciones estándar (DS), o mediana y rango intercuartílico según la distribución de la muestra fuese o no normal.

Para el cálculo de la incidencia anual de malaria, los datos de la población inmigrante de Alcorcón se obtuvieron de los registros estadísticos del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁸. La incidencia anual se definió como el número de casos nuevos de malaria diagnosticados en nuestro centro a lo largo del periodo 1998-2016, con respecto a la población inmigrante procedente de África y América del municipio de Alcorcón. Se ha calculado la variación de la incidencia anual de forma lineal con modelos binomial negativa, obteniendo un cociente de incidencias con su correspondiente intervalo de confianza (IC95%). El análisis se volvió a realizar descartando los primeros años del estudio, correspondientes a la apertura del HUFA.

Resultados:

Análisis descriptivo de la muestra: Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 151 casos de malaria: 76 (50%) hombres y 75 (49,3%) mujeres, de las que 10 (6,6%) eran gestantes. La edad media fue $36.67 \pm 6,864$ años. Del total de casos, 141 (79,6%) eran inmigrantes, con una estancia media previa en España de $150 \pm 26,67$ meses, y 10 (6,62%) viajeros españoles. La zona más frecuente de adquisición del parásito fue África Central y Occidental, principalmente en Guinea Ecuatorial (102 casos, 67,1%) y Nigeria (20 casos, 13,2%). El motivo principal del viaje fue la visita a sus familiares y amigos (VFR's) en 39 (25,7%) casos, motivo laboral en 6 (3,9%) casos y turismo en 1 (0,7%) caso. La estancia media en el país endémico fue de $40 \pm 9,22$ días y el tiempo transcurrido desde el regreso del país endémico hasta la consulta de los síntomas fue de $9.33 \pm 4,68$ días.

Únicamente 17 (10,82%) pacientes refirieron haber seguido tratamiento profiláctico y sólo 3 (2%) de los mismos lo realizó de forma adecuada.

Respecto a la presentación clínica el tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de $6.33 \pm 2,06$ días. Los síntomas más frecuente fueron fiebre (133 casos, 87,5%), seguido de cefalea (77 casos, 50,7%) y mialgias (45 casos, 29,6%). En la exploración física destacó esplenomegalia en 26 (17,1%) pacientes.

En las pruebas de laboratorio se evidenció anemia ($Hb < 12g/dL$) en 59 (38,8%) casos, trombopenia (plaquetas $< 150 \cdot 10^3/mL$) en 102 (67,1%) casos, coagulopatía ($TP > 13,5$ seg) en 11 (32,4%) casos, $LDH > 235$ U/L como marcador de hemólisis en 86 (56,6%) casos y ningún paciente presentó leucopenia (leucocitos $< 3,5 \cdot 10^3/mL$).

La distribución por especies fue la siguiente: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) 138 (90,8%), *P. vivax* 6 (3,9%), *P. malariae* 4 (2,6%), *P. ovale* 2 (1,3%), parasitemia mixta 1 (0,66%). El diagnóstico se llevó a cabo por extensión de sangre periférica en 131 (86,2%) casos, siendo positiva en 125 (82,2%); con determinación de antígenos palúdicos en 102 (67,1%) casos y PCR en 15 (9,9%) casos. Sesenta y cuatro (42,1%) pacientes tenían parasitemias bajas (menor del 1% o 20.000 trofozoítos/ μ l), 34 (22,36%) pacientes parasitemias moderadas (1-5% o 20-50.000 trofozoítos/ μ l) y 5 (3,28%) pacientes parasitemias elevadas (superior al 5% o > 50.000 trofozoítos/ μ l).

El tratamiento más frecuentemente administrado fue la combinación de sulfato de quinina y sulfadoxina-pirimetamina durante 7 días en 60 (39,73%) casos, seguido en frecuencia por la terapia combinada con artemisina (26 casos, 17,1%) y halofantrina (14 casos, 9,2%).

Noventa y cuatro (61,8%) pacientes requirieron ingreso con un tiempo medio de hospitalización de $2,83 \pm 0,401$ días. Se registró 1 (0,66%) caso de malaria grave por *P. falciparum* que requirió manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar un cuadro de shock séptico y síndrome de distrés respiratorio agudo que precisó intubación y ventilación mecánica. La evolución clínica fue buena en todos los casos y ningún paciente falleció durante el ingreso.

Análisis de la incidencia anual: En la figura 1 se muestra la tendencia descendente de la incidencia anual de paludismo en nuestro centro; con valores de 0,83% en el año 2000, de 0,12% en 2005 y 0,053% en 2015. Los años 1998-99 se corresponden con el periodo de apertura del HUFA, y por lo tanto los resultados durante el mismo no reflejan el comportamiento normal de la incidencia de la enfermedad del centro. Por ello, se decidió repetir el análisis estadístico descartando esos primeros años. Considerando todo el periodo de estudio se obtiene una disminución anual del 16,5% (IC95% [11,4-21,2%]); mientras que realizando el análisis a partir de los datos obtenidos en 2002, la disminución de la incidencia anual de malaria en nuestro centro es del 5,3% (IC95% [0,2-10,2%]); resultando en ambos casos estadísticamente significativo con ($p < 0,001$) y ($p = 0,044$) respectivamente.

Discusión: El descenso en la tasa de incidencia de los casos de malaria en el HUFA es anterior al cambio del flujo migratorio que se produjo en España durante la crisis económica. Además, la disminución de la población inmigrante que se registró a nivel nacional con la llegada de la crisis no se vio reflejada en la población inmigrante del municipio de Alcorcón. La tasa de incidencia se ve afectada por el crecimiento poblacional; en nuestro caso, a pesar del mantenimiento más o menos constante de la población inmigrante en nuestra área de influencia⁸, se aprecia una disminución de la incidencia de la enfermedad a lo largo de tiempo. Por otro lado, se estima que desde la implantación de las estrategias de control puestas en marcha por la OMS, entre los años 2001-2015 han ocurrido 1.200 millones menos de casos, 6,2 millones menos de muertes, y una disminución en la tasa de incidencia de un 41% a nivel mundial⁹. En el África subsahariana, de donde procedía el 67,1% de los casos de nuestra muestra, se estima que las intervenciones contra la enfermedad fueron responsables del 70% de la reducción del número de casos⁴. Todo ello nos hace pensar que la tendencia de la malaria en nuestro centro parece ser un reflejo del impacto de estas estrategias de control a nivel mundial y especialmente en aquellas regiones donde el paludismo es endémico.

Las características descriptivas de nuestra muestra coinciden con lo hallado en otras publicaciones de los casos de malaria importada en España^{6,10,11,12,13}: la mayor proporción de casos se diagnosticaron en inmigrantes procedentes del África Subsahariana, residentes de larga duración en nuestro país; y que viajaron a sus países de origen para visitar a sus familias y amigos, son los llamados "inmigrantes viajeros" o "VFR's". El parásito más frecuentemente aislado fue *P. falciparum*, dato que coincide con otras series de malaria importada desde África, tanto en España como en otros países industrializados. La malaria no complicada fue el modo de presentación habitual en

los casos diagnosticados debido a la respuesta inmunológica específica adquirida en sus países de origen.

En nuestro trabajo se constata la falta de una correcta quimioprofilaxis, dato recurrente en los estudios sobre malaria importada en los "VFR's"^{6,10,11,12,13}. La familiaridad con el entorno y las enfermedades endémicas hace que infecciones como la malaria no se perciban como enfermedades potencialmente graves. A este aspecto también contribuyen las barreras lingüísticas, culturales y los menores recursos económicos que suele presentar este colectivo que dificultarían el conocimiento y acceso a los recursos en un país extranjero. Dado que la prescripción de quimioprofilaxis antipalúdica es de las pocas medidas preventivas preexposición probadamente coste-efectivas¹, debería insistirse e incidir más en la importancia del tratamiento profiláctico.

Limitaciones del estudio: El carácter retrospectivo del estudio, la variabilidad interfacultativo en la realización de las historias clínicas revisadas y el no disponer de informes de los casos previos a la informatización del hospital han dificultado la recogida de algunas variables. En el cálculo de la población inmigrante residente en el municipio de Alorcón se incluyó a la población procedente de África y América, introduciendo regiones que no serían endémicas de paludismo; sin embargo, se mantuvo el mismo criterio de inclusión en el cálculo de la incidencia en cada uno de los años. Al basar el estudio de nuestra muestra en los datos del padrón municipal del INE no estarían incluidos aquellos inmigrantes indocumentados no inscritos en el mismo. El resultado del descenso de la incidencia anual podría haberse visto afectado por los valores y el irregular comportamiento de la tasa de incidencia durante los primeros años del estudio; por ello se decidió repetir el análisis descartando dicho periodo, resultando en ambos casos una disminución estadísticamente significativa.

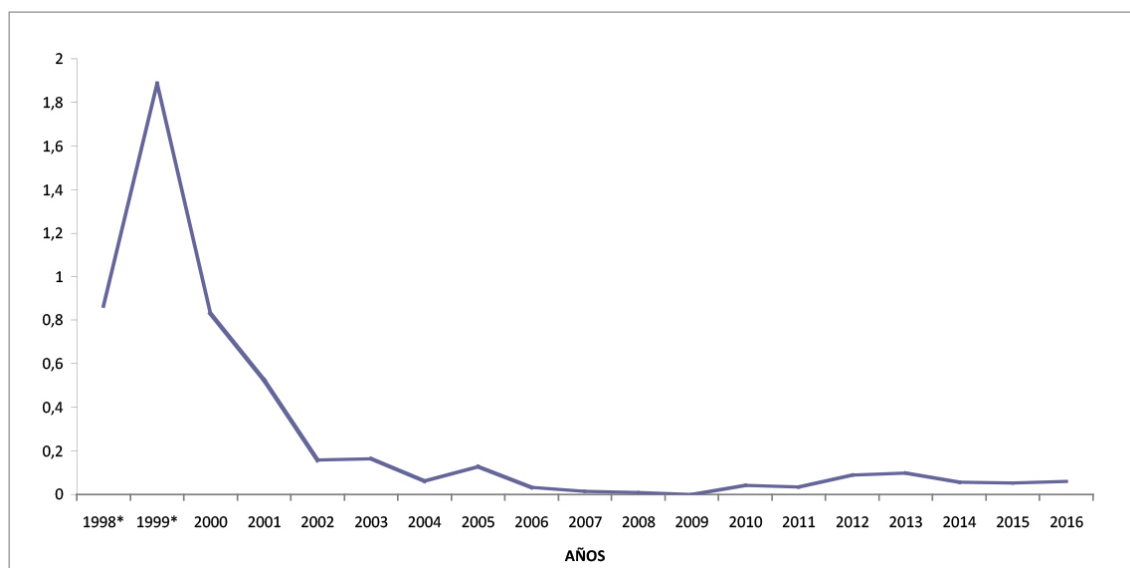
Conclusiones: Desde la apertura del HUFA se ha visto un claro descenso en la incidencia de los casos de paludismo, probablemente en relación al mejor control de la enfermedad en los países endémicos, gracias a las estrategias de control implantadas por la OMS. Las características descriptivas de los casos diagnosticados en nuestro centro coinciden con lo publicado en otros estudios de los casos de malaria importada en España. La falta de adherencia al tratamiento quimioprofiláctico pone de manifiesto la necesidad de una mayor intervención por parte del colectivo médico sobre este punto básico en la reducción del riesgo de malaria en esta población.

Bibliografía:

1. Malaria [Internet]. Euro.who.int.[actualizado abr 2017; citado 2 May 2017]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/malaria>
2. CDC - Malaria - Malaria Worldwide - Impact of Malaria [Internet]. Cdc.gov. [actualizado 15 abr 2016; citado 2 May 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html
3. OMS. Los países avanzan hacia la eliminación del paludismo, revela un nuevo informe [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/report-malaria-elimination/es/>
4. OMS. Informe Mundial sobre Paludismo 2015: Resumen. Ginebra: Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2015;18-19. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205559/1/WHO_HTM_GMP_2016.2_spa.pdf?ua=1
5. Velasco E, Díaz O, Rodríguez E. Cincuenta años sin paludismo. Boletín epidemiológico Semanal. Ed.: Centro Nacional de Epidemiología. 2014 Vol. 22 n.º 8 / 91-99

6. Cuadros González J. Malaria importada en España. Rev. Clín. Esp. 2012;212(1):24-25. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/malaria-importada-espana/articulo/S0014256511005212/#bib0010>
7. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. Ine.es. 2017 [citado 2 May 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t20/p277/prov/e01/&file=pcaxis>
8. INEbase/Demografía y población/Padrón. Población por municipios/Estadística del Padrón continuo/Resultados [Internet]. Ine.es. 2017 [citado 2 May 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=resultados&idp=1254734710990
9. WHO. World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016; 45-47. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>
10. Enfermedades infecciosas importadas por inmigrantes residentes en España que se desplazan temporalmente a sus países de origen (VFRs). Ed.: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009; 25-27.
11. Millet J, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascón J, Treviño B, Muñoz J et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: A mirror image of the world epidemiological situation. Malar. J. 2008;7(1):56.
12. Martínez-Baylach J, Cabot Dalmau A, García Rodríguez L, Sauca G. Malaria importada: revisión epidemiológica y clínica de una enfermedad emergente cada vez más frecuente. An. Pediatr. 2007;67(3):199-205.
13. Rey S, Zuza I, Martínez-Mondéjar B, Rubio J, Merino F. Imported malaria in an area in southern Madrid, 2005-2008. Malar. J. 2010;9(1):290.

Figura 1. Tendencia de la incidencia de los casos de malaria del HUFA durante el periodo 1998-2016.



1998-1999* Periodo de apertura del HUFA.

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS EN ESTUDIANTES DE SEXTO CURSO DEL GRADO EN MEDICINA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Daniel Roger Zapata^a, Alba González-Escalada Mena^b, Miriam Navarro Beltrá^c

^a Estudiante de sexto curso de Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles. ^b Área de Microbiología. Departamento de Medicina y Cirugía, Medicina Preventiva y Salud Pública, Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. URJC. ^c Coordinadora de proyectos sobre ETD en Europa. Fundación Mundo Sano-España. Secretaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMSTI).

ABSTRACT

Palabras clave: Enfermedades tropicales desatendidas, encuesta epidemiológica, evaluación educacional.

Introducción: Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) constituyen un grupo heterogéneo de infecciones que se agrupan conjuntamente debido a dos motivos fundamentales:

1. Se trata de enfermedades que se distribuyen principalmente en entornos de extrema pobreza, afectando en torno a 1.000 millones de personas (la sexta parte más pobre de la población mundial), donde las malas condiciones higiénico-sanitarias favorecen la perpetuación de sus ciclos de transmisión. Si no son tratadas a tiempo, causan grandes discapacidades e incluso la muerte, suponiendo una gran carga económica para los países endémicos ⁽¹⁻³⁾.
2. Hasta hace relativamente poco tiempo y por diferentes motivos, han sido completamente abandonadas por investigadores, gobiernos y medios de comunicación. Son enfermedades fuertemente asociadas a la desigualdad, debido al aislamiento, desamparo y estigmatización que sufren quienes las padecen.

Algunas ETD son endémicas en nuestro país, mientras que la incidencia de otras está aumentando como resultado de los movimientos poblacionales. Aunque para la mayoría de ellas se dispone de un tratamiento eficaz, en ocasiones pueden ser de difícil diagnóstico debido a su curso clínico inespecífico o, en ocasiones, asintomático ⁽⁴⁾. En este contexto, resulta fundamental una correcta formación de nuestros profesionales de la salud, con el objetivo de optimizar al máximo la detección y el manejo de estas infecciones.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es evaluar el nivel de conocimientos que poseen los estudiantes de sexto curso de Grado en Medicina de la Comunidad de Madrid, como inminentes profesionales de la salud, sobre las características fundamentales de algunas de las enfermedades tropicales desatendidas con mayor relevancia en nuestro medio.

Materiales y métodos: Para la realización de este trabajo se ha diseñado una encuesta que consta de dos apartados: un cuestionario con información socio-demográfica sobre el encuestado y un test sobre ETD. En el primero se incluyeron las variables: “Sexo”, “Edad”, “País de origen”, “Universidad en la que cursa sus estudios (pública/privada)”, “Especialidad preferida”, “Formación en otro campo sanitario” y “Experiencia de voluntariado en el extranjero”. En el test, incluimos un total de 19 preguntas sobre la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de las cinco enfermedades tropicales desatendidas que hemos considerado más relevantes en nuestro medio, por las siguientes razones:

- **Enfermedad de Chagas** (5 preguntas): la incidencia en nuestro país se ha incrementado considerablemente debido al aumento de población inmigrante procedente de áreas endémicas. Dado que en la mayoría de ocasiones la infección crónica cursa de manera asintomática, y debido a la posibilidad de transmisión materno-fetal, por transfusiones sanguíneas y donación de órganos, supone un importante problema de salud pública ⁽⁵⁾.
- **Dengue** (3 preguntas): aunque todos los casos detectados hasta la fecha en nuestro país han sido importados, la existencia de vector competente para la transmisión (*Aedes albopictus*), tanto en el litoral mediterráneo como en el País Vasco, hace factible que puedan producirse casos autóctonos dentro de nuestro territorio nacional ⁽⁶⁾.
- **Leishmaniasis** (5 preguntas): es una zoonosis endémica en la mayor parte del territorio peninsular, así como en las Islas Baleares, que puede presentarse con brotes epidémicos, como el producido en la Comunidad de Madrid. En nuestro país la especie predominante es *Leishmania infantum*, capaz de producir tanto la forma cutánea de la enfermedad como la visceral, principalmente en niños y adultos con infección por VIH ⁽⁷⁾.
- **Hidatidosis** (3 preguntas): aunque la incidencia en España ha disminuido en las últimas décadas, aún existen zonas endémicas en las que la enfermedad sigue teniendo un importante impacto económico, tanto por la carga de enfermedad animal como humana ⁽⁸⁾.
- **Strongiloidiasis** (3 preguntas): aunque España no es un país endémico para esta ETD, hay alguna región en la que existe transmisión autóctona, como ciertas comarcas valencianas. Este parásito puede provocar cuadros graves en pacientes con infección crónica que sufran inmunodepresión, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoces resultan de vital importancia ⁽⁹⁾.

La encuesta, completamente voluntaria y anónima, se distribuyó a los estudiantes mediante una plataforma online a través de los delegados de grado de cada una de las universidades de la Comunidad de Madrid en las que se imparte el Grado en Medicina: Universidad Alfonso X El Sabio, Universidad Autónoma de Madrid, Universidad CEU San Pablo, Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá, Universidad Europea de Madrid, Universidad Francisco de Vitoria y Universidad Rey Juan Carlos. La encuesta permaneció abierta para todos los alumnos durante tres semanas.

Una vez finalizado el plazo, los datos recogidos se incluyeron en una base de datos Excel (Microsoft Office 2013). El análisis estadístico se realizó utilizando la aplicación informática SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas con una $p \leq 0,05$. El estudio estadístico constó de los siguientes procedimientos:

- Análisis de frecuencia o porcentajes de las variables cualitativas.
- Determinación de media \pm desviación estándar, mediana y rango de las variables cuantitativas (edad, respuestas correctas globales y por enfermedad)

La comparación de grupos independientes, respecto a las variables cuantitativas, se realizó mediante la aplicación del test t de Student (comparación de dos grupos) o Anova (comparación de más de dos grupos) cuando la variable seguía una distribución normal. En aquellos casos en que

la variable no seguía una distribución normal, se aplicó el test no paramétrico Wicoxon-Mann-Whitney (para la comparación de dos grupos) o el test no paramétrico Kruskal-Wallis (comparación de más de dos grupos). En las variables categóricas, la posible asociación entre los resultados de los distintos apartados del examen o el resultado global en términos de suspenso o aprobado, y las distintas categorías en que se podía clasificar la población del estudio (tipo de universidad, sexo, experiencia en voluntariado, edad, etc.) se analizó mediante el test Chi-cuadrado o, cuando se requirió, mediante el test exacto de Fischer.

Resultados: De las 154 personas que comenzaron el cuestionario, tan solo 103 (66,9%) lo completaron; todos los que lo abandonaron lo hicieron en el apartado del test sobre las ETD, tras haber completado su perfil personal.

- En cuanto a los que finalizaron el cuestionario, el 70,9% fueron mujeres, el 68,9% pertenecían al intervalo de edad 21-23 años y el 95,1% eran naturales de España (de los cinco encuestados que no lo eran, tres eran originales de América del Sur y dos de otros países de Europa). La mayoría cursaban sus estudios en una universidad pública (65%) y tenían como preferida una especialidad médica para ejercer en un futuro (60,2%), frente a un 29,1% que preferían médico-quirúrgicas y 10,7% quirúrgicas. El 97,1% no ha tenido experiencia laboral previa en el sector sanitario y el 16,5% había realizado voluntariados en el extranjero.
- Cuando se comparó el grupo que terminó el cuestionario con el que lo abandonó, se observó que la variable “medicina interna como especialidad preferida para ejercer en el futuro” se asociaba de manera estadísticamente significativa con el hecho de terminar el test. No se demostró que ninguna otra variable sociodemográfica se asociara al abandono del cuestionario.

Establecimos el aprobado en un porcentaje de acierto igual o superior al 60%, tanto para el test completo como para la parte correspondiente a cada una de las infecciones: de esta manera, en las enfermedades con cinco preguntas (enfermedad de Chagas y leishmaniasis) era necesario responder correctamente a tres para aprobar, mientras que en las de tres preguntas (dengue, hidatidosis y estrongiloidiasis) era necesario acertar dos.

En total, tan solo el 8,7% de los encuestados consiguió aprobar el test. Las notas siguieron una distribución normal, con una nota media de 4,38 sobre 10 y una desviación típica de 1,14.

Tras el estudio estadístico, se comprobó que las variables sociodemográficas que se asociaron de manera estadísticamente significativa al aprobado fueron dos (Tabla 1):

- Medicina interna como especialidad preferida para ejercer en un futuro (18,4% de los encuestados; $p=0,035$). Este grupo supuso el 44,4% de los aprobados. Entre los alumnos que querían escoger medicina interna, el 21,1% superó el test; por el contrario, entre los que preferían cualquier otra especialidad el porcentaje bajó hasta el 6%.
- Experiencia de voluntariado en el extranjero (16,5% de los encuestados; $p=0,001$). Representaron el 55,6% de los aprobados. El 29,4% de los estudiantes que tuvieron alguna experiencia en de voluntariado aprobaron el test, frente a un 4,7% de éxito entre los que no tuvieron dicha experiencia.

No se encontró ninguna variable que se asociara significativamente al grupo con los resultados más bajos (tomando como referencia un porcentaje de $\leq 30\%$ de respuestas correctas, que corresponde al 10,7% de los encuestados).

Al estudiar cada una de las enfermedades que forman parte de la encuesta de manera independiente, se observa que la que presentó mayor porcentaje de aprobados fue la hidatidosis (80,6%), seguida de la enfermedad de Chagas (54,4%). En el resto, la mayoría de los encuestados suspendió, siendo la estrongiloidiasis la enfermedad que presentó peores resultados, con tan solo un 17,5% de aprobados. Los resultados obtenidos para cada una de las infecciones fueron los siguientes (Tabla 2):

- **Enfermedad de Chagas:** la pregunta con mejor resultado fue la referida al diagnóstico diferencial de la enfermedad (73,8% de aciertos). El resto (epidemiología, vías de transmisión, clínica y tratamiento) fueron falladas por la mayoría de los encuestados.
- **Leishmaniasis:** existieron amplias diferencias entre las preguntas referidas a la epidemiología y factores de riesgo, con aceptables resultados (ambas con un porcentaje de acierto superior al 60%), y las que trataban sobre clínica, diagnóstico y tratamiento (todas falladas por más del 80% de los alumnos).
- **Hidatidosis:** en general presentaron un buen resultado, con porcentajes de acierto de más del 66% en todas las preguntas.
- **Estrongiloidiasis:** ninguna pregunta superó el 40% de respuestas correctas.
- **Dengue:** resultados que rondaron el 50% de respuestas correctas en epidemiología, transmisión y clínica.

Si atendemos a las características sociodemográficas, la única asociación estadísticamente significativa encontrada fue la variable "sexo femenino" con el aprobado en estrongiloidiasis ($p=0,03$) e hidatidosis ($p=0,03$).

Discusión: Existen dos condiciones principales que han supuesto una limitación considerable en este trabajo: en primer lugar, a pesar de que la encuesta llegó a un gran número de estudiantes y de las facilidades para su cumplimentación, la participación fue baja; en segundo lugar, de todos los estudiantes que la comenzaron, tan solo el 67% la finalizó, abandonándola todos en la parte del test sobre las ETD. Esto sugiere que quizá les pareciera de una dificultad elevada.

En general, las calificaciones han sido bajas, en la línea con otros estudios realizados con fines similares ⁽¹⁰⁾. Si bien es cierto que algunas de las preguntas eran más concretas, en su gran mayoría hacían alusión a conceptos básicos sobre la epidemiología, clínica y sospecha diagnóstica de las ETD. Aunque de algunas de las enfermedades, como la estrongiloidiasis, se presuponía un porcentaje de aprobados bajo, los resultados en otras han sido mucho peores de lo esperado. En concreto, resultan especialmente sorprendentes los resultados sobre la leishmaniasis, enfermedad con la segunda peor calificación. Si la comparamos con la hidatidosis, enfermedad que también es endémica en buena parte de la península y que tiene unas tasas de incidencia similares ⁽⁸⁾, comprobamos que existe una gran diferencia (80,6% de aprobados en hidatidosis frente a un 24,3% en leishmaniasis). Cabría esperar un resultado similar en ambas, si no más alto en la leishmaniasis debido a que en la Comunidad de Madrid, lugar donde se ha realizado la encuesta, existe un brote que aún sigue activo ⁽¹¹⁾.

Las variables que se asocian de manera estadísticamente significativa con el aprobado eran hasta cierto punto esperables: medicina interna como especialidad preferida para ejercer en un futuro, ya que dentro de ella se agrupan los futuros infectólogos, y experiencia de voluntariado en el extranjero, dado que en la mayoría de casos han podido estar en zonas endémicas de alta prevalencia. En cuanto a la no asociación de la variable "microbiología como especialidad preferida para ejercer en un futuro", que también se encuentra muy relacionada con las ETD, se puede explicar por el hecho

de que no existen suficientes sujetos que hayan elegido esa opción como para poder analizar los resultados de manera fiable.

Conclusión: Debido a que algunas ETD son endémicas en nuestro país y a que la incidencia de otras está aumentando, nuestros profesionales sanitarios deben tener una formación adecuada al respecto. A la vista de los resultados obtenidos en este estudio, se puede afirmar que los conocimientos de los estudiantes de sexto de medicina sobre las ETD son insuficientes, lo que pone de manifiesto la necesidad de reforzar en ellos la idea de que no son enfermedades ajenas a nosotros y que con bastante probabilidad en el ejercicio de su profesión se tengan que enfrentar a alguna de ellas.

Bibliografía:

1. Crompton D, Daumerie D, Peters P, Savioli L. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. 1st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
2. Feasey N, Wansbrough-Jones M, Mabey D, Solomon A. Neglected tropical diseases. *British Medical Bulletin*. 2009; 93(1): 179-200.
3. World Health Organization [Internet]. Neglected tropical diseases. 2017 [cited 24 April 2017]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
4. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo. Harrison, principios de medicina interna. Vol 1. 19th ed. Madrid: McGraw Hill; 2016.
5. López Velez R, Navarro Beltrá M, Pérez de Ayala Balzola A, Pérez Molina JA. Enfermedad de Chagas en personas procedentes de Latinoamérica residentes en España. 1st ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de Publicaciones; 2009.
6. Amela C, Sánchez A, Santos S, Sierra MJ, Simón F, Suárez B. Evaluación del riesgo de introducción y circulación del virus de dengue en España. 1st ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de Publicaciones; 2009.
7. Amela C, Isidoro B, Santos S, Sierra MJ, Simón F, Suárez B. Evaluación del riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. 1st ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Centro de Publicaciones; 2012.
8. Amillategui R, Cano R. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. Informe Anual. Madrid: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
9. Domínguez V, Igual R. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 Supl 3: 38-44.
10. López-Amorós AI, Martorell C, Navarro M, Ramos JM. ¿Cuánto saben los estudiantes del Grado en Medicina sobre la enfermedad de Chagas en España? *Cartas al director / Gac Sanit*. 2017; 31(2): 167–172.
11. Miró G, Müller A, Montoya A, Checa R, Marino V, Marino E, Fuster F, Escacena C, Descalzo MA, Gálvez R. Epidemiological role of dogs since the human leishmaniosis outbreak in Madrid. *Parasit Vectors*. 2017 Apr 26;10(1):209.

Tabla 1. Relación entre las distintas variables sociodemográficas de la población del estudio y los resultados globales del examen.

Variables sociodemográficas		Aciertos \geq 60% global		p
		SÍ; n (%)	NO; n (%)	
Edad en años	\leq 23	7 (9,8)	64 (90,1)	0,548
	$>$ 23	2 (6,2)	30 (93,7)	
Sexo	Hombre	2 (6,6)	28 (93,3)	0,633
	Mujer	7 (9,5)	66 (90,4)	
Tipo de universidad	Pública	5 (7,5)	62 (9,2)	0,532
	Privada	4 (11,1)	32 (88,8)	
Tipo de especialidad predilecta	Médica	5 (9,0)	50 (90,9)	0,801
	Quirúrgica	4 (8,33)	44 (91,6)	
Preferencia por especialidad "medicina interna"	Sí	4 (21,0)	15 (78,9)	0,035
	No	5 (5,9)	79 (94,0)	
País de origen	España	9 (9,2)	89 (89,8)	0,478
	Otro	0 (0,0)	5 (47,4)	
Experiencia de voluntariado previa	Sí	5 (29,4)	12 (70,5)	0,001
	No	4 (4,6)	82 (95,3)	
Formación sanitaria previa	Sí	0 (0,0)	3 (100)	0,723
	No	9 (9,0)	91 (91,0)	

Tabla 2. Porcentaje de participantes que acertaron cada una de las preguntas del test, organizados por enfermedad y temática.

Enfermedad de Chagas	Epidemiología	Transmisión	Clínica	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
% acierto	40,8%	20,4%	43,7%	73,8%	32,0%
Leishmaniasis	Epidemiología	Factores de riesgo	Clínica	Leishmaniasis visceral	Diagnóstico y tratamiento
% acierto	61,2%	72,8%	18,4%	9,7%	18,4%
Hidatidosis	Epidemiología	Clínica	Diagnóstico		
% acierto	66,0%	80,6%	66,0%		
Estrongiloidiasis	Epidemiología y transmisión	Clínica	Diagnóstico y tratamiento		
% acierto	21,4%	38,8%	21,4%		
Dengue	Epidemiología y transmisión	Clínica	Diagnóstico		
% acierto	57,3%	48,5%	19,4%		

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA EN LA VEGA, REPÚBLICA DOMINICANA: ¿RELACIÓN CAUSAL? A PROPÓSITO DE UN CASO

Irene Martín Rubio^a; Alba González-Escalada Mena^b; Javier Pardo Moreno^c

^aEstudiante 6º curso Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos.

^bÁrea de Microbiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

^cJefe de servicio de Neurología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos/Hospital Universitario Infanta Elena/Hospital General de Villalba.

ABSTRACT

Palabras clave: Virus Zika, Síndrome de Guillain-Barré, Polirradiculoneuropatía.

Resumen: Se presenta el caso de una paciente que ingresa por sintomatología compatible con Síndrome de Guillain-Barré tras haber presentado previamente un cuadro clínico sugestivo de infección por virus Zika. En este trabajo se analiza la posible participación de este virus en la patogenia del Síndrome de Guillain-Barré.

Caso clínico: Mujer de 36 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, que el 8 de Julio del 2016 es derivada al servicio de urgencias del Hospital Regional Universitario Luis Manuel Morillo King de La Vega (República Dominicana), por presentar un cuadro de debilidad, arreflexia y parestesias en miembros inferiores, junto con parálisis facial derecha y disartria de 3 días de evolución. Al interrogar a la paciente, ésta refiere haber presentado 15-20 días antes un cuadro clínico consistente en rash maculopapular pruriginoso, conjuntivitis bilateral no supurativa y febrícula, compatible con infección por virus Zika.

Es ingresada en el servicio de Medicina Interna (MI), donde se realizan estudios analíticos, serológicos (VIH, VHC y pruebas no treponémicas para sífilis), y de imagen, resultando todos ellos sin alteraciones.

Además, se realiza serología para Virus Zika en suero con resultado positivo.

Ante la sospecha de Síndrome de Guillain-Barré se practica una punción lumbar, que muestra disociación albúmino-citológica.

Transcurridas 24 horas, la paciente comienza con ataxia y oftalmoplejia, haciendo el cuadro compatible con Síndrome de Miller-Fisher.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por el riesgo de parálisis respiratoria y se inicia tratamiento con infusión intravenosa de inmunoglobulinas durante 5 días.

Tras completar el tratamiento sin incidencias, es trasladada de nuevo a MI, donde se realiza un electromiograma que muestra una notable mejoría de los parámetros electrofisiológicos.

Finalmente, la paciente es dada de alta el día 16/07/2016 con el diagnóstico de polirradiculopatía inflamatoria aguda desmielinizante y Síndrome de Miller-Fisher en probable relación con infección por Virus Zika.

Discusión: El virus Zika fue descrito por primera vez en Uganda en 1947, describiéndose casos en humanos seis años después en Nigeria, sin embargo, no fue hasta 2007 cuando empezaron a documentarse verdaderos brotes y epidemias del virus.^{1,2}

Se trata de un flavivirus transmitido mediante la picadura de mosquitos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti*. También es posible la transmisión mediante otros géneros de mosquitos, así como por vía transplacentaria, perinatal, sexual y, probablemente, mediante transfusión sanguínea (aunque todavía no ha sido reportado ningún caso).^{1,2}

La infección se manifiesta, tras un período de incubación aún desconocido, en forma de rash pruriginoso macular o papular, febrícula, artritis, artralgias, conjuntivitis no purulenta, mialgias, cefalea, dolor retroorbitario, edemas y vómitos. Se han descrito complicaciones neurológicas, como el Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis y mielitis aguda; y complicaciones fetales (Síndrome congénito asociado a la infección por Zika), como microcefalia, manifestaciones oculares, rash con trombocitopenia e incluso muerte fetal y neonatal.^{1,2}

El diagnóstico se realiza mediante detección de ARN viral o serología, dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.^{3,4,5}

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB), descrito en 1916, es una neuropatía desmielinizante bilateral simétrica de predominio distal y progresión ascendente. Es considerada la causa más frecuente de parálisis aguda a nivel mundial y constituye una emergencia neurológica por el riesgo de parálisis respiratoria.^{6,7}

Se manifiesta principalmente con debilidad y parestesias en los miembros, junto con hipo o arreflexia generalizada.^{6,7} Puede acompañarse de afectación de la musculatura facial, ocular y bulbar; así como producir disfunción autonómica.⁷

Su etiología es aún desconocida, pero se sabe que dos tercios de los casos tienen lugar de 1 a 3 semanas tras una infección del tracto respiratorio superior o diarrea. A día de hoy, se ha conseguido demostrar la relación causal sólo para *Campylobacter jejuni*, pero también se han descrito casos tras infecciones por otros microorganismos como *Citomegalovirus*, *virus Epstein-Barr* y *Haemophilus influenzae*, entre otros.^{6,7}

El diagnóstico de SGB es clínico, apoyado por la disociación albumino-citológica. Los estudios de conducción nerviosa no se consideran necesarios para confirmar el diagnóstico.^{6,7}

La etiopatogenia de este síndrome se basa principalmente en un mecanismo de autoinmunidad mediada por linfocitos T y anticuerpos antigangliósidos, resultado del mimetismo molecular entre los gangliósidos de las vainas de mielina de los axones y los lipopolisacáridos de la estructura de ciertos microorganismos. Así, la localización de los gangliósidos determina la clínica y los diferentes subtipos y variantes de SGB.^{6,7}

Los hallazgos neurofisiológicos permiten diferenciar subtipos desmielinizantes y axonales, de diferente distribución geográfica.^{6,7,8}

Se han descrito formas localizadas como la variante faringo-cervico-braquial o la variante diplegía facial con parestesias.⁶

La variante Síndrome de Miller-Fisher, caracterizada por la tríada de oftalmoplejia, ataxia y arreflexia, aparece con más frecuencia en pacientes con SGB ya establecido, pudiendo coexistir ambos en un mismo paciente.⁶

Aún no está bien definido el motivo por el que el virus Zika ha pasado de causar síntomas leves a relacionarse con complicaciones neurológicas como el SGB y alteraciones en el desarrollo cerebral fetal. Se han identificado dos linajes del virus con diferentes secuencias de proteínas y nucleótidos, un linaje primigenio africano y un linaje asiático (dentro del cual se incluye la cepa que circula actualmente en América). Se cree que modificaciones genéticas durante su evolución, podrían haber incrementado el neurotropismo del virus, así como haber conducido a una mayor eficiencia en la transmisión a través de los mosquitos vectores, facilitando una mayor distribución geográfica.^{2,9}

La asociación del virus Zika con el Síndrome de Guillain-Barré ha sido estudiada durante los brotes sucedidos en la Polinesia Francesa (2013-2014) y en América del Sur, principalmente en Brasil (2015) y en Colombia (2015-2016).^{1,2,10}

En la Polinesia Francesa tuvo lugar el mayor brote documentado hasta ese momento de infección por virus Zika, coincidiendo con la circulación de los serotipos 1 y 3 de virus Dengue. En esas mismas fechas tuvo lugar un notable aumento en el número de casos de SGB, lo que sugiere una posible relación entre los tres eventos.¹¹ En Colombia tuvo lugar un incremento de 20 a 90 casos mensuales de SGB durante los meses que duró el brote de Zika, incremento que no se produjo durante brotes previos por otros virus como Dengue o Chikungunya.⁸ Esto sugiere que la asociación de esta neuropatía con el virus Zika es mayor que con otros arbovirus. Los periodos de latencia entre la infección viral y la aparición de síntomas neurológicos fueron de 6 y 7 días en la Polinesia Francesa y en Colombia respectivamente, lo que nos obliga a considerar al SGB una complicación parainfecciosa y hace necesarias nuevas líneas de investigación que contemplen un posible daño directo del virus sobre los axones o una respuesta inmune hiperaguda frente a la infección, llevada a cabo por inmunidad innata y anticuerpos preformados, donde el daño nervioso comience incluso antes de las manifestaciones clínicas de la infección viral.^{8,11}

En República Dominicana, desde el inicio del brote a principios del 2016, los casos de infección por virus Zika probable y confirmada han seguido una tendencia ascendente (Figura 1). El 15 de Marzo de 2016 fueron confirmados los primeros casos autóctonos de infección por virus Zika en el país. Al comparar la dinámica en la circulación de los virus Dengue, Chikungunya y Zika en la isla con la incidencia creciente de SGB, se observa una correlación temporal entre el aumento de casos de SGB y la infección por virus Zika (Figura 2), habiéndose incrementado la incidencia de SGB en un 150%.^{10,12}

La correlación entre el virus Zika y determinados subtipos clínicos de SGB sugiere la existencia de anticuerpos específicos para este virus con una mayor predilección por los pares craneales,

debido a que la variante clínica Síndrome de Miller-Fisher y la forma localizada diplejía facial con parestesias aparecen con llamativa frecuencia en los casos con antecedentes de infección por virus Zika.

Sin embargo, el porqué de los diferentes fenotipos clínicos de SGB en función de la localización geográfica del brote (subtipo AMAN en la Polinesia Francesa, subtipo AIDP en Colombia y variante diplejía facial con parestesias en El Salvador) aún no está claro. Algunos estudios apuntan a alteraciones en la estructura del virus y a factores dependientes del propio huésped y del ambiente geográfico.^{6,7,8}

Conclusiones: El mecanismo patogénico por el cual el virus Zika participa en el desarrollo de un Síndrome de Guillain-Barré no puede explicarse únicamente por mimetismo molecular, pues parece seguir un patrón parainfeccioso en lugar del postinfeccioso clásico.

Debido a que el desarrollo del SGB es más frecuente en zonas endémicas para otros arbovirus, se plantea la posibilidad de que una infección previa por virus como Dengue o Chikungunya represente un factor de riesgo para el desarrollo de manifestaciones atípicas o severas tras una infección por virus Zika.¹³

Se necesitan más trabajos de investigación para poder determinar si esta asociación se corresponde únicamente a un incremento en la incidencia del SGB o si realmente hay una relación etiopatogénica directa, pero los datos obtenidos en los diferentes estudios citados en este trabajo hacen necesario incluir al virus Zika como posible agente etiológico del Síndrome de Guillain-Barré.

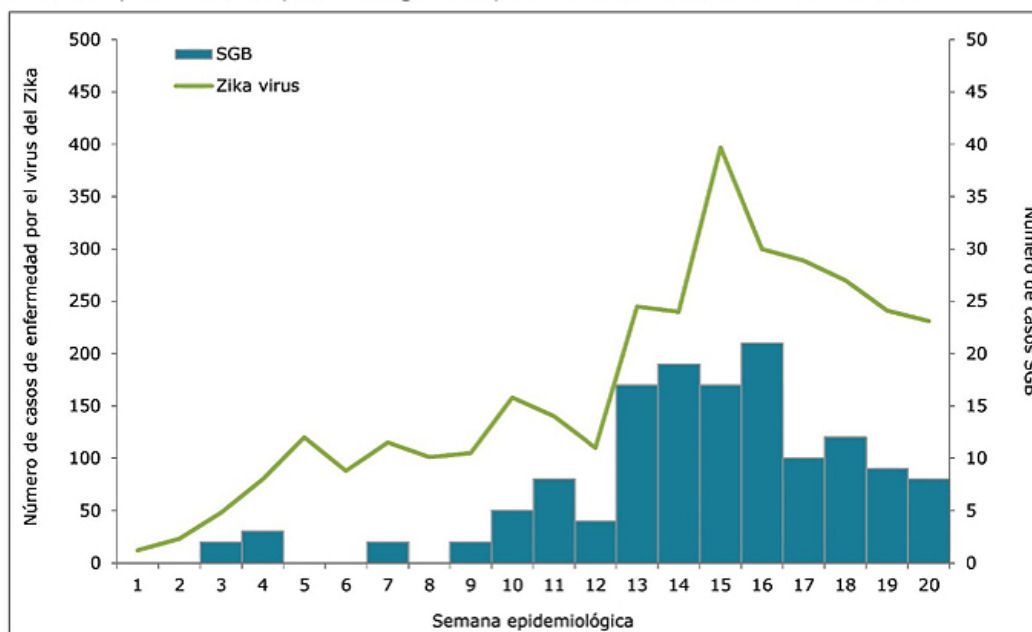
Por todo lo expuesto anteriormente y por el hecho de que la infección por virus Zika constituye una de las enfermedades infecciosas con mayor tasa de malformaciones congénitas descritas en las últimas décadas, es necesario considerar a este virus como una emergencia de salud pública de interés internacional.

Bibliografía:

1. Lyle R. Petersen, M.D., M.P.H., Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., Ann M. Powers, Ph.D., and Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374(16):1552-1563. DOI:10.1056/NEJMra1602113
2. Christopher Chang, Kristina Ortiz, Aftab Ansari, M.Eric Gershwin. The Zika outbreak of the 21st century. *J. Autoimmun.* 2016;68:1-13. DOI: [10.1016/j.jaut.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.006)
3. World Health Organization [Sitio Web]. 23 March 2016. Laboratory testing for Zika virus infection. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en>
4. Pan American Health Organization [Sitio Web]. June 29, 2015. Zika virus (ZIKV) Surveillance in the Americas: Interim guidance for laboratory detection and diagnosis. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/18602>
5. Ingrid B. Rabe, MBChB, J. Erin Staples, MD, PhD, Julie Villanueva, PhD, Kimberly B. Hummel, PhD, Jeffrey A. Johnson, PhD, Laura Rose, MTS et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. *MMWR.* 2016. 65(21)
6. Nobuhiro Yuki, M.D., Ph.D., Hans-Peter Hartung, M.D. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:2294-2304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
7. Hugh J Willison, Bart C Jacobs, Pieter A van Doorn. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2016;388(10045):717-727. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1

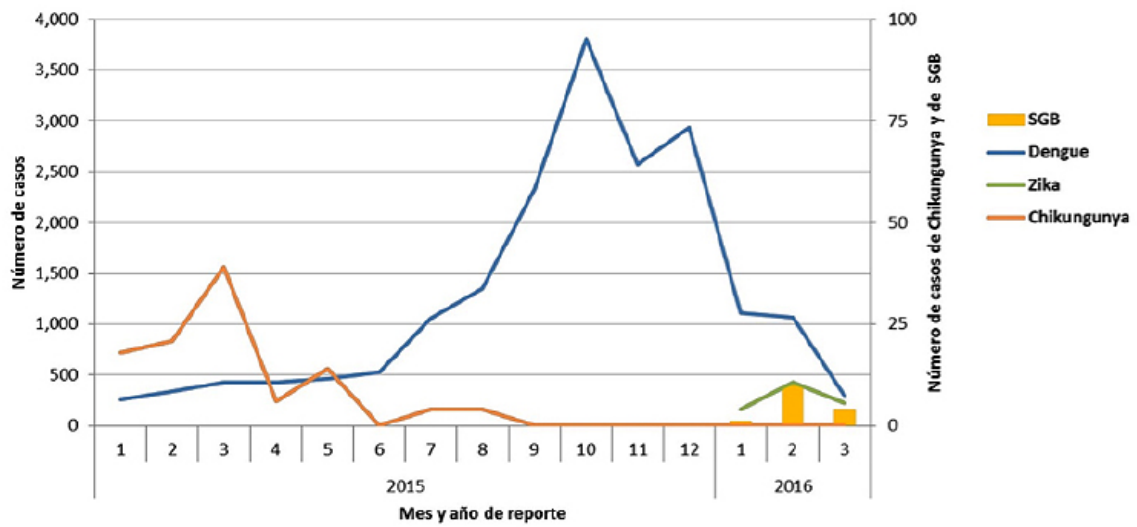
8. Beatriz Parra, Ph.D., Jairo Lizarazo, M.D., Jorge A. Jiménez-Arango, M.D., Andrés F. Zea-Vera, M.D., Ph.D., Guillermo González-Manrique, M.D., José Vargas, M.D. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016; 375(16):1513-1523. DOI: 10.1056/NEJMoa1605564
9. Lulan Wang, Stephanie G.Valderramos, Aiping Wu, Songying Ouyang, Chunfeng Li, Patricia Brasil et al. From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. *Cell Host Microbe*. 2016;19(5):561-565. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.006
10. Thais dos Santos, M.S., Angel Rodriguez, M.D., Maria Almiron, M.S., Antonio Sanhueza, Ph.D., Pilar Ramon, M.D., Wanderson K. de Oliveira, M.D. et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome – Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med* 2016;375(16):1598-1601. DOI: 10.1056/NEJMc1609015
11. Van-Mai Cao-Lormeau, Alexandre Blake, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2016;387(10027):1531-1539. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
12. Pan American Health Organization [Sitio Web]. Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas). Disponible en http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es
13. Alfonso J.Rodriguez-Morales, Colombian Collaborative Network on Zika, Wilmer E.Villamil-Gómez, Infectious Diseases and Infection Control Research Group, SUE Caribe, Carlos Franco-Paredes et al. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(3):177-179. DOI: [10.1016/j.tmaid.2016.05.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.05.004)

Figura 1. Casos notificados de SGB y casos sospechosos y confirmados de infección por el virus Zika, por semana epidemiológica (SE). República Dominicana, SE 1-20 de 2016.



Datos publicados por el Ministerio de Salud de la República Dominicana y reproducidos por la OPS/OMS. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=35116&lang=es

Figura 2. Casos notificados de Chikungunya, Dengue, virus Zika y SGB en la República Dominicana según mes de reporte, Enero 2015-Marzo 2016.



Fuente: Ministerio de Salud de la República Dominicana

Datos publicados por el Ministerio de Salud de la República Dominicana y reproducidos por la OPS/OMS. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34063&lang=es

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH INGRESADOS EN HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN DE ALCORCÓN

Belén López Sánchez^a, María Velasco^b.

^aEstudiante 6º Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^bMédico Adjunto. Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: VIH, Mortalidad, Cirrosis.

Introducción: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ataca el sistema inmunitario y debilita los sistemas de defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. La infección por VIH constituye la 1ª causa de mortalidad por agente transmisible a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el VIH se ha cobrado más de 35 millones de vidas hasta ahora. A finales de 2015, había 37 millones de personas infectadas en todo el mundo. En España se estima que hay 150.000 personas infectadas¹.

No hay cura para la infección por el VIH, pero los fármacos antirretrovirales pueden controlar el virus y ayudar a prevenir su transmisión, de modo que las personas con infección por VIH pueden disfrutar de una vida saludable. A mediados de 2015 había 15,8 millones de personas que recibían terapia antirretroviral en todo el mundo¹.

Entre 2000 y 2015 las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 35%, y las muertes relacionadas con el sida en un 28%, lo cual significa 8 millones de vidas humanas salvadas¹.

Objetivos:

1. Analizar causas de muerte en todos los pacientes con infección por VIH que ingresaron en Hospital Universitario Fundación de Alcorcón desde 1998 hasta 2015.
2. Valorar adherencia a la Terapia Antirretroviral (TAR) en pacientes con infección por VIH de Alcorcón.
3. Valorar la tendencia de la tasa de mortalidad.

Materiales y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes VIH que fallecieron durante el ingreso en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (HUFA) durante el periodo 1998-2015. El área de influencia del HUFA agrupa a unos 168.000 habitantes de la zona Sur de la Comunidad de Madrid. En 2012, la población atendida en este hospital disminuyó un 30% debido a la apertura del Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles.

Los casos se identificaron a través del CMBD. Se seleccionaron los pacientes con infección por VIH que fallecieron durante la hospitalización en los años del estudio. Para la obtención de los datos se revisaron 51 historias clínicas electrónicas mediante el programa Selene.

Se definieron variables epidemiológicas y clínicas. Las variables cualitativas fueron (sexo, país de origen, motivo del viaje, drogas, grupo de riesgo, serología VHB, VHC, infecciones oportunistas, motivo de ingreso, ingresos previos, diagnóstico de sida al ingreso, causa de exitus) y variables cuantitativas (edad al diagnóstico, NADIR CD4, acme CV, número de días de hospitalización, Índice de comorbilidad de Charlson). Mediante el programa de análisis estadístico SPSS se realiza un análisis descriptivo de las variables a estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DS), o mediana y rango intercuartílico y las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentajes.

Limitaciones del estudio: 1.- Varios de nuestros pacientes tenían seguimiento en otros hospitales de España y en sus historias clínicas solo tenemos registrada la información relevante del último ingreso por lo que se pierden datos referentes al tratamiento y comorbilidades. 2.- Pérdida de fallecimientos fuera del HUFA o no hospitalizados y que tenían seguimiento en nuestro centro.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación (CEI) del HUFA, acreditada con el Certificado correspondiente, con exención del consentimiento informado.

Resultados: En total se analizaron 51 pacientes fallecidos, 48 (94%) hombres y 3 (6%) mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 37 años (DS=14) siendo la mínima edad de 17 años y la máxima de 86. De esos 51 pacientes, 3 (6%) eran inmigrantes (Cabo Verde, Camerún y Marruecos). Nuestros pacientes presentaban una media de 7 (DS=3.7) en el Índice de Comorbilidad de Charlson. La cifra media de nadir de linfocitos CD4 fue 170 (DS=176) y la media de acmé de carga viral de 450.000 copias (DS=949.683).

El 61 % eran consumidores habituales de drogas frente al 39% que referían no haber consumido nunca. La droga más consumida en nuestros pacientes es la heroína, el 50% de ellos reconocía haberse inyectado en alguna ocasión. En cuanto a los diferentes grupos de riesgo, el 56 % era UDVP, homosexual el 8%, heterosexuales el 41% y un 6% se desconocía el grupo de riesgo. Respecto a la terapia antirretroviral solo disponíamos información de 36 pacientes ya que algunos procedían de otros hospitales de España y en algunas historias clínicas del HUFA no están reflejados ciertos datos. Solo 3 pacientes no quisieron recibir tratamiento nunca. De los 36 pacientes que fueron tratados con TAR, el 15% hizo cambio de terapia en 1 ocasión, el 17% en 2 ocasiones y el 23 % en 3 o más ocasiones. Los motivos del cambio de TAR fueron: fracaso viral 6 (12%) pacientes, toxicidad 17 (33%) pacientes y simplificación 9 (17%) pacientes. El 12% tuvo resistencias conocidas a algún fármaco. En cuanto a la adherencia al tratamiento, el 31% tenía buena adherencia frente al 39% que fue regular o mala. El 79% (n=31) de nuestros pacientes tenía coinfección por virus de la hepatitis C, siendo el genotipo más frecuente el 1B en 13.7 % (n=7) de ellos. Solo a 4 de ellos se les trató con interferon y rivabirina y en 3 de ellos fracasó el tratamiento. Respecto a las infecciones oportunistas el 35% de pacientes tuvo neumonías de repetición, 29% tuberculosis, siendo la localización más frecuente el pulmón en 10 pacientes, seguida de tuberculosis ganglionar en 2 pacientes y tuberculosis en el SNC en un paciente, 12% de los pacientes presentaron neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), un 8% presentó linfoma, un 6% tuvo toxoplasmosis, otro 6% sarcoma de Kaposi, un 4% leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La infección oportunista más frecuente que presentaron nuestros pacientes fue la candidiasis oral y la candidiasis esofágica en el 46% de casos estudiados. Un 65% de pacientes estaban diagnosticados de sida en el último ingreso.

De los motivos de ingreso, el más frecuente fue la infección respiratoria en 13 (25.5%) pacientes, 8 (15.7%) pacientes fueron por mal estar general, 6 (11.8%) pacientes acudieron por encefalopatía hepática, 5 (9.8%) ingresaron por hemorragia digestiva alta (HDA), 3 (6%) por parada cardíaca y 3 (6%) pacientes ingresaron por Sepsis. Hemos podido observar en nuestra muestra que el 37% de pacientes tuvo algún ingreso en el mes previo a fallecer. La causa más frecuente de exitus es la cirrosis en 14 (27%) pacientes, la segunda causa es la neumonía en 10 (20%), 8 (14%) pacientes fallecieron por neoplasias (8% por tumores sólidos: cáncer de pulmón, astrocitoma, hepatocarcinoma y metástasis cerebrales y 6% por linfoma no Hodgkin), 5 (8%) fallecieron por causas cardiovasculares, 3 (6%) por meningitis bacteriana, 2 (4%) por sepsis urinaria, 1 (2%) por toxoplasmosis cerebral, 1 (2%) por leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La media de días de hospitalización fueron 10 días (DS=7).

Se calculó la tasa de mortalidad anual de los pacientes con infección por VIH que fueron ingresados en el HUFA. La evolución de la tasa de mortalidad se muestra en la figura 1. Esta tasa varía del 1 al 9% sin tener una tendencia decreciente.

Discusión: El Ministerio de Sanidad realizó un estudio de la evolución de la mortalidad por VIH y Sida, desde 1981 hasta 2014 en España, en base a los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE). En este periodo de tiempo se produjeron 57.529 fallecimientos, 81% en hombres y 19% en mujeres. El número de defunciones alcanzó su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes. A partir de este año, los fallecimientos disminuyeron de forma muy importante hasta 1998 (descenso del 68%) y desde 1999 el descenso ha sido más lento². Varios estudios coinciden en que la supervivencia de los pacientes VIH ha mejorado mucho desde la introducción de la Terapia antirretroviral^{3,4,5,6}. Según la Bibliografía, las causas de muerte han variado a lo largo del tiempo^{3,7}. Se ha observado que actualmente se dan menos muertes por SIDA y han aumentado las muertes por enfermedad cardiovascular y por comorbilidades frecuentes que suelen tener este tipo de pacientes, como por ejemplo hepatopatías³.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los estudios publicados en que la tasa de mortalidad por VIH es muy superior en hombres con respecto a las mujeres. También coincide en que la tasa de mortalidad se ha mantenido inferior al 10% desde 1998 hasta ahora. Además, las causas de muerte observadas en nuestra cohorte reflejan que la terapia antirretroviral ha ayudado a disminuir la mortalidad por infecciones oportunistas. Sin embargo, estos pacientes siguen con tasas de mortalidad superiores a las de la población general, debido a hepatopatías, tumores y enfermedad cardiovascular.

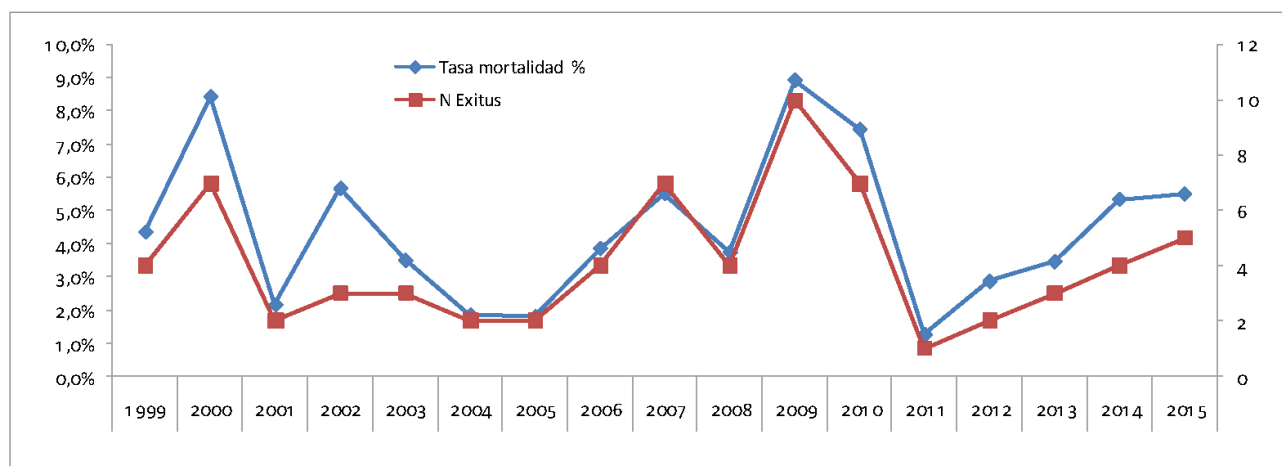
Conclusiones:

1. Entre las causas de mortalidad de los pacientes con infección por VIH en el periodo de 1998-2015, en HUFA, hay predominio de causas no asociadas al sida, como cirrosis, neoplasias y enfermedad cardiovascular, frente a las infecciones oportunistas que fueron menos frecuentes.
2. La adherencia al tratamiento de los pacientes que fallecieron durante el ingreso era baja, lo que está en concordancia con el desarrollo de complicaciones
3. En nuestra muestra, la tasa de mortalidad ha ido oscilando a lo largo del periodo de estudio siempre manteniendo una tasa inferior al 10%, en concordancia a otros estudios publicados. Sin embargo, en nuestra cohorte no hay una tendencia decreciente mantenida.

Bibliografía:

1. VIH/SIDA (Noviembre 2016). Organización Mundial de la Salud. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/
2. Instituto Carlos III, Septiembre 2016, Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2014, Madrid. Recuperado de: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH2014.pdf>
3. López M, Marsiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedad no asociadas directamente con el Sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 1998-2011. (2015). (Revista Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica).
4. Mirani G, Williams PL, Chernoff M, Abzug MJ, Levin MJ, Seage GR, Oleske JM. Changing Trends in Complications and Mortality Rates Among US Youth and Young Adults With HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. (2015). 61(12):1850-61
5. Lesko CR, Cole SR, Hall HI, Westreich D, Miller WC, Eron JJ, Li J, Mugavero MJ; CNICS Investigators. The effect of antiretroviral therapy on all-cause mortality, generalized to persons diagnosed with HIV in the USA, 2009-11. (2016). 45(1):140-50
6. Masiira B, Baisley K, Mayanja BN, Kazooba P, Maher D, Kaleebu P. Mortality and its predictor among antiretroviral therapy naïve HIV-infected individuals with CD4 cell count ≥ 350 cells/mm³ compared to the general population: data from a population-based prospective HIV cohort in Uganda. 2014. 7:21843.
7. Simmons RD, Ciancio BC, Kall MM, Rice BD, Delpech VC. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. 2013. (10):596-604

Figura 1. Evolución de la tasa de mortalidad de pacientes con infección por VIH hospitalizados en HUFA.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA GRIPE PANDÉMICA Y POSTPANDÉMICA EN EL HUFA

Germán Corral Muñoz (alumno 6º medicina URJC), Alberto Delgado Irribarren, Juan Emilio Losa García.

Organización: Hospital Universitario Fundación Alcorcón

ABSTRACT

Introducción: La gripe es una enfermedad con gran incidencia en nuestra población. Su estudio presenta complicaciones debidas a: 1.- Los criterios de diagnóstico son poco específicos, con lo que se tiende a sobreestimar la epidemia y diagnosticar como gripe enfermedades que no lo son. 2.- Existe gran variabilidad entre sus cepas con cambios mayores de carácter bianual (normalmente) y menores cada cierto tiempo (entre varios meses y un año).

Hipótesis: existen estudios de vigilancia epidemiológica en España que reflejan algunas características clínicas de la gripe en los pacientes hospitalizados. Sin embargo se espera encontrar que las características de la gripe en los años posteriores a 2009 sean distintas a las de ese año (tanto a nivel autonómico como nacional), habiendo una incidencia mayor en el 2009 que en otros períodos pero no siendo mayor ni la mortalidad ni los ingresos en UCI^{1,2,3}

En el 2009 cambió la cepa circulante respecto a años anteriores, pasando a ser una variante antigénica de la H1N1, pandémica y preponderante. En los años siguientes siguió siendo la predominante, aunque aumentaron los casos de la cepa H3N2.

La hipótesis de trabajo es, por tanto, que las características clínicas y microbiológicas de la gripe postpandémica fueron distintas a las de la pandemia del 2009.

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas y microbiológicas de gripe, en los casos confirmados por PCR en el HUFA, desde el 2009 hasta octubre del 2016, en adultos (18 o más años), y comparando dos grupos (a.- casos de la pandemia del año del 2009; b.- casos desde 2010 a 2016 (postpandémicos)).

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico observacional de carácter retrospectivo, que:

1. Estudia variables fundamentalmente clínicas (como estancia media, principales complicaciones y comorbilidades de la gripe) y algunas epidemiológicas y microbiológicas.
2. Estudia la distribución de las distintas cepas de gripe.

En el estudio se incluyeron todos los pacientes que en el estudio de su patología han tenido un resultado positivo de gripe mediante PCR, en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón entre 2009 y octubre del 2016. Se incluyeron 190 pacientes en el estudio, valorándose al final un total de 174 (los 16 restantes se retiraron por no cumplir el rango de edad,

la falta de la información clínica, o por introducción por error al no ser PCR+). Asimismo se valoró solamente el primer caso de gripe en el ingreso, no las recurrencias o reinfecciones.

Las variables se recogieron de la historia clínica electrónica del HUFA, de los pacientes que fueron identificados por el laboratorio de microbiología, así como del programa de imagen del hospital y la base de datos del laboratorio hospitalario.

En el procedimiento, se introdujeron los datos (en una hoja Excel), y se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio (se calcularon proporciones e intervalos de confianza para las variables cualitativas y medianas e intervalos de confianza de las variables cuantitativas). Posteriormente mediante un estudio bivalente se analizaron qué variables eran distintas en los dos periodos (2009 y post 2009), las variables cuantitativas mediante T-Student y las variables cualitativas mediante Chi-cuadrado, y finalmente se empleó un estudio multivariante mediante regresión logística y lineal en el que se examinan qué variables se relacionan de forma independiente con pertenecer a un periodo u otro. Sólo se incluyeron en el análisis multivariante las variables significativas en el análisis univariado ($p < 0,05$) y las consideradas relevantes (en el caso de microorganismos y antibióticos no se hizo un desglose por cada uno de ellos, sólo se analizó el conjunto en este). El ajuste se hizo por sexo, edad, comorbilidad, insuficiencia respiratoria y LDH. Para la realización de todos estos cálculos, se utilizó el programa SPSS.

Las limitaciones del estudio son: 1. Es de carácter observacional retrospectivo, y por tanto sólo puede sugerir asociación. 2. Se han tomado como muestra sólo los pacientes en la que los médicos sospecharon gripe y se confirmó mediante PCR, sin incluirse ningún otro grupo, lo cual representa un sesgo de selección. 3. Los pacientes hospitalizados suelen tener factores adicionales, que pueden inducir a sobrevalorar o infravalorar patologías, debido a los criterios de inclusión de cada hospital. 4. Los datos utilizados son indirectos, por lo que algunas variables pueden estar sesgadas (por falta de datos). 5 La consejería no permitió realizar PCR durante el año 2010, por lo que de este año no se tienen datos, ni tampoco del 2012.

El estudio se sometió a consideración de la Comisión de Investigación del HUFA y de su Comité Ético de Investigación, al que se le ha solicitado expresamente la exención del consentimiento informado ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, la obtención del mismo suponía un esfuerzo no razonable o la negativa a la participación podía comprometer el resultado de la investigación y el objeto de la misma era especialmente importante para la población de referencia del HUFA y para la comunidad en general. Para reducir el riesgo de identificación, se han disociado los datos.

Resultados: Los resultados del análisis descriptivo se muestran en la tabla 1 y los resultados del análisis multivariante se observan en la tabla 2 (incluidas a final del documento).

En relación a las diferencias entre el grupo de la pandemia con el de la postpandemia (después de 2009), destaca que la proporción de géneros es distinta entre ambas pandemias, de forma tal que el porcentaje de mujeres en la pandemia del 2009 es significativamente superior al de varones, mientras que en el periodo posterior se ve un discreto predominio del sexo masculino. Si bien tras el análisis multivariante no llega a ser significativo, sí que se observa que existe una tendencia hacia esta situación.

La distribución de las cepas era la prevista, en la pandemia un predominio absoluto de H1N1, y en la postpandemia una mayor diversidad, siendo algunas cepas H3N2 y gripe B.

La comorbilidad global (medida mediante el índice de Charlson), si fue estadísticamente significativa, aunque a diferencia de lo que se esperaba, al hacer el análisis multivariante cada comorbilidad no presentaba relación estadísticamente significativa por sí sola.

También se observan tendencias en la gripe postpandémica a mayor estancia media, más retraso en el diagnóstico y mayor insuficiencia respiratoria, aunque no llegan a ser significativas tras el análisis multivariante.

Un dato que presenta diferencias entre ambos periodos es la LDH (marcador de destrucción celular), que era mayor en el 2009. Sin embargo, no se observan diferencias en mortalidad entre ambos periodos.

Discusión: Lo primero que hay que mencionar es la falta de datos en las historias clínicas sobre la vacunación de gripe (sólo se documentaron 17 casos) y la documentación de los viajes al extranjero (sólo se documentaron 23). Esto en si nos orienta a un problema asistencial, dado que los antecedentes de vacunación son un dato importante a la hora de realizar el diagnóstico de la patología. También sería conveniente conocer los viajes al extranjero para orientar el diagnóstico diferencial, aunque no es un incidente crítico.

En relación al análisis de las diferencias entre periodos, las diferencias de género de los pacientes quizás estén relacionadas con la mayor cantidad de embarazos que acudieron en el 2009 (17 frente a 1).

La comparación de la LDH entre ambos periodos ha sido poco investigada en otros estudios. Aquí existe un posible sesgo: si analizamos el número de pacientes de cada periodo, hay una mayor cantidad de perdidos en la gripe del 2009. La duda que existe es si esto es cuestión del azar o por el contrario si sólo se pidió LDH en el año 2009 a los pacientes más graves. Si las diferencias de LDH no se deben a este sesgo, nos estaría hablando de que la gripe pandémica fue más agresiva a nivel del tracto inferior (la LDH elevada indica más destrucción celular, y por tanto más virulencia). Esto requiere de estudios posteriores para ser confirmado. No se encontraron otras alteraciones analíticas, aunque en un estudio consultado sí que vio mayor incidencia en la postpandemia de anemia, hipoglucemia e hiponatremia³ (si bien es cierto que no se realizó análisis multivariante y además este estudio comparó solamente 2009-2010 con 2010-2011).

En cuanto a la mortalidad, los casos de éxitus eran reducidos, lo que dificulta diferencias estadísticamente significativas con tan poco número de pacientes.

Nuestra hipótesis (para futuros estudios) es que la gripe pandémica fue más virulenta (potencialmente más grave) pero se diagnosticó en personas con menos comorbilidad, en cambio la gripe postpandémica se diagnosticó en personas con más comorbilidad.

Conclusiones: La gripe postpandémica en el hospital Universitario de Alorcón se caracterizó por presentarse en pacientes con mayor comorbilidad en relación a la gripe del 2009 y por no cursar con elevación importante de LDH.

Bibliografía:

1. Portal de Salud Madrid [internet]. Comunidad de Madrid. Madrid; Comunidad de Madrid (actualizado el 21 de febrero del 2017, consultado el 21 de febrero del 2017). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1161769240510&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenidoFinal
2. Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, Martín V, Soldevila N. et al. CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Spain. Different prognosis in hospitalized patients with influenza one season after the pandemic H1N1 influenza of 2009-2010 in Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Nov;7(6):1336-42.
3. Viasus D, Cordero E, Rodríguez-Baño J, Oteo JA, Fernández-Navarro A, Ortega L, Gracia-Ahuñger I et al; Novel Influenza A (H1N1) Study Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Changes in epidemiology, clinical features and severity of influenza A (H1N1) 2009 pneumonia in the first post-pandemic influenza season. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):E55-62.
4. Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, Martín V, Soldevila N et al; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group. Prognosis of hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in Spain: influence of neuraminidase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1739-45. doi: 10.1093/jac/dks098. Epub 2012 Mar 30. PubMed PMID: 22467633; PubMed Central PMCID: PMC3370819.
5. González-Candelas F, Astray J, Alonso J, Castro A, Cantón R et al. CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group. Sociodemographic factors and clinical conditions associated to hospitalization in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009-2010. *PLoS One*. 2012;7(3):e33139. doi:10.1371/journal.pone.0033139. Epub 2012 Mar 7.
6. Gutiérrez-Cuadra M, González-Fernández JL, Rodríguez-Cundin P, Fariñas-Álvarez C, San Juan MV et al. Clinical characteristics and outcome of patients with pandemic 2009 Influenza A(H1N1)v virus infection admitted to hospitals with different levels of health-care. *Rev Esp Quimioter*. 2012 Mar;25(1):56-64.
7. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Lopez de Andres A, de Miguel-Diez J et al. Hospitalizations from pandemic Influenza [A(H1N1)pdm09] infections among type 1 and 2 diabetes patients in Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 May;7(3):439-47.
8. Ramos JM1, García-Navarro MM, González de la Aleja MP, Sánchez-Martínez R, Gimeno-Gascón A, Reus S et al; Seasonal influenza in octogenarians and nonagenarians admitted to a general hospital: epidemiology, clinical presentation and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter*. 2016 Dec;29(6):296-301. Epub 2016 Oct 7.

Tabla 1. Análisis descriptivo de los casos de gripe en HUFA. El p valor compara las diferencias entre el año 2009 y los posteriores.

*Si es cualitativa número de casos y porcentaje, si es cuantitativa mediana y rango intercuartílico.

Variable (n)	Categorías de la variable	Mediana/número de casos (rango intercuartílico/ porcentaje*)	Año 2009 (media y porcentaje)	Post 2009 (media y porcentaje)	p valor
Año de la PCR (174)	2009	110 (63,2%)			
	2011	12 (6,9%)			
	2013	4 (2,3%)			
	2014	25 (14,4%)			
	2015	9 (5,2%)			
	2016	14 (8%)			
Sexo (174)	Varón	78 (44,2%)	42 (38,2%)	36 (56,2%)	0,021
Edad (174)		44,5 (32)	42,25	58	<0,001
Institucionalizados (174)		7(4%)	5 (4,6%)	2 (3,15)	0,637
Vacunados de gripe (17)		8(47,1%)	4 (36,4%)	4 (66,7%)	0,23
Viajes al extranjero (23)		3(13%)	1 (6,7%)	2 (25%)	0,21
Tabaco (151)	Si	92 (60,9%)	57 (61,3%)	35 (60,3%)	0,12
	No	40 (26,5%)	28 (30,1%)	12 (20,7%)	
	Exfumador	19 (12,5%)	8 (8,6%)	11 (19%)	
Alcohol (148)	Si	133 (89,9%)	81 (90%)	52 (89,7%)	0,57
	No	12 (8,1%)	8 (8,9%)	4 (8,1%)	
	Exalcoholico	3 (2%)	1 (1,1%)	2 (2%)	
Otras drogas (162)	Marihuana	1 (0,6%)	1 (1%)	0	0,5
	Cocaina	2 (1,2%)	2 (1,9%)	0	
	Marihuana, cocaina y heroína	1 (0,6%)	1 (1%)	0	
Obesidad mórbida (160)		15 (9,3%)	9 (9%)	6 (10%)	0,83
Uso de IBP (172)		36 (20,9%)	9 (8,3%)	27 (42,2%)	<0,001
Uso de estatinas (172)		22 (12,8%)	6 (5,6%)	16 (26%)	<0,001

Indice de Charlson (173)	0	45 (26%)	34 (31,7%)	11 (17,2%)	<0,001
	1	53 (30,6%)	46 (42,2%)	7 (10,%)	
	2	15 (8,7%)	9 (8,3%)	6 (9,4%)	
	3	20 (11,6%)	11 (10,1%)	9 (14,1%)	
	4	22 (12,7%)	5 (4,6%)	17 (26,6%)	
	5	10 (5,8%)	1 (0,9%)	9 (14,1%)	
	6	5 (2,9%)	2 (1,8%)	3 (4,7%)	
	7	2 (1,2%)	0	2 (3,1%)	
	8	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	
Diabéticos (174)		19 (10,9%)	6 (5,5%)	13 (20,3%)	0,002
Enfermedad cardíaca (174)		22 (12,6%)	9 (8,2%)	12 (20,3%)	0,02
Insuficiencia renal crónica (174)		6 (3,4%)	4 (3,6%)	2 (3,1%)	0,86
Embarazo (174)		18 (10,3%)	17 (5,5%)	1 (1,6%)	0,004
Neumopatía crónica (173)		53 (30,6%)	33 (30%)	20 (31,3%)	0,84
VIH (174)		3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,1%)	0,28
Otras causas de inmunosupresión (174)		12 (6,9%)	2 (1,8%)	10 (15,6%)	0,001
Trasplante (174)		2 (1,1%)	0	2 (3,1%)	0,062
Neoplasia (174)		18 (10,3%)	5 (4,5%)	13 (20,8%)	0,001
Cirrosis (174)		1 (0,6%)	1 (0,3%)	0	0,44
Enfermedad neurodegenerativa crónica (174)		0 (0%)	0	0	0,18
Tos (170)		131 (77%)	86 (80,4%)	45 (71,4%)	0,13
Fiebre (síntoma) (171)		123 (71,9%)	82 (75,9%)	41 (65,1%)	0,11
Cefalea (171)		69 (40,4%)	18 (16,7%)	5 (7,9%)	0,57
Artromialgias (172)		64 (37,2%)	44 (40,7%)	20 (31,2%)	0,21
Disnea (171)		69 (40,4%)	40 (37%)	29 (46%)	0,25
Dolor torácico (171)		30 (17,5%)	23 (21,3%)	7 (11,1%)	0,09
Diarrea (171)		7 (4,1%)	3 (2,8%)	4 (6,3%)	0,6
Vómitos (171)		19 (11,1%)	11 (10,2%)	8 (12,7%)	0,4
Días de síntomas hasta atención (154)		3 (4)	4,15	3,69	0,55
Tª referida por paciente (89)		39(1)	38,7	38,5	0,58
1ª Tª tomada en el hospital (128)		37,8(1,9)	37,8	37,5	0,12

Frecuencia cardiaca (127)		101(22)	99,8	105,5	0,065
Taquiapnea (157)		34 (21,7%)	17 (17%)	17 (29,8%)	0,035
FR de taquipneicos superior a 24 (21)		14 (67,7%)	7 (63,3%)	7 (70%)	0,76
TAS (129)		125(27)	124	136,2	0,18
TAD (127)		53(22)	73,4	76	0,31
Glasgow (167)		15(0)	14,7	14,6	0,56
Leuc *10 ³ (166)		7,12 (4,9)	7,9	8,5	0,5
Neut *10 ³ (166)		5,6 (4,33)	7,7	6,4	0,39
Linf*10 ³ (166)		0,8 (0,6)	1,14	1,45	0,61
Hb (166)		13,5 (2,4)	13,2	13,4	0,37
Pla ^q *10 ³ (165)		188 (87)	195,2	188,4	0,6
PCR (152)		53,4 (102)	84,9	98,1	0,44
Creat (162)		0,92 (0,51)	1,05	1,35	0,34
Na (164)		136 (4)	135,4	134,4	0,56
GOT (93)		31 (30)	55,8	48,5	0,57
GPT (96)		30 (22)	40,1	41	0,89
LDH (93)		339 (207)	483	269	<0,001
INR (117)		1,09 (0,13)	1,22	1,2	0,85
Días de clínica hasta PCR (174)		3,7 (3,08)	4,8	5,5	0,27
Gripe nosocomial (174)		4 (2,3%)	2 (1,8%)	2 (3,1%)	0,626
Casos de gripe (174)	A	165 (94,8%)	110 (100%)	56 (85,6%)	<0,001
	B	9 (5,2%)	0	9 (14,1%)	
Tipo de Gripe A (165)	H1N1	129 (78,1%)	110 (100%)	19 (61,3%)	<0,001
	H3N2	12 (7,3%)	0	12 (38,7%)	
	Sin especificar	24 (14,5%)			
E. Coli (174)	Esputo	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0,7
	Urocultivo	2 (1,1%)			
Neumococo (174)	Hemocultivo	2 (1,1%)	5 (4,5%)	2 (3,1%)	0,65
	Urocultivo	4 (2,3%)			
	Urocultivo + derrame pleural	1 (0,6%)			
S. Aureus (174)	Hemocultivo	2 (1,1%)	0	2 (3,1%)	0,062
H influenza (174)	BAS	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0,7
Aspergillus (174)	Esputo	2 (1,1%)	0	2 (3,1%)	0,062
Candida (174)	BAS	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	0,44
VHS (174)	BAS	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	0,44

Stenotrophomonas Maltophilia (174)	BAS	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0,7
Morganella (174)	BAS	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19
S Lugdunensis (174)	BAS	2 (1,1%)	1 (0,9%)	0	0,44
Pseudomonas Aeruginosa (174)	Herida quirúrgica	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	0,44
Días de estancia hospitalaria (174)		4(9)	7,6	15,6	0,009
Neumonía (174)		79 (46,2%)	41 (37,6%)	38 (61,3%)	0,003
Número de cuadrantes afectados en Rx (173)	0	90 (52%)	67 (61,5%)	23 (35,9%)	0,19
	1	24 (13,9%)	13 (11,9%)	11 (16,7%)	
	2	29 (16,7%)	13 (11,9%)	16 (25%)	
	3	13 (7,5%)	8 (7,3%)	5 (7,8%)	
	4	17 (9,8%)	8 (7,3%)	(14,1%)	
Insuficiencia respiratoria (174)		69 (38,7%)	33 (30%)	36 (52,6%)	0,001
Sobreinfección bacteriana (174)		16 (9,2%)	9 (8,2%)	7 (10,9%)	9,54
Ventilación mecánica (174)	Ninguna	137 (78,1%)	93 (84,5%)	44 (68,5%)	0,014
	Invasiva	20 (11,5%)	7 (6,4%)	13 (20,3%)	0,15
	No invasiva	17 (9,8%)	10 (9,1%)	7 (10,3%)	
Ingreso en UCI (174)		38 (21,8%)	18 (16,4%)	20 (31,2%)	0,02
Shock (174)		23 (13,2%)	12 (10,9%)	11 (17,2%)	0,3
Fracaso multiorgánico (174)		14 (8%)	8 (7,3%)	6 (9,4%)	0,62
Exitus (173)		12 (6,9%)	8 (7,3%)	4 (6,3%)	0,8
Uso de corticoides (173)	No	108 (62,4%)	75 (68,8%)	33 (51,6%)	0,02
	Inhalado sólo	13 (7,5%)	7 (6,4%)	6 (9,4%)	
	i.v sólo	27 (15,6%)	13 (11,9%)	14 (21,9%)	
	Inhalado e i.v.	24 (13,9%)	13 (11,9%)	11 (17,2%)	
	Desconocida la vía de administración	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	
Uso de oseltamivir (174)		147 (84,5%)	92 (83,6%)	55 (5,2%)	0,68
Uso de zanamivir (174)		0 (0%)	0	0	

Uso de antibióticos (174)	Todos	110 (63,1%)	59 (53,6%)	51 (79,6%)	0,001
	Amoxicilina	4 (2,3%)	4 (33,6%)	0	0,123
	Amoxi-clav	19 (10,9%)	8 (7,3%)	11 (17,2%)	0,043
	Ceftriaxona	44 (25,3%)	22(20%)	22(34,4%)	0,026
	Levofloxacino	64 (36,8%)	39 (35,5%)	25 (39,1%)	0,634
	Azitromicina	14 (8%)	5 (4,5%)	7(10,9%)	0,026
	Meropenem	9 (5,2%)	2 (1,8%)	7(10,9%)	0,009
	Imipenem	3 (1,7%)	2 (1,8%)	1 (1,6%)	0,9
	Vancomicina	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,1%)	0,28
	Ciprofloxacino	5 (2,9%)	2 (1,8%)	3(4,7%)	0,27
	Claritromicina	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0,7
	Metronidazol	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19
	Linezolid	9 (5,2%)	2 (1,8%)	7(10,9%)	0,009
	Cefepime	5 (2,9%)	1 (0,9%)	4 (6,2%)	0,42
	Gentamicina	3 (1,7%)	2 (1,8%)	1 (1,6%)	0,9
	Teicoplasmina	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	0,44
	Tigeciclina	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19
	Ampicilina	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0	0,44
	Colistina	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19
	Amikacina	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19
	Piperacilina Tazobactam	7 (4%)	1 (0,9%)	6 (9,4%)	0,006
Trimetropim -sulfametoxazol	6 (3,4%)	3 (2,7%)	3(4,7%)	0,49	
Cefixima	1 (0,6%)	0	1 (1,6%)	0,19	

Tabla 2. Principales diferencias entre los casos confirmados de gripe pandémica y postpandémica en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

	Pandemia (2009)	Postpandemia (2010-6)	OR no ajustada (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Edad ≥ 45 años	41/110 (37%)	46/64 (72%)	4,301 (2,205-8,388)	1,386 (0,304-6,326)
Sexo varón	42/110 (38%)	36/64 (56%)	2,082 (1,113-3,893)	2,607 (0,807-8,415)
Consumo inhibidores bomba protones	9/108 (8%)	27/64 (42%)	8,027 (3,453-18,661)	2,509 (0,446-14,118)
Consumo estatinas	6/108 (6%)	16/64 (25%)	5,667 (2,087-15,388)	0,710 (0,079-6,369)
Diabetes mellitus	6/110 (6%)	13/64 (20%)	4,418 (1,587-12,298)	2,012 (0,138-29,235)
Cardiopatía	9/110 (8%)	13/64 (20%)	2,861 (1,147-7,136)	6,451 (0,690-60,351)
No embarazo	93/110 (85%)	63/64 (98%)	11,516 (1,494-88,742)	2,176 (0,192-24,662)
Inmunodepresión	2/110 (2%)	10/64 (16%)	10,000 (2,116-42,253)	3,401 (0,258-44,741)
Neoplasia	5/110 (5%)	13/64 (20%)	5,353 (1,810-15,831)	0,485 (0,067-3,525)
Índice de Charlson > 1	29/109 (27%)	46/64 (72%)	7,050 (3,533-14,069)	10,062 (1,973-51,320)
Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm	38/75 (51%)	36/52 (69%)	2,191 (1,042-4,605)	2,834 (0,449-17,879)
Taquipnea	17/100 (17%)	18/57 (32%)	2,253 (1,049-4,839)	3,512 (0,718-17,186)
Creat ≥ 1 mg/dL	39/102 (38%)	34/60 (57%)	2,112 (1,105-4,039)	0,839 (0,187-3,764)
LDH <350 U/L	15/47 (32%)	35/46 (76%)	6,788 (2,722-16,928)	40,522 (6,638-247,375)
Retraso diagnóstico ≥ 4 días	44/110 (40%)	40/64 (63%)	2,500 (1,327-4,712)	2,951 (0,831-10,485)
Neumonía	41/109 (38%)	38/62 (61%)	2,626 (1,383-4,987)	0,519 (0,102-2,636)
Insuficiencia respiratoria	33/110 (30%)	36/64 (56%)	3,000 (1,581-5,692)	5,083 (0,971-26,613)
Ingreso en UCI	18/110 (16%)	20/64 (31%)	2,323 (1,118-4,826)	2,910 (0,528-16,043)
Ventilación mecánica	17/110 (15%)	20/64 (31%)	2,487 (1,187-5,208)	1,372 (0,245-7,688)
Corticoides sistémicos o inhalados	34/109 (31%)	31/64 (48%)	2,072 (1,097-3,914)	0,662 (0,143-3,062)
Antibiótico	59/110 (54%)	51/64 (80%)	3,391 (1,659-6,932)	1,022 (0,202-5,183)
Estancia ≥ 4 días	36/110 (33%)	53/64 (83%)	9,904 (4,624-21,215)	4,693 (0,982-22,430)
Mortalidad	8/110 (7%)	4/63 /6%)	0,864 (0,250-2,994)	0,273 (0,032-2,330)

*2. Medicina Interna
(Endocrinología, nefrología)
e investigación básica*

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON PQRAD EN EL HUF

R. Gómez Perosanz^a, L. Lozano Maneiro^b, A. Puente García^b

a Estudiante de 6º de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

b Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Poliquistosis renal autosómica dominante, PQRAD, aneurisma cerebral.

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente (su prevalencia se estima entre 1 caso cada 1000 habitantes)¹. Se calcula que un 50% de los pacientes con PQRAD precisarán tratamiento renal sustitutivo (TRS) antes de los 60 años, lo que representa aproximadamente un 7% de la población en TRS^{2,3}, siendo por tanto una enfermedad con un gran impacto social. La enfermedad se debe en un 85% de los casos a la mutación del gen PKD1 (cromosoma 16) y en el resto de pacientes la mutación se encuentra en el gen PKD2 (cromosoma 4)⁴.

Se caracteriza por la presencia de quistes renales y aumento del tamaño renal, que condiciona la aparición de enfermedad renal crónica (ERC), generalmente en la edad adulta. Además, está asociada a otras manifestaciones extrarrenales, como son los quistes hepáticos y pancreáticos, aneurismas cerebrales y anomalías valvulares cardíacas entre otras^{4,5}. El diagnóstico y seguimiento se realiza habitualmente por ecografía en personas con un familiar afecto o mediante el análisis mutacional de PKD1 y PKD2 en los casos esporádicos. Los principales factores de progresión son: el tipo de mutación (peor pronóstico la mutación en PKD1), la presencia de hipertensión arterial (HTA), la cantidad de proteinuria y el volumen renal mayor a 1500ml medido por ecografía o RM (mejor predictor de progresión de la ERC)⁶.

La esperanza de vida en estos pacientes es inferior a la de la población general, siendo una causa importante de muerte la hemorragia cerebral por rotura de un aneurisma intracraneal, que representa un 11% de los fallecimientos, por detrás de las causas cardíacas (36%) e infecciones (24%)^{5,6}.

Objetivos:

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con PQRAD en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) y su evolución desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de la última revisión en consulta.
2. Analizar el diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con PQRAD y aneurismas intracraneales y comprobar si se ajusta a las últimas recomendaciones de las guías clínicas españolas.

Material y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico observacional descriptivo retrospectivo. Se estudiaron un total de 102 pacientes diagnosticados de PQRAD pertenecientes a 76 familias distintas. Se analizaron las siguientes 11 variables: sexo, edad, presencia de HTA, estadio de ERC (eFg estimado con CKD-EPI), proteinuria (medida con el cociente proteínas/creatinina en orina) al diagnóstico; edad, estadio ERC y proteinuria en la última consulta; presencia de aneurismas cerebrales, quistes hepáticos asociados y necesidad de TRS. De la muestra inicial de 102 pacientes se descartaron 4 de ellos por falta de seguimiento en nuestra consulta.

Los datos fueron recogidos revisando las historias clínicas informatizadas en Selene®. y el análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics 20.

Resultados (Tablas 1 y 2): De los 98 pacientes analizados, la media de edad al diagnóstico fue de 38,23 años (DE 17,63) y en la última consulta de 50,18 años (DE 15,74). Un 51% de los pacientes eran hombres y un 49% mujeres. En cuanto a la presencia de HTA, un 43% la presentaban ya al diagnóstico mientras que en la última consulta un 73% de los pacientes la habían desarrollado.

La proteinuria/creatininuria inicial media fue de 0,16 (DE 0,25) y la final de 0.83 (DE 4,73). Al diagnóstico 67 pacientes (68,4%) presentaban función renal normal (ERC estadios 1 y 2), 24 pacientes (24,5%) insuficiencia renal (IR) moderada (ERC estadio 3), 6 pacientes (6,1%) IR severa (ERC estadio 4) y 1 de ellos (1%) estaba en situación de prediálisis (ERC estadio 5). En la última revisión 57 pacientes (58,2%) mantenían una función renal normal, 22 pacientes (22,4%) IR moderada, 10 pacientes (10,2%) IR severa y 9 pacientes (9,2%) estaban en situación de prediálisis. De los 98 pacientes, 11 terminaron necesitando TRS (8 de ellos hemodiálisis y 3 trasplante renal), lo que supone un 11% del total. El tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta la necesidad de TRS fue de 13,6 años desde el diagnóstico, con una media de edad de 49 años (DE 8,27).

Un 45,9% de los pacientes presentaban quistes hepáticos detectados por ecografía. Para detectar la presencia de aneurismas cerebrales se realizó prueba de imagen en 53 pacientes (54%) mientras que 45 pacientes (46%) no fueron estudiados. En total, se diagnosticaron 5 pacientes con aneurismas intracraneales: la localización más frecuente fue la arteria cerebral media (3 pacientes) seguido de la arteria comunicante anterior (1 paciente) y la arteria basilar (1 paciente). El tamaño medio de los aneurismas fue de 5,7mm (DE 1,92).

Discusión: La prevalencia de PQRAD en la población de Fuenlabrada es similar a la descrita en la literatura¹ (1 caso por cada 1000 habitantes). La principal complicación fue la aparición de HTA, así como la presencia de enfermedad renal crónica (en la última revisión un 41,8% de los pacientes presentaban insuficiencia renal, definida como filtrado glomerular <60ml/min). Los pacientes con ERC secundaria a PQRAD presentan cifras de proteinuria inferiores a los pacientes con ERC de origen multifactorial, ninguno de ellos en rango nefrótico, siendo una complicación infrecuente de la PQRAD. Sin embargo, un 11% de los pacientes terminaron necesitando TRS: aunque tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal se consideran opciones válidas para el tratamiento de la ERC terminal, en pacientes con riñones o hígados muy grandes, la carencia de espacio puede restringir el área disponible para el intercambio peritoneal, por lo que no se ha recomendado en ninguno de nuestros pacientes. El trasplante renal se realizó en 3 de nuestros pacientes con PQRAD, en 2 de ellos de forma preventiva en estadio 4 por disponer de donantes vivos compatibles, lo que se asocia a mejor evolución.

Por otra parte, la presencia de aneurismas intracraneales es una complicación poco frecuente, aunque está descrita su prevalencia en torno a un 8-12%, cinco veces superior a la población ge-

neral⁷ y la edad media en que producen síntomas por su rotura es de 41 años, unos 10 años más joven^{5,6}. No hay consenso en realizar sistemáticamente estudio de aneurismas pre-trasplante en pacientes asintomáticos, pero sí se debe extremar la revisión en pacientes con antecedentes familiares positivos⁶. En nuestro centro no se ha realizado prueba de imagen en ninguno de los 3 pacientes con trasplante renal, pero ninguno de ellos tenía antecedentes familiares de hemorragia cerebral. La técnica de elección para el screening es la angiografía mediante RM (realizada en 44 de nuestros pacientes), mientras que la angiografía mediante TAC también es una alternativa aceptable (realizada en 9 de nuestros pacientes). En nuestro estudio, un 9,4% de los pacientes con prueba de imagen realizada fueron diagnosticados de aneurismas intracraneales (similar a lo descrito en la literatura). Todos los pacientes con diagnóstico de aneurisma fueron derivados a neurocirugía y tratados mediante embolización. Ninguno de ellos ha fallecido a causa de la ruptura del aneurisma, dato que nos llama la atención ya que la muerte por causa neurológica está descrita como la tercera causa de fallecimiento en los pacientes con PQRAD (11%), por detrás de las causas cardíacas e infecciosas. Este resultado puede deberse a las características de buen pronóstico de los aneurismas de nuestros pacientes: todos ellos asintomáticos, sin antecedentes de muerte familiar por hemorragia subaracnoidea, <12mm de tamaño, estables en tamaño a lo largo del tiempo y sin localización de riesgo en la arteria comunicante posterior.

Conclusiones: La PQRAD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, lo que nos ha permitido reunir a 102 pacientes. Pese a que sus características clínicas y epidemiológicas son similares a las descritas en la literatura, su evolución ha sido mucho mejor, tanto en relación a la función renal como en la mortalidad por rotura de aneurismas intracraneales, probablemente por la precocidad en el diagnóstico y por el estrecho seguimiento. Aunque no existe consenso en las guías españolas sobre realizar despistaje de aneurismas intracraneales de manera universal a todos los pacientes, sí se recomienda su realización en casos seleccionados, por lo que sería necesario protocolizarlo en nuestro centro, sobre todo en aquellos pacientes que van a ser sometidos a un trasplante renal.

Bibliografía:

1. Claire Woon, Ashleigh Bielinski-Bradbury, Karl O'Reilly, and Paul Robinson. A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 140.
2. Jacob A Akoh. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol.* 2015 Sep 6; 4(4): 468–479.
3. Robert W. Schrier, Godela Brosnahan, Melissa A. Cadnapaphornchai, Michel Chonchol, Keith Friend, Berenice Gitomer et al. Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Nov; 25(11): 2399–2418.
4. Arlene B. Chapman, Olivier Devuyst, Kai-Uwe Eckardt, Ron T. Gansevoort, Tess Harris, Shigeo Horie. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015 Jul; 88(1): 17–27.
5. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007 Apr 14; 369(9569):1287-301.
6. E.Ars, C.Bernis, G.Fraga, V.Martínez, J.Martins, A.Ortiz et al. Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías clínicas españolas de la Sociedad Española de Nefrología. Revision 2015.
7. Ronald D. Perrone, Adel M. Malek, Terry Watnick Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Oct; 11(10): 589–598.

Tablas 1 y 2. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes:

Tabla 1.

Variable	Media	Desviación Estándar
Edad (años)		
Inicial	38,23	17,62
Final	50,18	15,74
Proteinuria/Creatininuria (mg/mg crea)		
Inicial	0,16	0,25
Final	0,83	4,76

Tabla 2.

Variable	Frecuencia (=n)	Porcentaje (%)
Sexo		
Hombre	48	49
Mujer	50	51
HTA		
Si	75	76.5
No	23	23.5
Quistes hepáticos		
Si	45	45.9
No	53	54.1
Aneurisma intracraneal		
Estudio imagen realizado	53*	53.1
No estudio de imagen realizado	45	45.9
*Aneurisma intracraneal diagnosticado en 5 pacientes (9,4%)		
Terapia Renal Sustitutiva		
Si	11*	11.3
No	87	88.7
*Tiempo medio evolución hasta inicio TRS 13,6 años. Media edad 49 años (DE 8,27)		
Estadio ERC al diagnóstico		
Estadio 1 (eFg > 90 ml/min)	43	43.9
Estadio 2 (eFg 90-60 ml/min)	24	24.5
Estadio 3 (eFg 60-30 ml/min)	24	24.5
Estadio 4 (eFg 30-15 ml/min)	6	6.1
Estadio 5 (eFg < 15 ml/min)	1	1
Estadio ERC última revisión		
Estadio 1	33	33.7
Estadio 2	24	24.5
Estadio 3	22	22.4
Estadio 4	10	10.2
Estadio 5	9	9.2

LOS DIABÉTICOS CON NEFROPATÍA, ¿TIENEN SIEMPRE NEFROPATÍA DIABÉTICA?

A. Sánchez-Tornero de la Cruz^a, L. Lozano Maneiro^b, A. Puente García^b.

a Estudiante 6º medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada

b Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada

ABSTRACT

Palabras clave: Nefropatía diabética, biopsia renal.

Introducción: Según las estimaciones, en el año 2014, 422 millones de adultos en todo el mundo presentaban diabetes mellitus (DM) frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial de la DM (normalizada por edades) casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta¹. Ello supone también un aumento de las comorbilidades asociadas entre las que se encuentran las complicaciones microangiopáticas: retinopatía, neuropatía y nefropatía; y las macroangiopáticas: cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebro vascular agudo (ACVA) y vasculopatía periférica (VP).

La nefropatía diabética (ND) puede definirse como la presencia de albuminuria persistente al menos durante 3 meses de >300mg en orina de 24 horas en un paciente diabético, en ausencia de otros datos clínicos y bioquímicos de enfermedad renal o del tracto urinario². Evoluciona a insuficiencia renal crónica progresiva, con un periodo de latencia de unos 10 años de evolución². Es una complicación muy común que puede afectar al 15-20% de DM tipo 1 (DM1) y al 20-40% de DM tipo 2³ (DM2), pudiéndose evidenciar daño renal histológico a los 2 años del diagnóstico en DM1 (adelgazamiento de la membrana basal glomerular), siendo en DM2 más variable debido a la dificultad de conocer el inicio de la misma⁴.

Pese a que la ND es la principal causa de inicio de Terapia Renal Sustitutiva (TRS) con Diálisis o Trasplante⁵, algunos estudios demuestran que un alto porcentaje de pacientes diabéticos biopsiados presentaban una nefropatía no diabética en la histología. Se sospecha nefropatía no diabética (NND) en aquellos pacientes con datos de nefropatía glomerular (albuminuria/proteinuria, insuficiencia renal) pese a tener buen control de la diabetes, una corta evolución y ausencia de retinopatía diabética⁶ (RD).

Objetivo: El objetivo del estudio es revisar los datos clínicos y analíticos y el resultado histológico de la muestra renal de aquellos pacientes con DM a los que se realizó biopsia renal por sospecha de NND.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los resultados clínicos y anatomopatológicos de pacientes diabéticos a los que se realizó biopsia renal entre enero de 2004 y enero de 2017 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada por alguno de los siguientes motivos:

- Disminución rápida de la función renal
- Aparición de síndrome nefrótico o aumento de la proteinuria
- Proteinuria en rango nefrótico sin retinopatía
- Proteinuria superior a un gramo con tiempo de evolución DM a menor a 5 años sin retinopatía.

De un total de 22 biopsias realizadas, se recogieron datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de 22 pacientes al inicio del estudio, al año, 2, 5 y 10 años, así como en el momento de toma de la biopsia. Las variables cuantitativas estudiadas fueron años de evolución de la diabetes, función renal medida por el filtrado glomerular estimado por fórmula MDRD4 (eFG), niveles de creatinina sérica (Cr), glucemia y proteinuria medida en muestra simple de orina estimada por el cociente proteinuria/creatininuria ($\text{Prot}_o/\text{Cr}_o$). Se han tratado mediante análisis descriptivo con nivel mínimo, máximo, media y desviación estándar. Las variables cualitativas han sido la presencia o ausencia de retinopatía, neuropatía, CI, antecedente de ACVA, tratamiento con bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona (RAA), estatinas, antidiabéticos orales o insulina al inicio del estudio, así como la presencia de microhematuria, la necesidad de diálisis durante el seguimiento y los resultados de la biopsia, haciéndose el análisis estadístico con tablas de frecuencias y porcentajes. Para la realización del estudio se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 23.

Resultados: La muestra está compuesta 22 pacientes, 15 hombres (68,2%) y 7 mujeres (31,8%). De un total de 22 biopsias realizadas 2 (9,1%) son paciente con DM1 y 20 (90,9%) DM2. Al inicio del estudio se observó datos de retinopatía en el 36,4% de los pacientes (8), neuropatía en 13,6% (3) y vasculopatía en 27,3% (6). Un 22,7% (5) presentaban antecedentes de ACVA y/o cardiopatía isquémica. Se detectó microhematuria en 59,1% (13) El 100% de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial y el 90,9% (20) dislipemia. El 100% (22) estaba en tratamiento con bloqueadores del eje RAA, 59,1% (13) con insulina, 72,2% (16) con antidiabéticos orales y un 77,3% (17) con estatinas. En la estratificación por sexos la única diferencia importante es la presencia de vasculopatía que se da el 100% de los casos en los varones siendo el resto de variables similares.

En los datos analíticos de los enfermos en el momento de la biopsia destacaba insuficiencia renal importante (el eFG medio fue de 39,41 ml/min/1,73m² con una DE de 24,73) y proteinuria en rango nefrótico (6,97mg/mg crea \pm 5,61). Un: 72,7% (16) presentaron microhematuria, un 9,1% (2) presentaban Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCAS) positivos en suero, un 9,1% Anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos en suero y otro 9,1% positividad al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg). El eFG medio(n=22) fue de 39,41 ml/min/1,73m² con una DE de 24,73.

El motivo de la solicitud de la biopsia renal por disminución rápida del filtrado glomerular se dio en el 36,4%(8) de los pacientes, por aparición brusca de síndrome nefrótico o aumento de proteinuria en el 31,8% (7), por proteinuria en rango nefrótico sin retinopatía en el 10,8% (4) y por proteinuria superior a 1gr/24h con DM menor a 5 años de evolución en el 8,1% (3).

Durante el seguimiento al año el eFG medio (n=20) fue de 29,18 ml/min/1,73m² con una desviación estándar (DE) de 24,33. El 25% (n=5) entraron en programa de diálisis con un tiempo medio de evolución de la DM de 14 años y una DE de 7,52.

A los 2 años de seguimiento el eFG medio fue de 27,08 ml/min/1,73m² (n=15) con una DE de 27,96. El 46,7% (n=7) precisaron hemodiálisis con un tiempo medio de evolución de la DM de 11,71 años y una DE de 9,64.

A los 5 años de seguimiento el eFG medio fue de (n=9) 40,36 ml/min/1,73m² con una DE de 27,37. El 50% (n=9) precisaron hemodiálisis con un tiempo medio de evolución de la DM de 10,80 años con una DE de 8,87.

A los 10 años de seguimiento. El FG medio fue de 43,26 ml/min/1,73m² con DE de 23,79. El 25% (n=4) precisó hemodiálisis con un tiempo de evolución de la DM de 9 años.

En Las biopsias realizadas se demostró que los 22 pacientes (100%) presentaban ND, observándose en solo 2 pacientes (9,1%) un patrón diferente junto con ND – glomerulonefritis (GN) membranosa y GN extracapilar.

Discusión: Con respecto al diagnóstico histológico, pese a que todos los enfermos fueron biopsiados por sospecha de NND, el 100% presentaron datos de ND en la histología, y tan solo 2 presentaron además un patrón histológico diferente adicional. Estos datos no se correlacionan con los de la literatura científica, demostrando diversos estudios que hasta en 35⁷-68%⁶ de los de pacientes con DM, tanto tipo 1 como tipo 2, con datos clínicos de NND presentan NND en la biopsia renal. Es importante resaltar que sólo se realizó biopsia renal a los pacientes cuyo curso clínico no cuadraba en absoluto con la evolución habitual de la ND. En estos enfermos la aparición de la ND no guardó relación con el tipo de DM, el control de la glucemia, los años de evolución de la DM y la presencia o no de datos de microangiopatía, claves en la fisiopatología de la enfermedad⁸. Dado que en el momento de la biopsia la creatinina media fue de 2,23 mg/dL ± 1,04, la proteinuria media de 6,97 mg/mg crea ± 5,61 y que solo un tercio de los pacientes tenían otros datos de microangiopatía (RD), era de esperar al menos ese tercio de pacientes tuviesen ND, lo que se ajustaría a lo descrito en la literatura. Además, uno de los enfermos presentaba adicionalmente una GN membranosa y además tenía positivo en suero el HbsAg, siendo el anterior una de causas de GN membranosa.

Con respecto a la evolución de la ND los datos recogidos sugieren que nuestros pacientes tienen una presentación y una progresión más agresiva de la enfermedad de lo habitual en este tipo de enfermos, siendo ya en el primer año del inicio del estudio necesario diálisis en el 25% de los pacientes. El tiempo medio desde el diagnóstico de la DM hasta la realización de la biopsia fue de 9,36 años con una DE de 8,22 años.

Limitaciones: Durante el desarrollo del estudio no se ha podido recoger todos los datos a lo largo de 10 años debido a las fechas de realización de la biopsia y del diagnóstico de la DM.

Conclusiones: A pesar de que la totalidad de los pacientes fueran biopsiados por sospecha clínica de padecer una Nefropatía no Diabética, como ocurre en 35⁷-68%⁶ de los casos descritos, nuestros enfermos tenían en todos los casos una Nefropatía Diabética, que además ha evolucionado a enfermedad renal terminal más rápidamente que lo publicado previamente.

Bibliografía:

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre diabetes. Ginebra: WHO; 2016.
2. Batlle D. Clinical and cellular markers os diabetics nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63(6): 2319-30.
3. Martínez-Castelao A, Górriz Teruel J L, de Álvaro Moreno F, Navarro González J F. Epidemiología de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética. Repercusiones sociales de la pandemia. *Revista Española de Nefrología.* 2008 1(1):8-15.

4. Samar Said M, Samih Nasr H. Silent diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2016;90(1): 24-25.
5. Registro Español de enfermos renales 2016. Sociedad Española de Nefrología. Organización Nacional de Trasplantes.
6. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, et al. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrología*. 2016;36:535–544.
7. Sharma SG., Bombback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8 (2013), pp. 1718-1724 <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02510213> Pubmed.
8. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave* 2016 Ene-feb;16(1):6839 doi:10.5867/medwave.2017.01.6839.

Tabla 1. Resultados del seguimiento.

	Valores	N	Media	Desviación Estándar
Datos clínicos al inicio	Creatinina* ¹	22	2,1632	1,04861
	eFG* ²	22	40,4232	23,20114
	Glucosa* ³	22	129,05	38,754
	Prot _o /Cr _o * ⁴	22	7,21414	5,42801
Datos Clínicos al año	Creatinina	20	3,3545	2,11782
	eFG	20	29,1805	24,32907
	Glucosa	20	157,35	93,516
	Prot _o /Cr _o	18	5,3057	6,90542
Datos clínicos a los 2 años	Creatinina	15	4,9773	3,36857
	eFG	15	27,0793	27,95799
	Glucosa	15	134,00	57,255
	Prot _o /Cr _o	11	3,1373	3,05772
Datos clínicos a los 5 años	Creatinina	9	2,7400	2,15243
	eFG	9	40,3756	27,37983
	Glucosa	9	130,78	49,239
	Prot _o /Cr _o	5	0,4280	0,36314
Datos clínicos a los 10 años	Creatinina	4	1,9775	1,29400
	eFG	4	43,2550	23,78428
	Glucosa	4	109,25	25,198
	Prot _o /Cr _o	2	1,4950	1,37886
Datos clínicos al momento de la biopsia	Creatinina	22	2,2264	1,04338
	eFG	22	39,4055	24,72565
	Glucos	22	128,50	40,387
	Prot _o /Cr _o	22	6,9652	5,60538
Necesidad de diálisis		Inicio	Primer año	Segundo año
	N	22	20	15
	Frecuencia	1	5	7
	Porcentaje (%)	4,5	25	46,7

*¹Creatinina: mg/dL ; *²eFG: ml/min/1,73m² ; *³Glucosa: mg/dL ; *⁴Prot_o/Cr_o: mg/mg crea

ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE AL ALTA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Ángela Rodríguez López^a, Alberto Sáez Vicente^a, Jesús Canora Lebrato^b

^a Estudiante Universidad Rey Juan Carlos, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Hospital Discharge; Diabetes Mellitus Type 2; Glycated Hemoglobin.

Introducción: La diabetes mellitus (DM) supone un problema sociosanitario de primer orden tanto por su alta prevalencia, en torno al 14%¹, como por la elevada morbimortalidad que asocia². El porcentaje de pacientes con DM que requieren hospitalización se ha duplicado en los últimos años³. Además, los episodios de hospitalización son más frecuentes y prolongados².

La transición al alta constituye un periodo crítico que permite analizar la situación del paciente con DM y optimizar el tratamiento con el fin de mejorar su control glucémico y evitar tanto el desarrollo de eventos adversos como de reingresos precoces^{2,4,5}. Actualmente existen guías de práctica clínica referidas al manejo del paciente con DM en el ámbito hospitalario con recomendaciones orientativas que podemos emplear en la toma de decisiones con respecto al tratamiento hipoglucemiante. Estas guías se basan en el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para indicar la necesidad de modificaciones terapéuticas. La HbA1c nos permite valorar el control glucémico de los pacientes con DM en los últimos 3 meses y es un parámetro fundamental a la hora de decidir modificaciones en el tratamiento hipoglucemiante al alta^{2,3,5,6}.

Objetivos (2-4 líneas): valorar la adecuación del tratamiento hipoglucemiante al alta en los pacientes con DM tipo 2 (DM2) ingresados en Medicina Interna (MI) en base a las recomendaciones de las guías de la Sociedad de Endocrinología (guía de la SE)⁷ y la guía de la Asociación Americana de DM 2017 (Guía de la ADA 2017)⁸.

Como objetivo secundario, valorar el impacto de las modificaciones del tratamiento en la HbA1c a los 3 meses del alta.

Materiales y métodos: hemos realizado un estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron pacientes ingresados durante los meses de octubre y noviembre de 2016 en MI del H.U. de Fuenlabrada a los que se les determinó HbA1c durante su ingreso y que tenían recogido en su historia clínica el diagnóstico de DM2. Los criterios de exclusión fueron traslado a otro servicio, diagnóstico diferente a DM2 y fallecimiento en los 3 meses posteriores al ingreso.

Se recogieron los datos del informe de alta del ingreso registrado en la historia clínica electrónica SELENE y se utilizaron bases de datos anonimizadas. Se consideró cambio en el tratamiento cualquier modificación realizada que quedase reflejada en el informe. Además, en todos los pacientes se evaluó la necesidad y adecuación del cambio de tratamiento hipoglucemiante según la guía de la SE^{6,7} y la guía de la ADA 2017⁸. Se analizó el nivel de HbA1c al ingreso y a los 3 meses tras el alta en los pacientes que recibieron modificaciones terapéuticas. Se recogieron otros datos que podrían guardar relación con el cambio en la terapia hipoglucemiante como la comorbilidad (evaluada con la escala de Charlson abreviada⁹), apoyo social, riesgo de hipoglucemia¹⁰, destino al alta, complicaciones micro y macrovasculares y tiempo de estancia hospitalaria.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21.0. En el análisis descriptivo se ha empleado, para las variables cuantitativas, la media y desviación estándar o la mediana y rango intercuartil, tras evaluar su normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, y para las variables categóricas, la frecuencia absoluta y el porcentaje válido. La comparación de las características de la muestra se realizó en tres grupos basados en la cifra de HbA1c (<7%, 7-9%, >9%) empleando el estadístico Chi² en el caso de las variables categóricas y el análisis de la varianza o el test no paramétrico Kruskal-Wallis para las variables continuas. Se emplearon modelos de regresión logística univariantes y multivariantes para evaluar la relación entre realizar un cambio de tratamiento y las características del paciente. Se ha realizado una t-student para muestras apareadas para evaluar las diferencias entre la HbA1c de los pacientes al ingreso y en los 3 meses posteriores al alta tras la modificación del tratamiento. La concordancia entre la guía de la SE⁷ y la guía de la ADA 2017⁸ se ha analizado con el índice Kappa. El nivel de significación estadística se fijó en un p-valor (p) < 0.05.

Resultados: de 238 pacientes ingresados en MI durante los meses de octubre y noviembre de 2016 con petición de HbA1c incluimos en nuestro estudio a 94. Excluimos a 144 pacientes de los cuales 118 fue por diagnóstico diferente a DM2, 18 por fallecer en los 3 meses posteriores al ingreso y 10 por ser trasladados a otros servicios.

De los 94 pacientes incluidos, 42 (44,7%) tenían una HbA1c < 7% (mediana 6.31; rango intercuartil (RI) 2.6), 45 (47,9%) se encontraban entre 7 y 9 % (7.54; RI:2) y 7 (7,4%) superaban el 9% (10.10; RI:4.9). Las características clínicas estratificadas por el nivel de HbA1c se recogen en la Tabla 1.

Respecto a los cambios en el tratamiento hipoglucemiante al alta, se intervino en 30 pacientes realizando en 18 de ellos una terapia intensificadora. Siguiendo las recomendaciones recogidas en la guía de la SE⁷, eran necesarios 52 cambios y se consideraron adecuados 14 de ellos. Basándonos en la guía de la ADA 2017⁸, eran necesarios 25 cambios y fueron adecuados 15. Por último, 12 de las modificaciones son adecuadas teniendo en cuenta otras indicaciones diferentes de la HbA1c^{2,8}. La información sobre las modificaciones queda recogida en el Gráfico 2. El índice de concordancia Kappa entre las guías fue de 0.367.

En el análisis univariante se encontraron resultados estadísticamente significativos para el riesgo de hipoglucemia (p=0.007), el diagnóstico de complicaciones microvasculares (p=0.044) y el nivel de HbA1c al ingreso (p=0.008). Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, solo permaneció en el modelo de manera significativa la HbA1c (p=0.009).

En cuanto a la cifra de HbA1c a los 3 meses obtuvimos la determinación en 14 pacientes. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la cifra de HbA1c en el ingreso y su valor 3 meses tras el alta ($p>0.05$).

Discusión: El momento del alta constituye una de las situaciones más conflictivas en los pacientes con DM hospitalizados². Para planificar el tratamiento al alta, además de la terapia previa a la hospitalización, se debe documentar el grado de control glucémico por la historia clínica y la determinación de una HbA1c reciente (últimos 3 meses) o realizada durante el ingreso^{2,5}. En la Bibliografía: el porcentaje de pacientes ingresados a los que se solicita HbA1c es en torno al 50%³.

No obstante, nuestro estudio no pretendía valorar el número de peticiones de HbA1c en los pacientes ingresados, sino evaluar en qué medida la determinación de HbA1c durante el ingreso influye en la toma de decisiones respecto al tratamiento hipoglucemiante al alta.

Respecto a las características de los pacientes que conforman nuestra muestra, y agrupándolos en función de los niveles de HbA1c siguiendo la metodología de Umpierrez⁶, encontramos unos resultados muy parecidos a los del autor.

En cuanto a los cambios realizados, un 32% de los pacientes de nuestra muestra recibió algún cambio en el tratamiento. Todas las modificaciones efectuadas fueron intervenciones positivas con idea de mejorar el control glucémico del paciente y se adecúan a las recomendaciones de autores como Umpierrez^{6,7}, de la guía de la ADA 2017⁸ o de ambas.

Por otro lado, el 34% de los pacientes de la muestra no requerían realizar ningún cambio en su tratamiento hipoglucemiante según las guías clínicas⁶⁻⁸ y no se llevó a cabo, siendo adecuada la actitud terapéutica.

Por último, el 34% restante de los pacientes necesitaban algún tipo de cambio según Umpierrez^{6,7} y no se realizó. Analizando de forma aislada a estos pacientes, y teniendo en cuenta la guía de la ADA 2017⁸, que basa sus recomendaciones no solo en el nivel de HbA1c, sino que también tiene en cuenta otros datos del paciente como la edad y sus comorbilidades, el número de pacientes que realmente precisaba algún tipo de ajuste se reduce a 9 (9.6 %). En el manejo de estos 9 pacientes radica el problema ya que, aun estando indicado el cambio según las recomendaciones de ambas guías, y contando con la determinación de HbA1c al ingreso, no se realizó ninguna intervención en su terapia; aunque no sea en un porcentaje tan elevado como los recogidos en otros estudios^{4,6}.

La diferencia del grado de adecuación entre las guías se explicaría porque las recomendaciones de Umpierrez^{6,7} se basan exclusivamente en el nivel de HbA1c al ingreso mientras que la ADA⁸ tiene en cuenta otros factores del paciente. Por otro lado, a la vista de los resultados obtenidos, en nuestro hospital seguimos mayoritariamente las recomendaciones propuestas por la ADA⁸ ($p=0,007$).

Respecto a los cambios, el 40% fueron reducciones del tratamiento hipoglucemiante. El resto de modificaciones realizadas son al alza, siendo la insulina la medida intensificadora más empleada².

En cuanto a los distintos factores que podrían relacionarse con la modificación de la terapia hemos observado una mayor tasa de cambios en aquellos pacientes con ausencia de complicaciones microvasculares, sin riesgo de presentar hipoglucemia^{4,6} y que presentaron una cifra más elevada de HbA1c al ingreso⁴ ($p<0.05$). Sin embargo, al integrar todos estos factores dentro del modelo multivariante, solo existe relación con los niveles de HbA1c al ingreso ($p= 0.006$).

Por último, analizando la relación entre la HbA1c al ingreso y 3 meses tras el alta en pacientes con modificaciones del tratamiento se ha observado un aumento de la cifra media de HbA1c ($p>0.05$). Estos resultados son distintos a los encontrados en el estudio de Umpierrez en el que se objetivó una disminución del nivel medio de HbA1c⁶. Esta discordancia puede ser debida a que solo se realizó una nueva determinación de HbA1c en los 3 meses posteriores al alta en la mitad de los pacientes, aun cuando la guía de la ADA 2017 recomienda su determinación trimestral en todo paciente al que se le ha realizado un cambio hasta alcanzar el objetivo de control⁸.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Al tratarse de un estudio transversal, no disponemos de información respecto al seguimiento del paciente tras el cambio de tratamiento. Por otro lado, solo se realizó una nueva determinación de HbA1c en los 3 meses tras el alta en la mitad de los pacientes con modificaciones en el tratamiento por lo que no podemos conocer la verdadera repercusión de la intervención terapéutica.

Conclusiones: El periodo de transición al alta constituye una situación ideal para revisar el control del paciente con DM 2 así como las modificaciones de tratamiento que pudiera necesitar.

En nuestro trabajo, encontramos que se realizaron cambios en 1/3 de los pacientes siendo adecuados todos ellos. Otro 1/3 de los pacientes no recibieron modificaciones de su tratamiento ya que no eran necesarias. En cuanto al 1/3 restante, encontramos que un 9.6 % de los pacientes ingresados en MI precisan ajustes en su tratamiento hipoglucemiante que no se realizan a pesar de tener una solicitud de HbA1c cursada.

Aunque existen guías sobre el manejo del paciente con DM en la transición al alta alguna de ellas puede conducir al sobretratamiento, por lo que es importante no basarse únicamente en parámetros analíticos sin tener en cuenta una visión completa del paciente.

Por último, es necesario realizar estudios prospectivos de seguimiento con el objetivo de establecer tanto la eficacia de las modificaciones terapéuticas que se lleven a cabo como la seguridad de las mismas.

Bibliografía:

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 88–93.
2. Pérez AP, Huelgas RG, Guisasola FA, Alegría JG, Bravo JJM, Torre EM. Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(15).
3. Ena J, Gómez-Huelgas R, Romero-Sánchez M, Gaviria AZ, Calzada-Valle A, Varela-Aguilar JM, et al. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: A point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(6): 392–8.
4. Griffith ML, Boord JB, Eden SK, Matheny ME. Clinical inertia of discharge planning among patients with poorly controlled diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 2019–26.
5. Pérez AP, Gutiérrez PC, Diosdado MA, Martínez VB, Anuncibay PG, de Casasola GG, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol y Nutr*. 2009; 56(6): 303–316.
6. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(11): 2934–9.

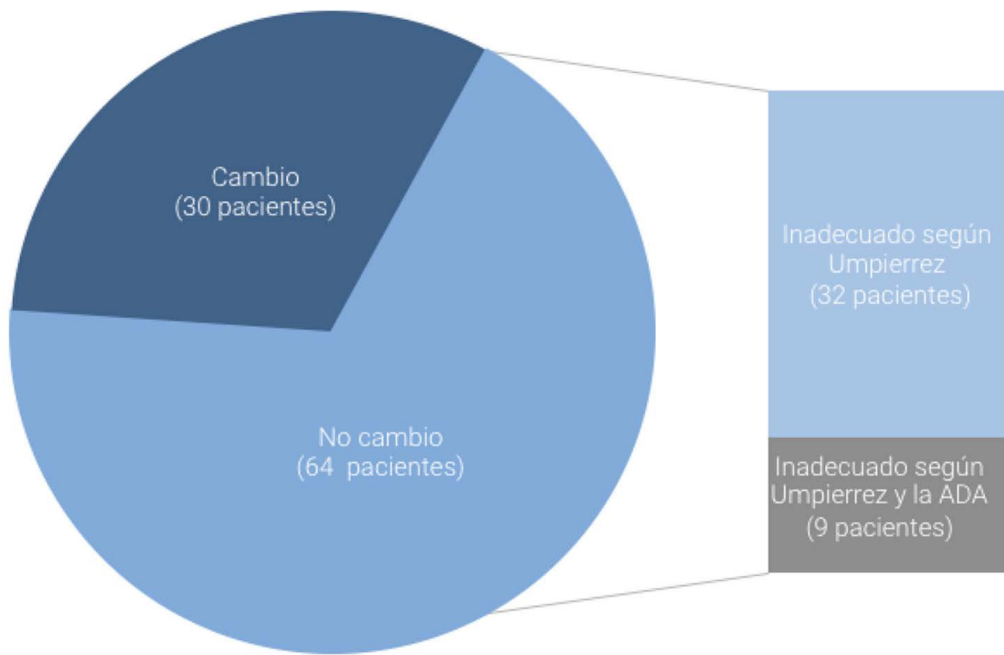
7. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1): 16–38.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes care.* 2017.
9. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1003-9.
10. Zapatero A, Gómez-Huelgas R, González N, Canora J, Asenjo A, Hinojosa J, et al. Frequency of Hypoglycemia and its Impact on Length of Stay, Mortality, and Short-Term Readmission in Patients with Diabetes Hospitalized in Internal Medicine Wards. *Endocr Pract.* 2014; 20(9): 1–15.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Características de los pacientes				
	HbA1c < 7%	HbA1c 7-9%	HbA1c > 9%	p-valor
Nº de pacientes*	42 (44.7%)	45 (47.9%)	7 (7.4%)	
Sexo*				
Hombre	24 (57.1%)	23 (51.1%)	5 (71.4%)	
Mujer	18 (42.9%)	22 (48.9%)	2 (28.6%)	0.57
Edad**	76.9 ± 11.5	75.6 ± 10.8	69.57 ± 10.3	0.26
Tratamiento previo*				
Dieta	3 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
ADO	32 (76.2%)	22(48.9%)	2 (33.3%)	
Insulina	3(7.1%)	8(17.8%)	1 (16.7%)	
ADO + insulina	4 (9.5%)	15(33.3%)	3 (50%)	0.013
Tratamiento alta*				
Dieta	3 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
ADO	32 (76.2%)	20 (44.4%)	1 (14.3%)	
Insulina	3 (7.1%)	6 (13.3%)	2 (28.6%)	
ADO + insulina	4 (9.5 %)	19 (42.2%)	4 (57.1%)	0.001
Control glucémico***				
HbA1c al ingreso	6.31; 2.6	7.54; 2	10.10; 4.9	< 0.001
HbA1c 3 meses (n=14)	6.60; 1.4 (n=6)	8.10; 2.4 (n=6)	11.30; 4 (n=2)	0.01
Cambio*	10 (23.8%)	14 (31.1%)	6 (85.7%)	0.005
Tiempo estancia***	4.69; 23	7; 32	7; 10	0.15

*Frecuencia (porcentaje). **Media ± desviación estándar. *** Mediana; rango intercuartil.

Gráfico 2. Modificaciones del tratamiento.



ELEVADA PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN INDIVIDUOS OBESOS ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y ALGUNOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO?

Mercedes Gutiérrez Oliet, Sonsoles Gutiérrez Medina.

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles

ABSTRACT

Palabras clave: Vitamina D, Obesidad, IMC.

Introducción: El déficit de vitamina D supone actualmente un problema de gran prevalencia a nivel mundial. (1). La concentración en suero de 25-OH-Vitamina D (25(OH)D) es el mejor indicador del nivel de vitamina D en el organismo [1] ya que su medida refleja la cantidad ingerida por la dieta y la que es producida por la exposición solar. Además, presenta una vida media larga (2 a 3 semanas) frente a la de la 1,25-OH-Vitamina D (4-6 horas) [2]. Se considera deficiencia de vitamina D un nivel de 25(OH)D menor de 20 ng/mL (50nmol/L) [1,3,4]. La vitamina D es conocida por su intervención en el metabolismo óseo. Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto su posible relación con manifestaciones extraesqueléticas, especialmente con aquellas relacionadas con factores de riesgo cardiovascular [5,6]. Se ha observado también una fuerte asociación entre los niveles de 25(OH)D, el grado de adiposidad, y el IMC demostrándose evidencia en la relación entre los bajos niveles de 25(OH)D y la obesidad [4,7]. Sin embargo, la asociación con otros componentes del síndrome metabólico o con el perfil lipídico no está tan clara [5,7]. El objetivo principal de este trabajo es determinar la frecuencia de déficit de vitamina D en individuos obesos que acuden a la consulta monográfica de obesidad del Hospital Rey Juan Carlos. También se estudia la posible asociación entre la concentración de esta vitamina, el IMC, el grado de adiposidad, los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, el perfil lipídico y los marcadores de inflamación. Se ha propuesto que los niveles circulantes de vitamina D podrían relacionarse negativamente con la resistencia a la insulina, asociarse a un perfil lipídico desfavorable y favorecer la inflamación crónica.

Pacientes y métodos:

- **Diseño:** Estudio descriptivo transversal con recogida de datos retrospectiva.
- **Sujetos a estudio:** Se han registrado las variables de 200 pacientes con sobrepeso y obesidad (IMC > 27). Los datos recogidos proceden de 44 varones (22%) y 156 mujeres (78%) entre los 17 y 78 años de edad. Aquellos sujetos con enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, hiperparatiroidismo primario, suplementación con calcio o vitamina D y consumo de alcohol o tóxicos se han excluido del estudio.
- **Variables de estudio:** Por medio de una revisión de las historias clínicas se han recogido las variables: sexo, edad, hábito tabáquico, presencia de dislipemia, hipertensión, Diabetes Mellitus, Síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), esteatosis hepática, enfermedad cerebrovas-

cular, coronaria o enfermedad vascular periférica. A partir de una extracción sanguínea basal tras 10 horas de ayuno, se han analizado los siguientes parámetros: hormona paratiroidea (PTH), calcio, fósforo, 25(OH)D, proteína C reactiva (PCR), aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), colesterol total (CT), colesterol-HDL (HDL-col), colesterol-LDL (LDL-col), triglicéridos (TG), glucosa, insulina basal y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Con los resultados de esta analítica se ha calculado el índice de HOMA utilizando la siguiente fórmula: $HOMA-IR = (glucosa\ basal\ [mmol/l] \times insulina\ basal\ [\mu U/ml]) / 22,5$. También se ha tenido en cuenta en el estudio la estación del año en la que se realiza dicha extracción distinguiendo entre verano (21 junio-21 septiembre), otoño (22 septiembre-20 diciembre), invierno (21 diciembre-20 marzo) y primavera (21 marzo-20 junio).

Por otro lado, a partir de los datos de la historia clínica de la primera sesión grupal, se han recopilado las variables antropométricas peso (kg), talla (cm), perímetro de cintura (PC), masa grasa y magra (kg), porcentaje de masa grasa e IMC. El peso y la talla se han medido mediante una balanza electrónica y estadiómetro Asimed modelo elegans plus®. El PC se ha determinado con una cinta métrica flexible, milimetrada, estando el paciente de pie, sin ropa y relajado. Para ello se ha localizado la parte superior de la cresta iliaca, se ha rodeado todo el abdomen y se ha hecho la media de tres determinaciones [8]. La masa grasa, la masa magra y el porcentaje de masa grasa se han obtenido mediante impedancia bioeléctrica Tanita TBF-300 MA. El valor del IMC se ha calculado empleando el cociente: $IMC = (peso[kg] / talla [m]^2)$

Los individuos se han clasificado en cuatro grados de obesidad usando los criterios de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad según el IMC [9]: clase I [30-34,9 kg/m²], clase II [35-39,9 kg/m²], clase III [40-49,9 kg/m²] y clase IV [≥ 50 kg/m²]. Aunque no sea un criterio unánimemente aceptado, se han planteado tres categorías según los niveles de 25(OH)D en plasma: deficiencia (nivel de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml), insuficiencia (niveles entre 20 y 29 ng/ml) y suficiencia (niveles superiores a 30 ng/ml) [10].

- **Análisis estadístico:** Se ha realizado un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes. Las variables continuas se expresan como media, desviación típica y rango, mientras que las variables cualitativas se expresan como recuentos y porcentajes. Se ha comprobado que la muestra cumple el supuesto de normalidad a través de la P de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se ha utilizado el test paramétrico *t de student*. En el caso de las variables cuantitativas de tres o más grupos se ha aplicado el test de ANOVA. Finalmente, se ha realizado análisis de regresión lineal y logística en función del tipo de variable. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS. En todos los análisis, el nivel de significación se establece en $p < 0.05$.
- **Cálculo del tamaño muestral:** Atendiendo a los datos reportados en la literatura sobre prevalencia de déficit de vitamina D en población adulta obesa española, estimada en un 50% [11] sería preciso la inclusión de un mínimo de 385 sujetos con una precisión (w) del 5%.
- **Limitaciones del estudio:** El presente trabajo presenta una serie de limitaciones como la naturaleza transversal del mismo, el tamaño muestral, la ausencia de una encuesta nutricional detallada, la falta de recogida de datos sobre horas de exposición solar y sobre la actividad física realizada.

Resultados: Los datos demográficos, antropométricos y analíticos de los pacientes se recogen en la tabla 1 del Anexo. Se observa que en función del IMC el 4,5% (9/200) de los pacientes presenta sobrepeso grado II; el 32,5% (65/200) presenta una obesidad grado I; el 35,5% (71/200) grado II; el 23,5% (47/200) grado III y un 3,5% (7/200) grado IV.

La extracción sanguínea se ha realizado en primavera a un 37,5% de los pacientes (75/200); en verano a un 14% (28/200); en otoño a un 7,5% (15/200); y en invierno a un 40% (80/200). Al estudiar los antecedentes de los pacientes se observa que un 38% (76/200) presentaba hipercolesterolemia y un 14% (28/200) hipertrigliceridemia. Un 15,5% (31/200) de los pacientes eran diabéticos y un 17% (34/200) prediabéticos atendiendo a la analítica basal y considerando prediabetes una glucosa basal alterada o una HbA1c entre 5,7 y 6,4%. Un 30,5% (61/200) eran hipertensos. Un 18,5% (37/200) presentaban SAHS. Un 7,5% (15/200) han sufrido enfermedad cerebrovascular, coronaria o enfermedad vascular periférica. Un 6,5% (13/200) padecían esteatosis hepática. Un 10,5% (21/200) eran fumadores.

El 61,5% de los pacientes (123/200) presentaban déficit de vitamina D, el 28,5% (57/200) valores insuficientes y tan solo un 6,5% (13/200) niveles dentro de la normalidad.-

Se han observado diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D en función de la estación: primavera ($19,3268 \pm 6,75602$ ng/mL); verano ($21,9429 \pm 9,30258$ ng/mL); otoño ($20,8253 \pm 9,96368$ ng/mL); invierno ($16,3541 \pm 6,25334$ ng/mL). Sin embargo estas no se han observado en función del sexo, el grado de obesidad y el porcentaje de masa grasa: varones ($18,7958 \pm 6,19054$ ng/mL) y mujeres ($18,5522 \pm 7,83613$ ng/mL); sobrepeso ($22,6289 \pm 7,92548$ ng/mL), obesidad grado 1 ($19,8946 \pm 7,78447$ ng/mL), grado 2 ($17,9797 \pm 6,83629$ ng/mL), grado 3 ($17,2976 \pm 7,52303$ ng/mL) y grado 4 ($17,1914 \pm 8,91392$ ng/mL); < 30% de grasa ($20,8200 \pm 2,33978$ ng/mL), 30-40% ($18,1318 \pm 7,28624$ ng/mL), 40-50% ($18,7123 \pm 7,52498$ ng/mL) y > 50% ($19,5378 \pm 8,19599$ ng/mL).

Se han calculado y se han comparado las medias en función de la existencia o no de déficit de 25(OH)D, de los parámetros resumidos en la tabla 2 del Anexo. No obstante, solo se han observado diferencias significativas en los valores de PTH.

Tras el análisis de regresión lineal, se ha observado una correlación negativa entre los niveles de 25(OH) D y TG ($\beta = -0,173$; $p=0,017$), IMC ($\beta = -0,172$; $p= 0,01$), PCR ($\beta=-0,196$; $p= 0,009$) y PTH ($\beta=-0,221$; $p=0,03$). Posteriormente, en el análisis de regresión logística, ajustando por edad, sexo y estación, las variables pierden significación excepto la PTH.

Discusión: La vitamina D es una molécula liposoluble capaz de regular la expresión del genoma, actuando de forma directa e indirecta sobre más de 200 genes. [1]. El interés por ella ha aumentado en los últimos años y numerosas publicaciones estudian sus efectos a distintos niveles. Múltiples estudios han descrito relación entre el déficit de vitamina D y la obesidad. En nuestro país, la prevalencia de déficit/insuficiencia de vitamina D oscila entre el 39% y el 80 % [12]. El amplio intervalo encontrado probablemente sea debido a que dichos datos hacen referencia a resultados de estudios que presentan poblaciones, edades, localización geográfica y estaciones muy distintas. En el presente trabajo se han recogido datos de pacientes de edades variadas dentro de la Comunidad de Madrid a lo largo de las cuatro estaciones del año: los niveles medios de 25(OH)D son significativamente más bajos en invierno. Estos resultados confirman que la principal fuente de vitamina D es la exposición a los rayos solares UV de onda corta (290-315nm), que a su vez están influidos por la latitud, la estación del año y la hora del día [3].

Holick M *et al.* Llegan a proponer la obesidad como un factor de riesgo para desarrollar déficit de vitamina D [1]. En España, se ha publicado que la prevalencia de pacientes con obesidad que presentan hipovitaminosis D se encuentra en torno al 50 % [11]. En el presente trabajo, un porcentaje de pacientes superior al 93 % ha presentado niveles subóptimos de 25(OH)D. Como en otros estudios, que encuentran una clara asociación entre la concentración en plasma de vitamina D y el IMC [7,11], se ha observado una asociación inversa que podría relacionar estas dos variables.

Sin embargo, al realizar el análisis de regresión logística la significación no se mantiene. Se han postulado varias hipótesis para explicar la relación entre déficit de vitamina D y obesidad: La naturaleza liposoluble de la vitamina favorece que se almacene en tejido adiposo, lo que en pacientes con sobrepeso puede disminuir la biodisponibilidad de ésta. Por otro lado, el déficit puede atribuirse a los estilos de vida actuales que condicionan una ingesta pobre en vitaminas y minerales. Además de una menor actividad al aire libre y menor exposición solar condicionadas por el sedentarismo [13].

Algunos estudios han encontrado relación entre la concentración de 25(OH)D y el metabolismo de los hidratos de carbono. Se ha propuesto que la vitamina D participa en la síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina [13,14]. Los niveles plasmáticos de 25(OH)D menores de 20 ng/mL se han asociado a una disminución de la función de la célula Beta pancreática mientras que la sensibilidad a la insulina es mayor en individuos con niveles óptimos [13]. No obstante, en el presente trabajo, como ocurre en otros publicados, no se ha encontrado relación significativa con las variables estudiadas [11].

En algunos estudios se sugiere que los pacientes con hipovitaminosis D presentan mayor riesgo cardiovascular [6]. En parte se debe a la relación reportada por algunos de ellos entre déficit de vitamina D y perfil lipídico desfavorable [13]. No obstante, los resultados presentados por distintas publicaciones son muy heterogéneos. En el presente trabajo, se ha encontrado una correlación negativa con el nivel de TG, lo que concuerda con el estudio de Guasch *et al.* [7]. Sin embargo esta asociación pierde significación con el análisis de regresión logística, sugiriendo que otros factores podrían contribuir en la relación observada entre las dos variables.

Por otra parte, se ha publicado que la vitamina D podría ejercer cierta acción antiinflamatoria disminuyendo los niveles de PCR. Un metaanálisis de diez ensayos clínicos mostró que la suplementación con vitamina D redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de PCR [15]. Los resultados obtenidos en el presente trabajo han reflejado una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25(OH)D y los valores de PCR por medio de la realización de una regresión lineal. Sin embargo, al ajustar por sexo, estación y edad, no se confirma la significación en esta relación, lo que sugiere que la asociación está influida por otros factores.

La naturaleza transversal del estudio supone una limitación a la hora de encontrar asociaciones significativas, al igual que el tamaño muestral estudiado. Quizá con muestras poblacionales mayores se podría encontrar evidencia en la relación entre hipovitaminosis D y algunas de las variables. Sin embargo, podemos concluir que existe una gran prevalencia de déficit de vitamina D en la población con sobrepeso y obesidad del medio estudiado y que los niveles de 25(OH)D varían en función de la estación del año.

Bibliografía:

1. Holick M. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-281.
2. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3): 248-254.
3. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido M, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A *et al.* Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *Anales de Pediatría*. 2014;80(4):229-235.
4. Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue – cause and effect relationships in obesity. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2016;23(3):403-409.

5. Miñambres I, Sánchez-Quesada J, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, de Leiva A et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocrine Research*. 2014;40(3):160-165.
6. Wang L, Song Y, Manson J, Pilz S, Marz W, Michaelsson K et al. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(6):819-829.
7. Guasch A, Bulló M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11(1):149.
8. *The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, National Institutes of Health, Bethesda, Md, USA, 2000.
9. Lecube A, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017; 64(1):15-22.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
11. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada JL, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. The association of hypovitaminosis D with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinology*. 2012:691803
12. Navarro Valverde C, Quesada Gómez J.M. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito?. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2014; 6 (1): 5-10.
13. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1159-65.
14. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79:820-5.
15. Chen N, Wan X, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Quin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2014; 10;6(6):2206-16.

Anexo.

Tabla 1. Datos demográficos, antropométricos y analíticos de los pacientes del estudio.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (años)	200	17	78	47,0600	13,7536
Peso (kg)	199	63,50	172,50	100,9869	18,59567
IMC (kg/m ²)	199	28	61,94	37,5722	5,65681
Cintura	196	89	156,000	115,54	12,3
Masa grasa (%)	193	25,70	63,00	44,3233	6,70779
Masa grasa (kg)	194	20,20	76,90	44,7856	11,06827
Masa magra (kg)	194	29,60	99,00	55,9077	10,89266
PTH (pg/mL)	174	3,20	202,20	63,4678	30,77788
Ca (mg/dL)	197	7,70	10,40	9,2604	0,39623
P mg/dL	194	2,20	4,80	3,4979	0,49000

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
25(OH) D ng/dL	193	5,32	50,27	18,6065	7,48640
PCR mg/dL	179	0,02	5,64	0,7555	0,68659
GOT UI/L)	191	11,00	85,00	23,2565	10,41417
GPT UI/L)	199	9,00	112,00	29,8040	18,19498
GGT UI/L)	49	9,00	149,00	38,3673	32,66732
Col mg/dL)	199	110,00	288,00	188,9548	37,55297
HDL mg/dL)	196	23,00	158,00	49,0612	14,09405
LDL mg/dL)	193	42,00	214,00	114,9845	31,60490
TG (mg/dL)	199	44,00	755,00	133,4322	83,55543
Insulina (microU/mL)	180	1,73	85,00	19,0088	11,84874
HOMA	180	0,36	31,81	4,6936	3,58415
HbA1c (%)	184	4,80	10,70	5,7960	0,73964

Tabla 2. Características antropométricas y bioquímicas de la muestra en función de la existencia o no de déficit de 25(OH)D.

	Deficiencia Media ± Desviación típica	No deficiencia Media ± Desviación típica	p
Glucosa	103,1707 ± 24,11302	97,7714 ± 21,93744	0,124
Insulina	19,3821 ± 10,68071	18,3639 ± 13,69793	0,580
HOMA	5,0203 ± 3,92736	4,1294 ± 2,83750	0,108
HbA1c	5,8697 ± 0,77691	5,6688 ± 0,66949	0,083
PCR	0,8322 ± 0,76133	0,6334 ± 0,52294	0,064
GOT	24,0672 ± 11,51398	22,0882 ± 8,36256	0,216
GPT	30,3689 ± 18,54198	29,3286 ± 18,44908	0,708
GGT	40,6400 ± 38,24469	38,4000 ± 28,09645	0,828
Colesterol total	189,6585 ± 38,79556	184,4493 ± 32,77487	0,347
TG	142,0813 ± 92,76478	118,8406 ± 66,78205	0,069
LDL	115,0000 ± 32,93702	112,8235 ± 28,20445	0,648
HDL	48,7851 ± 15,29989	48,7536 ± 11,65989	0,988
PTH	67,5625 ± 33,20978	56,0710 ± 24,35675	0,018
Cintura (cm)	115,6529 ± 12,74671	115,194 ± 11,6964	0,81
Masa grasa %	44,2310 ± 6,19151	44,4986 ± 7,75003	0,796

VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA POSTQUIRÚRGICA 'ESTIMULADA' SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO INTERMEDIO-BAJO

Violeta Heras Hernando^a, Amalia Paniagua Ruiz^b

^a Estudiante de 6° de Medicina Hospital Rey Juan Carlos. ^b Tutora Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Tiroglobulina estimulada, Carcinoma bien diferenciado Tiroides, Valor pronóstico.

Introducción: El manejo postoperatorio inmediato del Cáncer de Tiroides bien diferenciado se basa en la clasificación de riesgo inicial de recidiva (RIR) de la Guía ATA 2015. En comparación con la edición previa de 2009, la guía ATA tiende cada vez más a individualizar la estrategia de tratamiento y seguimiento. Así, su clasificación RIR permite estimar el riesgo de enfermedad recurrente o persistente basándose en los hallazgos histológicos de la pieza quirúrgica y del rastreo posterior al tratamiento con radioyodo. De esta manera podemos estratificar a los pacientes en tres categorías: riesgo bajo, intermedio o alto. Cada una determina el nivel de vigilancia postquirúrgica y la necesidad de tratamientos complementarios como el radioyodo ablativo [1].

No obstante, esta clasificación resulta criticable por varios motivos y ha demostrado ser escasamente predictora del pronóstico real en un subgrupo amplio de pacientes. Según el estudio encabezado por el Dr. R Michael Tuttle (Memorial Sloan Kettering Center, 2012), se observó que las mayores variaciones en la respuesta al tratamiento se encontraban en el grupo intermedio de riesgo. Para mejorar la escala RIR y con el fin de adoptar las mejores decisiones terapéuticas y de seguimiento desde el inicio, las guías ATA 2015 realizan las sugerencias que detallamos a continuación:

- En primer lugar, recomienda valorar los niveles séricos de tiroglobulina posquirúrgica extraída antes del tratamiento con radioyodo (TGPO) bajo tratamiento con levotiroxina ("on") o estimulada ("est") por la elevación de TSH. La tiroglobulina (TG) al formarse exclusivamente en los folículos tiroideos se utiliza como herramienta de alta especificidad para valorar tanto la presencia de enfermedad residual como la recurrencia o metástasis en el carcinoma bien diferenciado de tiroides[2]. Sin embargo el punto de corte de TGPO que determine mal pronóstico a día de hoy es desconocido. Las causas principales de esta incógnita están determinadas por la mala calidad de la evidencia disponible debido a que: la mayoría de los trabajos son retrospectivos; la información es heterogénea respecto al modo de evaluación de la respuesta; se mezclan distintos laboratorios y se incluyen pacientes anti-tiroglobulina positivos, a pesar de su interferencia y de la gran variabilidad interensayo conocida.

- En segundo lugar, indica que la clasificación RIR es demasiado estática al basarse en el riesgo inicial que presenta el paciente sin el impacto posterior del tratamiento sobre el comportamiento biológico tumoral. Por ello añade una clasificación basada en la respuesta terapéutica para ir adaptando las decisiones a lo largo del seguimiento del paciente. Define como respuesta incompleta a todo paciente que tras el tratamiento inicial presente una persistencia bioquímica mayor o igual a 10ng/mL de TGPO-estimulada (TGPO-EST) y/o persistencia estructural de enfermedad en las pruebas de imagen.

Nuestro estudio pretende hallar un valor de TGPO-EST predictor de mala respuesta en pacientes con RIR intermedios o bajos a los que no se intensificaría el seguimiento ni el tratamiento en ausencia de otros factores de riesgo.

Objetivo:

1. Determinar si la TGPO-EST por retirada de levotiroxina o por administración de TSH recombinante es un factor de riesgo independiente de respuesta incompleta terapéutica en una muestra homogénea respecto al ensayo de laboratorio y al modo de evaluación de la respuesta.
2. Establecer un punto de corte de TGPO-EST que discrimine mala respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo multicéntrico en un hospital de nivel terciario y dos de nivel secundario, con laboratorio común. Se analizaron todos los casos de CDT en seguimiento desde el año 2006, inicio del ensayo para TG validado (CRM 457).

De los 328 registros de yodo ablación tumoral, 207 pacientes fueron incluidos. Los criterios de selección fueron: yodoablación postquirúrgica, RIR bajo e intermedio (ATA, 2015) y respuesta terapéutica (Memorial Sloan Kettering Center, 2012; ATA, 2015) evaluables. Se excluyeron los RIR altos, carcinomas pobremente diferenciados, los pacientes con anticuerpos anti-TG + o con información incompleta.

Se compararon las variables continuas por condición de mala respuesta mediante test de Mann-Whitney y las categóricas mediante Chi² o test exacto de Fisher. El estudio de la asociación entre TGPO-EST y respuesta terapéutica se realizó con regresión logística y la capacidad de discriminación se determinó con el área bajo la curva ROC.

Resultados: Del total de pacientes el 22,7% presentaron una respuesta incompleta al tratamiento tras una media de 3 años de seguimiento.

En el análisis bivalente, clasificando a los pacientes en función de su respuesta terapéutica, incompleta (RI) o excelente/aceptable (RE) no encontramos diferencias significativas respecto a sexo (72,34% eran mujeres), edad (Media 50,84± DS 15,17 años), histología (87,23% variante papilar; 12,77% variante folicular), tamaño tumoral (80,85% macrocarcinomas, tamaño mayor o igual a 1cm), tiempo hasta la extracción de la TGPO-EST (111,6±38,04 días), dosis de radioyodo (104,03± 4,8 mCi), tiempo hasta yodoablación (117,5± 58,71 días) ni TSH (Mediana 81; Rango intercuartílico [45,6-81,0]µUI/ml). Sin embargo, en el grupo respuesta incompleta fueron superiores la TGPO-EST (7,43 [1,97-30,4] µg/l), la enfermedad ganglionar significativa (53.2% presentaron un ganglio afecto mayor de 3mm o más de 5 ganglios afectados), el RIR intermedio (78,72%) y la necesidad de intervención durante el seguimiento. El tiempo de seguimiento fue significativamente menor en RI (23,34±13,59 vs 37,61± 24,07 meses en RE).

Esta asociación significativa entre TGPO-EST y respuesta al tratamiento se confirma en el análisis multivariante tras ajustar por posibles variables confusoras que pudieran influir sobre TGPO-EST y respuesta terapéutica (sexo, edad, tipo histológico, tamaño tumoral, RIR, enfermedad ganglionar significativa, intervención, tiempo de seguimiento y nivel de TSH) con OR 1.85; IC95% 1.35-2.52. Por tanto la TGPO-EST es un factor de riesgo independiente de mala respuesta al tratamiento de tal manera que por cada aumento de un $\mu\text{g/l}$ de TGPO-EST, se incrementa la odds de respuesta incompleta en un 85% (IC 95% 35-252).

La capacidad discriminatoria de mala respuesta del punto de corte 5,49 g/l de TGPO-EST fue: 61,7% sensibilidad, 79,25% especificidad, 87,07% % VPP, con área bajo la curva 0,8 (IC95% 0,731-0,83).

Discusión: Nuestro punto de corte coincide con la apreciación de la ATA 2015 en la que se sugiere que en ausencia de otros factores de riesgo, aquellos pacientes con un RIR bajo o intermedio, probablemente se beneficiarían de tratamiento yodoablativo y de seguimiento más estrecho si la TGPO-EST fuera $>5\text{-}10\text{ng/mL}$, debido a su presunto peor pronóstico.

Este punto de corte concuerda también con un estudio prospectivo realizado en 2010[3]. Este estudio, sin embargo, buscaba un punto de corte de TGPO estimulada que orientara qué pacientes pudieran evitarse la terapia yodoablativa. Los pacientes escogidos fueron aquellos con CDT de bajo riesgo. Según los valores de TGPO estimulada después de 3 meses tras la tiroidectomía se dividió la cohorte en tres grupos: pacientes con TGPO indetectable ($<1\mu\text{g/L}$), $1\text{-}5\mu\text{g/L}$ y $>5\mu\text{g/L}$. Aquellos pacientes con TGPO indetectable fueron seguidos estrechamente con ecografías de cuello y TGPO estimulada anuales. Al resto de grupos se recomendó el tratamiento con radioyodo, en especial aquellos con TGPO estimulada $>5\mu\text{g/L}$. La media del seguimiento hasta la evaluación de la respuesta fue de 3.3 años. Concluyeron que los pacientes de bajo riesgo con tiroglobulinas indetectables no se beneficiarían de la terapia pero aquellos con valores $>5\mu\text{g/L}$ presentaban el suficiente riesgo para que se siguieran las recomendaciones.

Otros estudios de evaluación de la TGPO estimulada proponen un punto de corte menor, sin embargo se tratan de estudios antiguos, anteriores al 2006, donde la sensibilidad de los inmunoensayos era menor de la que se recomendó a partir de este año ($0,2\text{ng/mL}$)^[4,5]

En un metaanálisis[6] realizado en 2010 se sugiere que valores de TGPO-EST $<10\text{ng/mL}$ indican bajo riesgo de enfermedad recurrente o persistente con un alto valor predictivo negativo. Sin embargo este metaanálisis es criticable por incluir estudios altamente heterogéneos (distintos laboratorios; distintos inmunoensayos entre 1996 y 2011 con importante variabilidad de sensibilidad analítica; pacientes con tiroidectomías incompletas; pacientes de todos los grupos de riesgo y evaluación no homogénea de la respuesta terapéutica).

Conclusión: En definitiva, podemos concluir que en nuestra muestra la TGPO-EST es un factor de riesgo independiente de respuesta incompleta terapéutica. Asimismo, nuestro punto de corte presenta una buena sensibilidad de discriminación con un elevado VPP que coincide con las recomendaciones generales de las Guías y estudios publicados.

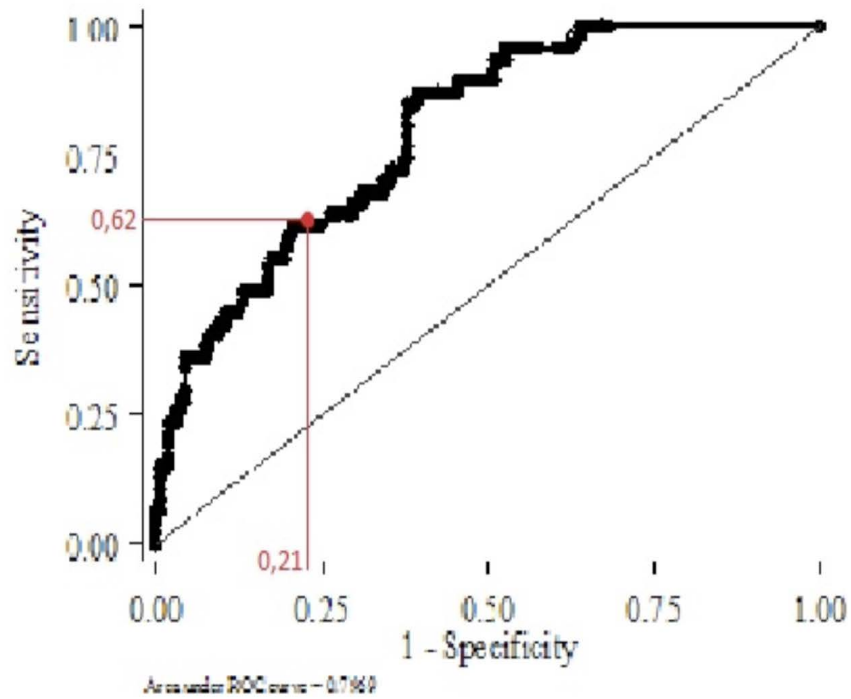
Bibliografía:

1. Bryan R. Haugen, M.D, Erik K. Alexander et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* ©2015 American Thyroid Association DOI: 10.1089/thy.2015.0020. p124-126.
2. R Michael Tuttle, MD. Differentiated thyroid cancer: Role of serum thyroglobulin. UptoDate (Internet). 2015 (review Mar2017). Available: www.uptodate.com
3. Alon Vaisman, HBSc, Steven Orlov, BSc, Jonathan Yip, HBSc et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head & Neck*. 2010. DOI 10.1002/hed. 21371. p689-699.
4. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastasis three to five years later. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047.
5. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North AM* 1995;24:841.
6. Richard C. Webb, Robin S. Howard, Alexander Stojadinovic, David Y. Gaitonde, Mark K. Wallace, Jehanara Ahmed. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012.97(8):2754–2763

Tabla 1. Respuesta a tratamiento y tiroglobulina postoperatoria estimulada. Modelo Ajustado. tgpo_est, tiroglobulina postoperatoria estimulada. N_sig, afectación linfática significativa (ver texto). rir, riesgo inicial de recidiva. interv, intervención durante el seguimiento (Iodo vs Cx, cirugía vs I+Cx, Iodo y cirugía). dif_tipo, tipo tumoral (papilar vs folicular vs Hürthle). macro, tamaño tumoral (>1 cm vs < 1 cm). tgpo_est_TSH, TSH asociada a tiroglobulina postoperatoria estimulada. tiempo_resp_tir, tiempo de seguimiento

respuesta_dicot	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ln_tgpo_est	1.848054	.2930732	3.87	0.000	1.354338 2.521751
sexo	.6556133	.3593313	-0.77	0.441	.2239328 1.919455
edad	1.0153	.0166635	0.93	0.355	.9831598 1.048491
N_sig					
Sí afectado	4.104812	2.345375	2.47	0.013	1.339494 12.579
rir					
intermedio	2.21952	1.247997	1.42	0.156	.7372991 6.681508
interv					
Iodo	2.555426	1.377706	1.74	0.082	.8882913 7.35142
Cx	1	(empty)			
I+Cx	2.474666	2.094146	1.07	0.284	.4711953 12.99667
dif_tipo					
folicular	1.033945	.7034497	0.05	0.961	.2725073 3.922985
Hürthle	1	(empty)			
macro					
>=1cm	1.471844	.9014451	0.63	0.528	.4431339 4.888644
tgpo_est_TSH	1.004796	.0036151	1.33	0.184	.9977358 1.011907
tiempo_resp_tir	.9807941	.0138716	-1.37	0.170	.9539797 1.008362
_cons	.0189331	.0276499	-2.72	0.007	.0010817 .3313735

Tabla 2. Área bajo la curva para evaluar la capacidad de discriminación entre TGPO EST y respuesta incompleta al tratamiento. Punto de corte 5,49 g/l de TGPO-EST fue: 61,7% sensibilidad, 79,25% especificidad, 87.07% VPP, con área bajo la curva 0,8, buena capacidad discriminatoria (IC95% 0,731-0,83)



IMPACTO DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN AVANZADA EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DM TIPO I

María Ocaña Seseña^a, Emilia Cancer Minchot^b, Eva M^a Delgado Olivencia^c

^a Alumna de 6º de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos, Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^b Médico Adjunto, Sección de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^c Enfermera Educadora en diabetes, Sección de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Diabetes Mellitus, educación diabetológica, control metabólico.

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) está aumentando aproximadamente un 3% cada año en el mundo¹. La OMS nos propone la diabetes como “modelo de enfermedad crónica” y por ende una “enfermedad modelo” en materia de educación para la salud. En esta línea en 1989 la Declaración de Saint Vicent, bajo los auspicios de la OMS y la IDF (*Internacional diabetes Federation*), manifestó claramente que el objetivo de mejora del tratamiento de la diabetes no podía ser cumplido a menos que se desarrollaran programas efectivos de educación en todos los niveles asistenciales². Así pues, de forma progresiva se han ido implantando estrategias dirigidas a la educación diabetológica.

La DM1 se caracteriza por una producción deficiente o nula de insulina por lo que requiere la administración diaria de esta hormona. A pesar del conocimiento actual es una enfermedad que no se puede prevenir, y sus complicaciones pueden dar lugar a incapacidad y reducción de la calidad de vida³.

Una persona con DM1 o insulino dependiente necesita para alcanzar un adecuado control metabólico seguir un plan de autocontrol estructurado que incluya: la utilización de insulina, la monitorización de la glucosa en sangre, y una actividad física y alimentación saludables.

En relación con ello en la Sección de Endocrinología del Hospital de Fuenlabrada se ha establecido un programa educativo de nivel avanzado que busca que el paciente sea el verdadero agente gestor de su enfermedad.

Objetivo: Valorar el impacto de un programa de educación avanzada en pacientes con DM1. Evaluar si mejora el control metabólico, a través de la hbA1c, el número de hipoglucemias, y las visitas a urgencias.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio de intervención con un diseño cuasi experimental del tipo antes-después, longitudinal con sujetos como su propio control, a partir de los registros de pacientes con DM1 y DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*), que ingresaron en el

programa educativo entre 2012 y 2016 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada. Todos tenían una evolución mínima de la enfermedad de seis meses previa a la educación.

La educación avanzada se lleva a cabo por una enfermera experta en educación diabetológica, mediante la formación impartida en 4 sesiones en las que se explican los contenidos por temas, y se realizan todo tipo de prácticas (alimentación por raciones, administración de insulina, zonas de inyección-exploración de lipodistrofias, calculador de bolo de Insulina y su manejo (programación y ajuste), actuación ante la hipoglucemia, descargas de datos, etc). Las intervenciones son personalizadas y grupales. En dicho programa se incluyen pacientes que han realizado previamente la educación básica o de "supervivencia"; también aquellos captados en las consultas de endocrino con falta de conocimientos sobre su enfermedad, o los que por iniciativa propia lo demandan.

Para nuestro estudio inicialmente se valoraron 150 pacientes, de los cuales se han rechazado aquellos que sólo asistieron a una única sesión y aquellos con DM tipo 2 o MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Se han incluido los pacientes que habían asistido a un mínimo de 2 sesiones de educación (alimentación por raciones y calculador de bolos/programación y ajuste de insulina). Los datos han sido obtenidos de las historias clínicas del programa informático SELENE® y el análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 21.

Las variables analizadas antes y después de la educación han sido: sexo, edad, edad al diagnóstico, peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC), años de evolución, tipo de DM (tipo 1/LADA), cumplimiento de las visitas, adhesión a la educación, uso de calculador de bolos, candidatos a Bomba de Infusión Subcutánea de insulina (BICI), HbA1c, dosis de insulina basal y total, tipos de hipoglucemias (leves/severas), presencia o no de hipoglucemias inadvertidas, nº ingresos por cetoacidosis diabética (CAD), atenciones en urgencias.

Análisis descriptivo: las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencia y porcentajes, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico en función de si seguían o no una distribución normal (test de Kolmogórov-Smirnov). Para el contraste de hipótesis se ha usado el estadístico McNemar para variables cualitativas. Se ha evaluado la asociación con tablas cruzadas entre variables cualitativas mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se han comparado antes y después de la educación mediante la prueba t-student para datos apareados ($n > 30$). El nivel de significación estadística se ha establecido en un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se presentan los datos de 93 pacientes (hay ausencia de datos en algunos pacientes porque se encuentran en el momento actual en el programa de educación). El 54,8% eran hombres (51) y 45,2% (42) mujeres con edades entre los 21 y 72 años (mediana 39, RIQ 51), con una media al diagnóstico de 22,8 años (D.E 11,8) y una evolución de años de enfermedad con una mediana de 14,50 años (RIQ 46). Según el IMC, el 48,2% tenían sobrepeso u obesidad.

Al analizar las cifras de HbA1c, observamos que existían diferencias significativas (p -valor $< 0,0001$) entre la media al inicio de la educación, que fue de 8,24% pasando a 7,6% después de ésta. El cambio medio fue de 0,58% (IC 95% 0,730 a 0,435).

Así mismo tras la educación diabetológica en el 77,3% de los pacientes se observó un descenso de HbA1c, en el 16% un aumento y en el 7% ésta se mantuvo. Cabe destacar que el % de pacientes con HbA1c entre 8-10% se redujo de un 46,6% a un 30,7%; el % de pacientes con una HbA1c entre 7,1-8% aumentó de 30,7% a 35,2%; y el de pacientes por debajo de 6,5% pasó de un 4,5%

a un 20,5% (p-valor 0,000). Es decir el número de pacientes con hbA1c < 8% tras la educación aumentó en un 22,7%.

Respecto al uso del calculador de bolos, el 82,4% de los pacientes tenían entre 20-50 años, siendo mujeres el 49% (25) y hombres el 51% (26) . De los pacientes con una buena adhesión al programa, lo utilizaron un 32,7%. Las diferencias de medias de HbA1c en función del calculador de bolos no resultaron significativas (p-valor 0,670) siendo de 7,71% en aquellos que sí lo utilizaron, y de 7,61% en los que no, al igual que las cifras de HbA1c con respecto al sexo (p-valor 0,685) habiendo una diferencia de medias de +0,09 entre hombres y mujeres.

En cuanto al número y tipo de hipoglucemias antes de la educación, 24 pacientes (26,1%) refería no tener hipoglucemias, 65 (70,7%) tenían hipoglucemias leves, 2(2,2%) severas, y un paciente ambas. A la hora de valorar la evolución de las hipoglucemias, observamos que el 75,5% se mantuvieron igual, o mejoraron.

Las visitas a urgencias se redujeron de forma estadísticamente significativa (p-valor <0,05) tras la intervención, disminuyendo la media de 0,51 a 0,16 con una diferencia de 0,356 (IC 95% 0,537 a 0,174).

La evolución de los ingresos por CAD, a pesar de salir significativo, no fue valorable, pues tan sólo hubo tres ingresos antes de la educación que se redujeron a ninguno después de ésta.

Al finalizar la educación, el 9,6% de los pacientes terminaron siendo candidatos para terapia con BICI por falta de control metabólico a pesar de la buena adhesión al programa.

Respecto a la dosis de insulina basal, la dosis de insulina total valorada por unidades/kg de peso, las hipoglucemias inadvertidas, y el IMC a pesar de ver alguna diferencia en sus medias, no mostraron diferencias estadísticamente significativas tras la educación.

En la tabla 1 se expone las características del grupo y la evolución de las variables analizadas.

Discusión: La ADA (*American Diabetes Association*) destaca la importancia de integrar en la evaluación clínica de los pacientes con DM1 el compromiso e implicación del paciente y las modificaciones en el estilo de vida, así como incide en mantener un seguimiento posterior a este respecto⁴. La DM es una enfermedad crónica y tratable en la que los pacientes deberían asumir un papel activo. La educación diabetológica avanzada es una herramienta centrada en el paciente, dirigida a mejorar su calidad de vida, evitar complicaciones agudas, y si es posible complicaciones a largo plazo⁵. Ya en los años 80 un meta-análisis sobre los efectos de la educación diabetológica en el control metabólico, concluyó que un paciente entrenado tenía más posibilidades de controlar su enfermedad, y que la enfermera educadora facilitaba el control de la diabetes⁶. Así pues, todos los pacientes deberían tener a su disposición la posibilidad de adquirir, de manera voluntaria, los conocimientos, habilidades y aptitudes necesarios para su autocuidado. A su vez, estas intervenciones deben respetar las preferencias, necesidades y valores de cada paciente, permitiendo el desarrollo de destrezas y motivaciones, para que asuma con responsabilidad, y si es posible con independencia, el tratamiento y cuidado diario.

Este estudio pretende demostrar el papel de la educación diabetológica en sí misma sobre el control metabólico de la diabetes, al proporcionar al paciente los recursos que lo hacen más autónomo y autosuficiente para la toma de decisiones en relación con su enfermedad.

En consonancia con otros estudios similares^{7,8,9,10,11} los resultados del presente trabajo muestran que la educación avanzada logra un mejor control metabólico, encontrándose evidencia estadística en la reducción de los niveles de HbA1c (disminuyó en un 77,3% de los pacientes, dato similar al estudio de Moreno Ortega y col).

No se encuentran diferencias significativas en cuanto a la dosis de insulina basal e insulina total diaria en aquellos que utilizaron calculador de bolos respecto a los que no lo utilizaron, lo que parece traducir una mejor distribución de la misma.

Entre las posibles limitaciones del estudio debemos señalar la pérdida de pacientes que se tuvo durante el programa, así como la falta de certeza de que la muestra sea representativa de la población al tratarse de un muestreo por conveniencia. A pesar de que la mayoría son pacientes con una mediana de evolución de enfermedad de más de 14 años, podría encontrarse cierta limitación del estudio en los pacientes con diagnóstico más reciente, al no tener un tiempo de evolución suficiente para conocer los efectos en el control metabólico del tratamiento realizado sin la intervención de un programa de educación avanzada.

Conclusiones:

1. Un programa de educación avanzada para DM1 bien estructurado disminuye la HbA1c y a corto plazo las complicaciones agudas. Por tanto es efectivo en términos de control metabólico, hecho que podrá incidir positivamente en la reducción de la incidencia y progresión de las complicaciones, mejorando el impacto socioeconómico de esta enfermedad.
2. Resulta fundamental que el paciente esté interesado en adquirir dichas destrezas, y motivado en lograr una mejora del control metabólico.
3. Es evidente que la enfermera Educadora desempeña una labor clave en el manejo del paciente diabético.
4. Así mismo consideramos que sería importante la inclusión de cuestionarios que valoren la calidad de vida previa y posterior a la participación en el programa de educación, y así se ha propuesto.

Bibliografía:

1. International Diabetes Federation, Executive Summary IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, Brussels Belgium, 2015.
2. Diabetes Care and research in Europe. The Sant Vincent Declaration. Giornale Italiano di Diabetologia 1990;10 Suppl:133-44.
3. [Informe mundial sobre la diabetes](#). Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2016.
4. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes- 2017. Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017 (sección 3, s25) (sección 4, s3).
5. EU. PILAR HEVIA V. Educación en Diabetes. Rev.Med.Clin.Condes.2016; 27(2):271-276.
6. Brown SA. Effects of educational interventions in diabetes care: a meta-analysis of findings. Nurs Res 1988; 37 (4): 223-30.
7. Moreno Ortega, José Antonio; Chanca Franco, María del Carmen; Martín Rendón, María del Carmen. Educación para la salud en diabéticos juveniles. Rev Paraninfo Digital[internet]. 2014; [citado 2017 Abr 12]; 20. Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n20/177.php>
8. Lin, K., Yang, X., Wu, Y., Chen, S., Yin, G., Zhan, J., et al. (2016). Impact of disease-management programs on metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: A cohort study in Shantou, China. Rev Medicine, 95(52): e5681.

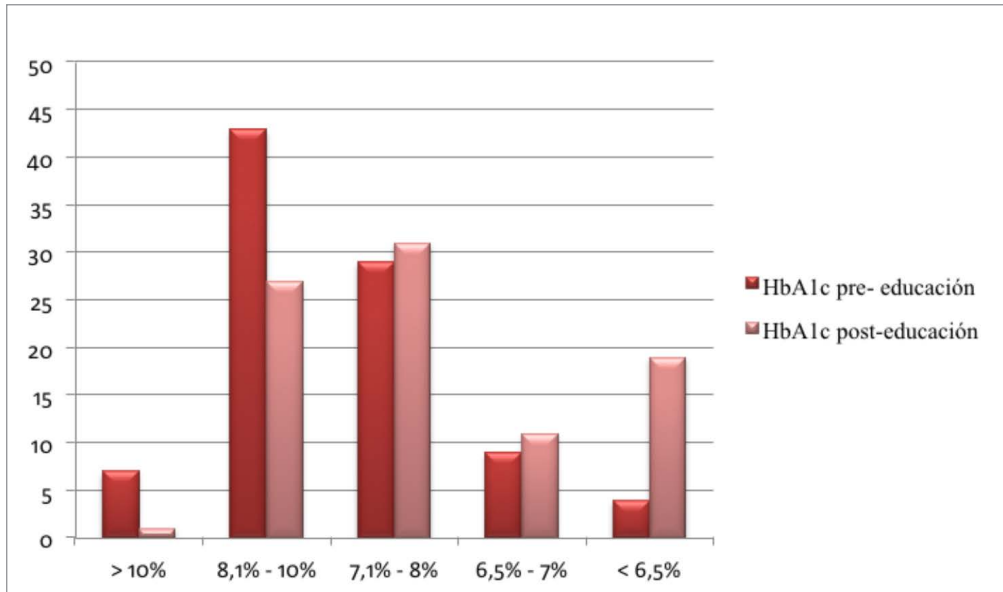
9. García Rosario, Suárez Rolando. Eficacia de un seguimiento a largo plazo con educación interactiva en diabéticos tipo 1. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2006 Dic [citado 2017 Abr 13]; 17(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000300002&lng=es.
10. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management program. Am J Manag Care. 2005;11(4):242–50.
11. López-Alegría Carmen, Núñez-Sánchez María Ángeles, García-Palacios María, Santaolalla-Jiménez Beatriz, Mueses-Dismey Alexandra, Gómez-Rivas Pahola et al. La figura de la enfermera educadora hospitalaria mejora la HbA1c y el perfil lipídico de los pacientes con diabetes tipo 1. Nutr. Hosp. [Internet]. 2013 Dic [citado 2017 Abr 28]; 28(6): 2006-2013.
12. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600033&lng=es. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6691>.

Tabla 1.

Variables	N(%)	Evolución		N (%)
Sexo	93	post-educación		
Masculino	51 (54,8)			
Femenino	42 (45,2)			
Diabetes	93	Ev. HbA1c		88
DM 1	79 (84,9)	Descenso		68 (77,3)
DM lada	14(15,1)	Ascenso		14 (15,9)
		Se mantiene		6 (6,8)
Edad categ	93	Ev.peso		89
20-34	36 (38,7)	Aumenta		49 (55,1)
35-50	39 (41,9)	Disminuye		35 (36,0)
>50	18 (19,4)	Mantiene		8 (9,0)
Adhesión	45 (51,7)	Ev.Hipos		90
C.B	51 (56,7)	Mejoran		32 (35,6)
Cump. vis 3	71 (77,2)	Empeoran		22 (24,4)
Cump. vis 4	50 (58,1)	Mantienen		36 (40,0)
	Total (n)	Pre-educación (n)	Post-educación (n)	P - valor
Cualitativas Contraste hipótesis test McNemar				
HbA1c categ	88			
>10%		7 (8,0)	1 (1,1)	0,000
8,1-10		41 (46,6)	27 (30,7)	
7,1-8		27 (30,7)	31 (35,2)	
6,5-7		9 (10,2)	11 (12,5)	
<6,5		4 (4,5)	18 (20,5)	
H. Inadvertidas	90	9 (10,0)	5 (5,6)	0,388
Cuantitativas Contraste Hipótesis T Student para datos apareados (n >30)				
		Media (DE)	Media (DE)	
Peso	89	70,182 (14,15)	70,80 (14,4)	0,086
IMC	89	24,83 (4,13)	25,04 (4,19)	0,083
HbA1c	88	8,24 (1,21)	7,65 (1,08)	0,000
D.B insulina	89	30,46 (16,64)	31,19 (17,15)	0,231
D.T insulina	39	44,41 (25,05)	47,41 (26,73)	0,068
NºIn.Total	39	0,63 (0,31)	0,65 (0,30)	0,254
At.Urgencias	90	0,51 (1,03)	0,16 (0,39)	0,000
Nº Ing CAD	90	0,09 (0,38)	0,00 (0,00)	0,032

DM 1- Diabetes Mellitus tipo 1/ DM lada-Diabetes Mellitus tipo lada/ Edad categ-edad categorías/ C.B- Calculador de Bolos / Ev.Hipos- Evolución hipoglucemias/ Ev.peso- evolución del peso/ B.B insulina- dosis basal insulina/ D.T insulina - dosis total insulina / NºIn.Total - Número de insulina total por kg/peso / At.urgencias - Atenciones en urgencias / Nºing - Número de ingresos por Cetoacidosis diabética.

Figura 1. HbA1c categorizada pre-y post educación en DM 1.



FENOTIPO DE HAPTOGLOBINA Y SU RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES VASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Alberto Sáez Vicente^a, Ángela Rodríguez López^a, Santiago Prieto Menchero^b

^a Estudiante Universidad Rey Juan Carlos, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

^b Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Haptoglobin; Diabetes Complications; Genetic Predisposition to Disease.

Introducción: La haptoglobina (Hp) es una proteína sérica sintetizada principalmente en el hígado y codificada por un gen polimórfico que se encuentra en el cromosoma 16q22¹⁻⁴. El ser humano presenta dos tipos de alelos, denominados 1 y 2, de los que derivan tres posibles genotipos: Hp 1-1, Hp 2-1 y Hp 2-2^{1,3,5}. Hay variaciones geográficas y étnicas en la frecuencia de ambos alelos, de manera que en la mayoría de la población occidental la prevalencia de fenotipo de Hp 1-1, Hp 2-1 y Hp 2-2 es del 16%, 48% y 36% respectivamente, sin existir diferencias entre los individuos con diabetes mellitus (DM) y la población general³⁻⁶.

La Hp actúa como antioxidante debido a su capacidad para unirse a la hemoglobina (Hb) y prevenir el daño tisular ejercido por esta en su forma libre^{1,3-5}. Esta acción disminuye conforme aumenta la glicosilación de la Hb, como sucede en los pacientes con DM por el estado de hiperglucemia que presentan³. Por otro lado, se ha demostrado que la capacidad antioxidante de los distintos fenotipos de Hp es diferente^{4,5}. La proteína codificada por el alelo 2 confiere una actividad antioxidante menor que la derivada del alelo 1, por lo que existe una menor protección antioxidante por parte de la Hp 2-2 en comparación con las otras formas de la proteína^{1,5,6}.

En los pacientes con DM, el estrés oxidativo generado por la hiperglucemia, junto con una actividad antioxidante reducida de la haptoglobina, propicia un entorno favorable para el desarrollo de complicaciones vasculares, siendo la hiperglucemia una condición necesaria para su aparición^{3,4}.

Objetivos: evaluar el riesgo aumentado de complicaciones micro y macrovasculares en relación con el fenotipo de Hp en pacientes con DM tipo 2 (DM2) del Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF).

Materiales y métodos: hemos realizado un estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron pacientes con petición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de forma ambulatoria durante el mes de marzo de 2017 en el HUF. Posteriormente, restringimos la muestra a pacientes que nos concedieron su consentimiento de forma escrita tras ser informados del estudio y que tenían recogido en su historia clínica el diagnóstico de DM2; quedando excluidos los pacientes que no

acudieron a la cita en extracciones, que no otorgaron su consentimiento o que, a fecha de la extracción, no tenían diagnóstico de DM2.

Recogimos los datos de la historia clínica electrónica SELENE y empleamos bases de datos anonimizadas.

La determinación del fenotipo de haptoglobina se realizó en el excedente de la muestra sanguínea de los pacientes que aceptaron participar en el estudio. Se empleó un Kit de ELISA de 96 pocillos que incluye un anticuerpo monoclonal específico para la identificación de un antígeno de haptoglobina, tres calibradores y un control negativo. El reactivo se compró desde el Servicio de Laboratorio con el visto bueno de la Dirección Médica y con cargo a la parte de "overhead" del laboratorio.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 21.0. En el análisis descriptivo se ha empleado, para las variables cuantitativas, la media y desviación estándar, tras evaluar su normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, y para las variables categóricas, la frecuencia absoluta y el porcentaje válido. En el contraste de hipótesis se realizaron análisis univariantes usando el estadístico χ^2 o el test exacto de Fisher, determinando la odds ratio (OR) como medida de asociación. Por otro lado, se emplearon modelos de regresión logística univariantes y multivariantes para evaluar el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares en función del fenotipo de Hp, ajustado por las características de la DM (tiempo de evolución, tratamiento hipoglucemiante, control glucémico según HbA1c), factores de riesgo cardiovascular (FRCV) convencionales o ambos. El nivel de significación estadística se fijó en un p-valor (p) < 0.05.

Resultados: de un total de 213 pacientes con petición de HbA1c nos concedieron consentimiento por escrito 107, de los cuales incluimos en nuestro estudio a 48. Excluimos a aquellos que no presentaban diagnóstico de DM2 en el momento de la extracción. Tras la determinación del fenotipo de la Hp excluimos a 2 pacientes a los que no se les realizó el test, siendo la muestra final de 46 pacientes.

Las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la Tabla 1. El sexo masculino fue el predominante (30 varones, 65.2%), y la edad media de los pacientes incluidos fue de 67.26 ± 10.45 . En relación con las características de la DM, el nivel medio de HbA1c era de 7.20 ± 1.40 ; y un 58.7% de los pacientes presentaron un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 10 años.

La prevalencia de los fenotipos de Hp 1-1, Hp 2-1 y Hp 2-2 fue de 17.4%, 39.1% y 43.5%, respectivamente. No encontramos diferencias estadísticamente significativas de los FRCV ni de las características de la DM según el fenotipo de Hp.

En la Tabla 2 se recogen los resultados de la regresión logística, tanto univariante como multivariante ajustada por las características de la DM, FRCV o ambos para determinar el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares según el fenotipo de Hp, comparando el fenotipo 2-2 frente al resto.

En el caso de las complicaciones microvasculares, incluyendo retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética (ND) y neuropatía diabética (NeuD), no se alcanzaron resultados estadísticamente significativos ni en el análisis univariante ni en el multivariante ($p > 0.05$).

Respecto a las complicaciones macrovasculares, en las que se incluyen ictus isquémico, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica, en el análisis univariante no se obtuvieron resultados es-

tadísticamente significativos ($p > 0.05$). Finalmente, en el modelo multivariante el único resultado significativo se obtuvo al ajustar por FRCV con un OR de 5.25 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 1.10-25.01; $p = 0.037$).

Discusión: En este estudio no hemos encontrado una asociación significativa entre el fenotipo de Hp y el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares en pacientes con DM2. En el caso de las complicaciones macrovasculares, aunque solo se haya alcanzado la significación estadística en uno de los modelos multivariantes, el análisis puede sugerir que existe una relación entre el fenotipo de Hp y la aparición de complicaciones macrovasculares teniendo en cuenta los resultados de estudios como el Strong Heart Study (SHS)⁵.

Con relación a las complicaciones microvasculares, nuestros resultados son parecidos a los descritos en la literatura al no encontrar una clara relación entre el fenotipo de Hp y el desarrollo de las mismas; si bien es cierto que esta asociación ha sido menos estudiada que la referida a las complicaciones macrovasculares¹. En cuanto a la RD, los resultados recogidos en la literatura científica son escasos y contradictorios¹. Respecto a la ND, los resultados de los estudios varían desde la no asociación entre fenotipo de Hp y ND¹ hasta la presencia de una relación significativa entre ellos en modelos multivariantes⁷. Hay otros estudios en los que se ha demostrado un efecto protector de la Hp 1-1 en el desarrollo de RD y ND⁵. No hemos encontrado Bibliografía: que relacione el fenotipo de Hp y la NeuD.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, en el modelo univariante hemos observado un riesgo 3.7 veces mayor en los pacientes con fenotipo 2-2 de Hp frente al resto, con un p-valor cercano a la significación. Al ajustar por los FRCV convencionales el riesgo es 5.25 veces mayor, presentando significación estadística. En el caso de ajustar por las características de la DM o por estas y los FRCV se observa un aumento de riesgo sin llegar a ser significativo. Estos resultados, aun sin presentar significación estadística, van en la línea de estudios como el SHS que han mostrado que el fenotipo de Hp es un predictor independiente de desarrollo de complicaciones macrovasculares en pacientes con DM⁵; existiendo un riesgo de 2 a 8 veces mayor de enfermedad cardiovascular en pacientes con fenotipo de Hp 2-2^{1,3,4,6}.

Con estos resultados, hay estudios que sugieren que la determinación del fenotipo de Hp puede ser de utilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular en población con DM, así como a la hora de seleccionar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de nuevas terapias para prevenir el desarrollo de complicaciones vasculares⁵, como es el caso de tratamientos con agentes antioxidantes^{1,3,4,8}.

Por último, la distribución del fenotipo de la Hp fue similar a la encontrada en la población occidental⁴, con la salvedad de una mayor frecuencia de fenotipo 2-2 en nuestra muestra. No se encontraron diferencias significativas entre los fenotipos de haptoglobina para ninguno de los FRCV o las características de la DM, tal y como se observa en otros estudios⁵.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. El criterio para seleccionar a los pacientes fue la petición de HbA1c, con el objetivo de que fueran pacientes con DM. Sin embargo, muchas de esas peticiones no correspondían a pacientes con DM, por lo que el número final de pacientes que incluimos en el estudio fue reducido. El pequeño tamaño muestral puede influir en la obtención de resultados sin significación estadística, además de dificultar la generalización de los mismos a la población. Por último, en algunos pacientes no pudimos recoger todas las variables analizadas al no figurar en la historia clínica electrónica y no se realizó la determinación del fenotipo de Hp en 2 de ellos.

Conclusiones: No hemos podido demostrar una clara relación entre el desarrollo de complicaciones macrovasculares en los pacientes con DM2 y el fenotipo de Hp 2-2, si bien nuestros resultados van orientados en esa dirección. En cuanto a las complicaciones microvasculares, no hemos encontrado ninguna relación entre el fenotipo de Hp y su aparición. Por lo tanto, es necesario realizar estudios de carácter prospectivo con un mayor tamaño muestral con el fin de esclarecer el papel de la Hp en el desarrollo de complicaciones vasculares.

Por otro lado, el genotipado de la haptoglobina puede ayudarnos en el futuro a la hora de seleccionar aquellos pacientes con DM que presenten un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones vasculares y que pudieran beneficiarse de un control glucémico más agresivo.

A su vez, el conocimiento de la asociación entre la Hp y el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares en pacientes con DM abre la puerta a nuevas medidas terapéuticas basadas en el fenotipo de Hp de cada individuo que pueden mejorar su pronóstico.

Bibliografía:

1. Amor AJ, Canivell S, Oriola J, Ricart MJ, de Hollanda AM, Bosch-Comas A, et al. Haptoglobin genotype and risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a study on a Spanish population. *Nefrología*. 2014; 34(2): 212–5.
2. Costacou T, Ferrell RE, Orchard TJ. A Determinant of Cardiovascular Complication Risk in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2008; (March): 1702–6.
3. Levy AP. Haptoglobin A Major Susceptibility Gene for Diabetic. *IMAJ*. 2004; (May): 308–10.
4. Levy AP. Application of pharmacogenomics in the prevention of diabetic cardiovascular disease: Mechanistic basis and clinical evidence for utilization of the haptoglobin genotype in determining benefit from antioxidant therapy. *Pharmacol & Ther*. 2006; 112(2): 501–12.
5. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, Resnick HE, Lee ET, Best L, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The strong heart study. *JACC*. 2002; 40(11): 1984–90.
6. Vardi M, Blum S, Levy AP. Haptoglobin genotype and cardiovascular outcomes in diabetes mellitus - natural history of the disease and the effect of vitamin E treatment. Meta-analysis of the medical literatura. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(7): 628–32
7. Costacou T, Ferrell RE, Ellis D, Orchard TJ. Haptoglobin genotype and renal function decline in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58 (12): 2904-9
8. Vardi M, Levy NS, Levy AP. Vitamin E in the prevention of cardiovascular disease: the importance of proper patient selection. *J Lipid Res*. 2013; 54(9): 2307–14.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Características de los pacientes.			
	Media	Desviación estándar	
Edad (n=46)	67.26	10.45	
	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo masculino (n=46)	30	65.2	
Factores de riesgo cardiovascular.			
	Frecuencia	Porcentaje	
Fumador (n=45)	20	44.4	
Obesidad (n=30)	26	86.7	
Hipertensión arterial (n=46)	38	82.6	
Dislipemia (n=46)	42	91.3	
Características de la DM.			
	Media	Desviación estándar	
HbA1c (n=46)	7.20	1.40	
	Frecuencia	Porcentaje	
Control DM inadecuado (n=46)	17	37	
Años evolución de DM (n=45)	< 5	13	28.3
	5-10	5	10.9
	> 10	27	58.7
Tratamiento DM (n=46)	Dieta	2	4.3
	Antidiabéticos orales (ADO)	24	52.2
	Insulina	4	8.7
	ADO + insulina	16	34.8
Nº ADO (n=46)	1	26	56.5
	2	9	19.6
	3	5	10.9
Complicaciones.			
	Frecuencia	Porcentaje	
Microvasculares (n=46)	17	37	
Retinopatía (n=46)	7	15.2	
Nefropatía (n=46)	15	32.6	
Polineuropatía (n=46)	4	8.7	
Macrovasculares (n=46)	12	26.1	
Ictus isquémico (n=46)	6	13	
Cardiopatía isquémica (n=46)	6	13	
Arteriopatía periférica (n=46)	4	8.7	
Complicaciones totales (n=46)	24	52.2	

Tabla 2. Resultados de la regresión logística.

Complicaciones microvasculares			
	OR	IC 95%	p-valor
Retinopatía	0.467	0.081-2.703	0.467
Nefropatía	1.212	0.351-4.187	0.762
Polineuropatía	0.404	0.039-4.203	0.448
Total	1.259	0.377-4.204	0.708
Ajustado por características de DM			
	OR	IC 95%	p-valor
Total	1.914	0.415-8.826	0.405
Complicaciones macrovasculares			
	OR	IC 95%	p-valor
Ictus isquémico	1.353	0.243-7.546	0.730
Cardiopatía isquémica	8.333	0.887-78.311	0.064
Arteriopatía periférica	4.412	0.423-46.054	0.215
Total	3.667	0.912-14.738	0.067
Ajustado por características de DM			
	OR	IC 95%	p-valor
Total	4.612	0.844-25.199	0.078
Ajustado por FRCV			
	OR	IC 95%	p-valor
Total	5.250	1.102-25.009	0.037
Ajustado por características de DM y FRCV			
	OR	IC 95%	p-valor
Total	20.995	0.864-510.048	0.061

CARACTERIZACIÓN DE LA CONDUCTA NOCICEPTIVA Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA DE UN RATÓN TRANSGÉNICO SGK1.1

Álvaro Del Mazo Carrasco^a, Carlos Goicoechea García^b, Eva María Sánchez Robles^b

a. Estudiante Grado en Medicina. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid (España).

b. Área de Farmacología y Nutrición. Dpto. CC. Básicas de la Salud. Unidad asociada de I+D+i al Instituto de Química Médica (CSIC). Grupo de excelencia investigadora URJC-Banco de Santander-Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor (i+DOL). Facultad CC. Salud, Universidad Rey Juan Carlos (Madrid).

ABSTRACT

Palabras clave: Corriente M, SGK 1.1, nocicepción.

Introducción: SGK1.1 es una isoforma de la quinasa SGK1 que aparece exclusivamente en Sistema Nervioso. Ratones transgénicos SGK 1.1 (Tg.SGK1) expresan de forma constitutiva esta proteína que modula la corriente M (canales de K⁺), haciendo que estos animales presenten una excitabilidad neuronal reducida y una menor sensibilidad a las convulsiones en un modelo de epilepsia (Arteaga y col., 2008; Miranda y col., 2013). Teniendo en cuenta la regulación que ejerce ésta en la excitabilidad neuronal, nos proponemos valorar las respuestas de estos ratones a estímulos nociceptivos agudos, dentro de un proyecto más amplio encaminado a estudiar el papel que juega esta proteína en el dolor neuropático y la posibilidad que tiene de servir como futura diana farmacológica en el tratamiento del dolor crónico.

Objetivo: Caracterizar la respuesta basal a diferentes estímulos nociceptivos y la actividad locomotora de ratones Tg. SGK1.1.

Material y métodos:

Diseño y ámbito de realización:

Se trata de un estudio de investigación pre-clínica englobado dentro de un proyecto de investigación del Área de Farmacología y Nutrición de la Facultad de Ciencias de la Salud de la URJC cuyo objetivo final es valorar el comportamiento de los ratones Tg. SGK1.1. en respuesta al dolor crónico.

Animales:

Se han utilizado ratones Tg. SGK 1.1. (grupo experimental) y ratones Wild Type C57BL6 (grupo control) machos y hembras de dos meses y medio a tres de vida. Los animales fueron administrados por la unidad veterinaria de la facultad y estabulados en el animalario a una temperatura de 22 ±1° y expuestos a ciclos de luz y oscuridad de 12 horas. Durante este período los animales dispusieron de comida y agua *ad libitum*.

Test de valoración de umbrales nociceptivos:

- El “**Tail flick**” o test de inmersión de la cola es un modelo de dolor agudo al calor que consiste en introducir la cola del ratón en agua caliente a 52° C y cronometrar el tiempo que tarda en realizar una respuesta de retirada. Se han tomado tres medidas de tiempo por ratón separadas por un intervalo de tiempo de 1 min y se ha hecho la media de las tres medidas, lo que se considera umbral nocivo al calor. Se considera un tiempo de corte de 15s para evitar lesiones en la cola del animal (Bennett, 2001)
- El **test de placa fría** es un modelo de dolor agudo al frío en el que se sitúa al animal sobre una placa a 4° C y se cuenta el número de respuestas de retirada objetivadas como la suma del número de levantamientos de una pata trasera y el número de saltos durante un tiempo total de 5 minutos (metodología modificada de Yalcin y col., 2009 y Ta y col., 2009).

Test de valoración locomotora:

- El **test de actividad locomotora** contabiliza mediante un actímetro la motilidad espontánea del ratón. Queda recogido a través de un sistema de sensores que contabilizan el número de cortes realizados durante 30 min (Kayser y col., 2015)

Análisis estadístico:

El programa utilizado para analizar y graficar los datos ha sido el GraphPad Prism 5. Se han valorado las respuestas conductuales del grupo control y del grupo experimental a los distintos tests que se expresan en forma de media, desviación típica y error estándar de la media. Posteriormente, se ha analizado mediante el test D’Agostino & Pearson que los resultados siguen una distribución normal y se ha realizado la T-Student para comparar grupos independientes (animales wild-type vs animales Tg. SGK1.1). El grado de significación se ha ajustado a una $p < 0,05$ y los datos se han representado en gráficas de barras.

Consideraciones éticas:

El proyecto ha sido revisado y autorizado por el comité de ética de la URJC y está conforme con las guías de cuidado y uso de animales de laboratorio de la Comunidad Europea (Directiva Europea 2010/63 /EU) y las guías de estándares éticos para la investigación animal de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).

Resultados: (Ver Figura1)

- Test de inmersión de la cola a 52°C:** los ratones Tg. SGK1.1. presentan una media de tiempo de retirada de la cola expresado en segundos al estímulo térmico a 52° grados inferior que los ratones wild type con diferencias estadísticamente significativas. (Fig. 1A)
- Test de placa fría a 4 °C:** los ratones Tg. SGK.1. 1. muestran una suma de conductas media al test de placa fría a 4° durante 5 minutos semejante a los ratones control sin encontrar entre ambos diferencias estadísticamente significativas (Fig. 1B)
- Test de actividad locomotora:** los ratones Tg. SGK1.1 tienen durante un tiempo de 30 sg un mayor número medio de cruces espontáneos que los ratones control, es decir, presentan una actividad locomotora mayor con diferencias estadísticamente significativas. (Fig. 1C)

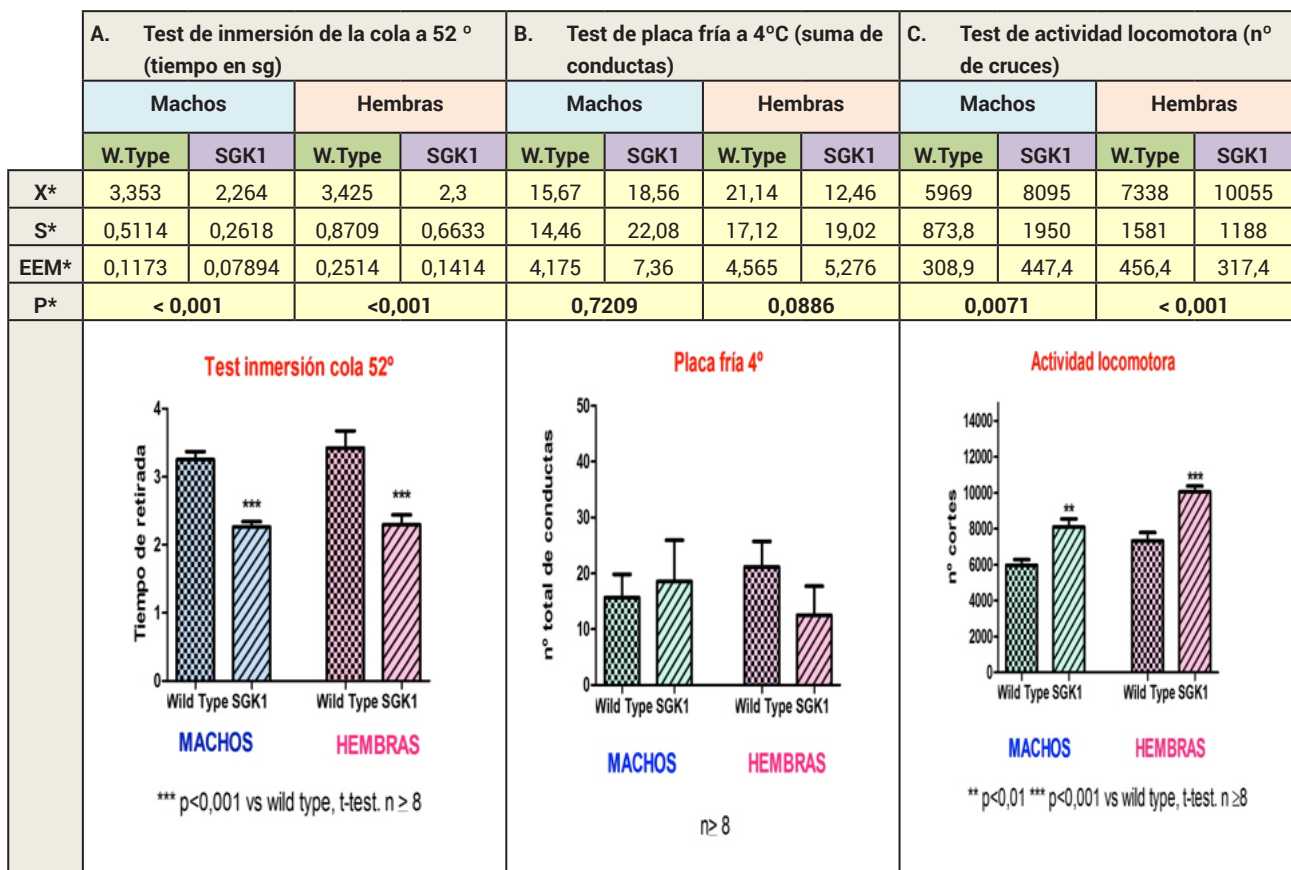
Conclusiones:

- Tras los resultados obtenidos, podemos apreciar que los ratones SGK1.1, frente a los animales controles, presentan:
- Menor tolerabilidad al estímulo nociceptivo caliente.
- Similar respuesta conductual a estímulos nocivos de frío.
- Mayor actividad locomotora.

Bibliografía:

1. Arteaga, M., Coric, T., Straub, C. and Canessa, C. (2008). A brain-specific sgk1 splice isoform regulates expression of ASIC1 in neurons Proceedings of National Academy of Sciences, 105 (11), pp. 4459–4464.
2. Bennett G. (2001) Animal Models of Pain. In: Kruger L, ed. By. Methods in Pain research. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2001, pp. 67-91
3. Kayser, V., Viguier, F., Melfort, M., Bouirgoïn, S., Hamon, M., Masson, J. (2001) Altered nociception in mice with genetically induced hypoglutamatergic tone. Neuroscience 293, pp. 80-91.
4. Miranda, P., Cadaveira-Mosquera, A., González-Montelongo, R., Villarroel, A., González-Hernandez, T., Lamas, J., Alvarez de la Rosa, D. and Giraldez, T. (2013). The Neuronal Serum- and Glucocorticoid-Regulated Kinase1.1 Reduces Neuronal Excitability and Protects against Seizures through up regulation of the M-Current. The Journal of Neuroscience 33 (6), pp.2684 –2696.
5. Ta, L., Low, P. Windebank, A. (2009). Mice with cisplatin and oxaliplatin-induced painful neuropathy develop distinct early responses to thermal stimuli. Molecular pain, 5(9), pp. 1-11.
6. Yalcin, I., Charlet, A., Freund-Mercier, M., Barrot, M., Poisbeau, P. (2009) Differentiating termal allodynia and hiperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. The Journal of Pain, 10 (7), pp.767-773.

Figura1. Umbrales al dolor y actividad locomotora de animales Wild-Type y SGK1.1.



Se muestra el tiempo de retirada en sg al test de inmersión de la cola a 52°, el número total de conductas al test de placa fría a 4° y el número de cruces espontáneos en el test de actividad locomotora expresados como: ***X**: media; **S**: desviación típica; **EEM**: error estándar de la media; **P**: significación estadística. Las barras representan la $X \pm EEM$ de cada valor.

CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA NOCICEPTIVA A ESTÍMULOS TÉRMICOS Y QUÍMICOS EN RATONES TRANSGENICOS SGK1.1.

Patricia Ares Miró^a, Carlos Goicoechea García^b, Eva María Sánchez Robles^b.

^aAlumna de sexto curso de Grado en Medicina, Universidad Rey Juan Carlos (Madrid). ^bÁrea de Farmacología y Nutrición. Dpto. CC. Básicas de la Salud. Unidad asociada de I+D+i al Instituto de Química Médica (CSIC). Grupo de excelencia investigadora URJC-Banco de Santander-Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor (i+DOL). Facultad CC. Salud, Universidad Rey Juan Carlos (Madrid).

ABSTRACT

Palabras clave: Quinasa SGK1.1, ratón transgénico, nocicepción.

Introducción: SGK1 es una proteína quinasa ubicua en diferentes tejidos, encargada de la modulación de diferentes canales iónicos¹. A diferencia de esta quinasa, su isoforma SGK1.1 se expresa exclusivamente en el sistema nervioso. Esta proteína modula canales de potasio dependientes de voltaje (Kv7), responsables de mantener el potencial de reposo neuronal mediante la regulación de la conductancia de iones K⁺, llamada corriente M. Esto da lugar a potenciales de reposo más negativos y, por tanto, a una disminución de la excitabilidad celular. Los ratones transgénicos SGK1.1 (Tg.SGK1) sobreexpresan esta proteína, lo que les hace resistentes a las convulsiones inducidas por ácido kaínico, evidenciando así el papel de SGK1.1 como mecanismo regulador de la excitabilidad neuronal³. Teniendo en cuenta esto, nos proponemos evaluar el comportamiento a diferentes estímulos nociceptivos agudos dentro de un proyecto más amplio para el estudio del rol que desempeña la proteína SGK1.1 en los mecanismos de dolor neuropático.

Objetivo: Caracterizar los umbrales de respuesta a diferentes estímulos nociceptivos agudos, térmicos y químicos en ratones Tg.SGK1.

Material y métodos: Se trata de un estudio experimental en Ciencias Básicas, englobado dentro de un proyecto de investigación del Departamento de Farmacología y Nutrición de la Facultad de Ciencias de la Salud de la URJC dirigido por Carlos Goicoechea, para el estudio de un modelo de dolor neuropático en ratones Tg.SGK1.

Para el estudio se han utilizado ratones Tg.SGK1 y ratones control C57BL6 de ambos sexos, en edades comprendidas entre 10 y 12 semanas. Los animales han sido suministrados por la Unidad de Veterinaria y fueron estabulados en el animalario de la Facultad bajo condiciones de temperatura de 22 ± 1° C y ciclos de luz oscuridad de 12 horas. Además dispusieron de comida y agua *ad libitum*.

Se utilizaron dos test de dolor agudo para la valoración de los umbrales nociceptivos:

- El test de la placa caliente a diferentes temperaturas (50, 55 y 58°C) tiene en cuenta la primera respuesta al estímulo (lamido de patas delanteras o salto) como variable nociceptiva². Se utilizó un cilindro de plexiglas de 20 cm de altura para evitar el escape del animal. La latencia de respuesta fue medida con un cronómetro de mano y se establecieron distintos tiempos de corte según la temperatura de la placa (60, 30 y 20 segundos para 50, 55 y 58°C, respectivamente), para evitar el daño tisular.
- El test del ácido acético consiste en la administración por vía intraperitoneal de una solución de ácido acético al 0.6%, lo que produce una respuesta nociva en el animal que se conoce como "contorsiones". Tras un tiempo de latencia de 5 minutos desde la administración de la solución 1ml/10g, se contabiliza el número de contorsiones que realiza el animal durante un tiempo de 10 minutos².

Para el análisis estadístico de los datos, se ha utilizado el software Prism 6.0c (GraphPad Software). Los datos han sido expresados como media \pm error estándar de la media. Para verificar que las muestras siguen una distribución normal se empleó el test D'Agostino-Pearson. Para la comparación de las medias se aplicó el test t-Student para grupos independientes, transgénicos vs. controles. Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior a 0.05.

Este proyecto ha sido revisado y autorizado por el Comité de Ética de la Universidad y está conforme con las guías de cuidado y uso de animales en el laboratorio, de la Comunidad Europea (2016/63/EU) y con las guías éticas para la investigación animal de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).

Resultados y discusión: En el test de la placa caliente, animales control y transgénicos muestran umbrales a la primera respuesta muy similares en todas las temperaturas, disminuyendo la latencia de la primera respuesta a medida que aumenta la temperatura de la placa. Aunque los tiempos de respuesta de los animales Tg.SGK1 de ambos sexos en las temperaturas estudiadas 50, 55 y 58°C son más cortos (excepto en las hembras Tg.SGK1), las diferencias observadas no son significativas (Tabla 1).

Lo mismo ocurre en el test del ácido acético, donde a pesar del mayor número de contorsiones realizadas por los ratones Tg.SGK1 machos y hembras, las diferencias tampoco son significativas (Tabla 2).

Conclusiones: Los ratones Tg.SGK1 muestran umbrales de nocicepción basal a estímulos agudos térmicos y químicos, similares a los de los ratones control, en todas las temperaturas estudiadas de la placa caliente y en el test del ácido acético. La sobreexpresión de la proteína quinasa SGK1.1 no parece modificar la sensibilidad a los estímulos nociceptivos agudos en nuestras condiciones experimentales.

Bibliografía:

1. Arteaga M, Coric T, Straub C, Canessa C. A brain-specific SGK1 splice isoform regulates expression of ASIC1 in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(11):4459-4464.
2. G. Animal Models of Pain. In: Kruger L, ed. by. *Methods in Pain Research*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2001. p. 67-91.
3. Miranda P, Cadaveira-Mosquera A, Gonzalez-Montelongo R, Villarroel A, Gonzalez-Hernandez T, Lamas J et al. The Neuronal Serum- and Glucocorticoid-Regulated Kinase 1.1 Reduces Neuronal Excitability and Protects against Seizures through Upregulation of the M-Current. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(6):2684-2696.

Tabla 1. Umbrales nociceptivos en el test de la placa caliente.

		Test placa caliente					
		MACHOS			HEMBRAS		
		Control	SGK1	t-Student	Control	SGK1	t-Student
Segundos 1 ^a respuesta	50°C	36.56 ± 5.23 N=7	36.53 ± 3.27 N=17	p=1	36.76 ± 4.89 N=7	29.45 ± 1.42 N=14	p=0.07
	55°C	10.50 ± 1.20 N=12	9.39 ± 0.62 N=17	p=0.38	13.34 ± 1.18 N=12	10.36 ± 1.06 N=14	p=0.07
	58°C	6.89 ± 0.69 N=12	5.37 ± 0.59 N=17	p=0.11	5.44 ± 0.59 N=12	6.08 ± 0.75 N=14	p=0.52

Se muestra el tiempo de respuesta a diferentes temperaturas en el test de la placa caliente. Todos los datos se muestran como media ± EEM, y se acompaña de la N (número de animales/grupo) y del valor de la p en el test t-Student.

Tabla 2. Umbrales nociceptivos en el test del ácido acético.

		Test ácido acético				
		MACHOS			HEMBRAS	
		Control	SGK1	t-Student	Control	SGK1
N° de contorsiones	17.80 ± 2.65 N=15	19.80 ±2 .71 N=10	p=0.62	23.69 ± 4.01 N=12	27.73 ±3.19 N=11	p=0.43

Se muestra el número de contorsiones en el test del ácido acético. Todos los datos se muestran como media ± EEM, y se acompaña de la N (número de animales/grupo) y del valor de la p en el test t-Student.

VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA POSTQUIRÚRGICA “ON” SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO INTERMEDIO-BAJO

Azucena Aláez Cortés¹. Amalia Elisa Paniagua Ruiz². Manuel Durán Poveda³

¹Alumna sexto medicina y cirugía, Universidad Rey Juan Carlos. ²Adjunta Endocrinología y Nutrición. Hospital Rey Juan Carlos. ³ Jefe de Servicio Cirugía General y Cirugía Endocrina. Hospital Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Carcinoma diferenciado de tiroides, Tiroglobulina on postquirúrgica, valor predictivo.

Introducción: El cáncer de tiroides es la enfermedad tumoral cuya incidencia ha aumentado más en los últimos años, abarcando más de 90% de las neoplasias malignas de origen endocrino. El cáncer diferenciado de tiroides del epitelio folicular (CDT) es el más frecuente (90%), que incluye fundamentalmente las variantes histológicas papilar, folicular y células de Hürtle. Aunque es de buen pronóstico, tiene una recurrencia global de hasta 30%, incluso después de 30 años de seguimiento [1]. Por esta razón, los pacientes requieren seguimiento anual vitalicio y algunos de ellos vigilancia estrecha. Con el fin de identificar a los pacientes de peor pronóstico, en los últimos años ha cambiado el manejo terapéutico. Así, el seguimiento del CDT ha pasado de un esquema rígido (tiroidectomía total [TT], radioyodo y seguimiento común para todos) a un enfoque basado en la categorización del riesgo de recurrencia (RR) individual. Por ello en las primeras fases del tratamiento ha sido recientemente propuesta una escala de riesgo de recidiva inicial (rir), a realizar tras la tiroidectomía [1]. Se basa fundamentalmente en las características histológicas del tumor y su fin es ayudar a decidir el nivel de vigilancia inicial, la indicación y la dosis de radioyodo (I^{131}) [2][3]. Esta escala por ahora no incluye el valor sérico postoperatorio de tiroglobulina (tgpo) aunque las nuevas guías [1] subrayan el interés que ésta podría tener en ese punto del árbol de decisiones.

La tiroglobulina (Tg) es un marcador tisular de tejido tiroideo (benigno o maligno) y es utilizado como marcador tumoral en los pacientes con CDT sometidos a TT en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) [1]. El radioyodo se administra clásicamente tras la tiroidectomía total para eliminar los restos microscópicos de tejido tiroideo remanente y así la Tg detectable permitiría distinguir los pacientes con persistencia/recidiva tumoral de los libres de enfermedad. La Tg postoperatoria (Tgpo) indica la extraída entre la tiroidectomía y la administración de radioyodo. Según las evidencias disponibles [4], se puede afirmar que la Tgpo es un buen predictor de recurrencia/persistencia de enfermedad, siendo de mayor utilidad como factor pronóstico independiente en pacientes con rir bajo e intermedio. Sin embargo, sus valores de corte no son fáciles de establecer debido a múltiples factores: la presencia de tejido tiroideo microscópico remanente, al nivel de totalización de la tiroidectomía, al valor sérico de TSH, al grado de diferenciación del tumor, a la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) y a la enorme variabilidad interensayo existente.

La Tgpo "on", o extraída bajo tratamiento con levotiroxina se presenta como una herramienta sencilla ya que no requiere estímulo con TSH y por tanto no implica retirar la sustitución tiroidea ni administrar TSH recombinante.

Objetivos: Determinar si la Tgpo on es un factor de riesgo independiente de mala respuesta terapéutica, en una muestra homogénea respecto al ensayo de laboratorio y el modo de evaluación de la respuesta.

Establecer un punto de corte de Tgpo on que discrimine mala respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo multicéntrico en un hospital de nivel terciario y dos de nivel secundario, con laboratorio común. Se analizaron los casos de CDT en seguimiento desde el año 2006, inicio del ensayo para Tg validado (CRM 457).

Los criterios de selección fueron yodoablación postquirúrgica, riesgo inicial de recidiva intermedio o bajo (ATA, 2015) y respuesta terapéutica (ATA 2015) evaluables. Se excluyeron los rir altos, carcinomas pobremente diferenciados, los pacientes con anticuerpos antiTg positivos o con información incompleta.

De los 328 registros de yodoablación, 159 pacientes fueron incluidos. Se compararon las variables continuas por condición de mala respuesta mediante test de Mann-Whitney y las categóricas mediante Chi² o test exacto de Fisher. El estudio de la asociación entre tgpo-on y respuesta terapéutica se realizó con regresión logística y la capacidad de discriminación se determinó con el área bajo la curva ROC.

Resultados: Al final de un seguimiento medio de 3 años hubo una respuesta incompleta (RI) del 20%. Entre RI y respuesta excelente/aceptable (RE) no existieron diferencias significativas respecto a sexo (82% mujeres), edad (media 51.85 ± DS 14.22 años), subtipo histológico (86% papilar), tamaño tumoral (80% macrocarcinomas), TSH (Mediana 1.26 [rango intercuartílico 0.175-6.87 µU/ml]), tiempo desde la cirugía hasta el radioyodo (122 ± 51.34 días) ni el tiempo desde la cirugía hasta la determinación sérica de la Tgpo (54.26 ± 34.7 días). La tgpo-on 2.3 [0.53-10.11] µg/l (vs 0.2 [0.2-0.92] en grupo RE), el riesgo inicial de recidiva y la enfermedad ganglionar, fueron significativamente superiores en el grupo de respuesta incompleta. Además, es significativamente menor el tiempo de seguimiento en los pacientes con respuesta incompleta (37.88 ± 24.56 meses).

En un modelo ajustado por posibles variables clínicas confusoras (valor sérico de la Tg on, sexo, edad, afectación ganglionar significativa, riesgo inicial de recidiva, necesidad de intervención durante seguimiento, tipo histológico, tamaño tumoral, valor sérico de TSH y tiempo de seguimiento) la asociación entre niveles elevados de Tgpo on y mala respuesta terapéutica fue significativa (OR 1.75; IC95% 1.15-2.64). Ello indica que por cada unidad de Tgpo on que aumenta (µg/l), se incrementa en un 75%, la probabilidad de respuesta incompleta (IC 95% 15 a 264%).

La capacidad discriminatoria de mala respuesta del punto de corte 1.57 µg/l de Tgpo-on fue: 61.11% Sensibilidad, 83.33% Especificidad, 89.63% Valor predictivo positivo, 63.05% Valor predictivo negativo, con área bajo la curva 0.79 (IC95% 0.713-0.873), lo que implica buena calidad del test.

Discusión: La Bibliografía: disponible sobre los valores de Tgpo on en pacientes con rir intermedio-bajo establece algunas consideraciones a tener en cuenta. En pacientes con rir bajo, valores séricos de Tgpo < 1 ng/dL (sin hacer distinción entre Tg on y estimulada) parecen confirmar un bajo riesgo^[1]^[4]. Sin embargo, valores séricos de Tgpo > 5-10 ng/dL (sin hacer distinción entre Tg on y estimulada) confieren mayor riesgo de metástasis detectables en el rastreo corporal postablatoivo y, por tanto, peor pronóstico^[4]. Del mismo modo ha sido sugerido que valores de Tgpo on \geq 2 ng/dL asociados a TSH 0.48 mIU/L permiten detectar casi el 100% de los casos de recurrencia de la enfermedad^[5]. En pacientes con rir intermedio-bajo, podría ser indicación de tratamiento ablatoivo con radioyodo el hallazgo de un valor sérico de Tgpo 5-10 ng/dL (sin hacer distinción entre Tgpo on y estimulada).^{[4][6]}

Sin embargo, estos estudios tienen algunas limitaciones. Por un lado, no determinan un punto de corte específico de Tgpo on; la sensibilidad analítica de la Tg (0.6 ng/dl) es menor a la recomendada en la actualidad; los niveles de TSH son heterogéneos; sólo incluyen a pacientes con rir intermedio^[3]; no excluyen a pacientes con anticuerpos antiTg positivos a pesar de la repercusión demostrada sobre los niveles de tgp^{[3][4]}; y la definición de respuesta terapéutica es heterogénea. Además son retrospectivos y de corto seguimiento en la mayoría de los casos.

Nuestro estudio se encuentra también limitado por ser retrospectivo y de corto seguimiento pero mejora las siguientes carencias de los trabajos mencionados: analiza muestras de un mismo laboratorio y sin la interferencia de los AC antiTg; la sensibilidad analítica es la actualmente validada (método ultrasensible: punto corte 0,2 ng/dl); los niveles de TSH son homogéneos; incluye pacientes de rir bajo; evalúa la respuesta terapéutica según indicaciones ATA 2015 y se centra en exclusiva en el valor predictivo de la Tgpo "on" sobre la cual existen menores evidencias y cuya obtención en la práctica clínica es más precoz y sencilla, además de cómoda para el paciente.

La selección de nuestro punto de corte (Tgpo on 1,57 ng/dl), se basó en el interés de hallar el valor de máxima especificidad y VPP en nuestra muestra, puesto que no se trata de una prueba de screening sino diagnóstica para toma de decisión terapéutica.

Conclusión: En nuestra muestra de pacientes con CDT bien diferenciado y AcTg negativos, la Tgpo on es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

Presenta una buena sensibilidad discriminatoria y podría ser incluida en la escala de estratificación del riesgo para la toma inicial de decisiones terapéuticas.

El punto de corte de nuestra muestra con VPP 89.63% fue 1.57 ng/dL, con un ensayo validado ultrasensible. Este punto de corte es algo menor al propuesto por otros trabajos, pero con similar VPP.

Bibliografía:

1. Díaz R, Veliz J, Wohlk N. Importancia de la tiroglobulina sérica preablatoiva en la predicción de sobrevida libre de enfermedad en cáncer diferenciado de tiroides. Revista médica de Chile. 2013;141(12):1506-1511.
2. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper D. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(5):1748-1761.
3. Robenshtok E, Grewal R, Fish S, Sabra M, Tuttle R. A Low Postoperative Nonstimulated Serum Thyroglobulin Level Does Not Exclude the Presence of Radioactive Iodine Avid Metastatic Foci in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. Thyroid. 2013;23(4):436-442.

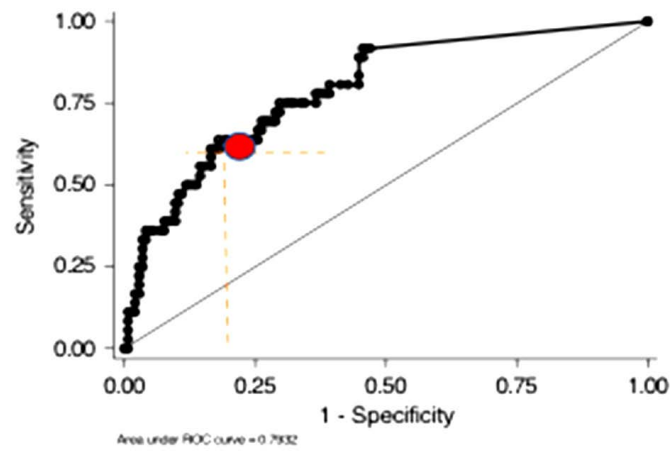
4. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
5. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(5):689-693.
6. Tuttle R, Sabra M. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: A practical approach to clinical decision making. *Oral Oncology*. 2013;49(7):676-683.

Tabla 1. Respuesta a tratamiento y tiroglobulina postoperatoria on. Modelo Ajustado. Regresión logística con ajuste progresivo.

Respuesta dicotómica	Odds Ratio	Error Estan- dar	z	P > (z)	Intervalo de confianza: 95%
Tgpo on	1.72867	0.3680524	2.64	0.008	1.137272-2.627604
Sexo	0.8410701	0.559424	-0.26	0.795	0.228386-3.097383
Edad	0.9717598	0.0196526	-1.42	0.157	0.9339948-1.011052
N significativa	3.554149	2.130668	2.12	0.034	1.097617-11.50854
Riesgo inicial de recidiva intermedio	6.570854	4.961334	2.49	0.013	1.495963-28.86177
Intervención posterior con radioyodo	3.364207	2.022609	2.02	0.044	1.035448-10.93043
Intervención posterior con radioyodo y cirugía	5.073099	5.686094	1.45	0.147	0.5639219-45.63811
Tipo histológico folicular	1.85031	1.462735	0.78	0.436	0.3929524-8.712625
Macrocarcinoma (\geq a 1 cm)	1.544446	1.013482	0.66	0.508	0.4267815-5.589077
TSH respecto a Tgpo on	1.012968	0.0641427	0.20	0.839	0.8947385-1.146819
Constante	0.884048	0.1303455	-1.65	0.100	0.049142-1.590381

"Tgpo, tiroglobulina postoperatoria", "N, afectación ganglionar: afectación mayor a 5 ganglios y/o diámetro mayor o igual a 2 mm y/o extensión extranodal".

Gráfico 1. Curva ROC de los puntos de corte de tiroglobulina postoperatoria bajo tratamiento con levotiroxina. Capacidad discriminatoria de respuesta terapéutica incompleta.



El punto de corte 1.57 $\mu\text{g/l}$ de Tgpo-on mostró: 61.11% sensibilidad, 83.33% especificidad, 89.63% valor predictivo positivo, 63.05% valor predictivo negativo. Área bajo la curva 0.79 (IC95% 0.713-0.873), buena capacidad discriminatoria.

3. Oncología y anestesia y reanimación

ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE ESTANCIA HOSPITALARIA DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS EN RÉGIMEN FAST-TRACK DE CÁNCER COLORRECTAL

Margarita Merino Ruiz^a, Sara Plata Clemente^b, Jorge Almoguera Fernández^c, José Olarra Nuel^d

^{a,b} *Estudiante de Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada Madrid.*

^c *Médico Adjunto del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario de Fuenlabrada*

^d *Jefe de Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario de Fuenlabrada*

ABSTRACT

Palabras clave: Neoplasia colorrectal, tiempo de internación, cirugía fast-track.

Introducción: El cáncer colorrectal es el tercer diagnóstico oncológico más común en hombres y el segundo en mujeres. La hospitalización prolongada y los resultados actuales requieren cambios en el tratamiento del cáncer colorrectal¹.

A mediados de los años noventa, Henrik Kehlet introdujo el término cirugía con recuperación acelerada (cirugía fast-track)², como un conjunto de intervenciones médicas perioperatorias encaminadas a disminuir el estrés quirúrgico y mejorar la recuperación postoperatoria^{3,4}.

Dicha cirugía, ha demostrado beneficios en la recuperación postquirúrgica al acelerar la recuperación y reducir la estancia en cirugía colorrectal^{3,5-15}. Ansari et al⁴ igual que Wang et al⁵, cuantifican en 2 días la reducción de la estancia hospitalaria en cirugías llevadas a cabo mediante protocolo Fast-Track (FT). Por su parte Twesky et al¹² cuantifican en 64 minutos la reducción del tiempo postoperatorio; Taupyk et al¹³ señalan una reducción de 5 días y el estudio realizado por Esteban et al¹⁴ muestra una diferencia de 6 días. Además, diferentes estudios señalan como un papel esencial en el programa FT la nutrición oral postoperatoria temprana^{5,6,15}.

En 2011 se implanta en el Hospital Universitario de Fuenlabrada el protocolo FT¹⁶ en cirugía de colon liderado por el Servicio de Anestesia.

Esteban et al¹⁴ plantean la realización de estudios que comparen grupos de pacientes en los que se realizó el mismo procedimiento.

La revisión sistemática llevada a cabo por Jiménez et al indica que es escasa la información disponible en cirugía general². Por esta razón nos planteamos este estudio.

Objetivo: Cuantificar y analizar la duración del ingreso en la unidad de reanimación y la estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía de cáncer de colon mediante el protocolo Fast-Track frente a la técnica convencional.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo transversal de pacientes intervenidos de cáncer colorrectal en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) entre enero de 2012 y diciembre de 2015, tanto de forma programada como por vía urgente. Se excluyeron del estudio pacientes menores de 18 años, pacientes intervenidos por causa no oncológica y aquellos a los que durante la cirugía se les realizó quimioterapia intraoperatoria.

Todos los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica SELENE®. La recogida y el análisis se ha realizado de manera anonimizada, creando una base de datos que garantiza la confidencialidad del paciente y la protección de datos según la legislación vigente¹⁷⁻¹⁹. Dicha base, se elaboró a partir de una base de datos previa con todas las cirugías colorrectales realizadas en el HUF entre 2012 y 2015. El muestreo se hizo de forma consecutiva con un total de 104 pacientes. Se analizaron un total de 22 variables; entre ellas destacan el tiempo transcurrido hasta la tolerancia oral del paciente, el tiempo hasta el alta de la unidad de reanimación y el tiempo hasta el alta a domicilio.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v 21. En el análisis descriptivo las variables cualitativas se describieron con frecuencia absoluta y porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE), salvo variables que no seguían una distribución normal que se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se ha usado el estadístico Chi2 para variables cualitativas, excepto cuando el porcentaje de frecuencias esperadas menor de 5 sean mayor del 20% ; en cuyo caso se usó el test exacto de Fisher, y la t-Student para variables cuantitativas, salvo en los casos que no seguían distribución normal donde se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados: 104 pacientes se incluyeron en el análisis final. Se efectuó una descripción de las variables estudiadas global y según inclusión o no en protocolo FT (Tabla 1). La media de edad fue de 64,43 años (DE 11,06), siendo 73 hombres (70,2%) y 31 mujeres (29,8%). Del total de pacientes 56 (53,8%) fueron intervenidos bajo protocolo FT. Las principales cirugías realizadas han sido la resección de recto a 35 pacientes (33,7%), hemicolectomía derecha a 33 pacientes (31,7%) y sigmoidectomía a 24 pacientes (23,1%). Del total de cirugías realizadas 52 (50%) fueron mediante laparoscopia. Según el sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA), para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente, y utilizado en la consulta de preanestesia del HUF, más del 60% de los pacientes intervenidos presentaba un ASA II, y un 30% una ASA III. De los antecedentes previos de los pacientes el más prevalente ha sido la hipertensión arterial (HTA), con un total de 47 pacientes (45,2%). Al comparar las diferentes variables de estudio, de los pacientes incluidos en protocolo FT con los pacientes intervenidos por técnica convencional, las únicas diferencias significativas que hemos encontrado han sido: si se realiza laparoscopia o laparotomía ($p 0,024$); la clasificación ASA del paciente en la consulta preanestésica ($p < 0,001$) y las enfermedades previas del paciente, excepto el antecedente de Ictus ($p 0,468$).

La mediana del tiempo que los pacientes permanecieron en la unidad de reanimación fue de 21 horas (RIC 19; 24), siendo igual ambos grupos de estudio, aunque sin presentar significación estadística. Los pacientes recibieron el alta a su domicilio tras 186,5 horas (RIC 120; 360) con una diferencia no estadísticamente significativa ($p 0,067$) posiblemente por tamaño de la muestra, ya que sí que hay una diferencia de casi el 20% (1,5 días) de tiempo entre los pacientes que fueron intervenidos bajo protocolo FT y los que lo hicieron con cirugía convencional. La mediana del inicio de tolerancia oral fue de 19 horas (RIC 6; 42,75), con una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0,001$.

En la Tabla 2 se muestra cómo se distribuyen los tiempos de estudio según las cirugías más predominantes y el sistema de clasificación ASA asignada en la consulta preanestésica, haciendo dos grupos: ASA I ó II y ASA III ó V. En los 3 tipos de cirugía estudiados y en el grupo ASA I ó II el tiempo de inicio de la tolerancia oral es estadísticamente significativo, siendo siempre menor en los pacientes incluidos en protocolo FT. El resto de datos estadísticamente significativos fueron: el tiempo de estancia en reanimación en pacientes a los que se les realizó una hemicolectomía derecha (p 0,048) y el tiempo de alta a domicilio en pacientes clasificados como ASA III o IV (p 0,048). Por último, hay que señalar que el tiempo al alta a domicilio en pacientes a los que se les practicó sigmoidectomía no es significativo (p 0,074) posiblemente por tamaño muestral, existiendo una diferencia de 2,4 días.

Discusión: Las características basales de los pacientes, así como los tipos de cirugía y la clasificación ASA preanestésica de nuestra serie, son similares a las de los estudios de Estaban¹⁴ y Wang⁵.

A diferencia de lo que esperábamos al inicio del estudio, no hay diferencia en tiempo de estancia en la unidad de reanimación entre los pacientes intervenidos con régimen FT y los que han sido intervenidos con cirugía convencional. Este aspecto no está descrito en trabajos previos. El protocolo FT instaurado en el HUF¹⁶ establece el alta del paciente de la unidad de reanimación al día siguiente de la intervención quirúrgica; lo que correspondería a las 21 horas de estancia en la unidad de reanimación de nuestro análisis. No existe protocolo para los pacientes a los que se les realiza cirugía convencional, recibiendo el alta de reanimación según criterios clínicos.

En el estudio por cirugías y según grupo ASA, el tiempo de estancia en la unidad de reanimación, únicamente presenta significación estadística en pacientes intervenidos de hemicolectomía; siendo 3h mayor en pacientes con protocolo FT. No entendemos esta diferencia encontrada ya que el protocolo busca disminuir el estrés quirúrgico y mejorar la recuperación postoperatoria^{3,4}, esperando una estancia menor en paciente con FT. Puede ser debido a algún sesgo derivado de algún factor de confusión propio de los estudios retrospectivos.

En concordancia con los estudios disponibles sobre cirugía fast-track y el tiempo de estancia hospitalaria^{3,5-15}, nuestro estudio objetiva una disminución del mismo a favor de los pacientes intervenidos bajo protocolo FT; siendo esta diferencia de 1,5 días. Este dato coincide con los resultados de Ansari⁴, Wang⁵ y Twesky¹²; aunque difiere con lo expuesto por Taupyk¹³ y Esteban¹⁴ que reflejan diferencias mayores, de 5 y 6 días respectivamente.

Siguiendo lo que planteaban Esteban et al¹⁴, realizamos un análisis comparativo entre pacientes con el mismo procedimiento; incluyendo en el análisis las cirugías más prevalentes: resección de recto, hemicolectomía y sigmoidectomía. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de estancia hospitalaria de las citadas cirugías entre los pacientes bajo protocolo FT y los intervenidos en régimen convencional, aunque en todos los casos ha sido mayor el tiempo hasta el alta de los pacientes intervenidos con cirugía convencional. Consideramos que esta falta de significación estadística se puede deber al pequeño tamaño muestral.

Diferentes estudios plantean el inicio temprano de tolerancia oral como un papel esencial en el programa FT^{6,15}. Nuestro estudio apoya estos resultados con una diferencia significativa tanto a nivel global, como por tipo de cirugía, siendo menor en los pacientes intervenidos bajo protocolo FT. Esto podría quedar explicado porque el protocolo del HUF¹⁶ establece el inicio de tolerancia oral a líquidos a las 4 horas de la intervención. En cambio, en los pacientes con cirugía convencional no hay protocolo instaurado. Habría que estudiar qué factores inciden en el inicio de la tolerancia en este grupo, como podría ser: tipo de anestesia, cirugía más compleja, peor estado de salud previo,

etc. Además, consideramos que para establecer que el tiempo hasta inicio de tolerancia es esencial en el protocolo FT, se debería realizar un estudio comparativo con otros aspectos destacables de dicho protocolo, como abordajes quirúrgicos poco invasivos, movilización precoz, dieta preoperatoria rica en hidratos de carbono, etc. También nos parece interesante, en un futuro plantear un estudio comparativo entre tiempo hasta inicio de la tolerancia con protocolo FT o no y el tiempo de estancia hospitalaria, para confirmar si el inicio temprano de tolerancia repercute de forma directa en la estancia hospitalaria.

Entre las limitaciones que presenta nuestro estudio podemos señalar que al tratarse de un estudio retrospectivo no se ha validado la calidad de los datos recogidos en la historia clínica, pudiendo existir un fallo en la recogida de los datos, o que haya datos no recogidos. Además, no se ha realizado un muestreo aleatorio, sino que ha sido de conveniencia al ser consecutivo partiendo de una base de datos previa, lo que puede hacer que no sea representativo de toda la población. Se trata de un estudio en una institución particular con unas características concretas que limitan su extrapolación a la población general. Por último, el pequeño tamaño muestral impide alcanzar significación estadística en ciertos análisis.

Conclusiones: A pesar de lo que esperábamos, los pacientes de ambos grupos de estudio permanecen en la unidad de reanimación el mismo tiempo.

En nuestra serie los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal que han seguido protocolo fast-track reciben el alta hospitalaria de una forma más precoz que los pacientes que no han seguido dicho protocolo, lo que supone un acortamiento del postoperatorio y una ventaja para el paciente y su recuperación.

Por último, el inicio de tolerancia oral es más precoz en los pacientes que han sido intervenidos bajo protocolo fast-track.

Consideramos que se necesitan nuevos estudios prospectivos y con una muestra mayor de pacientes para aproximarnos más a la situación real, permitiéndonos predecir acortamiento de tiempos de estancia hospitalaria, lo que a su vez se traduciría en disminución de costes sanitarios.

Nos planteamos seguir con el trabajo realizando un estudio conjunto para valorar si las principales complicaciones que afectan a la cirugía con protocolo fast-track alargan los tiempos de estancia hospitalaria.

Bibliografía:

1. [Zhao JH, Sun JX, Gao P](#), et al. Fast-track surgery versus traditional perioperative care in laparoscopic colorectal cancer surgery; a meta-analysis. [BMC Cancer](#). 2014; 23(14):607.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. [Br J Anaesth](#). 1997;78:606-17.
3. Jiménez WA, Domínguez LC. La recuperación posoperatoria acelerada (fast track) disminuye la estancia hospitalaria en cirugía gastrointestinal alta: revisión sistemática de la literatura. [Rev Colomb Cir](#). 2015;30:184-92.
4. Ansari D, Gianotti L, Schroder J, Andersson R. Fast-track surgery: Procedure-specific aspects and future direction. [Langenbecks Arch Surg](#). 2013;398:29-37.
5. Wang G, Jiang ZW, Xu J, et al. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: A randomized clinical trial. [World J Gastroenterol](#). 2011;17(5):671-6

6. Li P, Fang F, Cai JX, et al. Fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for colorectal malignancy: A meta-analysis. [World J Gastroenterol](#). 2013;19(47):9119-26.
7. Wang Q, Suo J, Jiang J, et al. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial. [Colorectal Dis](#). 2012;14(8):1009-13.
8. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. [Ann Surg](#). 2008;248(2):189-98.
9. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast-track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2011 Feb 16;(2):CD007635.
10. Gouvas N, Tan E, Windsor A, et al. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. [Int J Colorectal Dis](#). 2009;24(10):1119-31.
11. Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M, et al. A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. [Colorectal Dis](#). 2014;16(2):134-40.
12. Twersky RS, Sapozhnikova S, Toure B. Risk factors associated with fast-track ineligibility after monitored anesthesia care in ambulatory surgery patients. [Anesth Analg](#). 2008;106(5):1421-6.
13. Taupyk Y, Cao X, Zhao Y, et al. Fast-track laparoscopic surgery: A better option for treating colorectal cancer than conventional laparoscopic surgery. [Oncol Lett](#). 2015; 10(1): 443–8.
14. Esteban F, García M, Sanz R. Resultados de la implantación de un protocolo de fast-track en una unidad de cirugía colorrectal: estudio comparativo. [Cir Esp](#). 2012; 90(7): 434-9
15. Henriksen MG, Hansen HV, Hesselov I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. [Nutrition](#). 2002;18(3):263
16. ANR-PT-022-01. Protocolo de mejora de Resultados y Prevención de Complicaciones (Fast-Track) en cirugía de colon. Hospital Universitario de Fuenlabrada
17. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. 1999. [citado 30 Abril 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/HsPhQJ>
18. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. [citado 30 Abril 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/x4nrs>
19. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. 2002. [citado 30 Abril 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/YqaQi>

Tabla 1. Comparación de características de pacientes intervenidos en régimen FT con pacientes intervenidos en régimen convencional.

	FT		<i>p</i> *
	SÍ n (%)	NO n (%)	
SEXO			0,526
Hombres	39 (53,4%)	34 (46,6%)	
Mujeres	17 (54,8%)	14 (45,2%)	
CIRUGÍA			0,083
Hemicolectomía derecha	14 (42,4%)	19 (57,6%)	
Resección de recto	23 (65,7%)	12 (34,3%)	
Sigmoidectomía	14 (58,3%)	10 (41,7%)	
LAPAROSCOPIA			<0,001
Laparoscopia	39 (75%)	13 (25%)	
Laparotomía	17 (32,7%)	35 (67,3%)	
ASA			<0,001
I	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
II	41 (65,1%)	22 (34,9%)	
III	8 (25%)	24 (75%)	
IV	0 (0%)	1 (100%)	
HTA			0,013
No	50 (62,5%)	30 (37,5%)	
Sí	6 (25%)	18 (75%)	
DM			0,01
No	50 (62,5%)	30 (37,5%)	
Sí	6 (25%)	18 (75%)	
ERC			0,011
No	55 (57,3)	41 (42,7%)	
Sí	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
ICTUS			0,468
No	55 (54,5%)	46(45,5%)	
Sí	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
CI			0,05
No	50 (61%)	32 (39%)	
Sí	6 (27,3%)	16 (72,7%)	

*Chi2 ó test exacto de Fisher

FT: fast-track, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, CI: cardiopatía isquémica.

Tabla 2. Comparación de tiempos (horas) de tolerancia oral, de estancia en unidad de reanimación y hasta alta a domicilio en régimen FT con cirugía convencional.

	FT		p*
	SÍ Mediana (RIC)	NO Mediana (RIC)	
Tº tolerancia oral	7 (5;19,75)	28 (19,25;48)	< 0,001
Tº estancia en reanimación	21 (20;24)	21 (15,25; 24,75)	0,214
Tº alta a domicilio	166 (117,75; 324)	202,5 (144; 491,25)	0,067
HEMICOLECTOMÍA DERECHA			
Tº tolerancia oral	7(5; 20)	24 (19;47)	< 0,001
Tº estancia en reanimación	24 (21;45,25)	21 (7;24)	0,048
Tº alta a domicilio	300 (95,5;564)	213 (168;552)	0,689
RESECCIÓN DE RECTO			
Tº tolerancia oral	8 (5; 21)	54 (19;50,25)	0,011
Tº estancia en reanimación	21 (19; 22)	35,8 (16,75; 26,75)	0,572
Tº alta a domicilio	192 (139; 336)	387 (105,75; 510)	0,294
SIGMOIDECTOMÍA			
Tº tolerancia oral	7,5 (4,75; 20)	22 (19,75; 43,5)	0,05
Tº estancia en reanimación	21,5(20,75; 22,25)	21 (18,25; 31)	0,722
Tº alta a domicilio	106,5 (88,25; 150)	165 (114,75; 503)	0,074
ASA I y II			
Tº tolerancia oral	6,5 (5; 18,75)	37,8 (19; 48)	<0,001
Tº estancia en reanimación	21 (20;24)	21,26 (13;23)	0,033
Tº alta a domicilio	167 (120;324)	236 (121;310)	0,86
ASA III y IV			
Tº tolerancia oral	14,5 (5;48)	26 (20;47,5)	0,171
Tº estancia en reanimación	20 (15;40,5)	22 (16;27,5)	0,966
Tº alta a domicilio	117 (94,5;294)	336 (164;586)	0,048

*Prueba de Mann-Whitney
RIC: rango intercuartílico

MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER COLORRECTAL EN RÉGIMEN FAST-TRACK VS INTERVENIDOS EN RÉGIMEN CONVENCIONAL

Sara Plata Clemente^a, Margarita Merino Ruiz^b, Jorge Almoguera Fernández^c, José Olarra Nuel^d

^{a,b} Estudiante 6º de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos.

^{c,d} Médico especialista en Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Neoplasias colorrectales, indicadores de morbilidad, cirugía fast-track.

Introducción: El cáncer colorrectal es el tercero más diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, y la cirugía constituye uno de los pilares fundamentales de su tratamiento¹. Sin embargo, el estrés quirúrgico y las conductas postoperatorias ponen en riesgo la homeostasis física, mecánica, química y emocional del paciente². Por ello, a mediados de los noventa, Kehlet *et al*, Wilmore *et al* y Basse *et al* desarrollaron el concepto de cirugía fast-track o de recuperación acelerada, en el que involucraban a enfermeros, cirujanos y anestesiistas, para intentar reducir el estrés quirúrgico, las complicaciones postoperatorias, acelerar la recuperación y el alta hospitalaria sin comprometer la seguridad del paciente³. Por tanto, la cirugía fast-track puede ser considerada un modelo multidisciplinar de cuidados perioperatorios que incluyen: evitar la preparación mecánica del colon, el uso de la anestesia y analgesia epidural o regional para conseguir un control óptimo del dolor, abordajes quirúrgicos poco agresivos eligiéndose la cirugía laparoscópica siempre que sea posible, restringir el uso de sondas y drenajes y retirarlos precozmente, e inicio temprano de la tolerancia oral y la deambulación^{1,4}. En el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) el protocolo fast-track se aprobó e instauró en el año 2011.

Objetivo: Comparar las complicaciones postoperatorias que sufren los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal siguiendo el protocolo fast-track con las sufridas por los pacientes intervenidos sin aplicar dicho protocolo en el HUF.

Materiales y métodos: Realizamos un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Los datos de las variables fueron recogidos de la historia clínica electrónica (Selene®). Se seleccionó una muestra de 104 pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente de cáncer colorrectal, tanto de forma urgente como programada, entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 18 años, los que habían sido intervenidos quirúrgicamente del colon por motivos no oncológicos y los que precisaron quimioterapia intraoperatoria. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21.0. Se recogieron un total de 22 variables, de las cuales 5 se consideraron complicaciones postoperatorias: dehiscencia de suturas, AKI (acute kidney injury o fracaso renal agu-

do), infección de herida quirúrgica y/o sepsis de origen abdominal, evento cardiovascular y muerte perioperatoria. En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describieron con frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas con media y desviación estándar (DE). Para el contraste de hipótesis se utilizó el estadístico χ^2 para las variables cualitativas (salvo en los casos en los que el porcentaje de frecuencias esperadas inferiores a cinco fuera mayor del 20%, en los que se utilizó el estadístico exacto de Fisher). El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados: De los 104 pacientes incluidos en el estudio, 73 eran hombres (70,2%) y la media de edad fue de 64,4 años (DE 11,1). La media de peso fue de 73,4 Kg (DE 15,5), la de talla de 165,4 cm (DE 8,4) y la de IMC de 26,9 (DE 5,1). Fueron intervenidos por laparoscopia 52 pacientes (50%). Siguiendo la clasificación ASA, 8 pacientes se encontraban en la categoría I (7,7%), 63 en la II (60,6%), 32 en la III (30,8%), y 1 en la IV (1%). Como antecedentes personales, 47 pacientes tenían hipertensión arterial (45,2%), 24 diabetes mellitus (23,1%), 22 cardiopatía isquémica (21,2%), 8 enfermedad renal crónica (7,7%) y 3 ictus previo (2,9%). Al 31,7% de pacientes se les realizó una hemicolectomía derecha, al 33,7% una resección de recto, al 23,1% una sigmoidectomía y al 7,7% restante se les realizaron otras intervenciones (amputación abdominoperineal, hemicolectomía izquierda o colectomía descendente o total). Del total de pacientes, 56 fueron intervenidos en régimen fast-track (53,8%). Se ha efectuado una comparación de las características de los pacientes que han sido intervenidos en régimen fast-track y de los que no (Tabla 1). Tras la intervención quirúrgica, 24 pacientes presentaron dehiscencia de suturas (23,1%), 6 presentaron AKI (5,8%), 42 presentaron una infección de herida quirúrgica y/o sepsis de origen abdominal, 12 presentaron un evento cardiovascular (11,5%) y 4 pacientes fallecieron en el perioperatorio (3,8%). Al comparar las complicaciones postoperatorias de pacientes intervenidos en régimen fast-track con las de los pacientes intervenidos en régimen convencional (Tabla 2), las únicas diferencias significativas que encontramos son que los pacientes intervenidos en régimen convencional presentan con mayor frecuencia AKI ($p = 0,008$) y muerte en el perioperatorio ($p = 0,042$).

Discusión: En este estudio, al comparar las complicaciones postoperatorias de pacientes intervenidos en régimen fast-track con las de los pacientes intervenidos en régimen convencional, solo se han hallado diferencias significativas en la reducción del AKI y de la mortalidad perioperatoria en los pacientes intervenidos en régimen fast-track. Este hallazgo no está descrito como tal en trabajos previos, pero se encuentra en consonancia con lo que hay escrito sobre la disminución de complicaciones y la mejor recuperación que presentan los pacientes al ser intervenidos en régimen fast-track^{1,3,5}. Sin embargo, aunque el riesgo de complicaciones postoperatorias es menor al intervenir a los pacientes en régimen fast-track, en la literatura está descrito que el riesgo de dehiscencia de anastomosis y de infección de herida quirúrgica es similar en ambos grupos³, lo que coincide con el resultado de nuestro estudio. Nuestro trabajo cuenta con algunas limitaciones, como el tamaño muestral, su carácter retrospectivo, y que la muestra escogida puede no ser representativa de la población ya que no se ha usado el muestreo aleatorio y los pacientes han sido seleccionados de un único centro hospitalario.

Conclusiones: En nuestro trabajo, intervenir quirúrgicamente en régimen fast-track a los pacientes con cáncer colorrectal se ha relacionado con una disminución de complicaciones postoperatorias como el AKI o la muerte en el perioperatorio. Este hallazgo podría estar en relación con las diferencias que hay entre los dos grupos en la distribución de las categorías ASA de los pacientes y de sus patologías crónicas, las cuales han resultado significativas ($p < 0,05$). Serán necesarios más estudios, en concreto estudios prospectivos y aleatorizados, para estudiar mejor las diferencias encontradas en las complicaciones postoperatorias de los pacientes intervenidos en régimen fast-track versus intervenidos en régimen convencional.

Bibliografía:

1. Zhao JH, Sun JX, Gao P, et al. Fast-track surgery versus traditional perioperative care in laparoscopic colorectal cancer surgery: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014, 14:607.
2. Jiménez WA, Domínguez LC. La recuperación posoperatoria acelerada (fast track) disminuye la estancia hospitalaria en cirugía gastrointestinal alta: revisión sistemática de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2015, 30:184-92.
3. Li P, Fang F, Cai JX, et al. Fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for colorectal malignancy: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2013, 19(47): 9119-26.
4. Taupyk Y, Cao X, Zhao Y, et al. Fast-track laparoscopic surgery: A better option for treating colorectal cancer than conventional laparoscopic surgery. *Oncology Letters* 2015, 10: 443-8.
5. Kehlet H, Wilmore D. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Annals of Surgery* 2008, 248(2): 189-98.
6. ANR-PT-022-01. Protocolo de mejora de resultados y prevención de complicaciones (Fast-Track) en cirugía de colon. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Tabla 1. Comparación de características de los pacientes intervenidos en régimen fast-track vs intervenidos en régimen convencional.

Característica	FT	No FT	p-valor
Sexo			
Hombre	38 (53,8%)	34 (47,2%)	>0,05
Mujer	17 (54,8%)	14 (45,2%)	
Cirugía			
Hemicolectomía derecha	14 (42,4%)	19 (57,6%)	>0,05
Sigmoidectomía	14 (58,3%)	10 (41,7%)	
Resección recto	23 (65,7%)	12 (34,3%)	
Laparoscopia	39 (75%)	13 (25%)	<0,05
ASA			
I	7 (87,5%)	1 (12,5%)	<0,05
II	41 (65,1%)	22 (34,9%)	
III	8 (25%)	24 (75%)	
IV	0 (0%)	1 (100%)	
HTA	19 (40,4%)	28 (59,6%)	<0,05
DM	6 (25%)	18 (75%)	<0,05
ERC	1 (12,5%)	7 (87,5%)	<0,05
Ictus	1 (33,3%)	2 (66,7%)	>0,05
CI	6 (27,3%)	16 (72,7%)	<0,05

* FT: régimen fast-track; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; CI: cardiopatía isquémica.

Tabla 2. Comparación de complicaciones en intervenidos en régimen fast-track vs intervenidos en régimen convencional.

Complicación postoperatoria	FT	No FT	p-valor
Dehiscencia			
Sí	11 (45,8%)	13 (54,2%)	>0,05
No	45 (56,2%)	35 (43,8%)	
AKI			
Sí	0 (0%)	6 (100%)	<0,05
No	56 (57,1%)	42 (42,9%)	
Infección			
Sí	21 (50%)	21 (50%)	>0,05
No	35 (56,5%)	27 (43,5%)	
Evento cardiovascular			
Sí	5 (41,7%)	7 (58,3%)	>0,05
No	35 (55,4%)	41 (44,6%)	
Muerte perioperatoria			
Sí	0 (0%)	4 (100%)	<0,05
No	56 (56%)	44 (44%)	

* FT: régimen fast-track; AKI: acute kidney injury o fallo renal agudo.

MANEJO AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. APLICACIÓN DEL ENSAYO ACOSOG

Salazar Mosteiro Cristina¹, Noguero Meseguer María Rosario², Fernández Huertas Raquel³

¹Alumna Sexto Medicina Universidad Rey Juan Carlos, HURJC. ²Jefa del Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Rey Juan Carlos. ³Médico Adjunto Servicio Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Cáncer de mama, Biopsia selectiva ganglio centinela, ACOSOG.

Objetivo: Realizar un análisis de la cirugía de mama y del manejo axilar y la implicación del ensayo ACOSOG Z0011

Introducción: El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisitan los conductos o los lobulillos de la mama. Las neoplasias epiteliales de la mama son la causa más frecuente de tumor maligno en las mujeres y pese a que su mortalidad ha comenzado a disminuir gracias a los avances en detección precoz y tratamientos más seleccionados, constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (1). Entre otros muchos factores pronósticos, destacaremos como objetivo de este trabajo la **afectación ganglionar**, siendo éste el más importante de todos ellos.

El protocolo diagnóstico de cáncer de mama incluye la realización de ecografía de mama, mamografía, RNM y ecografía axilar. En función de los hallazgos de la ecografía axilar, se indica una Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (BSGC) o linfadenectomía.

La **BSGC** se lleva a cabo en aquellas pacientes que presenten axilas clínicamente negativas y la **LINFADENECTOMÍA AXILAR** es el procedimiento realizado cuando las axilas son clínicamente palpables, positivas por punción o los ganglios centinelas han resultado positivos.

La BSCG se desarrolla en el marco de un equipo multidisciplinar de ginecólogos y médicos de medicina nuclear basada en la localización del ganglio centinela con un radiotrazador (Tc99) o mediante el uso del colorante azul de isoufám o azul de metileno. Se deben reseca aquellos ganglios en los que se detecte actividad, para ser analizados intraoperatoriamente hasta obtener el resultado histológico diferido definitivo. Se recomienda concluir la intervención con una exploración digital de la axila, pues aunque no se hayan detectado más adenopatías sospechosas con el uso de radiotrazador o colorante, pueden haber otras susceptibles de estudio. El estudio ACOSOG Z0011, constituye el estudio de referencia para omitir la linfadenectomía axilar en un cáncer de mama en estadio precoz (cT1-2,N0,M0) y cirugía con uno o dos GC positivos. En él, se seleccionaron a 446 mujeres elegidas al azar (finalmente 436) para ser sometidas únicamente a BSGC y 445 fueron seleccionadas para BSGC + LA (420), ambas cohortes con subtipos histológicos similares, RE + en el 82 % de los casos y todas ellas sometidas a RT posterior y tratamientos sistémicos adecuados. En los resultados que se hallaron, no hubo significación estadística en cuanto al control local (ma-

mario) entre la BSGA+LA con un 3,6% de recidivas frente a un 1,9 % en el caso de la BSGC aislada, al igual que tampoco hubo diferencias en el control regional (axilar y supraclavicular) 0,5% vs.0,9 % con una $p = 0,11$ y se concluyó por tanto que no hubo una diferencia significativa en cuanto a estos valores en la supervivencia global y libre de enfermedad. Solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, la positividad para receptores estrogénicos y el uso de terapia adyuvante sistémica.

Por otro lado, de manera indirecta este estudio viene a analizar, la importancia de las terapias adyuvantes en el control posterior, sobre todo de la axila. Se vio que en el 4 % de las LA había persistencia de la enfermedad, mientras que en el subgrupo de pacientes a los que se les administraba la BSGC junto con la RT más la terapia sistémica correspondiente, la persistencia era de un 2%.

En nuestro centro se vienen utilizando los criterios de **ACOSOG** en el manejo de las pacientes con cáncer mama, de modo que ante el hallazgo de 1-2 GC positivos en pacientes con Cirugía Conservadora, no se completa linfadenectomía axilar.

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo. Se realizó un análisis de un total de 83 pacientes diagnosticadas e intervenidas por cáncer de mama en el año 2016 en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos, siguiendo el protocolo de nuestro centro, basado en los criterios de ACOSOG. Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas electrónicas por el programa CASIOPEA 2.0.

Las variables analizadas en el estudio fueron:

- Tipo de cirugía
- Edad y Estado menopáusico
- Motivo de consulta
- Lateralidad
- Multicentricidad
- Cirugía Axilar y aplicación de criterios de ACOSOG
- Tamaño tumoral, Tipo y Grado Histológico, Inmunohistoquímica
- Tratamiento adyuvante

Resultados: Se analizaron mediante análisis estadístico con el programa SPSS versión 15.0. Hubo un total de 83 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el año 2016 en nuestro centro, siendo candidatas a cirugía conservadora un 54,52% de las pacientes y un 45,8% a cirugía radical (de ellas en un 63,15 % se asoció un procedimiento de reconstrucción inmediata). La **edad media** a la fecha de la cirugía fue de 55,3 años.

El **motivo principal** de consulta fue la presencia de un nódulo en un 61,4% de los casos, mientras que en un 36,1% de los casos fueron hallazgos radiológicos. La **mama** más frecuentemente afectada fue la izquierda, en un 60,2% de los casos, frente al 37,2% de afectación derecha. En un 14,3% de los casos nos encontramos con cánceres **multicéntricos**.

Con respecto a las medidas de diagnóstico y de la axila, un **73,5%** se llevó a cabo una **biopsia selectiva del ganglio centinela**, resultando positivos 1 ganglio en el 14,9% de los casos y 2 ganglios positivos afectados en un 7,5% de los casos. Se realizaron un **21,7% de linfadenectomías axilares**. El tamaño tumoral medio fue de 3,13 centímetros.

Analizando los datos anatomopatológicos del tumor, se observan los siguientes hechos; el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (CDI) en un 77,7% de los casos, en segundo lugar (9,6%) el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), el carcinoma ductal in situ (CDIS) ocupa el tercer lugar con un 8,4% y finalmente, los subtipos papilar (3,6%) y tubular(1,2%).

El grado tumoral más frecuentemente encontrado fue el grado 2 (58,5%), seguido del grado 3 (23,2%) y finalmente en último lugar el grado 1 (18,3%).

En cuanto a la inmunohistoquímica del tumor, se encontró que los subtipos más frecuentes son el Luminal A (49,4%), Luminal B (34,9), seguidos con un 6% del Luminal B HER 2+ y del Triple negativo, el Her 2+(2,4%). (**Figura 1**). Los tratamientos adyuvantes mayormente empleados fueron: la radioterapia y la hormonoterapia (53,7%), seguido de quimioterapia más radioterapia más hormonoterapia en el 22% de los casos y finalmente la hormonoterapia aislada (11%) ocupa el tercer lugar de tratamiento.

Al realizar análisis en cuanto a la indicación de BSGC con respecto a la edad de la paciente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas si la mujer era menor o mayor de 50 años (**Figura 2**). Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a multicentricidad ni tipo de cirugía (conservadora Vs radical).

Si nos fijamos en las pacientes que recibieron Qt neoadyuvante frente a las que no, sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las que realizamos BSGC Vs linfadenectomía.

Con respecto a la aplicación de ACOSOG a nuestras pacientes, no encontramos diferencias significativas con respecto a la edad ni motivo de consulta. Sí las hallamos en pacientes con tumores multicéntricos ya que en estas pacientes es más frecuente la realización de cirugía radical por lo que no estaría indicado aplicar los criterios ACOSOG, así como en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.

Discusión: El cáncer de mama es una patología que afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad por lo que es de gran importancia su detección precoz y llevar a cabo un estudio exhaustivo que nos permita realizar tratamientos menos invasivos y menos agresivos que impliquen menor morbilidad, tanto a nivel físico como psicológico. La inclusión de los criterios ACOSOG supuso un antes y un después en el tratamiento del mencionado grupo de pacientes. Por ello, han sido numerosos los centros que se han dedicado a analizar los resultados de la implementación de estos criterios. El estudio de Acea Nebril B, et al (8) publicó la omisión de la linfadenectomía axilar en un 44,9 % de las mujeres de su estudio, especialmente en aquellas que iban a ser sometidas a tratamiento conservador. Además se observó que la linfadenectomía no obtuvo ningún beneficio a la larga en términos de supervivencia. En 2012 el *American College of Surgeon Oncology Group* (ACOSOG) publicó *Impact on surgen practice pratter* (9), un estudio que pretendía analizar el porcentaje de linfadenectomías llevadas a cabo en la cohorte de mujeres en el año anterior a la inclusión de los criterios ACOSOG, frente a la cohorte de mujeres en el año posterior a la inclusión, siendo los resultados de 85% frente al 24% con una $p < 0,0001$. Comparando con nuestros datos podemos observar como en nuestro centro gracias a la inclusión de estos criterios, el porcentaje de linfadenectomías (21,7%) es menor que el porcentaje de BSGC (73,5%). A raíz de la inclusión de los criterios ACOSOG, la evidencia científica con la baja tasa de recaídas axilares nos lleva a pensar en que la radioterapia administrada de manera adyuvante tras la cirugía conservadora juegue un papel fundamental en el control de la enfermedad axilar. Además ello supone ciertas ventajas que se evidencian en la calidad de vida de los pacientes, puesto que si evitamos la LA estaríamos dismi-

nuyendo complicaciones asociadas a este procedimiento quirúrgico como pueden ser el linfedema o el movimiento de la articulación del hombro. *Rutgers EJ et al(10)*, en el estudio AMAROS, demostró que las recidivas axilares no son inferiores en el caso de la RT que en el caso de la LA, siendo la morbilidad semejante aunque en el grupo de la radioterapia axilar el porcentaje de linfedema al año era del 22% frente al 40% de la LA y el movimiento del brazo en el primer año post radioterapia queda más limitado en el grupo de la radioterapia pero desaparece al cabo de los 3 años.

Conclusión:

En nuestro centro estaría indicada la BSGC con criterios de ACOSOG en:

- En un grupo seleccionado de pacientes con cáncer de mama y estadio precoz (T1,T2), con axila clínicamente negativa e indicación de cirugía conservadora.
- En los casos de Carcinoma ductal in situ (CDIS) extenso con indicación de mastectomía (alto grado, riesgo de infiltración, más de 3 cms de extensión, G3, comedonecrosis)
- Si el resultado de esa prueba fueran 1 ó 2 ganglios positivos, se continuaría el protocolo con una cirugía conservadora unido siempre a radioterapia adyuvante y un tratamiento sistémico adecuado según las características y el perfil oncogénico de la paciente ya que diferentes estudios no han conseguido demostrar un aumento del beneficio de la linfadenectomía axilar que se venía realizando años anteriores a efectos de supervivencia ni morbimortalidad.
- En nuestro estudio no hemos podido realizar un seguimiento más exhaustivo de las pacientes que nos permita hablar en términos de supervivencia global o libre de enfermedad, pero sí hemos podido observar cómo desde la adaptación de este protocolo el número de linfadenectomías axilares ha decrecido notablemente.

Bibliografía:

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison, Principios de Medicina Interna. Vol 1. 17th ed. México : McGrawHill;2008
2. Bernet L , et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Rev. Esp. Patol.2014. <http://dx.doi.org.10.1016/j.patol.2013.11.0011>
3. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 252:426-433, 2010
4. Giuliano A , G. Haffty Bruce , et al : Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial . J clin oncol. 2014;vol32(32):3600-5
5. Judy C. Boughey, Vera J. Suman, et al : Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial
6. Lucci A McAll LM, Beitsch PD et al . Surgical complications associated with sentinel lymph nodes dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the America College of Surgeon Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2007; 25:3567-63
7. Acea B, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapeutica multidisciplinar en la mujer con cancer de mama y afectacion del ganglio centinela. Cir Esp. 2011. Doi: 10.1016/j.cirresp.2011.09.004
8. Acea Nebril B , et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastasico. Resultados preliminares tras cuatros años de aplicación clinica. Rev. Senol. Patol.mamar. 2015 ;28(3):105-112

9. Abigail S.Caudle,MD, Kelly K Hunt , MD et al. Impact on surgeon Practice Pattern American College of Surgeon Oncology Group. Ann Surg.Oncol.(2012)19:3144-3151
10. Rutgers EJ et al . Radiotherapy or Surgery of the axilla after a positive sentinel node in Breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS) : a randomised multicentere , openlabel , phase 3 non inferiority trial. Lancet.Oncol.2014 Nov ;15(12):1303-1310

Figura 1. Subtipos inmunohistoquimicos del tumor en la aplicación de criterios ACOSOG.

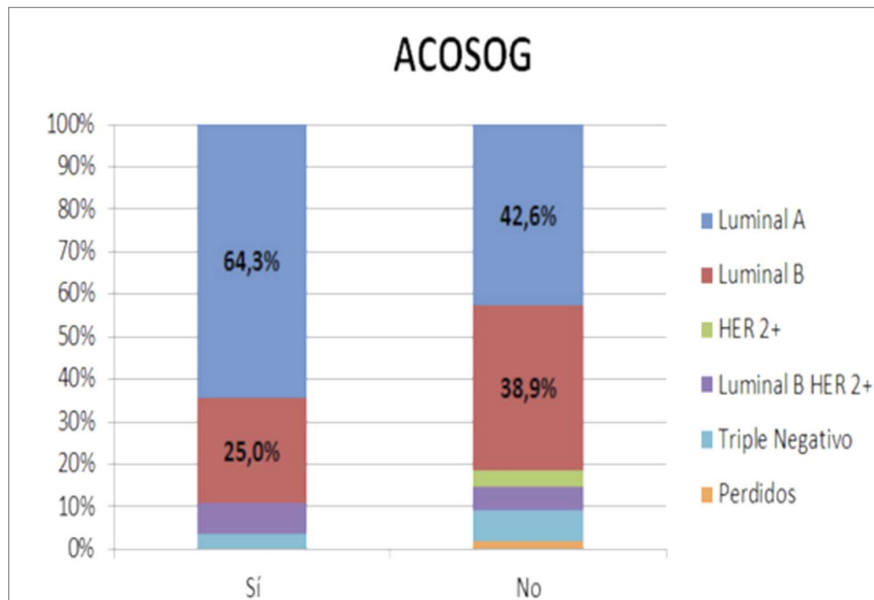
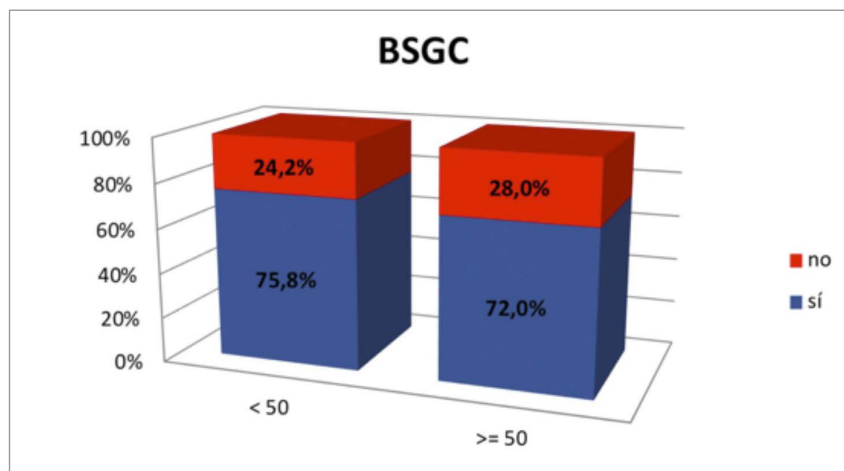


Figura 2. Diferencias en la realización de BSGC en mujeres en función del estado menopáusico.



MORTALIDAD POR CÁNCER RENAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID A LO LARGO DE UNA DÉCADA

G. Gallardo Guerrero*, L. Rodríguez Sánchez**, A. Páez Borda**.

*Estudiante de Medicina Universidad Rey Juan Carlos. **Servicio de Urología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Neoplasia renal. Epidemiología. Mortalidad.

Objetivo: El objetivo fundamental de este trabajo es describir la tendencia de la mortalidad por cáncer renal (CR) en los municipios madrileños de mayor población durante la década comprendida entre los años 2004 y 2013, con el fin de aportar luz a la hora de decidir si son necesarias futuras modificaciones en los ámbitos de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad tumoral.

Introducción: Según los datos proporcionados por la Red Española de Registros de Cáncer (RE-DECAN), durante el año 2015 se produjeron en España 247.771 nuevos casos de cáncer (148.827 en hombres y 98.944 en mujeres)¹. En ese mismo año, el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III posicionó el cáncer como la primera causa de muerte entre los varones españoles (67.723 defunciones) y la segunda, por detrás de las enfermedades cardiovasculares, en el caso de las mujeres (43.658 fallecimientos)². En otras palabras, uno de cada tres hombres y una de cada cinco mujeres fallecieron por cáncer, o lo que es lo mismo, más de una de cada cuatro muertes en España fueron debidas a esta causa. El Instituto Nacional de Estadística (INE) indica que los tumores son el tercer motivo de estancia hospitalaria en España, por detrás de las enfermedades de los aparatos cardiovascular y respiratorio; y la primera causa de muerte en pacientes ingresados³.

Durante las últimas décadas, la incidencia del cáncer en España ha aumentado de manera constante debido a las mejoras en las técnicas para su detección, así como al envejecimiento poblacional. España lidera el ranking de incidencia y mortalidad por cáncer de los países europeos. No obstante, debido a que es una de las naciones con mayor esperanza de vida del mundo, al ajustar la incidencia y mortalidad por edad, los resultados se homogenizan a los del resto de países quedando en el vigésimo tercer y trigésimo segundo lugar respectivamente (datos referidos al año 2012)^{4,5,6}. Por otro lado, las estadísticas publicadas por el INE para la década comprendida entre los años 2003-2012, muestran resultados alentadores con una reducción anual de la mortalidad ajustada por tumores de un 1,32%³. Esto refleja un aumento en la supervivencia de los pacientes debido a los avances conseguidos en promoción de la salud, detección precoz y terapéutica de la enfermedad tumoral⁷.

El CR a nivel mundial representa el 2-3% de todos los cánceres, siendo el decimocuarto más común en el mundo ⁴. Su incidencia se ha visto incrementada de manera constante desde hace décadas, probablemente debido al cada vez mayor uso de técnicas de imagen abdominal, lo cual ha provocado un aumento de su diagnóstico incidental que llega a ser de casi un 50% ⁸. El 70% de los diagnósticos de CR tienen lugar en países desarrollados de Europa, América del Norte y Oceanía ⁹.

Con respecto a España, REDECAN situó a este tumor como el décimo más frecuente en la población general en 2015, siendo el octavo más frecuente en el sexo masculino¹, donde su prevalencia continuó siendo dos veces superior a la femenina ^{7,10}. Para el sexo femenino ocupó el onceavo lugar en el ranking de incidencia ¹. En términos de mortalidad, en el año 2014 fue el décimo tumor más mortal para la población general, siendo el onceavo para varones causando 2.060 defunciones, y el decimosexto para mujeres con 852 fallecimientos ³. A pesar de que se han comenzado a producir ligeros descensos en algunos países del norte y oeste de Europa, Australia y Norte América desde los años 90, en España la mortalidad ajustada mantiene una tendencia creciente ⁹.

Este tumor puede aparecer en cualquier momento de la vida, no obstante, su incidencia aumenta con la edad, encontrándose el 80% de los casos en edades comprendidas entre los 50 y 70 años, con un pico máximo de incidencia en la sexta década de la vida ¹⁰.

La OMS advierte que un tercio de los fallecimientos por cáncer son por causas evitables como el tabaco, alcohol o enfermedades infecciosas ⁶. Con respecto al CR, existen una serie de factores de riesgo modificables como la exposición laboral al cadmio o benceno, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la obesidad (La IARC ha establecido que un 13,7% de los CR son debidos a esta última causa ³). Por otro lado, también existen otros factores de riesgo no modificables como la edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra o antecedentes familiares de enfermedades renales hereditarias como Von Hippel Lindau, síndrome Birt-Hogg-Dubé, leiomiomatosis y carcinoma papilar hereditarios ^{11,12}.

Material y métodos: Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo y retrospectivo acerca de la mortalidad por CR en la Comunidad de Madrid durante la década comprendida entre 2004 y 2013. Su variable principal es la tasa cruda de mortalidad por dicho tumor. Otras variables de interés, también obtenidas mediante hoja de cálculo Microsoft Excel, han sido: las tasas crudas de mortalidad por todas las causas, las tasas ajustadas (población estándar europea) de mortalidad por CR y por todas las causas, así como la edad media de defunción por CR. Finalmente, se ha desarrollado un análisis de tendencia mediante el cálculo del cambio porcentual anual o CPA, para lo cual, se ha empleado el software Joinpoint v4.4.0.0. La significación estadística empleada ha sido del 95%.

Todos los datos fueron obtenidos de los Boletines Estadísticos de Defunción proporcionados por el INE para las 458.245 muertes acontecidas durante la década estudiada en los municipios madrileños de más de 75.000 habitantes: Alcalá de Henares, Alcobendas, Alcorcón, Coslada, Fuenlabrada, Getafe, Leganés, Madrid, Móstoles, Parla, Pozuelo, Las Rozas, San Sebastián de los Reyes y Torrejón de Ardoz.

Las principales limitaciones del estudio radican en un tamaño muestral reducido (ningún municipio supera una tasa de mortalidad por CR cruda de 10 defunciones por cada 100.000 habitantes-año), así como la posible infracertificación de las defunciones por cáncer y, en concreto, por cáncer renal, sobre todo en la población más longeva ¹³. También se debe mencionar que la mayoría de las publicaciones estudiadas consideraban como unidad al cáncer renal junto con el de pelvis renal y uréter, lo cual artefacta su comparación con los resultados obtenidos en este trabajo.

Resultados: Las tasas crudas promedio de mortalidad por CR (defunciones por cada 100.000 habitantes-año) alcanzan valores comprendidos entre 3,12 en el municipio de Las Rozas y 9,84 en la localidad de Torrejón de Ardoz. Los valores de CPA mostraron tendencias de mortalidad ascendentes en todos los municipios excepto en Pozuelo de Alarcón y Las Rozas. No obstante, solo fue estadísticamente significativo en Fuenlabrada, con un valor de 0,67 ($p=0.004$).

Las tasas ajustadas promedio de mortalidad por CR oscilaron entre 2,6 y 10,6 defunciones por cada 100.000 habitantes-año en Leganés y Torrejón de Ardoz, respectivamente (IMAGEN 1). El CPA calculado no fue estadísticamente significativo en ningún municipio, no obstante, la mitad de los mismos mostraron una tendencia ascendente: Alcalá de Henares, Alcorcón, Coslada, Fuenlabrada, Getafe y Leganés. No fue posible calcular el CPA de Parla ni de San Sebastián de los Reyes al no haber sucedido fallecimiento alguno por CR, en uno o varios años de la década estudiada. (FIGURA 1).

Las tendencias calculadas a partir de las tasas de mortalidad cruda por todas las causas fueron ascendentes en nueve de los catorce municipios estudiados, resultando estadísticamente significativas en cuatro: Alcalá de Henares, Alcorcón, Fuenlabrada y Móstoles.

En términos de mortalidad ajustada por todas las causas, los municipios de Torrejón de Ardoz, Alcobendas y Getafe encabezaron el ranking con valores de 1.682, 1.544 y 1.433 fallecidos por cada 100.000 habitantes-año, respectivamente. En contraposición, San Sebastián de los Reyes presentó la menor tasa con un valor de 474 fallecimientos por cada 100.000 habitantes-año. Los CPA calculados a partir de las tasas de mortalidad ajustadas por todas las causas mostraron una tendencia descendente y fueron estadísticamente significativos en el 100% de los casos.

La edad media de defunción osciló entre 66 años en Parla y 75 años en San Sebastián de los Reyes, con una promedio de 70,64 años considerando todos los municipios.

Discusión: Las tasas de mortalidad crudas por todas las causas mostraron una tendencia ascendente en la mayoría de los municipios. Sin embargo, al ajustar dichas tasas, y con ello eliminando el factor de confusión de la distribución poblacional en términos de grupos etarios, las tendencias se invierten, de tal modo que el 100% de los municipios han experimentado tendencias en descenso a lo largo de la década estudiada. Un fenómeno previsible dado el envejecimiento de la población experimentado en las últimas décadas¹⁴. Si bien se esperaba encontrar resultados similares al analizar el cáncer de riñón de forma individual, se ha observado que hasta un 50% de los municipios en los que fue posible estimar la tendencia de mortalidad presentaron tendencias en ascenso a pesar de emplearse tasas ajustadas. No hay que olvidar que estos resultados no son estadísticamente significativos, debido fundamentalmente a un escaso tamaño muestral. Este aumento de la mortalidad ajustada podría explicarse por un aumento de la incidencia del CR en los últimos años, probablemente debido al incremento de su diagnóstico. En este sentido, en las últimas dos décadas el diagnóstico incidental de este tipo de tumor ha llegado a constituir el 50% de los mismos por el cada vez mayor empleo de técnicas de imagen abdominal⁸. No obstante, el incremento en su detección no explica por completo el incremento de la mortalidad, pudiendo intervenir otros factores como los ambientales o genéticos¹⁰. Sea como fuere, el aumento en la mortalidad ajustada encontrado en este trabajo coincide con lo concluido en otros estudios a nivel nacional e internacional^{7,9}.

El ajuste a la población estándar europea permite comparar los datos obtenidos con los de otras poblaciones que, a su vez hayan sido ajustadas a la misma población de referencia. Se eligió la población estándar europea al tener una distribución similar a la española, dando más peso a los grupos etarios de mayor edad y menos a los infantiles. Así se ha comprobado que la mayoría de

las áreas estudiadas tienen valores promedios superiores a la tasa de mortalidad ajustada por CR observada en España en el año 2012 (3,3 defunciones por 100.000 habitantes-año)⁵, siendo inferiores únicamente en Leganés, Madrid y Móstoles. Cabe resaltar que municipios como Getafe y Alcobendas casi duplicaron la tasa nacional con valores de 5,87 y 6,07 defunciones por cada 100.000 habitantes-año respectivamente, mientras que Torrejón de Ardoz la triplicó con un valor de 10,6.

Son notables las diferencias observadas entre los municipios analizados. Una posible explicación podría ser la diferente exposición a factores de riesgo como el hábito tabáquico o la obesidad. No es posible afirmarlo puesto que, aunque existen estudios que reflejan que estos factores son diferentes según las comunidades autónomas, no existen estudios que analicen su distribución por municipios. Otra posible justificación sería la diferencia en renta per cápita existente entre los mismos. En este caso, sí que existen datos a nivel municipal que muestran una clara desigualdad de ingresos entre las localidades estudiadas¹⁵. Sin embargo, no se puede establecer una relación directa entre la renta y las tasas de mortalidad por CR. Ejemplo de ello serían Pozuelo, Las Rozas o Madrid. Estos tres municipios presentan las rentas per cápita más altas de las 14 áreas estudiadas, sin embargo, sus tasas de mortalidad son muy dispares. Pozuelo, aun siendo el municipio más rico de España, presenta tasas de mortalidad elevadas. Madrid y Las Rozas, por el contrario, presentan indicadores de mortalidad muy reducidos. Tal vez se deba a la existencia de diferencias en la práctica clínica médica o en el nivel cultural de las poblaciones en estudio, si bien su demostración también resulta inalcanzable a día de hoy.

Conclusión: Teniendo en cuenta que todos los residentes en la Comunidad de Madrid tienen idéntico acceso a los servicios del Sistema Nacional de Salud, las diferencias en las tasas de mortalidad detectadas representan un enigma, por el momento, inexplicable. No obstante, queda reflejada la necesidad de promover la realización de más estudios epidemiológicos que justifiquen estos hallazgos con el objetivo de mejorar la gestión de recursos económicos y humanos dirigidos a la prevención, tratamiento y curación de la enfermedad.

Bibliografía:

1. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <http://redecana.org/es/index.cfm>. Último acceso: 16/01/2017.
2. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (Ariadna). Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://Ariadna.cne.isciii.es/>. Último acceso: 17/02/2017.
3. SEOM. Las Cifras del Cáncer en España 2017. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf Acceso: 1/2/2017.
4. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Último acceso: 21/12/2016.
5. EUCAN. Available at: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/default.aspx>. Accessed 14/10/2016.
6. WHO Cancer Mortality Database. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>. Acceso:10/12/16.
7. Souza D, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el periodo 1998-2022. Actas Urológicas Esp. 2012;36(9):521- 526.
8. Joel de Castro G, McKiernan JM. Epidemiology, Clinical, Staging, and Presentation of Renal Cell Carcinoma.
9. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma, incidence and mortality. European Urology 2015; 67:519- 530.
10. Giménez JM, Donate MJ, Salinas AS, Lorenzo JG, Segura M, Hernández IR, et al. Incidencia creciente en el carcinoma de células renales. Actas Urológica Esp 2006;30(3):295- 300.

11. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>. Acceso: 11/12/2016.
12. Anglada FJ, Campos P, Prieto R, Carazo JL, Regueiro JC, Vela F, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en el cáncer renal. Actas Urológicas Españolas 2006;30(3):295-300. Anglada FJ, Campos P, Prieto R, Carazo JL, Regueiro JC, Vela F, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en el cáncer renal. Actas Urológicas Españolas 2006;30(3):295-300.
13. Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Suárez B, Lope V, Llácer A, et al. Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information. Gac Sant 2006;20(Supl. 3): 42-51.
14. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573002 Acceso: 15/01/2017.
15. Banco de datos municipal y zonal, Almodena. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/desvan/accionDatosTemaMunicipal.icm?codTema=1901641>. Último acceso: 20/04/2017.

Imagen 1. Representación del promedio de las tasas crudas y ajustadas de mortalidad por CR.

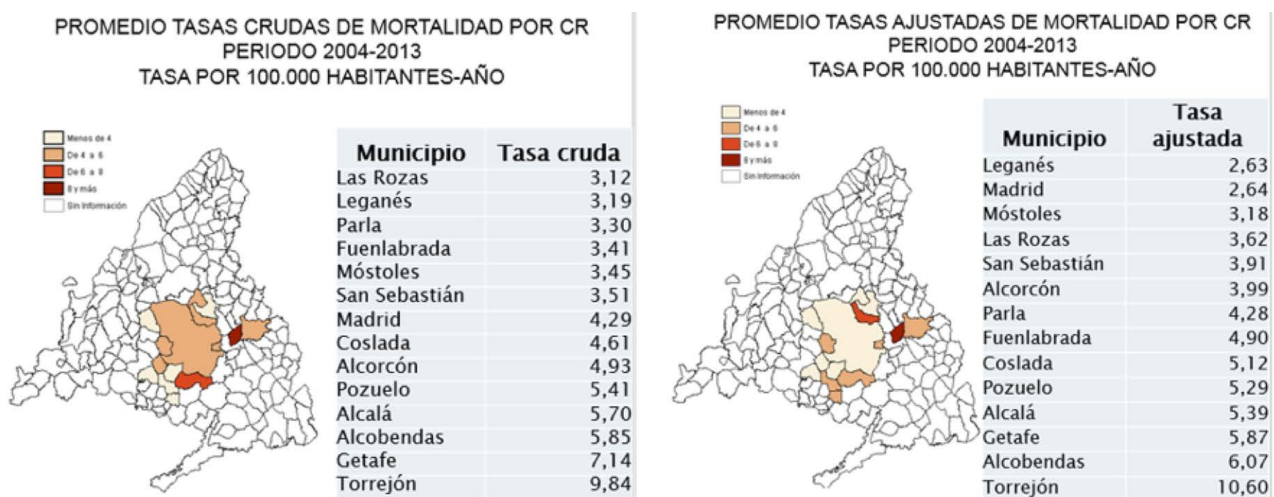
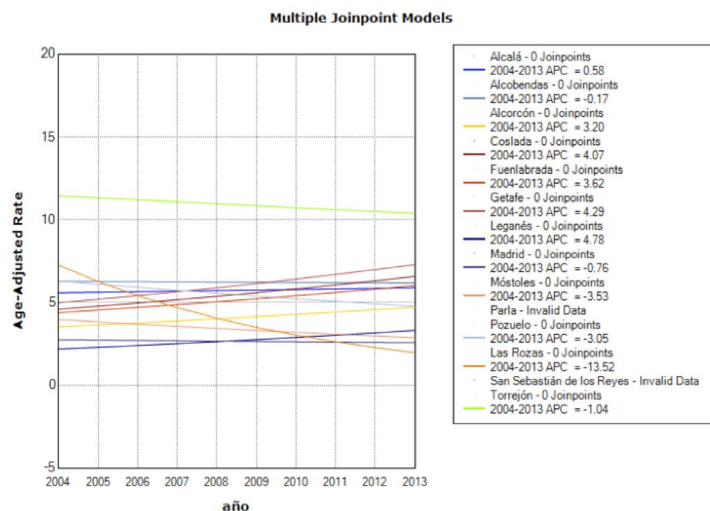


Figura 1. Tendencias de mortalidad por CR empleando tasas ajustadas.
APC: Annual porcentual change



QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA

Adrián Rocha Alcubilla^a, Beatriz Losada Vila^b, Juan Antonio Guerra Martínez^c, Diego Malón Giménez^d, Laura Rodríguez Lajusticia^d, Sara Montemuiño Muñiz^e, Pastora Caballero Guerra^e.

^aEstudiante de 6º curso de Grado en Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. ^bMIR de Oncología Médica, Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^cJefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^dMédico Adjunto del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^eMédico Adjunto del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, quimioterapia, terapia neoadyuvante.

Introducción: El cáncer de mama supone un importante problema de salud en nuestro país, debido a su elevada incidencia (tumor más frecuente en mujeres, con un 29% según los datos de SEOM) así como por sus repercusiones físicas, psicosociales y económicas.

La elección de la mejor estrategia terapéutica ha de realizarse en Comités Multidisciplinares, donde tanto oncólogos como ginecólogos, radiólogos y patólogos formen parte de la decisión; dependiendo el tratamiento de datos histológicos (HER2, receptores hormonales, Ki67), clínicos (exploración mamaria, situación basal), de imagen (TNM), así como de perfiles moleculares.

El tratamiento neoadyuvante ofrece ventajas respecto a la quimioterapia adyuvante de forma exclusiva, al analizar la quimiosensibilidad del tumor (valor pronóstico de respuesta patológica completa o pCR), controlar de forma temprana las micrometástasis y reducir el tamaño tumoral (cirugías conservadoras), siendo validado en diversos estudios como NSABP-B-18 y B-27^{1,2}, Neosphere o Geparsixto^{3,4}.

Objetivo: Analizar el grado de respuesta al tratamiento del cáncer de mama con los distintos esquemas de neoadyuvancia en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado en el Hospital Universitario de Fuenlabrada entre los años 2010 y 2016. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Se incluyeron como variables datos demográficos del paciente, características del tumor, estudio axilar, respuesta tumoral clínica/ radiológica y patológica así como tipo y fecha de cirugía, de quimioterapia neo y adyuvante, datos de recaída y situación actual.

Las variables cualitativas se describieron con número y frecuencia, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE). Se ha usado el estadístico Chi cuadrado para variables cualitativas. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Fueron incluidas en el análisis 146 pacientes (100% mujeres) con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama y tratadas con intención neoadyuvante entre los años 2010 y 2016.

La mediana de seguimiento fue de 33 meses (5 a 65 meses), siendo de 7 meses el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico del tumor a la fecha de cirugía (50 a 295 días). El tiempo desde diagnóstico al inicio de quimioterapia fue de 45 días (5 a 101 días) mientras que el tiempo desde fin de quimioterapia a cirugía fue de 28 días (11 a 90 días).

Sobre las características demográficas de la población, el 100% eran mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (28-78 años), siendo el 56.2% postmenopáusicas y el 43.8% premenopáusicas.

El 97.3% de pacientes están actualmente vivas, frente a un 2.7% de exitus.

Se hallaron los siguientes resultados respecto a las características moleculares: Luminal A 15.1%, Luminal B 25.3%, HER2+ 41.1%, siendo 30.8% HER2+ RRHH+ y 10.3% HER2+ RRHH-), Triple negativo 18.5%. Del total de luminales A, 77.3 % presentaban afectación axilar, así como el 73% de luminales B.

El 25.3% de pacientes presentaba un tumor inicial de grado I, 37% grado II y 37% grado III.

En cuanto al tipo de tumor objetivado por criterios radiológicos, en el 78.8% se apreciaba una masa única, 13% multifocal, 1.4% realce difuso y 6.8% multicéntrico.

Respecto al tamaño tumoral, 13% eran T1, 59.6% eran T2, 15.8% T3 y 10.3% T4, además de un 1.4% que fue clasificado como Tx. El 66.7% presentaba afectación ganglionar.

El 54.8% de pacientes fueron operadas mediante técnica conservadora (tumorectomía), frente a un 44.5% en las que se realizó mastectomía. La afectación axilar se presentaba en el 66.7% de las pacientes, realizándose linfadenectomía en el 65.8%.

El 95.2% de las pacientes recibió radioterapia (RT) adyuvante, siendo en un 54.8% la indicación por realizarse cirugía conservadora, mientras que el porcentaje restante fue debida a presentar afectación ganglionar tras haberse realizado mastectomía.

En cuanto al tipo de tratamiento, el 56.8% de la población recibió antraciclinas y el 98.6% taxanos. En cuanto a la hormonoterapia: 61 pacientes (41.8%) recibieron inhibidor de aromatasa, 32 pacientes (21.9%) tamoxifeno, 4 pacientes (2.7%) una combinación de inhibidor aromatasa + LHRH y 4 pacientes (2.7%) combinación de tamoxifeno + LHRH.

La respuesta clínica a la neoadyuvancia fue completa en el 53.4%, parcial en el 41.8%, enfermedad estable en 3.4% y progresión de la enfermedad en 1.4%. La respuesta radiológica fue en forma de disminución del tamaño en el 80.1% y disminución de la captación en el 17.1%.

La respuesta anatomopatológica en el tumor primario fue completa en el 21.9%, en el 50.6% permanecía tumor residual pero sin invasión vascular o linfática y en el 26.7% persistía tumor residual con invasión vascular o linfática.

Si analizamos la respuesta patológica con los distintos factores que pueden influir:

Los tumores que inicialmente presentaron alto grado son los que consiguieron mayor tasa de respuesta completa, ya que de los tumores que la obtuvieron, 68.7% eran de grado III y 25% de grado

II. Sin embargo, de los que no consiguieron respuesta completa (con invasión vascular o linfática), el 30.8% eran de grado I (Chi2 0.010).

En función del subtipo molecular (Tabla 1), HER2+ y triple negativo favorecía mayor pCR.

Del total del 21.9% que obtuvo pCR; 3.1% está viva con enfermedad, 87.5% viva sin enfermedad y 6.2% fallecidas (mal pronóstico de entrada).

Del 50.6% en las que persistía enfermedad viable pero sin invasión vascular ni linfática, 4% están vivas con enfermedad, 93.2% vivas sin enfermedad y no hay fallecidos.

Del 26.7% que no obtuvo respuesta completa, 10% están vivas con enfermedad, 80% están vivas sin enfermedad y 5% han fallecido (Chi2 0.636).

Según la quimioterapia: de los 144 pacientes que recibió taxanos, consiguió pCR un 22.2% y de los 83 pacientes que recibió antraciclinas, el 26.5%.

En el 90% de los casos, la respuesta completa se obtuvo tras haber completado el número de ciclos previsto inicialmente (4 ciclos de antraciclinas, 12 paclitaxel/4 docetaxel).

De los 22 pacientes que obtienen pCR tras recibir antraciclinas, sólo el 9.1% sufrió retrasos de dosis. Ningún paciente que obtuvo pCR había suspendido antraciclinas.

De los 32 pacientes que obtuvieron pCR tras recibir taxanos, en el 25% se presentaron retrasos de dosis. En 9.4% de pacientes se habían suspendido taxanos.

Si analizamos la recurrencia en estos 6 años, únicamente se presentó en un 8.2%; siendo el 16.6% a nivel local, 16.6% locorregionales y 66.6% a distancia. La media de tiempo transcurrido entre la fecha de la cirugía y la aparición de metástasis fue de 14 meses. Respecto a los subtipos moleculares, el que más frecuentemente presentó recurrencia fue el HER2+ (50%), seguido del subtipo triple negativo (33.3%) y luminal B (16.6%). En cuanto a la localización de las recurrencias: 36,4% pulmonar, 27.3% hepáticas, 18.2% ósea, 9% cerebral.

Respecto a la tolerabilidad al tratamiento, más del 90% de pacientes recibió el total de ciclos previstos (Tabla 2). Solo un 3.3% de pacientes tratadas con trastuzumab presentó toxicidad cardíaca, y ésta se recuperó con la suspensión.

En las pacientes tratadas con antraciclinas y taxanos, las toxicidades no hematológicas más frecuentemente presentadas fueron: astenia, alopecia, mucositis, náuseas, diarrea, parestesias y onicolisis; siendo de grados 3-4 el 3.4% y 17% respectivamente. En estas pacientes, la toxicidad hematológica más prevalente fue en forma de neutropenia, siendo de grados 3-4 en menos del 3% y 17% respectivamente.

Respecto a la supervivencia, actualmente el 89% de pacientes está viva sin enfermedad, frente a un 5.5% viva con enfermedad y un 2.7% muerto con enfermedad. Otro 2.7% de casos no han finalizado el tratamiento en el momento del análisis.

Discusión: Las características basales de los pacientes de nuestra población son similares a las de otras series que analizan el papel de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama^{1,2,3,4}. Al analizar la respuesta patológica de los distintos subtipos, los tumores luminales presentan tasas más bajas de pCR en comparación^{2,3,4}.

La mortalidad en nuestro estudio es similar² e incluso menor que en algunas series previas¹. Sin embargo, no podemos establecer conclusiones ante la baja incidencia de fallecimientos. Sí cabe destacar que las 2 pacientes fallecidas que presentaron respuesta patológica completa, tenían mal pronóstico de entrada (triple negativo con Ki67 de 80% y Her2+ con afectación axilar inicial).

Hemos obtenido una tasa de recurrencia considerablemente mayor en pacientes que tras el tratamiento neoadyuvante, presentaron tumor residual con invasión vascular o linfática. Sin embargo, no se han podido obtener diferencias estadísticamente significativas en los tres subgrupos (pCR, tumor residual sin/con invasión), por lo que no hemos podido relacionar el hecho de presentar una respuesta patológica completa con un menor riesgo de recurrencia (menos de 200 pacientes, menos de 10% de recurrencia).

Los hallazgos respecto a las toxicidades más frecuentes también son similares a los de otros estudios³. El grado de estas toxicidades es, generalmente, leve y no requiere modificaciones ni retrasos en el tratamiento.

La principal limitación de nuestro estudio ha sido el tamaño muestral, que en algunos casos ha resultado insuficiente para establecer conclusiones acerca de algunos parámetros.

Conclusión: En nuestra serie, la aplicación de esquemas de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama parece asociarse con una elevada supervivencia, siendo uno de los principales objetivos conseguir una respuesta patológica completa, que además aporta información pronóstica.

La quimioterapia neoadyuvante es un tratamiento bien tolerado y que ofrece un control sistémico de la enfermedad. Los retrasos en tratamiento y disminución de dosis son menores del 15%.

Del 21.9% que obtienen pCR, el 87.5% están vivas sin enfermedad. En las que permanece evidencia de tumor residual con invasión vasculolinfática, la tasa de recidiva es superior.

Más del 94% de nuestras pacientes están vivas y solo un 8.2% han recaído (seguimiento 33 meses).

Bibliografía:

1. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
2. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.

4. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56.

Tabla 1. Respuesta patológica en función del subtipo molecular.

Estado Molecular	Respuesta patológica completa	Buena respuesta sin invasión linfática y vascular	Persiste invasión linfática y vascular
Luminal A	0%	50% (11/22)	50% (11/22)
Luminal B	10.8% (4/37)	62.2%(23/37)	27.2% (10/37)
HER2	26.6% (16/60)	50% (30/60)	23.3% (14/60)
àHER2+RRHH+	16.6% (10/60)	45% (27/60)	13.3% (8/60)
àHER2+RRHH-	10% (6/60)	5% (3/60)	10% (6/60)
Triple negativo	44.4% (12/27)	37 % (10/27)	18.6% (5/27)

Tabla 2. Tolerabilidad al tratamiento.

Tipo de Quimioterapia	Nº pacientes	Rango de ciclos	Dosis completa	Reducción dosis	Retraso dosis	Suspensión
Taxanos	143/146	2-12	>90% 12 ciclos	8.2%	8.7%	9.6%
Antraciclinas	56.8 % (83/146)	2-5	95.2% 4 ciclos	2.7%	13.2%	2.7%
Trastuzumab	41.1% (60/146)	1 año	>98%	0%	4.8%	0%

4. Pediatría

SÍNDROME DE TOURETTE PEDIÁTRICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMORBILIDAD ASOCIADA Y EVOLUCIÓN CON EL TRATAMIENTO

Sánchez Bermejo, Juan Miguel^a; Martínez Granero, Miguel Ángel^b; Echevarría Zubero, Regina^c.

^aEstudiante 6º curso grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ^bMédico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Neuropediatra. Profesor asociado de Pediatría Universidad Rey Juan Carlos. ^cMédico interno residente del servicio de Pediatría Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Síndrome de Tourette. Tics. Comorbilidad.

Introducción: El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno definido por la presencia de tics motores múltiples y al menos uno fónico, crónicos, de más de un año de duración y de inicio anterior a los 18 años. Es un trastorno que asocia frecuentemente otra sintomatología neuropsiquiátrica, como trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) o trastorno de conducta, entre otros¹. Clásicamente, el tratamiento farmacológico se ha dirigido a conseguir un buen control de los tics². Sin embargo, la repercusión clínica de los trastornos comórbidos asociados, con frecuencia, es mayor que la de los propios tics, y el adecuado control de estos trastornos mejora no sólo la calidad de vida de los pacientes, sino también, secundariamente, el control de los tics.³

Objetivo: Revisar las características clínicas de los pacientes en edad pediátrica con síndrome de Tourette del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), incidiendo en los trastornos neuropsiquiátricos comórbidos asociados y su posible relación con los tics, y evaluar la evolución y la respuesta a los tratamientos empleados.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de casos de pacientes con ST que fueron atendidos en las consultas de Neuropediatría del hospital secundario del área sur de Madrid, HUFA, entre los años 2000 y 2016, ambos inclusive, mediante el análisis de datos de sus historias clínicas informatizadas. Se analizaron distintas variables cuantitativas y cualitativas de interés, de acuerdo a la Bibliografía: publicada hasta el momento. Dichas variables fueron: sexo, fecha de nacimiento, fecha de primera consulta, motivo de consulta, tipo de tics, edad de inicio de los tics, edad de máxima gravedad de los tics, tiempo de seguimiento en neuropediatría, antecedentes familiares, comorbilidades, tratamiento, edad de inicio de tratamiento, respuesta al mismo, efectos secundarios del mismo, tratamiento más eficaz, evolución de los tics y evolución de la comorbilidad. Las variables cuantitativas se expresan con media y desviación estándar (D.E) y las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes.

Se incluyeron en el estudio 66 pacientes, que cumplían todos los criterios diagnósticos de ST según DSM-IV (presentan múltiples tics motores y al menos uno fónico en algún momento de la evolución, durante un periodo mínimo de 1 año, sin existir un periodo libre de tics de más de 3 meses, con inicio antes de los 18 años y no debidos a una enfermedad médica diferente o a los efectos de una sustancia). Los trastornos comórbidos asociados se definieron también por criterios clínicos del DSM-IV y la evolución del TDAH se valoró con criterios modificados de Conners. En referencia a la valoración de la gravedad de los tics, no se usó ninguna escala, sino que nos basamos en criterios clínicos.

Los datos fueron recogidos mediante la revisión sistemática de historias clínicas informatizadas en SELENE®, se registraron en una base de datos en Microsoft Excel® y se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 17.0. Las limitaciones de nuestro estudio se deben a que al ser retrospectivo se puede haber producido una pérdida del seguimiento y de información.

Resultados: Nuestra muestra está constituida por 66 pacientes (85% varones). El tiempo medio de seguimiento de nuestros pacientes en neuropediatría fue de 2,8 años (D.E: 2,2). El motivo de consulta principal fueron los tics exclusivamente o tics con alguna comorbilidad (75,7%). No obstante, el 15,2% consultó por la comorbilidad asociada al ST y no por los propios tics. La edad media de inicio de los tics fue de 6,4 (D.E: 2,7) mientras que la edad media de la primera consulta fue de 10 años. Asimismo, la edad media de máxima gravedad de los tics fue 10 años.

En cuanto al tipo de tics, fueron motores y fónicos simples en todos ellos, un 7%, además, motores complejos, un 9% fónicos complejos, y ninguno fónicos y motores complejos simultáneamente. Encontramos además, antecedentes familiares de tics o ST en un 34,8% y de patología psiquiátrica en el 19,6%, siendo el TOC el antecedente familiar que resultó más frecuente.

Un 69,7% (IC95% 0,59-0,77) de los pacientes presentó en algún momento de la evolución otros trastornos neuropsiquiátricos (TDAH: 40,9%; TOC: 28,8%; ansiedad: 27,3%; trastorno de conducta: 22,7%; trastorno del aprendizaje: 21,2%; depresión: 4,5% y otros: 30,3%) y un 45,4% tuvo más de uno. Sólo 20 pacientes (30,3%) no asociaron comorbilidad al ST (Gráfico1).

En cuanto a la edad media de inicio de tratamiento fue de 8,8 años (D.E: 3,2) con un 74,2 % de los pacientes requiriendo tratamiento farmacológico de los tics, y un 6,1 % únicamente tratamiento con psicoterapia. Cuando se inició tratamiento farmacológico de los tics, los fármacos más frecuentemente usados inicialmente fueron neurolepticos: típicos no selectivos (haloperidol, pimozida) en 17 casos, selectivos (tiaprizal, sulpiride) en 7 casos y atípicos (risperidona, olanzapina...) en 22 casos. El 46,3% precisó cambios de tratamiento farmacológico hasta encontrar el más eficaz, que en nuestra serie fue la pimozida.

Otros fármacos, empleados para el tratamiento de las diferentes comorbilidades asociadas fueron los psicoestimulantes (metilfenidato) para el tratamiento del TDAH, en 25 pacientes; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el TOC o la depresión, en 7 pacientes, y benzodiazepinas para la ansiedad en 2, entre otros.

Los efectos secundarios del tratamiento farmacológico de los tics fueron aumento de peso/apetito en 7,6%, sedación en 10,6%, extrapiramidales en 6,1% y otros (visión borrosa, QT alargado, nerviosismo o mareos) en 3%. Con los fármacos empleados para el tratamiento de la comorbilidad los efectos secundarios más frecuentes fueron empeoramiento de tics un 9%, aumento/pérdida de peso/apetito un 3%, mareo/náuseas un 3%, alteración de la conducta un 2,8%, entre otros.

En el caso de los tics, el tratamiento produjo una disminución completa/significativa de los tics en el 53,7 %, parcial en el 34,1 % y ausencia de respuesta en tan solo 12,2 %. Con los trastornos comórbidos, se obtuvo una respuesta buena en un 57,7% de los pacientes, parcial en el 34,6% y ausencia de respuesta en 7,7%. La evolución de los tics, con independencia de si recibieron tratamiento o no, fue buena (disminución significativa/completa de los tics) en la mayoría de los casos (53,4%), parcial (no desaparición, no afecta calidad de vida) en 37,9% y mala (no mejoría o empeoramiento, afecta a calidad de vida) en 8,6%. Un patrón parecido se observa con la evolución de las comorbilidades (buena 46,9%, parcial 18,8%, mala 34,4%).

Encontramos que una buena evolución de la comorbilidad se acompañó de una evolución favorable de los tics, incluso en pacientes sin tratamiento específico para los tics, alcanzando significación estadística y un moderado grado de correlación (McNemar Test: 0,453; Kappa: 0,488; $p < 0,009$) (tabla1).

Además, observamos una asociación entre el trastorno de aprendizaje con el TDAH, pues de 14 casos con trastorno del aprendizaje 12 presentaban TDAH y similar relación ocurrió entre el trastorno de conducta y el TDAH ($p < 0,0001$; $p < 0,006$ respectivamente).

Por otra parte, de los 9 pacientes con TDAH asociado que fueron tratados exclusivamente con metilfenidato: 2 mejoraron la evolución de sus tics, 1 empeoró, y el resto o mejoraron parcialmente (4) o no se dispone de esta información (2), por lo que no pudimos objetivar una clara repercusión de este tratamiento en la evolución de los tics.

Discusión: El ST tradicionalmente considerado como una enfermedad rara, parece ser que es bastante prevalente pudiendo afectar hasta a un 1-2 % de la población escolar de acuerdo con series recientes⁴.

Las características clínicas de nuestros pacientes se asemejan a lo encontrado en la literatura^{1,2,3,4,5,6,7}. En cuanto al sexo, se presentó con más frecuencia en hombres que en mujeres, aunque con una relación 6:1 mayor a lo esperado (4:1). La edad de inicio de los tics se encontró en la mayoría de los casos entre los 3 y 8 años, siendo este intervalo el esperado, y la edad de máxima exacerbación de los tics fueron 10 años (D.E:2,4), siendo lo esperado 11. Los tics más frecuentes fueron simples, mientras que los complejos (como la coprolalia) fueron minoritarios, siendo la frecuencia de estos últimos de un 16%, similar también a lo publicado⁸. Además, cabe mencionar que los pacientes con ST suelen tener antecedentes familiares neuropsiquiátricos^{1,7,8} tal como encontramos en nuestro estudio.

Las comorbilidades más asociadas al ST son el TDAH (40-70%) y el TOC (20-60%)^{2,4,5,7,9}, porcentajes similares a lo hallado en nuestra serie. Los síntomas de TDAH suelen debutar 2-3 años antes del inicio de los tics mientras que los del TOC aparecen después^{1,3,9}.

Hemos podido corroborar, como ha sido ya descrito que, con el tratamiento y control de la comorbilidad, mejoran los tics sin haber sido tratados específicamente¹⁰. De aquí se desprende la importancia de tratar la comorbilidad, la cual es muchas veces más discapacitante que los propios tics². En 10 (15,2%) de nuestros pacientes fue esta comorbilidad lo que motivó la consulta, por causar más repercusión clínica que los propios tics.

La evolución natural de los tics en el ST es a evolucionar favorablemente^{3,6}, independientemente de cuándo se inicie el tratamiento. Por ello, no siempre está indicado tratar farmacológicamente, sólo si los tics repercuten en la calidad de vida del niño^{2,3,4} y debe hacerse con la

mínima dosis que controle los tics a un nivel tolerable por el paciente, sin pretender eliminarlos completamente¹⁰.

Con mayor frecuencia es necesario tratar los trastornos asociados. El metilfenidato ha demostrado ser el más efectivo cuando presentan TDAH, a pesar de estar relativamente contraindicado hace años^{2,10,11,12}. En nuestros pacientes tratados con metilfenidato, no observamos clara mejoría ni tampoco empeoramiento en el control de los tics.

Los neurolépticos típicos son altamente eficaces para el tratamiento de ST independientemente de las comorbilidades^{2,7}, lo que coincide con lo apuntado por nuestro estudio (pimozida), si bien no están exentos de efectos secundarios potencialmente graves^{1,2} (extrapiramidales, acatasia, discinesia tardía, prolongación del QT). Los neurolépticos atípicos suelen ser mejor tolerados que los clásicos, aunque la incidencia de efectos adversos, si bien leves en su mayoría (somnia, aumento de peso), es también elevada. Por esto, se tiende al uso, inicialmente, de estos fármacos, que pueden llegar a presentar la misma eficacia que los típicos, con efectos secundarios más leves^{1,2,3}.

El pequeño tamaño muestral (n= 7) hace difícil extraer conclusiones sobre si el tratamiento con ISRS consiguió control de tics en los niños con ST con TOC asociado y lo mismo nos ocurre con el tratamiento de otras comorbilidades.

Para terminar cabe mencionar que, en muchos casos de ST, solo es preciso apoyo psicoterapéutico^{4,13}. Es en estos casos donde más destaca la importancia de dar una información adecuada a los padres y/o educadores y de la ayuda terapéutica que éstos puedan aportar.

Conclusiones: Las comorbilidades que más se han asociado al ST fueron TDAH, TOC, ansiedad y trastorno de aprendizaje, siendo lo más común la presencia simultánea de dos o más de estos trastornos. El tratamiento de estas comorbilidades permite en muchas ocasiones la mejora de los tics. Se debe emplear siempre la mínima dosis eficaz de tratamiento farmacológico y solo usarlo en caso de mala tolerancia a los tics por parte del niño, ya que la evolución natural es hacia la curación y los efectos secundarios farmacológicos son relativamente frecuentes.

El metilfenidato parece ser el tratamiento más empleado para el TDAH asociado y su uso no se relaciona, en la mayoría de las ocasiones, con el empeoramiento de los tics.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la evolución de las comorbilidades y el control de los tics. Asimismo, encontramos relación con significación estadística entre TDAH y trastorno de aprendizaje y de TDAH con trastorno de conducta en nuestros pacientes con ST.

Bibliografía:

1. Jankovic J. Tourette's síndrome. N Eng J Med 2001;345:1184-1192.
2. Kossoff EH and Singer HS. Tourette syndrome. Clinical characteristics and current management strategies. Paediatr Drugs 2001;3:355-363.
3. Leckman JF. Tourette's syndrome. Lancet 2002;360:1577-86.
4. Chowdhury U, Christie D. Tourette síndrome and tics. Current Paediatrics 2003;13: 42-46.
5. Darrow SM, Illmann C, Gauvin C, Osiecki L, Egan CA, Greenberg E et al. Web-based phenotyping for Tourette Syndrome: Reliability of common co-morbid diagnoses. Psychiatry Res. 2015 August 30; 228(3): 816–825. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.017.

6. Singer HS. Tourette´s síndrome: from behaviour to biology. Lancet Neurol 2005; 4 : 149-59.
7. Swain J E, Scahill L, Lombroso PJ, King R A , Leckman J F. Tourette Syndrome and Tic Disorders: A Decade of Progress. JAm Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 ; 46(8):947-968.
8. Pallarés JA, Mallafré EV, Fernandez CC. Trastorno de Tourette. En: Pallarés JA, Narbona J, Arnau E. Trastornos del neurodesarrollo. Vol1 ed. Barcelona: Vigera;2011 .p.411-426.
9. Kurlan R, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM, Eapen S, McDermott MP. The behavioral spectrum of tic disorders. A community-based study. Neurology 2002 ;59:414-420.
10. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-Analysis: Treatment of Attention Deficit-Hiperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders. J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry 2009 ;48:9.
11. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long- term Methylphenidate Therapy in Children With Comorbid Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Chronic Multiple Tic Disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:330-335.
12. El Malhany N, Gulisano M, Rizzo R, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid ADHD: causes and consequences. Eur J Pediatr 2015; 174:279-288.
13. Eapen V, Cavanna AE, Robertson MM . Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome. Front. Psychiatry 2016 June 06; 7:97. doi: 10.3389/fpsy.2016.00097.

Gráfico 1.

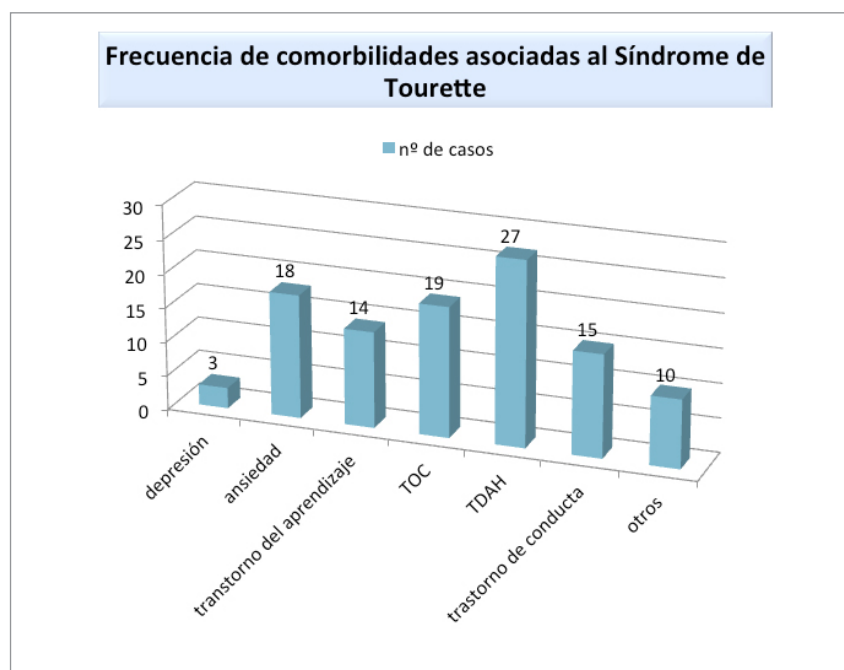


Tabla1.

CORRELACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA COMORBILIDAD CON LA EVOLUCIÓN DE LOS TICS				
		EVOLUCIÓN COMORBILIDAD		
		Parcial/Mala	Buena	Total
EVOLUCIÓN TICS	Parcial/Mala	83,30%	33,30%	55,60%
	Buena	16,70%	66,70%	44,40%
	Total	100,00%	100,00%	100,00%

ENFERMEDAD DE FABRY: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO EN PEDIATRÍA

Alfonso Rubio Reina^a. María Andrea Táboas Pereira^b. Daniel Nátera de Benito^c.

^a Estudiante de sexto curso de Grado de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^b Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Neurología Infantil. ^c Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Neurología Infantil.

ABSTRACT

Palabras clave: Enfermedad de Fabry; Pediatría; Alfa-Galactosidasa.

Introducción: La enfermedad de Fabry es un trastorno de depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A) debido a una mutación en el gen GLA (Xq22.1) que provoca la acumulación de glucoesfingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gb-3). Es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X que afecta tanto a varones como a mujeres y con una incidencia de 1/117.000 nacidos vivos (1/40.000 varones).

El acúmulo de (Gb-3), en las células, y, especialmente, en el endotelio vascular de diferentes órganos, es lo que determina la aparición de sintomatología: crisis progresivas de dolor, acroparestesia, angioqueratomas, opacidad en la córnea y el cristalino (córnea verticillata) y, finalmente, entre los treinta y cincuenta años de vida, daño orgánico a nivel de riñón, corazón y sistema cerebrovascular.

Aunque la enfermedad de Fabry se presenta en la infancia o adolescencia, debido a la variabilidad en el debut y los síntomas inespecíficos, no suele diagnosticarse hasta la edad adulta². El diagnóstico y el tratamiento precoces son esenciales para poder iniciar tratamiento enzimático de sustitución, ya que el daño de los órganos es progresivo y puede ser irreversible y fatal.

Ámbito del caso: Urgencias hospitalarias.

Motivo de consulta: Fiebre y dolor en miembros inferiores y manos.

Antecedentes personales:

- Embarazo y parto normales. Screening neonatal normal. Desarrollo psicomotor normal.
- Ingreso en 2013 por crisis de dolor abdominal de 1 mes de evolución con hormigueos de manos y pies. Pruebas complementarias normales, salvo enema opaco sugestivo de colitis inespecífica y biopsias de colon con hiperplasia nodular linfoide. Sin episodios de dolor abdominal posteriores.
- Seguimiento en consulta de neurología desde 2011 por dislexia, tics motores y desde enero 2015 por crisis de dolor en piernas.

Antecedentes Familiares:

- Madre (50 años). Síncope a los 44 años seguido de focalidad neurológica, TC y RM con lesiones isquémicas periventriculares.
- Abuela materna: ictus a los 55 años. Episodios frecuentes de calambres en manos.
- Tío materno: 46 años. Crisis de dolor en pies y manos desde la infancia, coincidentes con fiebre.

Anamnesis: Niño de 13 años traído a urgencias por fiebre de 10 días de evolución, asociada con agudización de dolor urente en ambos miembros inferiores y manos acompañados de sensación distérmica en manos y pérdida de fuerza posterior a las crisis, que cedían lentamente tras administrar antitérmicos. Relata un cuadro de 5 años de evolución de dolor urente y punzante en miembros inferiores que comienza en plantas de los pies y asciende hasta la rodilla. Así mismo asocia dolor de características similares pero de menor intensidad en las palmas de las manos, en los últimos 2 años. Las agudizaciones del dolor coinciden con ascensos de temperatura ambiental o con la realización de ejercicio físico. Le impide en ocasiones realizar su actividad diaria.

Exploración física: Peso: 54.0 kg. Talla: 154 cm. IMC: 21.9 kg/m². T^a: 37.5°C.

BEG. Máculas milimétricas eritematosas en pulpejos de dedos de manos. Resto de exploración normal salvo rinorrea con abundante moco en cavum. Fenotipo: Orejas grandes, de implantación normal, zona periorbitaria amplia, arcos supraorbitarios prominentes, incremento de la amplitud bitemporal, sinofridia, ptosis, base nasal ancha, labios gruesos y prognatismo.

Pruebas complementarias:

- Analítica de sangre y orina: a destacar; leucocitos 14.400, Ne 71.2% y Hb 12.6 g/dL, Hc 38%, VCM 80.3 fL, HCM 26.70 pg.
- Gasometría venosa: sin alteraciones significativas.
- Radiografía de tórax: sin alteraciones significativas.
- ECG: Normal.

Diagnóstico diferencial: englobamos trastornos que comparten estos síntomas como el síndrome de Fabry, la enfermedad de McArdle, el síndrome de encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), el Lupus, la fiebre reumática o el síndrome de dolor regional complejo. Así mismo se deben descartar causas infecciosas como VIH y borreliosis de Lyme. Teniendo en cuenta la anamnesis realizada y los antecedentes familiares el diagnóstico más probable en este caso es síndrome de Fabry.

Juicio clínico:

- Sospecha de enfermedad de Fabry.
- Sd. Febril con leucocitosis con neutrofilia.
- Anemia normocítica normocrómica (en relación con proceso crónico).

Plan de actuación: Se monitoriza y se pauta analgesia (8,1 ml / 8h de jarabe paracetamol 100 mg/ml). El paciente es trasladado a planta de pediatría del hospital de Fuenlabrada donde se solicita estudio enzimático para enfermedad de Fabry (confirmándose tras determinación enzimática de α -Gal A con nivel de 0%). En el estudio genético se encuentra una variante de truncamiento en el gen GLA, asociada a la enfermedad de Fabry (p.Arg220). Se solicita estudio oftalmológico (sin evidencia de córnea verticillata), cardiológico (Electrocardiograma y Eco normales), dermatológico

(no presencia de angioqueratomas), neurofisiológico (electromiograma sin datos de polineuropatía) estudio renal (sin proteinuria ni hipostenuria y ecografía renal normal) y test del sudor (compatible con hipohidrosis/anhidrosis).

Evolución: Durante su ingreso la intensidad y frecuencia de las crisis de dolor va disminuyendo hasta su remisión tras iniciar tratamiento con Gabapentina (hasta 300 mg/8 h). De igual manera se evidencia febrícula diaria sin síntomas añadidos, que es tratada con paracetamol y que remite al alta. Tras conocerse el déficit enzimático en el paciente se solicita estudio de los familiares y se diagnostica la enfermedad en ambos. El paciente continúa actualmente con tratamiento enzimático sustitutivo crónico con perfusiones de Agalsidasa beta a 1 mg/kg cada 15 días. Las crisis de dolor han remitido casi por completo, existiendo un periodo de 1 mes de aumento de su dolor neuropático desencadenado por fiebre los 10 días posteriores a la infusión del fármaco. Remisión de síntomas con Carbamazepina 800mg/día y Pregabalina 75 mg/12h. El paciente presentó una reacción adversa a Agalsidasa beta, con temblor generalizado, sensación de frío y náuseas. No se ha vuelto a repetir la reacción tras pautar medicación previa a cada infusión con dexclorfeniramina (5mg) y paracetamol (1000mg).

Discusión: La enfermedad de Fabry puede ser causada por gran variedad de mutaciones, supresiones o inserciones del gen GLA (localizado en Xq22.1.23). Se han identificado más de 600 mutaciones patógenas, la mayoría de las cuales ocurren de forma individual en cada familia. Con el aumento de la conciencia de la enfermedad y el refinamiento de los programas de cribado es probable que la prevalencia real sea mayor, como muestran los programas de cribado de recién nacidos en Estados Unidos que han detectado incidencias de casos de aparición tardía que van desde 1/3.000 a 1/7.800 varones³.

La gravedad de la enfermedad es inversamente proporcional a la actividad de α -Gal A. Las mutaciones asociadas con la pérdida completa de la función enzimática dan como resultado el fenotipo clásico² [resumen de síntomas en infancia en Tabla 1]. Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad tienen anomalías fenotípicas leves, particularmente en la cara (lóbulos auriculares, crestas supraorbitales y puente nasal prominentes, hipertrofia periorbitaria, cejas espesas, frente corta, ángulo nasal marcado, labios gruesos y prognatismo). La enfermedad de Fabry puede presentarse a cualquier edad, en niños y en adultos, pero suele comenzar a partir de los cuatro años de edad con episodios de dolor en las extremidades, fiebre de origen desconocido e hipohidrosis, síntomas que conducen a una disminución de la tolerancia al ejercicio. La diarrea episódica y el dolor abdominal son también frecuentes. Estos síntomas a menudo reducen la calidad de vida y la asistencia escolar, pero debido a su naturaleza relativamente inespecífica, no suelen conducir a un diagnóstico correcto en ausencia de antecedentes familiares. Las manifestaciones específicas de la enfermedad que suelen estar presentes en la adolescencia y son lesiones cutáneas vasculares (angioqueratomas) y opacidades corneales asintomáticas (córnea verticillata) y pueden conducir al diagnóstico por dermatólogos y oftalmólogos¹.

Sin embargo, la importancia de la enfermedad de Fabry radica en el riesgo aumentado con respecto a los pacientes de edad similar sin enfermedad de desarrollar una insuficiencia renal progresiva, gran variedad de manifestaciones cardiovasculares (afectación del sistema de conducción y del miocardio, enfermedad valvular y coronaria) y una alta propensión al accidente cerebrovascular.

Estas complicaciones pueden presentarse inicialmente en la segunda década de vida, pero más comúnmente en la tercera a la quinta década, suponiendo una disminución de la esperanza de vida² (la supervivencia media es de 50 a 55 años en hombres y 70 años en mujeres).

Al ser una enfermedad poco frecuente, los ensayos a gran escala, que ponen a prueba la eficacia a largo plazo de las intervenciones proactivas, el manejo asertivo de los síntomas y la iniciación temprana del tratamiento de la enfermedad, siguen siendo limitados². Aun así, numerosos estudios describen la importancia del reconocimiento temprano de los síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry y el inicio precoz de la terapia de sustitución enzimática^{4,5}, ya que disminuye significativamente el dolor, mejora la calidad de vida, el filtrado glomerular, la perfusión cerebral y la conducción cardíaca, disminuyendo los depósitos de Gb3 en riñones, corazón y piel⁴. El retraso en la instauración produce una disminución de la eficacia del tratamiento⁶. Investigaciones en los últimos años han demostrado un mayor impacto psicosocial entre los pacientes cuyos síntomas clínicos severos, como acroparestesias, fatiga e intolerancia al calor, fueron descartados o mal diagnosticados⁷. Otro tratamiento de reciente aprobación es el clorhidrato de Migalastat⁸, es una chaperona oral que se une a la enzima alfa-galactosidasa y estabiliza las formas mutantes específicas, aumentando su actividad y disminuyendo los depósitos de Gb3.

Conclusión: La enfermedad de Fabry es poco común, se presenta con una amplia gama de síntomas en la infancia (crisis de dolor recurrente, angioqueratoma, distrofia corneal) y su diagnóstico se retrasa un promedio de 8-10 años tras la aparición de los primeros síntomas.

Para incrementar las probabilidades de un diagnóstico temprano es fundamental conocer sus signos y síntomas tempranos, así como investigar antecedentes familiares de ictus precoz, insuficiencia renal o cardiopatía. Debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes con uno o más síntomas inusuales o no específicos pero recurrentes o episódicos, de dolor neuropático inexplicable, síntomas gastrointestinales, intolerancia al ejercicio, fatiga e hipohidrosis.

El reconocimiento temprano de los síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry tiene gran interés ya que el inicio precoz de la terapia de sustitución enzimática puede prevenir el depósito de Gb3 y evitar daño orgánico irreversible.

Bibliografía:

1. Schiffmann M, Ries M. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. Pediatr Neurol. 2016 Nov;64:10-20. Available from: <https://goo.gl/gjuVqN>
2. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. Transl Pediatr. 2016 Jan;5(1):37-42. Disponible en: <https://goo.gl/Z7IICP>
3. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. Mol Genet Metab. 2016 Feb;117(2):104-13. Disponible en: <https://goo.gl/nRflwb>
4. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. PLoS One. 2017 Mar 15;12(3). Disponible en: <https://goo.gl/vxx01Z>
5. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidaseβ: data from the Fabry Registry. 2016 Jul;53(7):495-502. Epub 2016 Mar 18. Disponible en: <https://goo.gl/jwNhhO>
6. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet. 2015 May;52(5):353-8. Epub 2015 Mar 20. Disponible en : <https://goo.gl/QFkyxu>

7. Bouwman MG, de Ru MH, Linthorst GE, et al. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening. *Mol Genet Metab* 2013;109:201-7.
8. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1:S11. Disponible en: <https://goo.gl/k3fplB>

Tabla 1. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry debe considerarse en niños que presenten uno o más de los siguientes signos y síntomas.

- **Neurológicos**
 - Acroparestesias.
 - Dolor neuropático.
 - Dolores de "crecimiento" persistentes.
 - Dolores de cabeza inexplicables y recurrentes.
- **Gastrointestinales**
 - Diarrea episódica no inflamatoria/no infecciosa.
 - Dolor / molestia abdominal recurrente y/o inexplicable.
 - Vómitos.
 - Estreñimiento inexplicado.
- **Oftalmológicos**
 - Córnea Verticillata (ver Figura 1).
 - Cataratas.
 - Tortuosidad de vasos retinianos.
- **Dermatológicos**
 - Angioqueratomas (en bañador).
 - Hipo/anhidrosis.
 - Intolerancia al calor.
- **Renales**
 - Microalbuminuria/proteinuria no explicada.
- **Cardíacos**
 - Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- **Musculoesquelético**
 - Intolerancia al ejercicio.
 - Fatiga.
- **Otros**
 - Fiebre de origen desconocido recurrente.
 - Depresión.

QUISTE ESPLÉNICO CONGÉNITO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

María Montaña Merideño García^a, Iván Carabaño Aguado^b.

^a *Estudiante de 6º Grado en Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.*

^b *Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, España.*

ABSTRACT

Palabras clave: Enfermedades del bazo, diagnóstico prenatal, ultrasonografía.

Introducción: Los quistes esplénicos congénitos son entidades poco frecuentes y poco descritas en la edad pediátrica. Se describe un caso clínico identificado por ecografía prenatal a las 34+2 semanas de gestación, y su favorable evolución posnatal.

Caso clínico:

- **Ámbito del caso:** Atención especializada (Pediatría y Obstetricia).
- **Motivo de consulta:** Malformación congénita abdominal.
- **Historia clínica:** Recién nacida de sexo femenino, sin antecedentes familiares de interés. Madre de 35 años con embarazo controlado y sin alteraciones, salvo un hipotiroidismo subclínico tratado con levotiroxina oral de 50mcg. En la ecografía de la semana 34 de gestación se objetiva una lesión ecomixta de 28 x 16 mm, de ecogenicidad similar al pulmón, con imagen econegativa quística central, que se localiza subdiafragmática y posterolateral a la cámara gástrica. Se plantea que dicha imagen pueda corresponder a un secuestro extralobar subdiafragmático o a un quiste esplénico simple, sin poder excluirse otras posibilidades. Parto eutócico a la semana 40+3 de gestación, con Apgar 8/10, sin precisar reanimación. El peso al nacimiento es de 3450g, la talla de 51cm y el perímetro craneal de 33cm, resto de la exploración física normal. Tras el parto, en el segundo día de vida se realiza una ecografía abdominopélvica con el fin de filiar la malformación abdominal. En la ecografía se objetiva un bazo de tamaño normal y parénquima homogéneo en cuyo interior se visualiza un quiste simple de 11 x 12 mm (Figura 1). Con estos resultados se diagnostica de quiste esplénico congénito. La paciente se encuentra asintomática en todo momento. Se opta por una conducta expectante y se realiza un seguimiento clínico y ecográfico de la paciente. En las ecografías posteriores se observa una disminución del tamaño del quiste esplénico. Actualmente, la paciente tiene 2 años y medio, sigue asintomática y en la última ecografía el quiste mide 3 x 6 mm.

Discusión: Los quistes esplénicos congénitos son una patología muy infrecuente y existen muy pocos casos descritos en la Bibliografía. Aunque el aumento de los controles ecográficos prenatales y la mayor resolución de dichas ecografías está haciendo que cada vez se diagnostiquen más quistes simples de pequeñas dimensiones, que anteriormente no eran detectados^{1,2}.

Los quistes esplénicos simples o primarios presentan un revestimiento epitelial que los diferencia de los secundarios o pseudoquistes (que no presentan este revestimiento)³. Actualmente se desconoce el mecanismo por el cual se forman estos quistes.

La mayoría de los quistes esplénicos congénitos permanecen asintomáticos, en el caso de existir síntomas, éstos suelen ser de carácter compresivo, afectando a estructuras vecinas y pudiendo causar síntomas respiratorios, gastrointestinales o genitourinarios¹. Por este motivo, a pesar de que la mayoría son asintomáticos, es recomendable realizar un seguimiento clínico y ecográfico para valorar la posible aparición de alguno de estos síntomas o un crecimiento del quiste.

La exploración física de los pacientes con quiste esplénico suele ser normal, aunque puede existir una masa abdominal palpable en hipocondrio izquierdo o una prominencia de la parte inferior de la pared costal izquierda con aumento de los espacios intercostales respectivos⁴.

El diagnóstico diferencial del quiste esplénico debe realizarse con masas del hipocondrio izquierdo con una ecogenicidad igual o similar a la del quiste. En nuestro caso clínico, una de las sospechas diagnósticas era que pudiera tratarse de un secuestro pulmonar subdiafragmático. Otras masas a tener en cuenta como diagnóstico diferencial serían un quiste renal, una hidronefrosis, neoplasias renales o suprarrenales, pseudoquistes pancreáticos, entre otras^{1,3}.

La historia natural de esta patología es variable, aunque lo más habitual es que tenga una evolución favorable, normalmente hasta su desaparición y con ausencia de síntomas. En otras ocasiones su tamaño se mantiene estable, y muy rara vez el quiste crece o cursa con síntomas y/o complicaciones (roturas, hemorragias o infecciones).

El manejo de estos quistes depende del tamaño y de la existencia o no de sintomatología compresiva o complicaciones. Si el quiste es menor de 5cm y el paciente se encuentra asintomático se opta por una actitud conservadora, en la que hay que realizar un seguimiento ecográfico periódico para monitorizar el tamaño del quiste y un seguimiento clínico del paciente. Si el quiste alcanza un tamaño superior a 5 cm o empiezan a aparecer síntomas compresivos o complicaciones está indicado realizar una exéresis quirúrgica con esplenectomía parcial o total, en la cual habría que eliminar el epitelio de revestimiento por completo para evitar recidivas.

Pese a que el tratamiento quirúrgico es la técnica más indicada, otra posibilidad de tratamiento sería el drenaje percutáneo con esclerosis⁵. En nuestro caso al no existir síntomas y llevar una evolución favorable (disminuyéndose progresivamente su tamaño), se opta por llevar a cabo una conducta expectante.

Conclusiones: Los quistes esplénicos congénitos son entidades poco frecuentes, generalmente asintomáticos y de etiología incierta. Su evolución suele ser favorable, hacia la regresión espontánea. Es infrecuente la aparición de síntomas o complicaciones.

Su manejo va a depender del tamaño y de si cursa con sintomatología. En el caso de ser pequeño y asintomático se recomienda una conducta clínica expectante y un seguimiento ecográfico periódico.

Bibliografía:

1. Girón-Vallejo, O., Benítez-Sánchez, M., Bueno-Ruiz, J. and Ruiz-Jiménez, J., Quiste esplénico congénito en un recién nacido. Rev. chil. pediatr. 2013; 84(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062013000100013&script=sci_arttext&lng=en
2. A. Catarina Prior, Recamán Míguez, F. Teixeira, J. Ribeiro Castro. Prenatal diagnosis and follow-up of congenital splenic cysts. An. Pediatr. [Internet]. 2006; 64(5): 492-495. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403306701072>
3. I. Fernández Jiménez, E. M De Diego García, M. Soledad Trugeda Carrera, F. Sandoval González., Masas abdominales en la infancia. Bol. Pediatr. 2001; 41: 122-130. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/176/BolPediatr2001_41_122-130.pdf
4. Dolores Gómez Suárez, Teresa Castro Veiga, Paula González Gil, Carlos López Ramón., Diagnóstico prenatal de un quiste esplénico fetal mediante ultrasonografía 4D. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2006; 49(7): 394-397. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304501306726243>
5. Francisco Javier Ruiz-Labarta, Ricardo Pérez-Fernández, Francisco Gámez-Alderete, et al. Diagnóstico ecográfico prenatal y seguimiento de quistes esplénicos fetales: a propósito de dos casos. Revisión de la Bibliografía:. Ginecol Obstet Mex. 2013; 81: 602-607. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan_Leon-luis/publication/260003568_Prenatal_ultrasonic_diagnosis_and_follow-up_of_fetal_splenic_cysts_report_of_two_cases_Review_of_the_literature/links/568954a908ae1975839a9d6f.pdf

Figura 1. Aspecto ecográfico del quiste esplénico.



ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA CIRUGÍA DERMATOLÓGICA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UN PERÍODO DE 11 AÑOS

Hernández Caro, Celia María^a; Hernández Nuñez, Almudena^b

^aEstudiante de 6º, Grado en Medicina. Hospital universitario de Fuenlabrada, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón.

^bMédico adjunto. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Cirugía; Dermatología; Pediatría.

Introducción: La cirugía dermatológica es una parte integral de la Dermatología que se encarga de tratar aquellas enfermedades o condiciones de la piel en las que el tratamiento médico o conservador no ha resultado ser efectivo o en las cuales el tratamiento quirúrgico es de elección. La cirugía dermatológica engloba no sólo las biopsias escisionales, donde se extirpa completamente la lesión a estudio, sino también la toma parcial de muestras para realizar el estudio histológico de confirmación, con fin tanto diagnóstico como terapéutico. Por ello, la integración multidisciplinaria de los diferentes servicios médicos es de vital importancia para asegurar una asistencia de calidad.

La dermatología pediátrica es una parte de la dermatología que ofrece atención especializada a la población infantil y adolescente, diagnosticando y tratando una gran diversidad de afecciones cutáneas, tanto congénitas como adquiridas. Dado que la piel de un adulto es diferente a la de un niño, las técnicas quirúrgicas varían ligeramente en este grupo poblacional.

Revisando la literatura podemos encontrar varios trabajos que analizan el tratamiento quirúrgico dermatológico realizado en la población adulta. Sin embargo, actualmente existe escasa información epidemiológica sobre dicho tratamiento en la edad pediátrica.

Objetivo del estudio: El objetivo principal de nuestro estudio es describir la incidencia de las intervenciones quirúrgicas realizadas en la población pediátrica en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Fuenlabrada en un periodo de 11 años. Como objetivo secundario, nos planteamos estudiar una serie de variables relativas al paciente (edad, sexo, localización, diagnóstico clínico e histológico), a la cirugía (tipo de anestesia empleada y complicaciones postquirúrgicas) y evolución de la cirugía por años.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de todas las extirpaciones quirúrgicas realizadas a la población de 0 a 15 años en el Servicio de Dermatología en el período de tiempo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2015. Para ello, se han analizado los datos extraídos a partir las historias clínicas en soporte informático Selene. Como criterio de in-

clusión se consideró el haber sido intervenido a una edad igual o inferior a 15 años. Se excluyeron los pacientes de mayor edad o que hubieran sido intervenidos por otros facultativos especialistas no dermatólogos.

Las variables analizadas fueron: edad en el momento de la intervención, sexo, diagnóstico clínico prequirúrgico, correlación clínico-patológica, localización anatómica de las lesiones tratadas, técnica anestésica empleada, complicaciones postquirúrgicas y número de intervenciones por año en este grupo y período.

Se establecieron cuatro grupos de edad (0-4, 5-8, 9-12, 13-15) con el fin de facilitar el tratamiento de las variables. En cuanto a los diagnósticos, las intervenciones que fueron $n \leq 2$ se agruparon como «otros», obteniendo así 24 categorías diagnósticas.

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se recogieron un total de 1091 intervenciones quirúrgicas realizadas en nuestro centro en pacientes de 0 a 15 años en el intervalo referido. De las lesiones extirpadas 549 se realizaron en niños y 542 en niñas. La media de edad fue de 11,77 años (DE $\pm 3,35$), con una mediana de 13 años. Se realizó estudio anatomopatológico en 789 pacientes. El diagnóstico clínico preoperatorio fue correcto en 701 pacientes (88,8%) y no hubo concordancia clínico-patológica en 88 pacientes (12,5%). Se incluyeron en el estudio 302 lesiones en las que no se realizó estudio histológico. La principal patología tratada por orden de frecuencia fue: nevus melanocíticos (31,7%) -de los cuales un 2.6% fueron nevus de Reed o Spitz-, uña encarnada (23,5%) pilomatricomas (10,3%), quistes (8,1%) y verrugas (6%). (Tabla 1)

La localización más frecuente de las lesiones extirpadas fueron los miembros inferiores (38,4%). En función de la patología, obtuvimos los siguientes resultados: nevus melanocíticos (tronco 35,3%), uña encarnada (miembros inferiores 99,6%), pilomatricomas (cabeza y cuello 50%), quistes (cabeza y cuello 68,1%) y verrugas (miembros superiores 50,7%).

En 905 (83%) de las intervenciones no hubo complicaciones postquirúrgicas. Sí se registraron complicaciones en 186 pacientes (17%): 14 (1,3%) presentaron infección, 88 (8,1%) recidiva, 37(3,4%) persistencia de la lesión, 23(2,1%) cicatriz hipertrófica, 14 (1,3%) dehiscencia de la herida quirúrgica y 10 (5,3%) presentaron otras complicaciones aisladas. Hubo un caso de fallecimiento por complicaciones de la anestesia general.

Se analizó por separado el número de cirugías realizadas en cada año estudiado: 119 (10,9%) en 2005, 100 (9,1%) en 2006, 132 (12%) en 2007, 99 (9%) en 2008, 88 (8%) en 2009, 78 (7,1%) en 2010, 82 (7,5%) en 2011, 79 (7,2%) en 2012, 89 (8,1%) en 2013, 117 (10,7%) en 2014 y 108 (9,9%) en 2015.

De las intervenciones realizadas, 564 (51,7%) fueron con anestesia local y 489 (44,8%) con general o sedación. Se observó que en el 100% de los pacientes con 4 años o menos de edad se empleó anestesia general y que el uso de anestesia local exclusiva fue más frecuente en los grupos de mayor edad (Figura 1).

Discusión: Al realizar una búsqueda bibliográfica, hemos objetivado que resulta complicada la comparación de nuestros resultados con otros trabajos previos, puesto que hemos encontrado únicamente dos series en las que se analicen las cirugías dermatológicas en pacientes pediátricos, siendo dichas series más pequeñas y con variables diferentes.

Los resultados observados en cuanto a la edad media y el mayor porcentaje de pacientes intervenidos en el grupo de mayor edad, son similares a los hallados previamente. Cabe destacar que el diagnóstico más frecuente en nuestra serie es el nevus melanocítico, coincidiendo con las series previas realizadas en otros centros^{1,2}. En nuestro estudio separamos los nevus de Spitz y Reed de los nevus melanocíticos debido a que son lesiones típicamente diagnosticadas en la población pediátrica y adolescente, con unas características clínicas e histopatológicas peculiares.⁶

El segundo y tercer diagnóstico más frecuentes fueron la uña encarnada y el pilomatricoma respectivamente, igual que en el estudio de Vergara et al¹. Sin embargo, en el estudio de López V et al. el segundo diagnóstico más frecuente fue el pilomatricoma, probablemente porque no se incluyó la intervención de la uña encarnada en esta serie². Por otra parte, entre los tumores anexiales, el más frecuente fue el pilomatricoma y su localización más frecuente fue la cabeza y el cuello, correspondiéndose con los resultados obtenidos en otras series^{3,4}. Dado el elevado número de pacientes intervenidos con este diagnóstico, nos ha parecido interesante separarlo del resto de tumores anexiales.

En este grupo de población, es mucho menos frecuente la patología tumoral maligna. En nuestra serie recogimos tres carcinomas basocelulares en un paciente con una genodermatosis que predispone a presentar esta patología (xeroderma pigmentoso) y un tumor fibrohistiocítico plexiforme, lesión de bajo grado de malignidad muy infrecuente.

En la población adulta, un gran número de intervenciones quirúrgicas dermatológicas no complejas pueden ser realizadas de forma ambulatoria y con anestesia local⁵. En la población pediátrica aumenta el porcentaje de pacientes que precisan una anestesia general o sedación, lo que implica la presencia de anestesista y una monitorización especial⁷. La anestesia local en niños pequeños puede llegar a producir ansiedad e inquietud, complicando de este modo la intervención, por lo que hay que considerar realizar anestesia general o sedación en los niños de menor edad o en los que presentes agitación antes o durante la cirugía¹. Por otro lado, el uso de anestésicos tópicos en dermatología pediátrica se está viendo incrementado gracias al desarrollo de nuevos anestésicos⁸, por lo que la anestesia tópica es una alternativa eficaz para cirugías simples en niños de mayor edad. Los resultados obtenidos en este estudio sobre el tipo de anestesia utilizada en cada rango de edad son similares a los obtenidos en otras series¹.

Conclusión: Presentamos la serie más larga y con mayor número de casos recogidos en relación a la cirugía dermatológica pediátrica, así como algunas variables que no han sido previamente recogidas en otros trabajos. Las limitaciones principales de nuestro estudio se derivan de su diseño retrospectivo, lo cual conlleva una falta de homogeneidad en la recogida de datos. Sin embargo, también hay que mencionar como fortaleza del mismo el gran número de intervenciones realizadas, probablemente debido a que el área de influencia de nuestro hospital recoge una población 204838 habitantes (datos correspondientes a 2015), con el 21% de la población menor de 20 años.

Bibliografía:

1. Vergara G, Betllocha I, Galiana M, Pilar Albares M, Bañuls J, Pascual J et al. Tratamiento quirúrgico de lesiones dermatológicas en pacientes pediátricos. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95: 362-9
2. López V, Martín JM, Monteagudo C, Jordá E. Epidemiología de la cirugía dermatológica pediátrica. Un estudio retrospectivo de 996 niños. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101: 771-7
3. Bürgesser M V, Metrebián M F, Kurpis M, Diller A. Neoplasias anexas de la piel: Revisión histopatológica de 8 años de experiencia. *Rev Argent Dermatol* 2009; 90: 152-64
4. Hernández-Núñez A, Nájera Botello L, Romero Maté A, Martínez-Sánchez C, Utrera Busquets M, Calderón Komáromy A et al. Estudio retrospectivo de pilomatrixomas: 261 tumores en 239 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105: 699-705
5. Córdoba S, Caballero I, Navalón R, Martínez-Sánchez D, Martínez-Morán C, Borbujo J. Análisis de la actividad quirúrgica realizada en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Fuenlabrada (2005-2010). *Actas Dermofiliogr* 2013;104: 38-43
6. Abboud J, Stein M, Ramien M, Malic C. The diagnosis and management of the Spitz nevus in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev* 2017;6: 81
7. Juern A, Cassidy L, Lyon V. More evidence confirming the safety of general anesthesia in pediatric dermatologic surgery. *Pediatr Dermatol* 2010;27: 355-60
8. Chen B, Cunningham B. Topical anesthetics in children: agents and techniques that equally comfort patients, parents, and clinicians. *Curr Opin Pediatr* 2001;13: 324-30

Gráfica 1. Localización de las lesiones extirpadas.



Tabla 1. Frecuencia de las lesiones extirpadas.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Nevus melanocítico	317	29,1
Uña encarnada	256	23,5
Pilomatrixoma	112	10,3
Quiste	88	8,1
Verruga vulgar	65	6
Mucocele	37	3,4
Lesión vascular	36	3,3
Otros ¹	33	3
Hamartoma	32	2,9
Nevus de Spitz y Reed	28	2,6
Tumor anexial	14	1,3
Queloides	10	0,9
Molusco contagioso	10	0,9
Lesión vascular LÁSER	10	0,9
Adenopatía	6	0,5
Trago accesorio	6	0,5
Biopsia	6	0,5
Granuloma de cuerpo extraño	5	0,5
Fibroma blando	4	0,4
Nódulo calcificado	4	0,4
Xantogranuloma juvenil	3	0,3
Exóstosis	3	0,3
Pezón supernumerario	3	0,3
Carcinoma basocelular	3	0,3
Total	1091	100

¹ Diagnósticos incluidos en "otros": hidradenitis supurativa, neuroqueratoma, hiperpigmentación, tejido de granulación, neuroma traumático, lipoma, fascitis nodular, tumor fibrohistiocítico plexiforme, hematoma encapsulado, queratogranuloma, cicatriz, fibroma subungueal, Schwannoma, paniculitis, tumor de células granulares, fibromatosis con cuerpos de inclusión, proliferación linfoide atípica, fibrosis residual, condiloma acuminado, fibrosis cicatricial, alteraciones inespecíficas o descriptivas, sin alteraciones histológicas o material insuficiente para diagnóstico.

IMPACTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS NIÑOS Y SUS FAMILIAS

Cerdán López, Marta^a; Botija Arcos, Gonzalo^b.

^a Universidad Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España, ^bServicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Calidad de vida, Hipersensibilidad a los alimentos.

Introducción: La alergia alimentaria se define como cualquier reacción anómala que pueda atribuirse a la ingesta, contacto o inhalación de un alimento o de sus derivados, confirmada mediante una prueba complementaria (cutánea/IgE sérica específica) o mediante la reproducción de la sintomatología tras la exposición controlada al alérgeno (prueba de provocación oral) [1].

Las alergias alimentarias son un problema de salud que afecta tanto a la población infantil como adulta. La prevalencia de la alergia alimentaria en la población general se estima en un 1-3%, siendo mayor en la edad pediátrica 4-6% [2,3]. Aunque con un adecuado tratamiento y seguimiento médico las alergias alimentarias no suponen una alta morbi-mortalidad, el aumento creciente tanto de la prevalencia como del número de reacciones alérgicas graves, hacen que sea un problema cada vez más presente en todos los ámbitos de la vida: familiar, escolar, social. La necesidad de vigilancia continua y preocupación sobre los alimentos que ingieren los niños, tanto dentro como fuera de casa y los riesgos que supone padecer una reacción anafiláctica pueden tener un impacto muy importante en la calidad de vida del paciente y su familia [4,5,6,7,8].

Objetivos: Estudiar y determinar el impacto que suponen las alergias alimentarias sobre la calidad de vida del paciente y su familia.

Valorar los posibles factores implicados en la reducción del bienestar y la calidad de vida.

Materiales y métodos: Estudio transversal realizado en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón a pacientes pediátricos con historia de alergia alimentaria, mediante la entrega y cumplimentación de una encuesta y consentimiento, a rellenar por sus tutores. El estudio ha sido aprobado por el CEIC del hospital.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de alergia alimentaria.
- Diagnóstico realizado como mínimo 6 meses antes de la cumplimentación de la encuesta.
- Capacidad comprensiva de la encuesta por parte del progenitor.
- Aceptación y firma de consentimientos informados.

La encuesta utilizada constó de dos partes, una basada en los datos epidemiológicos y otra sobre calidad de vida, a rellenar por los tutores, adaptada de un modelo realizado por Alonso Lebrero en su tesis doctoral "*Impacto de la alergia a alimentos en la vida cotidiana de niños alérgicos y sus familiares*" [9], de la cual se recibió consentimiento por escrito para su uso y modificación.

Nuestra encuesta se divide en diversos ítems agrupados en 10 temas que incluyen [10,11,12]:

- Preocupaciones generales acerca de la alergia alimentaria en sus hijos.
- Cargas socioeconómicas que pueda generar la enfermedad.
- Percepción sobre la información que existe sobre las alergias alimentarias.
- Grado de afectación en la escuela.
- Habilidades y capacidades sobre el manejo de la alergia y sus complicaciones.
- Percepción sobre la preocupación del niño acerca de su enfermedad.
- Actitudes y expectativas de futuro.
- Miedo a las reacciones adversas o a no recibir buena alimentación.
- Seguridad sobre la composición y etiquetado de los productos alimentarios.
- Opinión sobre políticas públicas y legislación.

Además, se recogió un apartado de texto libre para comentarios o sugerencias que quisieran aportar los tutores que rellenaban las encuestas.

Previo al análisis estadístico se confirmaron los datos de su historia mediante el programa Selene del Hospital.

Primero se realizó análisis descriptivo de la muestra y para la comparación de variables se usaron tests no paramétricos por el número de casos y porque las variables a comparar eran ordinales. Estos test fueron:

El test U de Mann-Whitney para comparar la distribución de una variable cuantitativa entre dos muestras independientes.

Para comparar más de dos muestras independientes utilizamos el test de Kruskal-Wallis.

Se utilizó el coeficiente de correlación "ρ" de Spearman para la correlación de las variables cuantitativas.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Statistics (versión 17).

Dividimos nuestra población en dos grupos, menores y mayores de 60 meses (5 años), para estudiar si existe variabilidad entre poblaciones de diferente edad, teniendo en cuenta que se diferencian en que generalmente hasta los 5 años no están escolarizados durante toda la jornada escolar y pasan más tiempo con sus cuidadores habituales, sobre todo a la hora de las comidas.

Resultados: Se incluyeron 81 pacientes (63% varones, 37% mujeres), mediana de edad: 5.83 años (P25-P75: 2.54-10.63), de los cuales, el 66% eran mayores de 5 años.

En cuanto a los progenitores, un 64.2% eran mujeres y la mediana de edad 40 años (P25-P75: 38-43). Un 43.2% de los progenitores que rellenaron la encuesta tenían estudios superiores, y un 84% eran trabajadores activos.

Los porcentajes de afectados por cada alérgeno fueron: huevo 40.7%, leche 37%, frutos secos 17.3%, marisco 16%, pescado 14.8%, frutas 7.4%, soja 2.5%, vegetales 2.5% y otros 22.2%.

En cuanto al número de alimentos a los que eran alérgicos: un alérgeno 65,4%, 2 alérgenos 18,5% y 3 o más alérgenos: 16%.

Las enfermedades alérgicas más frecuentemente asociadas fueron: dermatitis atópica 45.7%, asma 22.2%, alergia a epitelio de animales 19.8%, alergia a pólenes 14.8%, esofagitis eosinofílica 2.5%, alergia a medicamentos 2.5% y otros 9.9%.

Además, en un 43.2% existía algún familiar de primer grado con alergia alimentaria.

En cuanto a la historia de la alergia alimentaria: la mediana de edad del primer episodio alérgico fue de 10 meses (P25-P75:6 meses-2 años). El 47.5% tuvo alguna reacción alérgica en los 12 meses previos a la realización de la encuesta y hasta un 22.5% había sufrido anafilaxia alguna vez. Un 43.8% tuvo la necesidad de acudir a urgencias alguna vez debido a su problema alérgico.

El 40% lleva dispositivos de adrenalina precargada de forma habitual, y un 13.8% ha precisado usarla en algún momento de su vida.

Sobre la propia encuesta, los bloques que significativamente más respuestas negativas obtuvieron fueron: preocupaciones generales, afectación en la escuela, actitudes y expectativas de futuro, y seguridad acerca de composición y etiquetado. Mientras que el bloque de capacidades y habilidades fue el mejor valorado.

En cuanto a los ítems individuales, 87.7% respondió que les preocupaba mucho la alergia de su hijo y un 86.4% que les preocupaba que el problema fuera para siempre. El 76.5% se sienten muy informados acerca de la alergia y un 75.3% cree que su pediatra también lo está, aunque un 63% consideraba que la población general se encuentra poco informada sobre las alergias. Un 70.4% contestó que sí sabía qué hacer ante una reacción anafiláctica y un 66.7% que su hijo no se comporta distinto a otros niños en relación a su alergia. El 84% considera que su hijo tendrá una vida satisfactoria a pesar de este problema, aunque el 69.1% de los encuestados tiene miedo a una reacción grave. Un 66.7% considera que los alimentos que compra son seguros para su hijo. Por último, el 43.4% cree que las autoridades sanitarias están poco o nada informadas y un 58% que la legislación actual tiene poco en cuenta su condición.

Dividiendo por sexo a los progenitores, se vio que los varones creen asumir una menor carga ($p=0.03$) y miedo ($p=0.045$) sobre la alergia, en comparación a las mujeres. Y según mayores o menores de 5 años, la preocupación percibida es menor en los menores de 5 años ($p=0.00$).

No existieron diferencias significativas según el nivel de estudios del adulto que rellenó la encuesta.

Respecto al número de alérgenos, las expectativas de futuro se perciben peor en los grupos que tienen alergia a mayor número de alimentos ($p=0.032$) y además asocian mayores cargas socio-económicas ($p=0.011$).

Según las comorbilidades que presentaban, los pacientes con asma respondieron con más preocupación percibida ($p=0.045$), y los que padecían dermatitis atópica con más miedo ($p=0.03$).

Sobre la anafilaxia, en los pacientes que habían sufrido un episodio previo, se asociaba mayor carga social y económica, respecto a los que no ($p=0.039$).

En los que llevan dispositivos de adrenalina precargada encima de forma permanente los resultados fueron que asocian más carga que los que no la llevan ($p=0.001$), además tienen más preocupación percibida ($p=0.031$), más miedo ($p=0.035$) y más afectación escolar ($p=0.001$).

Según el tiempo de evolución de la alergia: existía una correlación entre el mismo y la preocupación percibida por los padres, con coeficiente de correlación de 0.5, y con las cargas que produce la enfermedad correlación de 0.2 (correlación débil). Para los demás bloques que analizamos no existía ninguna correlación estadística.

Discusión: Las alergias más frecuentes en la población estudiada fueron el huevo, la leche y los frutos secos, similar a las de la población general; en cuanto al número, fueron mayoría los que presentaban alergia a un solo alimento, siendo de un 34.5% los que tenían alergia a más de uno, y según la comorbilidad, las más frecuentes fueron la dermatitis atópica y el asma. Datos extrapolables, ya que son similares a los de otros estudios de prevalencia [2,3].

Además, fue alto el porcentaje de pacientes con algún familiar de primer grado afecto a alergia alimentaria.

Al interpretar los resultados se observa que, las alergias alimentarias suponen un impacto negativo sobre la calidad de vida para las familias que las sufren. Sobre todo, por la preocupación y el miedo a padecer una reacción grave, y en cuanto a los costes o cargas socioeconómicas derivados de la misma.

Con nuestros datos, se podría realizar una subdivisión entre pacientes que denominaríamos de mayor riesgo, es decir, con alergia alimentaria múltiple, presencia de enfermedades asociadas o antecedentes de anafilaxia; y los que son alérgicos a un solo alimento o no tienen otros factores de riesgo asociados a su alergia. Los primeros plasmaron en la encuesta una mayor preocupación y miedo sobre la salud y condición de los menores, frente a los del segundo grupo, que presentan menos carga asociada a la enfermedad, y menos miedo acerca del futuro de la enfermedad o complicaciones derivadas.

Sobre los portadores habituales de dispositivos de adrenalina precargada, podemos decir que es una condición que, bien producida por la preocupación a reacción anafiláctica, o por la presión de llevarla consigo, genera un gran impacto sobre la calidad de vida, ya que sus respuestas demuestran significativamente más preocupación percibida, miedo, cargas e inquietud por riesgo de reacción alérgica en la escuela.

Además, los padres cuyos hijos son menores de 5 años ven menos preocupante la enfermedad en comparación a los que tienen más de 5 años, pudiendo atribuir esta diferencia a la escolarización en mayores de 5 años (excursiones, comida en comedor escolar...).

La correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la preocupación percibida de los infantes, sigue la misma tendencia que los demás resultados, con mayor preocupación a mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusiones: Éste estudio nos ha permitido conocer cuáles son los factores que más influyen en la calidad de vida de los pacientes con alergias alimentarias y sus familias, siendo los más importantes la preocupación a reacciones adversas y el coste social y económico de la enfermedad.

Podemos señalar también que, según los resultados, muchos de estos pacientes sufren ingestión accidental de los alimentos a los que son alérgicos [9], ya que casi la mitad acudieron a urgencias

en algún momento por reacción alérgica, hasta un 22% había sufrido anafilaxia alguna vez y esto además condiciona a que el 40% lleven regularmente dispositivos de adrenalina precargada encima. Por tanto, los miedos de las familias son justificables y por ello se debería hacer hincapié en la prevención de la anafilaxia y en el apoyo social y económico a estas familias. Es importante aumentar la difusión de la información en colegios y restaurantes, desarrollar más estrategias de seguridad en etiquetado y composición que especifiquen los alérgenos que contienen los productos para impedir ingestiones accidentales, y además promover políticas que hagan más visible y reconocible las complicaciones que puede producir esta enfermedad.

Y aunque existen muchas recomendaciones sobre seguridad alimentaria en alergias [2], es cierto que las familias sienten poco apoyo percibido a nivel social (formación de la sociedad, ámbito escolar) y legislativo (etiquetado y políticas públicas).

Dado el aumento de prevalencia de esta enfermedad es importante abordar un tema tan importante como la calidad de vida en estos pacientes para mejorar su estado de salud y sus implicaciones en cuanto al futuro de esta enfermedad.

Bibliografía:

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. (2001): 56:813-24.
2. Declaración pública europea sobre alergia a alimentos y anafilaxia – EAACI (academia europea de alergia e inmunología clínica). (2013)
3. Venter C, Pereira B, Voigt K et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* (2008): 63: 354–359
4. De Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*. (2007): 62:733–7.
5. Antolín-Amérigo D, Manso L, Caminati M, et al. Quality of life in patients with food allergy: *Clinical and Molecular Allergy* (2016) 14:4.
6. Jansson S-A, Heibert-Arnlin M, JM Middelveld R, et al. Health-related quality of life, assessed with a disease-specific questionnaire, in Swedish adults suffering from well-diagnosed food allergy to staple foods: *Clinical and Translational Allergy* (2013) 3:21.
7. Salvilla S, Panesar S, Patel S, et al. Disease-specific health-related quality of life (HRQL) instruments for food allergy: protocol for a systematic review: *Clinical and Translational Allergy* (2013) 3:15.
8. Cummings AJ, Knibb RC, King RM and Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review: *Allergy* (2010) 65: 933–945.
9. Alonso Lebrero E. Impacto de la alergia a alimentos en la vida cotidiana de los niños alérgicos y sus familiares. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid: Departamento de Pediatría (2010).
10. Marklund B, Ahlstedt S and Nordström G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions: *Health and Quality of Life Outcomes* (2006) 4:48.
11. Flokstra-de Blok BMJ, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ. et al. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires: *Allergy* (2010) 65: 1031–1038.
12. Östblom E, Egmar A-C, Gardulf A, Lilja G and Wickman M. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life: *Allergy* (2008) 63: 211–218.

ANEXO: Encuesta Padres.

PREOCUPACIONES			
Me preocupa la alergia a alimentos de mi hijo.	Mucho	Poco	Nada
Me preocupa si será una alergia para siempre.	Mucho	Poco	Nada
Me preocupa que pueda ser el comienzo de otros problemas	Mucho	Poco	Nada
Me preocupa que sea un problema hereditario.	Mucho	Poco	Nada
Me preocupa que mis otros hijos puedan ser también alérgicos.	Mucho	Poco	Nada
CARGAS			
La alergia a alimentos me ocasiona gastos extra.	Mucho	Poco	Nada
La alergia a alimentos me da más trabajo en casa.	Mucho	Poco	Nada
Las visitas al hospital me sobrecargan en tiempo.	Mucho	Poco	Nada
Las visitas al hospital interfieren con mi trabajo.	Mucho	Poco	Nada
La alergia a alimentos sobrecarga al resto de la familia.	Mucho	Poco	Nada
La alergia a alimentos ha ocasionado cambios en nuestra vida.	Mucho	Poco	Nada
INFORMACIÓN			
Estoy informado sobre la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Mi pediatra está informado sobre la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Creo que la gente en general sabe lo que es la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Antes de sufrir este problema, ¿conocía la alergia a alimentos?	Mucho	Poco	Nada
Los amigos de mi hijo saben los riesgos de esta alergia.	Mucho	Poco	Nada
ESCUELA			
Me supone problemas en el colegio en general.	Mucho	Poco	Nada
Me supone problemas en el colegio respecto al comedor.	Mucho	Poco	Nada
Me supone problemas en relación a actividades extraescolares con salidas.	Mucho	Poco	Nada
Siento preocupación cuando mi hijo come en el colegio.	Mucho	Poco	Nada
En el colegio están informados de los riesgos de esta alergia.	Mucho	Poco	Nada
Las visitas al hospital interfieren con la escolarización del niño.	Mucho	Poco	Nada
HABILIDADES /CAPACIDADES			
Sé qué debo hacer si tiene una reacción con alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Mi familia sabe manejar la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
En el colegio saben manejar la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada

PREOCUPACIÓN PERCIBIDA			
Creo que mi hijo está preocupado por su alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Creo que se siente distinto de otros niños.	Mucho	Poco	Nada
Creo que tiene miedo de tener una reacción con algún alimento.	Mucho	Poco	Nada
Se comporta diferente de otros niños por la alergia.	Mucho	Poco	Nada
ACTITUDES Y EXPECTATIVAS			
Trato a este niño igual que a su otros hermanos o primos.	Mucho	Poco	Nada
Creo que tiene una vida con limitaciones	Mucho	Poco	Nada
Creo que necesita una atención preferente.	Mucho	Poco	Nada
Creo que tendrá una vida tan satisfactoria como cualquiera.	Mucho	Poco	Nada
MIEDO			
Tengo miedo de que no esté bien alimentado.	Mucho	Poco	Nada
Tengo miedo de que pueda tener una reacción grave.	Mucho	Poco	Nada
COMPOSICIÓN ETIQUETADO			
Pienso que los alimentos que compro son seguros.	Mucho	Poco	Nada
Me considero informada de la composición de los productos que come.	Mucho	Poco	Nada
Me cuesta trabajo entender las etiquetas de los alimentos.	Mucho	Poco	Nada
OPINIÓN POLÍTICAS PÚBLICAS			
Las autoridades sanitarias están informadas sobre la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada
Las leyes de alimentación tienen en cuenta la alergia a alimentos.	Mucho	Poco	Nada

CRISIS FEBRILES COMPLEJAS, CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Belén Aviñó de Pablo^a, Miguel Ángel Martínez Granero^b, Alberto Barasoain Millán^b, Regina Echevarría Zubero^c, Elena González Río^c.

^a Estudiante 6º curso grado en medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. ^b Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ^c Médico interno residente del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Crisis febriles, crisis febriles complejas, epilepsia.

Introducción: Las crisis febriles (CF) se definen como episodios convulsivos asociadas a fiebre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$), en pacientes de entre 6 meses y 5 años, sin causa neurológica ni infección del SNC subyacente, ni antecedente de crisis afebriles previas^{2,3,4,6,7,9,10,11}. Es una patología muy común en niños, con una incidencia estimada del 2-5%, siendo máxima entre los 9 y los 20 meses^{1,6,9}. Su etiología es compleja, describiéndose una asociación entre factores ambientales y predisposición genética heterogénica que condicionan una susceptibilidad individual^{1,3,6,7,10}.

Las crisis febriles se pueden clasificar en tres categorías distintas:

Crisis febriles simples (CFS): (70-75%), generalizadas, autolimitadas en el tiempo, sin recurrencias ni secuelas posteriores^{6,9}.

Crisis febriles complejas (CFC): definida como tal cuando no cumple criterios de crisis simple, es decir, si tiene un inicio o desarrollo focal, una duración superior a 15 minutos, presentan un período de recuperación prolongado o recurren en las primeras 24 horas^{6,9,11}.

Algunos autores diferencian, dentro del grupo de las CFC, el *Estatus epiléptico febril*: Prolongación temporal de la crisis febril > 30 minutos desde su inicio. Constituye el 5% de las CFC y se considera la forma más grave dentro de las complejas^{2,8,9}.

Asimismo, recientemente se ha descrito como nueva categoría dentro de las CF, las crisis febriles plus, consideradas como una variante leve de las CFC^{2,7,11}.

La etiopatogenia de las convulsiones febriles permanece desconocida y en las formas asociadas evolutivamente a encefalopatías se cuestiona si se trata de una causa o bien una manifestación precoz de la enfermedad⁹. El componente genético parece desempeñar un factor relevante pero no determinante a la luz de los estudios familiares.

El riesgo de desarrollar epilepsia en los pacientes que hayan presentado en algún momento CF continúa siendo motivo de discusión. Diversos estudios⁵ establecen un incremento de riesgo no significativo en el caso de CFS con respecto a la población general. Otros^{2,6} cuantifican el riesgo

relativo de epilepsia en 2-7% en el caso de las CFS frente al 1% de la población general. Este riesgo puede ser mayor en CFC llegando al 15%⁶, habiéndose encontrado indicios de asociación entre las características de la crisis febril y formas concretas de epilepsia⁶.

Por otro lado, se añade la dificultad de reconocer muchas veces por parte de los padres las características de las crisis (focal, post crítico...) lo que hace muy difícil obtener en población infantil datos fidedignos que permitan elaborar nuevas evidencias⁶. Con esta revisión se intenta aportar nuevos datos que sumen certezas en el pronóstico evolutivo de esta entidad.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es realizar una descripción de las crisis febriles complejas, de sus características y de los pacientes que las presentan. Al mismo tiempo, evaluar la evolución de dichos pacientes incluyendo una posible relación entre CFC y desarrollo de epilepsia posterior.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo realizado mediante la revisión sistemática y retrospectiva de historias clínicas electrónicas de 505 pacientes diagnosticados en algún momento de CF en un servicio de Urgencias de Pediatría de un hospital de segundo nivel entre los años 2005 y 2016. De estos pacientes se obtuvo una muestra inicial de 108 pacientes con crisis febriles complejas, reducida a 106 tras producirse dos pérdidas por no disponerse de su historia clínica completa.

Criterios de inclusión: menores de 5 años en el momento de la primera crisis febril y haber presentado al menos una CF con características de CFC. Criterios de exclusión: no cumplir todas las características definitorias de CF (se excluyeron los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes como encefalopatías de diversa etiología o con epilepsia diagnosticada previamente, así como aquellos con falta de información o seguimiento). El diagnóstico de CFC se ha basado en la observación de las características de las crisis no sólo por personal médico, sino también por la descripción de la familia (focalidad o duración), por lo que puede haber sesgo.

Se recogieron las siguientes variables: Variables epidemiológicas como sexo, antecedentes familiares de CFC y de epilepsia, antecedentes perinatales y personales de interés. Variables en relación a las CFC: edad de la primera crisis y número total de crisis (atípicas y no atípicas), así como sus características (definidas previamente). Pruebas complementarias realizadas como Electroencefalograma (EEG) o pruebas de imagen. Evolución de los pacientes: tiempo de seguimiento, necesidad de tratamiento y desarrollo de epilepsia u otros trastornos neurológicos.

Las variables fueron analizadas empleando el paquete informático SPSS versión 17.0 utilizando los test estadísticos no paramétricos Chi-cuadrado para variables cualitativas y t de Student para las variables cuantitativas.

Resultados: Nuestro estudio incluyó un total de 106 pacientes con crisis febriles complejas (108 inicialmente, con 2 pérdidas por no disponer de la historia clínica completa), lo que supone un 21.38% del total de las crisis febriles registradas en nuestra base de datos .De los 106 pacientes, 57 (53,8%) eran varones. La mediana de edad de la primera crisis compleja fue de 15,00 meses (edad media de la primera crisis compleja fue de 17,28 meses)(SD:10.48). La mediana del número total de crisis (complejas y simples) fue de 3 (y su nº medio de crisis febriles por pacientes fue de 3,51)(SD:2.7).

Encontramos que un 28,8% de nuestros pacientes presentan antecedentes familiares de crisis febriles en la infancia (en su mayoría familiares de primer grado). Otras variables registradas quedan descritas en la *Tabla 1*.

Respecto a las características de las crisis definatorias de atipicidad observamos que lo más frecuente fue la recurrencia de la crisis en las primeras 24 horas (49.1%), seguido de la focalidad (18.9%), la duración superior a 15 minutos (16%), el estatus epiléptico (15.2%), y la Parálisis de Todd. (3,8%) (algunos pacientes presentaron más de un criterio de complejidad) (*Gráfico 1*).

Respecto a las pruebas complementarias realizadas, se solicitó un EEG tras la primera CFC en el 60.3% de los pacientes, objetivándose algún tipo de actividad epileptiforme en el 7,5%. A su vez se realizó test de estudio genético en 6 de los pacientes, todos ellos con crisis febriles repetidas. En uno de ellos se identificó una mutación benigna del gen SCN1A.

Se realizó un seguimiento posterior a la primera CFC en nuestro hospital en aproximadamente la mitad de los pacientes (51.7%). La media del tiempo de seguimiento fue de 2,091 años) (SD:5.4).

Hasta el 77.88% de la muestra presentó CF recurrentes con más de una crisis, en concreto, el número medio de crisis febriles por paciente fue de 3.51 (SD: 2.7). De estos, 11 pacientes requirieron tratamiento profiláctico con Clonazepam y hasta 15 recibieron tratamiento con Ac. Valproico.

Sin embargo, sólo 8 de los pacientes (7,5%) desarrollaron epilepsia posteriormente (6 varones y 2 mujeres). De los 8 pacientes descritos con evolución a epilepsia, la evolución a epilepsia idiopática (focal y generalizada) fue la más frecuente (4 del total). El resto de estos pacientes presentan un diagnóstico evolutivo de ausencias, EPOCS y Síndrome de West.

Como datos a resaltar dentro del grupo que evolucionó a epilepsia: 5 de ellos habían presentado recurrencia de la crisis en las primeras 24 horas como signo característico de complejidad, 3 de ellos focalidad, 1 parálisis de Todd y 1 duración prolongada de la crisis (asociándose las dos primeras características en dos de los pacientes). Ninguno se presentó como estatus. La edad media de presentación de la primera crisis fue mayor en este grupo, de 20,5 meses (SD:14,07) y su mediana de 14,50. Presentaron casi el doble de crisis febriles totales (6.63; SD:14,07) que los que no evolucionaron a epilepsia.

De los 8 pacientes que evolucionan a epilepsia 4/8 tenían un primer EEG normal y 1/8 un primer EEG con actividad epileptiforme (alterado); En 3 pacientes no se realizó EEG antes de presentar crisis afebriles. Por tanto, el EEG fue normal en el 80% de los pacientes que posteriormente desarrollaron epilepsia.

Sólo uno de ellos tenía antecedentes familiares de epilepsia.

Durante su seguimiento en Neuropediatría se detectaron otras evoluciones desfavorables en relación con el neurodesarrollo, ya que hasta 9 de los pacientes presentaron trastornos del aprendizaje, 3 de ellos trastornos de conducta, 2 TDAH y 1 paciente retraso psicomotor. La cefalea también se presentó en el curso evolutivo de varios de ellos.

No se han encontrado asociaciones significativas entre las diferentes variables recogidas y la evolución a epilepsia, debido posiblemente al reducido número de pacientes que lo hicieron.

Discusión: Las crisis febriles constituyen una patología pediátrica muy frecuente, y su relación con el desarrollo a epilepsia ha sido y sigue siendo un tema muy estudiado. De toda nuestra muestra

de pacientes con CF, el 21,38% presentó ≥ 1 característica de atipicidad, clasificándose dentro del grupo de CFC. Este porcentaje de atípicas coincide con el esperado según estudios previos ^{5,9}.

El riesgo de desarrollar epilepsia en niños con CF es del 2-5%, superior al de la población general (0.5-1%). Los factores de riesgo de desarrollar epilepsia son inconsistentes en los diferentes estudios (historia familiar de epilepsia, crisis complejas, primera CF en >3 años, $T^a > 39^\circ\text{C}$, entre otras)². Existe gran controversia respecto al grado de asociación entre CFC y desarrollo de epilepsia, oscilando el margen de riesgo entre un 4 y un 15% ⁶, además, varios de los estudios que relacionan el aumento de riesgo de epilepsia con las CFC (6-8%) ^{2,11} incluyen niños con alteraciones neurológicas previas, y en otras publicaciones directamente no se ha encontrado esta asociación ^{2,11}. Algunos estudios han analizado el pronóstico individual de cada una de las características de atipicidad de las CFC, llegando a la conclusión de que el riesgo aumenta desde un 6-8% con una sola característica, a un 17-22% con dos e incluso a un 49% con tres o más ^{9,12}. El 7,5 % de nuestra muestra con CFC evolucionan a epilepsia, porcentaje ligeramente superior al descrito para el conjunto de CF.

Podemos encontrar en nuestro estudio un mayor porcentaje de crisis focales (presentación focal y/o parálisis de Todd) en pacientes que evolucionan a epilepsia. Ninguno de nuestros pacientes con estatus febril (16 casos) evolucionó a epilepsia. Aunque no hay estudios que demuestren cuál de las características de atipicidad o complejidad se relaciona más con el riesgo de epilepsia, sí que se ha asociado un aumento del riesgo en aquellos pacientes que han tenido estatus febril.

Encontramos una proporción ligeramente superior de varones (1.16:1) en toda nuestra muestra total, y también de todos los pacientes que evolucionan a epilepsia hay un mayor porcentaje de los mismos (75%).

Solo un 28,8% de nuestros pacientes con CFC presentó antecedentes familiares de CF, lo que corrobora la teoría del importante, pero no determinante, papel del componente genético en las CF.

Numerosos estudios longitudinales ^{1,3} sugieren que no hay mayor riesgo de desarrollar alteraciones conductuales, académicas...en pacientes con crisis febriles en comparación a la población general, y esto es aplicable a la crisis febriles complejas, sin embargo no podemos olvidar el subgrupo de pacientes con crisis febriles prolongadas o estatus, que presentan mayor riesgo de tener consecuencias neurológicas ³. En nuestro estudio, del pequeño porcentaje que presentó crisis febriles prolongadas o estatus, sólo un paciente con estatus evolucionó a trastorno del aprendizaje.

Estudios recientes han demostrado que anomalías epileptiformes en EEG de pacientes con CF suponen un importante marcador predictivo en el desarrollo a epilepsia ¹². Sin embargo en otros estudios, aunque el número de alteraciones en el EEG en pacientes con CF es elevado, finalmente son muy pocos los que evolucionan a epilepsia ¹². Refiriéndonos a nuestro estudio el EEG realizado tras la CFC, fue normal en el 80% de los pacientes que evolucionaron a epilepsia.

Sólo uno de los 8 pacientes que evolucionaron a epilepsia presentaba antecedentes familiares de epilepsia, dato que contrasta con la mayoría de artículos sobre este tema, ya que se considera que uno de los factores más importantes en el desarrollo a epilepsia son los antecedentes familiares cercanos de epilepsia (especialmente por parte materna) ^{5,12}.

Conclusión: Aunque las crisis febriles se consideran una patología benigna de buen pronóstico con un riesgo muy bajo de evolucionar a epilepsia, es necesario conocer posibles factores de riesgo relacionados con el paciente, así como aquellas características de las propias crisis que puedan producir alteraciones neurológicas a largo plazo, ya que sí que se ha demostrado que el riesgo de evolución a epilepsia es mayor en aquellos pacientes que presentan CF con alguna característica de atipicidad respecto a la población general. Sin embargo a día de hoy no se puede describir cuál de todas las características de las CFC se asocian a mayor o menor riesgo.

En nuestro estudio, encontramos un alto porcentaje de crisis febriles focales en los pacientes que evolucionan a epilepsia (5/8) y, en cambio, ninguno de nuestros pacientes con estatus febril (16 casos) evolucionó a epilepsia, a diferencia de lo reflejado en la literatura. Sin embargo, al ser una muestra de tamaño reducido no podemos asumir que haya relación entre estas variables, y sobre todo, demostrar cuáles de aquellas características de atipicidad conllevan mayor riesgo.

Bibliografía:

1. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2014; 173 (8): 977-982.
2. Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *BMJ* 2015;351:h 4240.
3. Gupta A. Febrile seizures. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016; 22 (1): 51-59.
4. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures : risks, evaluation and prognosis. *Am Fam Physician.* 2012; 85 (2): 149-153.
5. Khair AM, Elmagrabi D. Febrile seizures and febrile seizure syndromes: an updated overview of old and current knowledge. *Neurol Res Int.* 2015; 2015: 849341.
6. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+). *Epileptic Disord.* 2015; 17 (2): 124-133.
7. Moreno de Flagge N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina (B. Aires).* 2013; 73 Suppl 1: 63-70.
8. Scott RC. Consequences of febrile seizures in childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26 (6): 662-667.
9. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia.* 2012; 53 Suppl 4: 3-8.
10. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013; 23 (4): 389-395.
11. Whelan H, Harmelink M, Chou E, Salloway D, Khan N, Rachit P, Sannagowdara K, Ho Kin J, Liang Chen W. Complex febrile seizures—A systematic review. *Disease-a-Month.* 2017;63(1): 5-23.
12. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013 Dec;54(12):2101-2017.
13. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976 Nov 4;295(19):1029-1033.

Gráfico 1. Características de atipicidad de las crisis febriles complejas.

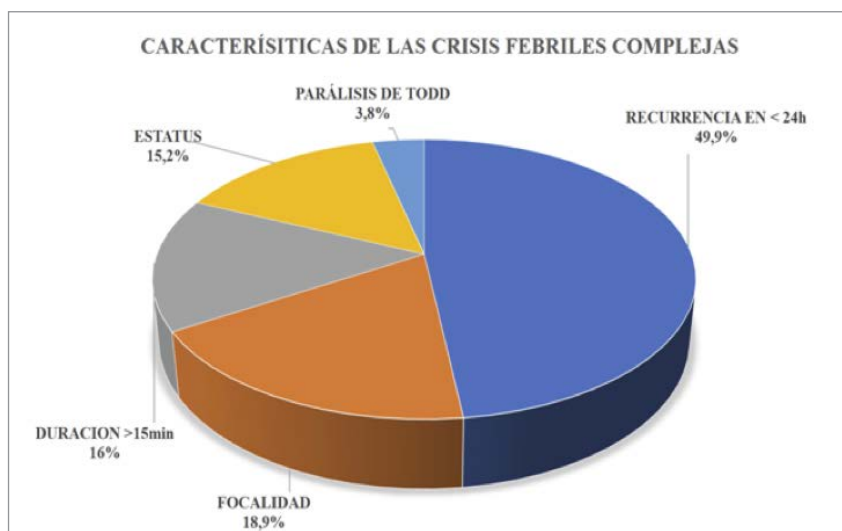


Tabla 1. Características y variables de la muestra.

Sexo

Mujer: 49 pacientes (46.2%)
 Varón: 57 pacientes (53.8%)

Edad primera crisis: 17,28 meses (SD:10.48)

Antecedentes perinatales

Sin interés: 92 pacientes (86,8%)
 Prematuridad: 9 pacientes (8,5%)
 Otros: asfixia perinatal, sepsis neonatal temprana etc.

Antecedentes personales

Sin interés: 74 pacientes (72,5%)
 CFS previa: 23 pacientes (22,5%)
 Otros: Macrocefalia, vacunación reciente, etc.

Antecedentes familiares

Sin interés: 61 pacientes (58,7%)
 Crisis febriles: 30 pacientes (28.8%)
 Epilepsia: 5 pacientes (4,8%)

Pruebas complementarias

1er EEG tras CFC: realizado en 64 pacientes (60,5%) alterado en 8 pacientes
 TC craneal : Realizado 13 pacientes (12,3%) , alterado en 2 pacientes
 RMN craneal: Realizado: 9 pacientes (8,5%), alterado en 0 pacientes
 Ecografía Transfontanelar: Realizado en 3 pacientes (2,8%), alterado en 0 pacientes
 Screening genético: Realizado en 6 pacientes (5,6%), alterado en 2 pacientes

Tratamiento

Clonazepam: 11 pacientes (10.3%)
 Ac. Valproico: 15 pacientes (14,1%)
 Otros: Lamotrigina, Etosuximida etc.

EDAD MEDIA DE RESOLUCIÓN Y OTRAS VARIABLES EN NIÑOS CON ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (APLV) MEDIADAS Y NO MEDIADAS POR INMUNOGLOBULINA E

Mario Crespo Martín^a. Alfonso Barrio Merino^b.

^a Estudiante de sexto de Medicina. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. ^b Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Profesor asociado de Pediatría Universidad Rey Juan Carlos

ABSTRACT

Palabras clave: Alergia, Leche, Inmunoglobulina E.

Introducción: Numerosísimos estudios demuestran que la lactancia materna es la mejor forma de alimentar a un RN o lactante. En algunas ocasiones esto no es posible y se recurre a una fórmula de leche de vaca modificada. Con la introducción de estas fórmulas pueden desarrollarse alergias fundamentalmente en el primer año de vida ^(1,2, 3,6,8,12).

La APLV (Alergia a Proteínas Leche Vaca) afecta en torno a un 2% de los niños menores de cuatro años de edad y constituye una de las alergias alimentarias más frecuente en el lactante y el niño pequeño, junto con el huevo y pescado ^(3,4,8,10).

El mecanismo inmunológico de las alergias mediadas por IgE (APLV-IgE) es: mayor activación de células Th2 con la consiguiente producción de Inmunoglobulina E (IgE). Unión del antígeno del alimento con IgE específica, incorporada a la superficie de mastocitos y basófilos, que liberan histamina y otros mediadores de inflamación alérgica. Otro mecanismo inmunológico descrito implica a la inmunidad celular o por mecanismo mixto, conocido como alergia no mediada por IgE (APLV no IgE) ^(2,10).

El diagnóstico de APLV se basa en una HC minuciosa, clínica típica, determinación de IgE total, CAP-RAST (anticuerpos IgE específicos anti-alfalactoglobulina, antibetalactoalbúmina y anticaseína positivos), PRICK (prueba cutánea positiva), POC (provocación oral controlada) y en algunos casos prueba del parche positiva ^(1,3,9,10).

Su tratamiento consiste en la eliminación de proteínas de la leche de vaca de la dieta, mediante lactancia materna exclusiva (con eliminación de lácteos en la dieta de la madre) y en su caso, uso de fórmulas adaptadas, como fórmulas derivadas de proteínas lácteas altamente hidrolizadas, fórmulas derivadas de proteínas vegetales o fórmulas elaboradas a partir de aminoácidos biosintéticos (fórmulas elementales) ^(3,7,10).

En la APLV-IgE se administrará un hidrolizado de proteínas lácteas, hidrolizado de soja o una fórmula elemental hasta la edad de año y medio; a esa edad, se practicará un PRICK a la proteína de la leche de vaca y el test radio inmunoabsorbente (CAP-RAST, dosificación de anticuerpos IgE específicos contra las proteínas de la leche de vaca). Si ambos son negativos se procede a provocación en medio sanitario. ^(1,2,9).

En la APLV no IgE se deberá seguir con la fórmula basada en el hidrolizado de proteína de leche de vaca hasta el año de vida, momento en el que se iniciarán alimentos con proteína de leche de vaca entera y si estos productos no inducen ninguno de los trastornos malabsortivos que el lactante aquejaba al inicio, se puede pasar directamente a los lácteos ^(1,2,9).

Objetivo Principal: Determinar la edad media (p50) de resolución de los niños con APLV-IgE y APLV no IgE en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (HUFA).

Objetivos Secundarios:

- Enumerar entre los síntomas (cutáneos, respiratorios, sistémicos y digestivos) el más común.
- Identificar qué proteína de la leche de vaca es la responsable más frecuente de la sensibilización en la APLV-IgE mediada.
- Comprobar si existe predisposición de sexo.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo transversal y descriptivo de una cohorte de 488 pacientes pediátricos del HUFA desde enero del 2006 hasta diciembre del 2016. Del total de la muestra se perdieron en el seguimiento 12 pacientes (abandono, cambio de hospital) por lo que el estudio se realizó sobre 475 pacientes.

Se incluye a todos los pacientes diagnosticados en ese período de tiempo de APLV-IgE y APLV no IgE y que fueron vistos en consulta de digestivo de pediatría o en consulta de alergología del HUFA.

Las variables cuantitativas y cualitativas analizadas han sido: Edad actual, edad al diagnóstico, sexo, síntomas cutáneos, síntomas respiratorios, síntomas sistémicos, síntomas digestivos, eosinófilos totales, inmunoglobulina E total, meses de lactancia materna exclusiva, RAST (IgE específica para alfa lactoalbúmina, beta lactoglobulina, caseína y leche total), PRICK, POC (provocación oral controlada) y edad media de resolución en alergias mediadas y no mediadas por IgE.

Las variables cuantitativas se expresan mediante la mediana (p50) y las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y relativas.

Se ha limitado el estudio a los últimos 10 años.

Todas las variables fueron recogidas a partir de la historia clínica electrónica (SELENE®). garantizándose la confidencialidad del paciente y la protección de los datos según la legislación vigente (LOPD).

Resultados: Durante el periodo estudiado se diagnosticaron un total de 487 pacientes pediátricos con APLV. El 52,6% corresponden al sexo masculino y el 47,4% restante al sexo femenino. En la APLV-IgE el porcentaje de niños se sitúa en un 55,3% frente a un 44,7% de niñas. En las APLV no IgE nos encontramos también con un mayor porcentaje de niños con un 51,4% y un 48,6% de niñas.

Con respecto a los síntomas clínicos predominantes en cada una son los siguientes:

- Síntomas cutáneos: Un 80% de los pacientes con APLV-IgE tienen síntomas cutáneos. En las APLV no IgE el porcentaje fue del 41.5%.
- Síntomas Respiratorios: El porcentaje de pacientes que presentan síntomas respiratorios es de un 13,3% en la APLV-IgE contra un 2,8% en las APLV no IgE.
- Síntomas Sistémicos: El 10,7% de los pacientes APLV-IgE mostraron síntomas sistémicos frente a un 7.4% de los APLV no IgE.
- Síntomas Digestivos: Un 69,5% de los pacientes APLV no IgE y un 50,7% de los niños con APLV-IgE presentaron síntomas digestivos .

El PRICK se realizó en 123 de los 487 pacientes, de los cuales 63 (12.9%) dieron un resultado positivo dentro del grupo APLV-IgE y en APLV no IgE 60 pacientes (12.3%) tuvieron un test negativo.

La POC (realizada para comprobar desaparición de la alergia) fue negativa con un 55% en las APLV-IgE y un 85,8% en las APLV no IgE.

Los siguientes valores han sido las medianas de las siguientes variables:

- Edad de diagnóstico: APLV-IgE , 5 meses. APLV no IgE, 4 meses.
- Eosinófilos Totales: APLV-IgE 430. APLV no IgE, 300.
- IgE Total: APLV-IgE 26,30. APLV no IgE, 5.35.
- Meses de lactancia materna exclusiva: APLV-IgE, 4 meses. APLV no IgE, 3 meses.

La proteína más elevada en el *CAP-RAST* ha sido la betalactoglobulina en APLV- IgE con un valor de 1.37 KUI/L como mediana (p50) . En las APLV no IgE las proteínas con valor más alto fueron la betalactoglobulina y la caseína, ambas con valor de 0.02 KUI/L .El valor total de la mediana para la leche entera fue de 3.29 KUI/L para los niños con APLV-IgE y un 0.05 KUI/L en las APLV no IgE.

En el HUFA la APLV-IgE tiende a resolverse espontáneamente a la edad de 33.5 meses de vida (2 años y 9 meses) (p50) mientras que en las APLV no IgE la mediana se posiciona en los 11 meses (p50).

Discusión: Revisando la literatura que se acompaña al final, se puede concluir que nuestra muestra, con mediana de edad al inicio del diagnóstico de 4 meses en el HUFA , concuerda con los datos de edad media publicados en la Bibliografía: nivel nacional ^(1,2,3,4,5,10).

Por otro lado los síntomas predominantes en la APLV-IgE son los de origen cutáneo y en la APLV no IgE son de origen digestivo. También coincide con artículos y estudios publicados ^(1,2,5,10).

Así mismo, también corresponde que la betalactoglobulina es la mayormente implicada en APLV-IgE ya que es una proteína que no existe en la leche de la especie humana y si se encuentra en la leche materna es en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre. Estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento ⁽¹¹⁾.

La edad de resolución en las APLV-IgE en nuestro estudio es de 33.5 meses (2 años y 9 meses) y en las APLV no IgE de 11 meses. Según Help and Hope for Children with digestive disorders (en colaboración con APGNN, NASPGHAN) la APLV-IgE se resuelve en el 90% a los 6 años y en más del 75% a los 3 años. ^(5,11).

Conclusión: La gran mayoría de los niños alérgicos a la proteína de leche de vaca puede adquirir la tolerancia oral de forma espontánea.

Hay un predominio de sexo masculino tanto en las APLV-IgE (55,3%) como en las APLV no IgE con un 51,4%.

Los síntomas cutáneos predominaron en niños con APLV-IgE (80%) y los síntomas digestivos en niños con APLV no IgE (69,5%). En ambos grupos el porcentaje de síntomas respiratorios y sistémicos fue muy bajo.

Los eosinófilos totales y la IgE total también fue muchísimo más alta en los niños con APLV-IgE (430 y 26,30) APLV no IgE (300 y 5.35 respectivamente).

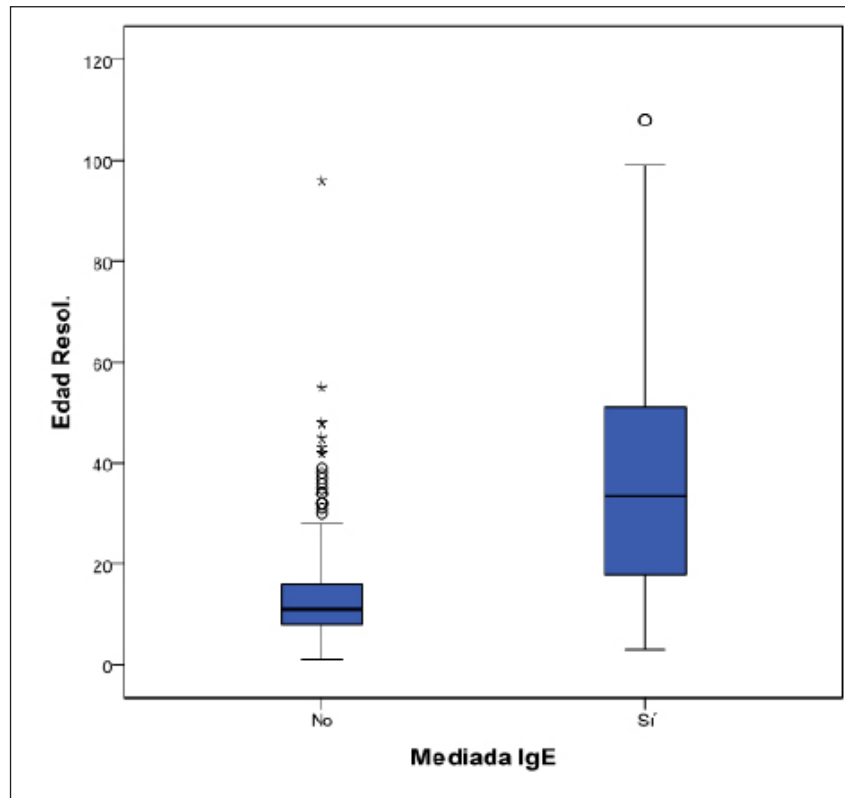
La PLV con valor más alto apareció en los APLV-IgE y fue la betalactoglobulina , con una mediana de 1,37 KUI/l . En los APLV no IgE la betalactoglobulina y la caseína con una mediana de 0.02 KUI/l.

La edad media de resolución para los niños alérgicos en el HUFA es de 33.5 meses de vida (2 años y 9 meses) (p50) para los APLV-IgE mientras que para los APLV no IgE se sitúa en los 11 meses.

Bibliografía:

1. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. Actualizada el 27/02/2017.
2. Ramón Tormo Carnicer¹, Javier Martín de Carpi. ¹Hospital Quirón. Barcelona. ²Hospital San Joan de Deu. Barcelona. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca
3. Plaza Martín Sección de Alergia e Inmunología. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:51-61
4. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Nutrición y Alergias Alimentarias. En: Tojo R (ed.). *Tratado de Nutrición Pediátrica.* Doyma; 2001. p. 661-672.
5. [Verdugo, Fernanda](#); [Rojas, Marianela](#); [Soto Ruz, Marcela](#). . Alergia a la proteína de leche de vaca / Cow's milk protein allergy. *Rev. pediatr. electrón;* 8(3)dic.2011
6. C. Castaño de la Mota, B. Herrero Velasco, G. Yep Chellen, M^a C. Garcia Garcia, M. Sánchez Bayle. Sección de Lactantes. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. *Bol Pediatr* 2011; 51: 165-168
7. E. De Goicoechea Manzanares, R. Torres Peral, F. Lorente Toledano. Departamento de Pediatría. Servicio de Inmunoalergia. Hospital Universitario de Salamanca. *BOL PEDIATR* 2009; 49: 3-15
8. <http://iplv.es/>
9. www.gastroinf.es/sites/default/files/files/Protocolos%20SEGHNP.pdf
10. <http://www.aepnaa.org/alergia/alergia-a-proteina-de-la-leche-de-vaca-71>
11. <http://www.gikids.org/content/106/en/cows-milk-protein-intolerance/espanol>
12. <http://www.aeped.es/comite-lactancia-materna/preguntas-frecuentes-sobre-lactancia-materna>

Gráfico 1. Edad de Resolución en meses.



ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DEL HUFA

Ignacio Javier Navarro López, Alfonso Barrio Merino.

HUFA.

ABSTRACT

Introducción: La apendicitis es la primera causa de intervención quirúrgica y la tercera causa de ingreso hospitalario en nuestro país en la población pediátrica (1). La etiopatogenia de la apendicitis aguda se puede resumir en la obstrucción de la luz apendicular (por la impactación de un apendicolito, hiperplasia linfoide, parásitos, tumor apendicular, etc.) que va a provocar la inflamación del apéndice, un aumento de la producción de moco y la distensión del órgano (Fases catarral y flemonosa de la apendicitis (2). Con el paso del tiempo, se produce isquemia debido al aumento de las presiones lumbales que impiden la correcta perfusión del apéndice. Esto, sumado a la invasión bacteriana, lleva a la necrosis del órgano (Fase gangrenosa) y, en un último término, a la perforación (Apendicitis perforada) y diseminación de la infección por todo el peritoneo (Peritonitis). (2)

Debido a la importante incidencia de esta patología en nuestro medio, es imprescindible conocer la presentación clínica típica, que comienza con dolor periumbilical constante que se desplaza a la fosa iliaca derecha al cabo de poco tiempo asociado a anorexia. Tras él aparecen vómitos y fiebre en un periodo de tiempo no superior a las 48 horas. Sin embargo, en los niños, esta presentación típica está presente en menos de la mitad de los casos de apendicitis, pudiendo no presentar fiebre o vómitos e incluso asociar otra sintomatología como disuria, estreñimiento o diarrea. Esta variabilidad clínica provoca un riesgo elevado diagnóstico tardío, especialmente cuanto más pequeño es el niño, y de que ya se haya producido la perforación del apéndice.

El diagnóstico actual de la apendicitis aguda debe sostenerse en dos pilares, la clínica sugerente y el uso de la ecografía (3). El uso de las pruebas de imagen ha colaborado a reducir drásticamente el número de apendicetomías “en blanco” (Entendiendo en blanco como apendicetomías donde la anatomía patológica no encontró signos de inflamación en el apéndice).

Objetivos: Estudiar la epidemiología, clínica y forma de diagnóstico de la apendicitis aguda en la población pediátrica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Valorar diferencias entre los distintos sexos.

Metodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 16 años intervenidos de Apendicitis Aguda en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en el periodo 2006-2016 (Hasta julio de ese mismo año). Las variables analizadas fueron edad, sexo, presencia la clínica típica (Dolor en fosa iliaca derecha, vómitos o fiebre), presencia de otra sintomatología (Diarrea, estreñimiento, disuria, dolor en FII), forma de diagnóstico principal (Si se decidió la cirugía con la clínica

únicamente o se le realizaron pruebas de imagen), la fase de la apendicitis, las complicaciones postquirúrgicas y el resultado anatomopatológico de la apendicectomía.

Resultados: Durante el periodo estudiado se realizaron 523 intervenciones quirúrgicas por sospecha de apendicitis aguda en el HUFA en menores de 16 años con una incidencia por año muy variable, entre el 7,9/10.000 y el 17,7/10.000 (**TABLA 1**). De los que 310 corresponden a niños (59,3%) y 213 a niñas (40,7%).

El síntoma de presentación más frecuente fue el dolor en la fosa iliaca derecha, 518 pacientes (99%) del total, mientras que únicamente 5 no lo presentaron (1%). El siguiente síntoma más presente fueron los vómitos, con 263 casos (50,3%). Por último, la fiebre (Temperatura superior a 38°C) solo apareció en 139 pacientes (26,6%). En lo referente a la presencia de otros síntomas, aparecieron en 45 pacientes (un 8,6% del total), de los cuales 20 eran niños (6,5% del total en niños) y 25 niñas (11,7% del total de niñas), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$). El síntoma atípico más frecuente en ambos sexos fue la diarrea (11 casos en niños (3,5% de los niños) y 11 en niñas (5,2% de las niñas)), seguido en niños por el estreñimiento (4 casos, el 1,3% de los niños) y en niñas por la disuria (9 casos, el 4,2% de niñas).

Respecto a las complicaciones, hubo 80 casos de pacientes que las padecieron (15,3% del total), de los cuales 50 eran niños (16,1% del total de niños) y 30 fueron niñas (14,1% de su total). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,523$). La complicación más frecuente de ambos sexos fue la peritonitis (31 casos en niños y 15 en niñas), seguidos de la formación de un absceso (11 casos en niños y 6 en niñas).

Aparte de la clínica, la prueba de imagen más usada y cuyos hallazgos recomendaron la cirugía fue en la mayor parte de los casos una ecografía, realizada en 449 casos (el 86% del total). En 38 casos se decidió intervenir únicamente por la clínica sugerente (7,3% del total). En 15 casos fue necesario realizar una 2ª ecografía (2,9% del total) y en 17 un TAC (3,3% del total). Por último, únicamente en 4 casos fue necesario una laparoscopia exploratoria para el diagnóstico (los 4 casos fueron en niñas). Sobre la etapa de la apendicitis, podemos decir que el 87% de los casos se intervino en una fase temprana de la enfermedad (Apéndice catarral 12,8% o flemonoso en un 74,2%) mientras que solo en el 13% restante la apendicitis se encontraba en un estadio avanzado (Gangrenoso en un 10,1% o perforado en el 2,9% restante) sin diferencias estadísticas respecto al sexo. De estas intervenciones, tras el resultado de la anatomía patológica, se descubrió que 8 casos (6 en niños y 2 en niñas) no padecían en realidad apendicitis, lo que es una tasa de un 1,9%. De estos casos, 7 fueron al quirófano únicamente por la clínica típica y 1 caso fue al quirófano con un diagnóstico ecográfico de apendicitis.

Discusión: La incidencia en nuestro medio de apendicitis (Tabla 1) parece estar por debajo de la incidencia en países como EEUU donde varía entre un 23.3 casos cada 10.000 habitantes (4) y 40/10.000 (5). Esto puede estar en relación con el tipo de dieta, dado que se ha relacionado un mayor consumo de fibra con una menor incidencia de esta enfermedad (5). Afecta en mayor medida a varones, en una proporción de 3:2 como está descrito en toda la literatura (4-7). La edad media de los pacientes fue de 10,8 años, teniendo un 3% de pacientes menores de 5 años, un porcentaje aproximado a lo encontrado en la literatura (4,5).

Entre los síntomas típicos, el dolor en la fosa iliaca derecha, en el denominado punto de McBurney, es el síntoma más frecuente (99% de los casos), seguido de los vómitos y por último la fiebre. Estos síntomas aparecen en similares porcentajes en otros estudios, y se explican pensando en

la patología de la apendicitis, produciéndose primero la obstrucción, responsable del dolor y el malestar general, y la irritación del sistema digestivo, apareciendo los vómitos y por último le sucederá la fiebre como mecanismo de defensa si ocurre la infección del apéndice. Respecto a la otra sintomatología que podría presentar, hay que destacar que es más frecuente en las niñas que en los niños, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, algo no observado, o al menos reseñado, en la literatura consultada.

El porcentaje de complicaciones (15,3%) parece bastante elevado si lo comparamos con otros estudios, donde ronda entre un 5%(6) y un 6,22%(8). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en esta serie de casos clínicos la peritonitis era una complicación, mientras que en los otros dos estudios restantes no. Si descontamos los casos de peritonitis, se puede observar un porcentaje de complicaciones del 6,5%, un porcentaje más aproximado a lo descrito en otros estudios. La complicación más común (Si descartamos la peritonitis) fue la formación de un absceso (3,3%), seguida de la infección de la herida quirúrgica (1,7%), al contrario que en la Bibliografía: consultada, donde parece más frecuente la infección de herida, seguida del absceso intraabdominal (6, 8).

La forma de diagnóstico es un punto clave en esta revisión de casos. Si el diagnóstico se hubiera realizado atendiendo exclusivamente a la clínica se habrían intervenido a 38 pacientes, de los cuales 7 habrían sido operaciones “en blanco” según el resultado anatomopatológico (18,4%). Utilizando una ecografía únicamente, se intervinieron a 448 pacientes, de los que sólo uno tuvo un resultado anatomopatológico de apéndice normal (0,2%). Los pacientes que requirieron una 2º ecografía o un TAC para el diagnóstico fueron todos confirmados como casos de apendicitis aguda. Los 4 únicos casos en los que hubo que recurrir a laparoscopia exploratoria sucedieron en niñas en los que ni siquiera el TAC indicó patología. Podríamos decir que en estos casos fue la clínica la que llevó a la operación, pero con matices, porque no sugería apendicitis si no simplemente patología abdominal, por ello no están incluidos en el mismo subgrupo. Estos resultados remarcan la importancia de una buena técnica de imagen a la hora del diagnóstico, como indica la Bibliografía: (9, 10, 11), siendo la ecografía la prueba de elección en el primer momento (2, 10, 11) para evitar intervenciones innecesarias, pudiendo usar la TAC o una 2º ecografía en aquellos pacientes en los que se mantenga la duda. (10, 11).

Conclusiones:

- En nuestro medio la incidencia de Apendicitis Aguda en pediatría menor a otros países como EEUU, posiblemente asociado al mayor consumo de fibra.
- El dolor en fosa iliaca derecha sigue siendo el principal síntoma de la Apendicitis Aguda.
- El hecho de ser mujer aumenta el riesgo de tener una sintomatología atípica de la apendicitis, aunque no parece que retrase el diagnóstico.
- El porcentaje de complicaciones es similar al de otros estudios, pero siendo en este caso el absceso intraabdominal el más frecuente, seguido de la infección de herida.
- El uso de una prueba de imagen es necesario para evitar la cirugía en pacientes que, finalmente, no presentan una apendicitis.

Bibliografía:

1. Sarria A ¿Por qué se hospitalizan los niños en España? An Pediatr. 1996; 45(3) 264-8.
2. Wong P, Morón P, Espino C, Arévalo J, Villaseca R Apendicitis Aguda [Internet] UNMSM, 1999 [Citado 23 de abril de 2017] disponible en http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/Tomo_I/Cap_11_Apendicitis%20aguda.htm
3. García Aparicio J Abdomen Agudo en el niño. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP c2016 [Citado el 23 de abril de 2017] disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/abdomen_agudo_0.pdf
4. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol. 1990 Nov;132(5):910-25.
5. Kliegmann RM, Stanton BF, Schor NF et al. Nelson: Tratado de Pediatría 19º ed. Elsevier España S.L. 2013. 2689 p.
6. Rudolph CD, Rudolph AM, Horsetter MK et al. Pediatría de Rudolph Tomo II 21º ed. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. 2004. 1494p.
7. Arredondo GP Apendicitis y apendicectomías en pediatría. Prevalencia en un hospital de segundo nivel. Cir Gen. 2014;3(2):82-86
8. Aguiló J, Peiró S, Muñoz C et al. Efectos adversos en la cirugía de la apendicitis aguda. Cir Esp. 2005;78(5):312-7
9. Gale HI, Gee MS, Westra SJ, Nimkin K. Abdominal ultrasonography of the pediatric gastrointestinal tract. World J Radiol 2016 July 28; 8(7): 656-667
10. Schuh et Al. Properties of Serial Ultrasound Clinical Diagnostic Pathway in Suspected Appendicitis and Related Computed Tomography Use. Academic Emergency Medicine; 22:406–414
11. Vázquez Ronco MA, et al. Rendimiento de la ecografía abdominal en apendicitis aguda. An Pediatr 2003;58(6):556-61

TABLA 1.

Año	N eventos			Incidencia/10000		
	Total	Niños	Niñas	Total	Niños	Niñas
2006	44	24	20	9,7	9,1	9,1
2007	40	24	16	8,7	10,1	7,2
2008	62	35	27	13,1	14,4	11,8
2009	72	37	35	14,6	14,6	14,7
2010	59	35	24	11,5	13,2	9,7
2011	42	24	18	7,9	8,7	7,0
2012	52	30	22	9,4	10,5	8,2
2013*	40	22	18	13,9	14,8	12,9
2014	52	37	15	17,7	24,4	10,6
2015	39	28	11	13,4	18,7	7,8
2016**	29	19	10	10,0	12,7	7,1

*A partir de 2012, la población de referencia del HUFA disminuye, dado que pierde toda la población rural, que pasa a depender del HURJC de Móstoles.

**Los datos de 2016 corresponden hasta el mes de septiembre.

5. Ginecología y obstetricia

ANÁLISIS DESCRIPTIVO SOBRE LAS VERSIONES CEFÁLICAS EXTERNAS EN EL HOSPITAL REY JUAN CARLOS

Martínez Álvarez, Pablo^a; Dra. Muñoz Saá, Laura^b

^aEstudiante de 6º de medicina de la URJC, ^bMédico adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HURJC.

ABSTRACT

Palabras clave: Presentación de Nalgas, Versión Fetal, Anestesia.

Introducción: La incidencia de la presentación podálica a término es del 3-4% y hasta en el 80% de las ocasiones no se encuentra un factor etiológico desencadenante¹. La vía del parto más apropiada ante una presentación de nalgas ha sido motivo de controversia durante años. Existen dos opciones: la cesárea electiva o el parto vaginal en podálica. En el año 2000 se publica en Lancet el **Term Breech Trial**, cuyos resultados evidenciaron mayor morbi-mortalidad neonatal para el parto en podálica en comparación con la cesárea electiva². Estos resultados fueron aceptados de manera inmediata por la comunidad científica y ya en 2003 en muchos centros se había abandonado la asistencia del parto en podálica en favor de la cesárea³. En la actualidad, esto se traduce en un aumento de las cesáreas electivas por nalgas, un descenso marcado de la asistencia al parto en podálica y, consecuentemente un interés creciente por la Versión Cefálica Externa (VCE)⁴.

La VCE es una técnica tocúrgica clásica que, mediante la manipulación a través del abdomen materno, busca convertir la presentación fetal en cefálica. Dado que actualmente en muchos centros la presentación podálica es igual a parto vía abdominal, la VCE es un procedimiento que consigue aumentar las posibilidades de un parto vaginal y por tanto disminuir los riesgos y, consecuentemente, es una medida eficaz en la disminución de la tasa de cesáreas^{1,5}. Se trata de un procedimiento eficaz y seguro^{4,6}.

Se han evaluado diferentes intervenciones para mejorar la probabilidad de éxito de la VCE y entre ellas, el uso de tocolíticos parenterales y la anestesia raquídea, han demostrado su eficacia, por lo que su uso durante el procedimiento debería contemplarse^{4,6}.

Diversas sociedades científicas de ámbito internacional afirman que, puesto que el riesgo asociado a la VCE es pequeño y la tasa de cesárea significativamente menor en aquellas gestantes en las que la VCE tiene éxito, los obstetras deberían ofrecer intentar una VCE a aquellas mujeres con presentación podálica cerca del término^{5,7,8}.

Objetivo: Describir las características de las gestantes sometidas a VCE en el HURJC y estudiar los factores asociados al éxito de la versión.

Material y métodos:

Diseño del estudio: estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo.

Población del estudio: gestantes con presentación podálica a término a las que se realizó VCE, con control gestacional y parto en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles.

Periodo de estudio: desde el 1 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2017.

Criterios de inclusión y de exclusión:

- **Criterios de inclusión:** gestantes con feto único en presentación podálica, con líquido amniótico y registro cardio-tocográfico (RCTG) basal normales sin contraindicaciones para la VCE.
- **Criterios de exclusión:** edad gestacional pretérmino, gestación gemelar, VIH, placenta previa y antecedente de cesárea previa.

Protocolo de actuación:

El procedimiento se realizó siguiendo el protocolo del HURJC: se informó verbalmente y por escrito a las gestantes por encima de la semana 36 de embarazo sobre la VCE firmando, las que aceptaron, el consentimiento informado. Se realizó bajo analgesia raquídea o mediante sedación, y bajo tocolisis con ritodrine, en un área de acceso a quirófano. Previamente al procedimiento se comprobó bienestar fetal mediante RCTG y se realizó así mismo una ecografía. A continuación, se administró una perfusión con ritodrine intravenoso. El procedimiento se realizó por dos facultativos mediante las maniobras “forward roll” y “back flip” bajo control ecográfico con un número máximo de cuatro intentos. Posteriormente la paciente permaneció en observación con RCTG durante una hora.

Variables del estudio:

- **Cualitativas:** curso del embarazo, situación fetal, ubicación de la placenta, anestesia utilizada para la VCE, resultado de la VCE, tipo de parto, complicaciones maternas en el parto, tipo de complicación, puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, reanimación neonatal, ingreso en neonatos y motivo del ingreso.
- **Cuantitativas:** edad de la mujer, edad gestacional (EG) el día de la VCE, EG el día del parto, IMC materno inicial, incremento ponderal (IP), paridad, peso fetal estimado en el tercer trimestre, pH fetal y peso del recién nacido.

Fuente de recogida de los datos:

Los datos se obtuvieron de la revisión de la historia clínica electrónica a través del programa CASIOPEA 2.0 y se transfirieron a una base de datos Excel elaborada a tal efecto.

Análisis estadístico:

- **Análisis descriptivo:** Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y las cuantitativas con medidas de posición (media) y de dispersión (desviación estándar). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos, utilizando la media (DE) cuando la distribución fue normal.
- **Análisis univariado:** Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 de Pearson. Para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático que se utilizó para el análisis fue el SPSS para Windows Versión 15.0.

Resultados: En el periodo de estudio, se realizaron un total de 49 VCE que cumplieron nuestros criterios de inclusión y de exclusión:

La edad media (DE) de las pacientes fue de 33 años (4,6). La media (DE) del IMC inicial fue de 24,1 kg (4,6) y el Incremento Ponderal medio de 10,0 kg (4,7). El 63% de las pacientes eran primíparas frente al 37% de multíparas. El 67,3% de las gestaciones incluidas no presentaron ninguna patología obstétrica durante el embarazo, frente a un 32,7% en las que sí se presentó. Las patologías obstétricas más frecuentes fueron el hipotiroidismo y la Diabetes Gestacional (DG). La media (DE) del peso fetal estimado en la ecografía del tercer trimestre fue 2323,2 gramos (315,2) (Tabla 1 y Tabla 2).

La EG media (DE) el día de la VCE fue de 263,4 días (4,6). En todos los casos se realizó tocolisis con ritodrine. El 65,3% de las VCE fueron exitosas (32 casos) y el 34,7% de las mismas, fallidas (17 casos). La ubicación de la placenta fue anterior en el 55% de las ocasiones. Se utilizó sedación como método analgésico en 26 VCE (53%) y analgesia raquídea en 23 (47%) (Tabla 1 y Tabla 2).

La vía del parto fue vaginal en el 94% de las VCE exitosas. En este grupo de VCE exitosas tan solo fueron necesarias 2 cesáreas (6%). En las 17 VCE fallidas se finalizó el embarazo mediante cesárea. La edad gestacional media (DE) el día del parto fue de 275,2 días (8,3). Como complicaciones maternas se encontró un caso de retención placentaria en un parto vaginal tras VCE exitosa y un caso de anemia grave tras una cesárea en una VCE fallida (Tabla 1 y Tabla 2).

En cuanto a los resultados neonatales, la media (DE) del peso al nacimiento fue de 3087,7 gramos (461,3), la media (DE) del pH al nacimiento de 7,28 (0,1). El Test de Apgar al minuto fue < 7 en 3 neonatos (6%). No hubo ningún caso de Apgar < 7 a los 5 minutos de vida. Fue preciso Reanimación Neonatal tipo III en 3 recién nacidos e ingreso neonatal en 4 neonatos, en 3 casos por hipoglucemia y un caso por sospecha de sepsis neonatal (Tabla 1).

Al analizar los factores asociados a la probabilidad de éxito de la VCE, no se encontraron diferencias en función de la paridad, la patología durante la gestación, la edad materna > 35 años, el IMC inicial > 30 , el incremento ponderal > 12 kg, el peso neonatal ni el tipo de analgesia utilizado. El éxito de la VCE fue menor para el grupo de placenta anterior frente al resto de ubicaciones (59% vs 73%, $p=0,03$) (Tabla 2).

El 53,1% de las VCE se realizaron con sedación y el 46,9% con anestesia raquídea, sin observar diferencias en el porcentaje de éxito de la VCE ni en los resultados materno-neonatales (Tabla 2).

Discusión: La VCE es un procedimiento seguro y eficaz, que ha demostrado disminuir la tasa de cesárea. El 65% de las VCE incluidas para el análisis fueron exitosas y la tasa de parto vaginal, para este grupo, se vio aumentada de manera significativa con respecto a una política de cesárea electiva. Nuestros resultados son concordantes con lo descrito por los diferentes trabajos, que cifran la tasa de éxito de la VCE entre el 40-70%⁹. Tal y como marcan las guías de las diferentes sociedades médicas, es importante ofrecer la VCE a las gestantes con feto en podálica a término, e informar adecuadamente de la utilización de métodos analgésicos, para evitar el rechazo al procedimiento por miedo a que resultase doloroso. Nuestros resultados relacionados con ubicación de la placenta coinciden con la literatura, en la que se considera la ubicación anterior como un factor predictivo negativo para el éxito de la VCE⁹.

No encontramos diferencias en la probabilidad de éxito de la VCE en función del resto de parámetros analizados. Tampoco en los trabajos precedentes encuentran discrepancias salvo en cuanto

al tipo de analgesia utilizado¹⁰. En nuestra serie, el éxito de la VCE no se vio aumentado por el uso de analgesia raquídea, lo que contrasta con los resultados publicados recientemente que sí ven resultados favorables para la raqui-analgésia¹⁰. Sin embargo, nuestro estudio es limitado, sobre todo en cuanto a su tamaño muestral, y muy probablemente aquí radique la discrepancia. Cabe señalar que este trabajo ha marcado el objetivo de continuar con la recogida de los datos referentes a las VCE realizadas en el centro, de modo que en un futuro pueda alcanzarse el tamaño muestral necesario para obtener resultados sólidos al respecto.

Conclusiones: Puesto que el riesgo asociado a la VCE es pequeño y la tasa de cesárea significativamente menor en aquellas gestantes en las que la VCE tiene éxito, los obstetras deberían ofrecer una VCE a aquellas mujeres con presentación podálica cerca del fin del embarazo. La gestante debe ser informada de cada una de las opciones teniendo en cuenta sus preferencias, con el fin de consensuar con ella una actitud. El uso de la analgesia raquídea y los tocolíticos han demostrado aumentar la probabilidad de éxito de la VCE.

Bibliografía:

1. Hickok DE, Gordon DC, Milberg JA, Williams MA, Daling JR. The frequency of breech presentation by gestational age at birth: A large population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Mar; 166(3):851-2.
2. Mary E Hannah, Walter J Hannah, Shella A Hewson et al. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomized multicenter trial. *The Lancet.* 2000 Oct; Volume 356, No. 9239, p1375–1383.
3. Hogle KL, Kilburn L, Hewson S, Gafni A, Wall R, Hannah ME. Impact of the international Term Breech Trial on clinical practice and concerns: a survey of centre collaborators. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Jan; 25(1):14-6.
4. Hofmeyr GJ, Kulier R, West HM. External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD000083. DOI: 10.1002/14651858.CD000083.pub3.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Medicina perinatal. Versión cefálica externa. ProSEGO. Marzo, 2014.
6. Grootsholten, Kim MSc; Kok, Marjolein MD; Oei, S Guid MD, PhD; Mol, Ben W. J. MD, PhD; van der Post, Joris A. MD, PhD. External Cephalic Version Related Risks: A Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*: November 2008. Volume 112; Issue 5: 1143-1151.
7. External cephalic version. Practice Bulletin No. 161. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127: e54–61.
8. Impey LWM, Murphy DJ, Griffiths M, Penna LK on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. External Cephalic Version and Reducing the Incidence of Term Breech Presentation. *BJOG* 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14466.
9. Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, Van Der Post JA, Mol BW. Ultrasound factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33:76-84.
10. K. S. Khaw, S.W. Y. Lee, W. D. Ngan Kee, L. W. Law, T. K. Lau, F. F. Ng and T. Y. Leung. Randomized trial of anaesthetic interventions in external cephalic version for breech presentation. *British Journal of Anaesthesia*: March 2015; 114 (6): 944-50.

Tabla 1. Variables cuantitativas.

Variables	Media X (DE)	Mínimo	Máximo
Edad media	32,96 ± 4,58	20	45
EG ¹ día VCE ²	263,37 ± 4,61	259	279
EG día parto	275,20 ± 8,31	259	292
IMC ³ inicial	24,10 ± 4,62	17	43
IP ⁴	10,03 ± 4,67	1	24
PFE 3T ⁵	2323,20 ± 315,17	1700	3189
pH	7,28 ± 0,07	7,03	7,42
Peso recién nacido	3087,65 ± 461,33	2258	4410

1=Edad Gestacional, 2= Versión Cefálica Externa, 3=Índice de Masa Corporal, 4= Incremento Ponderal, 5=Peso Fetal Estimado en el Tercer Trimestre

Tabla 2. Factores asociados al éxito de la VCE.

Variables	Total	VCE exitosa N (%)	VCE fallida N (%)	p
Paridad				
Nulíparas	31 (63,3%)	19 (59,4%)	12 (70,6%)	0,270
Múltiparas	18 (36,7%)	13 (40,6%)	5 (29,4%)	
Curso del embarazo				
Normal	33 (67,3%)	20 (62,5%)	13 (76,5%)	0,569
DG ¹	3 (6,1%)	3 (9,4%)	0 (0,0%)	
Hipotiroidismo	10 (20,5%)	7 (21,8%)	3 (17,6%)	
Otros	3 (6,1%)	2 (6,3%)	1 (5,9%)	
Ubicación de la placenta				
Anterior	27 (55,1%)	16 (50,0%)	11 (64,7%)	0,030
Posterior	18 (36,7%)	16 (50,0%)	2 (11,8%)	
Otros	4 (8,2%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)	
Tipo de anestesia				
Sedación	26 (53,1%)	15 (46,9%)	11 (64,7%)	0,234
Raquídea	23 (46,9%)	17 (53,1%)	6 (35,3%)	
Tipo de parto				
Vaginal	30 (61,2%)	30 (93,8%)	0 (0,0%)	0,001
Cesárea	19 (38,8%)	2 (6,2%)	17 (100%)	
Complicaciones maternas				
No	47 (95,9%)	31 (96,9%)	16 (94,1%)	0,642
Si	2 (4,1%)	1 (3,1%)	1 (5,9%)	
IMC² materno inicial				
< 30	45 (91,8%)	28 (87,5%)	17 (100%)	0,128
≥ 30	4 (8,2%)	4 (12,5%)	0 (0,0%)	
IP³				
< 12 kg	30 (63,8%)	21 (70,0%)	9 (52,9%)	0,242
≥ 12 kg	17 (36,2%)	9 (30,0%)	8 (47,1%)	
Edad materna				
< 35 años	33 (67,3%)	19 (59,4%)	14 (82,4%)	0,103
≥ 35 años	16 (32,7%)	13 (40,6%)	3 (17,6%)	
PFE en 3T⁴				
< 2500g	35 (71,4%)	22 (68,8%)	13 (76,5%)	0,569
≥ 2500 g	14 (28,6%)	10 (31,2%)	4 (23,5%)	

1=Diabetes Gestacional, 2=Índice de Masa Corporal, 3=Incremento Ponderal, 4=Peso Fetal Estimado en el Tercer Trimestre

DIABETES GESTACIONAL Y COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO Y EL PARTO

Martínez Jiménez, Ángela ^a; Canete Riaza Rocío ^b; Alfonso Sánchez-Sicilia, Ana ^b

^a Estudiante 6º Grado en Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad rey Juan Carlos, Madrid, España. ^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Glucemia, diabetes gestacional, embarazo, macrosomía fetal.

Introducción: La Diabetes Gestacional (DG) se define como una alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono, de gravedad variable, que aparece o es diagnosticada por primera vez durante el embarazo. Si bien se debe a los cambios hormonales fisiológicos que ocurren durante este periodo, se han identificado factores predisponentes como son: historia familiar de Diabetes Mellitus, historia personal de intolerancia a los hidratos de carbono, sobrepeso, edad materna avanzada, macrosomía de la gestante al nacimiento y raza^[1,8].

Se trata de la complicación metabólica más frecuente en la gestante. La prevalencia de DG en la población española está en torno a un 6,8% según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)^[1]; otros estudios afirman que en países industrializados la cifra de prevalencia para esta patología se sitúa entre un 2 y un 5%^[6,9]. Los datos de prevalencia no son globalmente homogéneos, no está clara la cifra de glucemia a partir de la cual la salud de la madre y el feto se puede ver comprometida, por lo que cada sociedad científica ha establecido sus propios criterios. Muy representativo de este problema es un estudio realizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile donde se analizó la misma población usando los criterios de la ADA o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) obteniéndose prevalencias de 3,18% y de 7,72% respectivamente ^[7].

El test de cribado más recomendado en el embarazo es el de O'Sullivan, realizándose de rutina entre la semana 24 y 28. Como excepciones están aquellas pacientes de alto riesgo en las que se realizará durante el primer trimestre; y aquellas en las que el estudio resultó negativo pero han presentado complicaciones características de esta patología durante el tercer trimestre^[1,12]. En el caso de ser positivo el O'Sullivan, debe realizarse una prueba diagnóstica, y es en este punto donde más difieren las sociedades científicas. Así, la SEGO recomienda una Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 100 gramos, considerándose positiva si dos o más valores están alterados. Si sólo un punto es positivo, se establece el diagnóstico de Intolerancia a los hidratos de carbono y habría que repetir la prueba^[1,12]. Mientras que, la ADA y la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) recomiendan un SOG con 75 gramos y determinación de la glucemia basal, tras 1 hora y 2 horas^[3,5]. Por otro lado, la recomendación de la OMS y de la guía NICE es realizar una SOG de 75 gramos con una medición de la glucemia basal y otra a las dos horas. Esta última parece ser la más simple y sensible, pero con estos criterios se multiplicaría la incidencia de DG y nuestro sistema de salud no está preparado para asumir tal volumen de pacientes^[1,3,4].

La importancia del diagnóstico de esta patología radica en su asociación con numerosas complicaciones tanto fetales como maternas. A corto plazo puede aparecer: muerte intrauterina relacionada principalmente con el mal control glucémico, hipoglucemia al nacimiento debido al hiperinsulinismo secundario a la hiperplasia de las células beta-pancreáticas, macrosomía provocada por aumento de factores del crecimiento que conlleva un incremento del riesgo de parto instrumental y cesárea^[2,3,5]. Las complicaciones obstétricas que se han asociado a la DG son: incremento de incidencia de preeclampsia, polihidramnios, prematuridad, infecciones urinarias y candidiasis vaginal^[9, 10].

La repercusión de esta enfermedad no se limita al periodo perinatal, se ha visto que la descendencia de madres con DG tienen un riesgo incrementado de desarrollar obesidad, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico a largo plazo. Además, la DG es un fuerte marcador de riesgo para el desarrollo materno de DM tipo 2 y enfermedad vascular asociada a la diabetes^[2,3,6,11].

Objetivo: Prevalencia de Diabetes Gestacional e intolerancia a Hidratos de Carbono en la población gestante del Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) en el periodo de un año.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo que incluye a gestantes diagnosticadas de DG o Intolerancia a los hidratos de carbono, en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2015 y el 1 de julio de 2016. Se excluyen las pacientes cuyo parto no tuvo lugar en el HUF. Los datos se extrajeron a partir de la historia clínica electrónica de las pacientes y fueron analizados utilizando SPSS. El diagnóstico de DG y la IHC se realizó siguiendo el protocolo de práctica clínica del HUF^[12], que a su vez se basa en los criterios diagnósticos establecidos por la SEGO. **[Ver Anexo 1]**

Se recogieron las siguientes variables para identificar las posibles complicaciones obstétricas, fetales y neonatales asociadas a la DG:

Factores de riesgo maternos: Edad, IMC, tabaquismo, raza, factores de riesgo metabólicos (HTA, Hiperlipemia, Hiperglucemia), antecedentes familiares de diabetes, antecedentes personales de diabetes gestacional, antecedentes obstétricos: macrosomía fetal (>4000 gr), estados hipertensivos del embarazo (EHE), polihidramnios, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o muerte fetal intrauterina (MFIU).

Las variables recogidas sobre la evolución de la gestación: maternas: aumento ponderal, enfermedades hipertensivas del embarazo, edad gestacional al diagnóstico de DG, tratamiento (dieta y ejercicio o insulina), control metabólico. Analíticas: cifra de O'Sullivan, valores de la SOG. Fetales: polihidramnios, macrosomía, RCIU, MFIU.

Las complicaciones que pudieran tener lugar durante el parto, se analizan mediante las siguientes variables: parto pretérmino, espontáneo o inducción, tipo de parto (eutócico, ventosa, fórceps o cesárea), distocia de hombros y desgarros perineales de III/IV grado.

Para analizar los resultados perinatales se registró: peso, test de Apgar, reanimación neonatal (0-5), pH, muerte neonatal en la primeras 24 horas de vida, síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Del seguimiento durante el puerperio se recogen: lactancia materna al alta, infecciones puerperales, SOG de 75 gramos.

Resultados: Como población de referencia tomamos los 1893 partos que tuvieron lugar en el HUF durante un año. 571 pacientes (30,16%) presentaron O'Sullivan patológico. Se excluyen del análisis a 52 pacientes que no finalizaron la gestación en nuestro centro.

De los 519 (27,41%) test de screening patológicos, se obtuvieron los siguientes resultados en la Sobrecarga Oral de Glucemia: Normal en 366 pacientes (19,33%); una primera curva con resultado de IHC y la segunda normal en 30 pacientes (1,58%); Intolerancia a los Hidratos de Carbono en 33 pacientes (1,74%) y DG en 90 pacientes (4,75%).

Se recogieron datos de variables del embarazo, del parto y del neonato con análisis estadístico de las gestantes diagnosticadas de DG (90) o IHC(33).

La edad media de nuestras pacientes es de 33,8 años con un rango entre 22 y 45 años.

El IMC medio al inicio del embarazo es de 26,7 con un rango entre 15 y 44. De estas pacientes son obesas (IMC>30) el 29,5% (35). El aumento ponderal durante el embarazo en nuestra población de estudio fue de media 10,7 kg con un rango entre -3 y 29 kg.

Un 3,3% de las pacientes(4) habían tenido hiperglucemia previa. El 28,1% (34) tiene antecedentes familiares de primer grado de DM. Y son 20 las pacientes (16,4%) que habían sido diagnosticadas de DG en embarazos previos. [Ver tabla 1]

Con respecto a los antecedentes obstétricos, observamos que el 4,1% había tenido un feto macrosómico (5); hubo 2 casos (1,6%) de RCIU y un solo caso (0,8%) de MFIU. El 11,6% de las pacientes presentaban antecedentes hipertensivos en gestaciones previas: HTA injertada 1,7% (2 pacientes), 11 pacientes (9,1%) HTA leve y 1 paciente (0,8%) HTA grave.

Del grupo de DG podemos señalar que la edad gestacional media al diagnóstico fue 26,99 semanas con un rango entre 13 y 37 semanas. El tratamiento pautado para el control de la DG fue dieta y ejercicio en un 67,8%, siendo necesario añadir insulinoterapia en el 32,2% restante. Se registró un mal control de las glucemias en el 28,2% de estas pacientes.

Por otro lado, en el grupo con diagnóstico de IHC fue necesario un tratamiento con insulina en un solo caso, mientras que el 36,4% de las pacientes se controló con dieta y el 9,1% con dieta más ejercicio. A pesar del tratamiento, no se logró un control metabólico óptimo en el 9,1% de estas pacientes (3).

Durante el tercer trimestre del embarazo se observaron las siguientes complicaciones: Polihidramnios en el 13% de los casos(16); el 24,8% (30) de los fetos tuvieron sospecha de macrosomía; el 7,4% (9) presentó RCIU y hubo dos casos (1,6%) de MFIU.

El 9,8% de los partos (12) ocurrió de forma prematura. Hubo que inducir farmacológicamente el parto en el 64,2% de las pacientes. Un 57,4% de ellos fueron partos eutócicos; un 9,8% ventosa (12); fórceps 10,7% (13); un 22,1% de los fetos (27) nació mediante cesárea.

Entre las complicaciones de parto observamos que solo dos de las pacientes sufrieron un desgarro tipo III/IV(1,7%); hubo un solo caso de distocia de hombros(0,8%).

Respecto a los datos perinatales: el peso medio de los neonatos es de 3181 gramos con un rango entre 1994 y 5150 gramos. Requirieron reanimación neonatal un 17,1% de los recién nacidos, siendo esta REA 1 en el 10,6% (13 casos), REA 3 en el 6,5% (8 casos) y REA 4 en el 0,8% (1 caso). Presentaron un SDR 3 neonatos (2,5%).

Al alta hospitalaria, el 75,3% de las madres (93) tenía instaurada lactancia materna, el 14,9% lactancia artificial y sólo un 8,3% lactancia mixta. Un 4,1% padeció algún tipo de infección puerperal.

La SOG 75 gramos postparto realizada en las pacientes con diagnóstico de DG fue patológica en 18 ocasiones (20%), siendo un aspecto relevante el hecho de que el 27,8% de las mujeres no realizó tal prueba (25).

Discusión: La prevalencia de DG en nuestra población de estudio se sitúa, según nuestro análisis, en un 4,75%, cifra ligeramente inferior a lo que recogen la SEGO y la OMS pero superior a los resultados obtenidos por estudios similares, como el realizado por Jiménez-Moleón et al donde obtienen una prevalencia del 2,5%^[6].

La media de edad de nuestras pacientes es considerablemente elevada, 33,8 años; de la misma manera, la frecuencia de antecedentes familiares de DM presenta una frecuencia alta, 28,1%. Dentro de los factores de riesgo prevenibles, encontramos que el 29,5% de nuestras pacientes son obesas, mientras que en la población general se calculan cifras del 10,57%; la media del aumento ponderal en nuestras pacientes no es alarmantemente alta (10,7 kg) pero debemos tener en cuenta que la Ds es de 10,71 lo que indica que hay un porcentaje de pacientes en las que el aumento de peso puede haber tenido un importante papel en el desarrollo de complicaciones relacionadas con esta patología.

Los valores analíticos de glucemia, O'Sullivan, SOG y Hb glicosilada, aunque recogidos y analizados, no han sido emparejados con las complicaciones materno-fetales, ya que necesitaríamos un mayor número muestral para poder establecer asociación lineal entre los valores de glicemia y efectos adversos^[9,10,13].

La cifra de pacientes que han necesitado insulino terapia (32,2%) es significativamente mayor con respecto a otros estudios como el realizado por el Hospital Universitario Central de Asturias donde reflejan que un 18,44% de sus pacientes necesitaron insulina para un adecuado control^[14].

Las consecuencias de esta patología sobre el feto no difieren de lo encontrado en la literatura, siendo la macrosomía la complicación más frecuente. Lo cual explica, entre otros motivos, que la tasa de cesáreas en estas pacientes (22,1%) esté aumentada con respecto a la población general donde tenemos una prevalencia de 15,21%, en el mismo periodo de tiempo.

Por otro lado, la baja adherencia a la SOG 75 gr. realizada en el postparto, dificulta el análisis de dicho dato y por tanto la elaboración de hipótesis sobre la probabilidad de nuestras pacientes de padecer DM tipo 2.

Debemos tener en cuenta que un posible sesgo de nuestro estudio es el hecho de no haberse recogido los datos de aquellas pacientes en las que está contraindicado la prueba de O'Sullivan (cirugía bariátrica), intolerancia a la prueba (vómitos recurrentes). Por otro lado, habiendo obtenido nuestros datos a partir de los O'Sullivans patológicos, perdemos a aquellas pacientes a las cuales se realizó directamente una SOG por factores de riesgo (antecedentes o datos de la gestación sugestivos de DG).

Conclusiones: La prevalencia de la DG en este área se sitúa en un 4,75%. Los principales factores de riesgo encontrados en nuestro estudio son: edad avanzada, antecedentes familiares de Diabe-

tes Mellitus, obesidad y ganancia excesiva de peso. Ninguno de estos datos difiere de lo descrito en la literatura.

La necesidad de insulino terapia en nuestras pacientes es significativamente superior a lo reflejado en otros estudios; este dato, junto con el hecho de que son muchas las pacientes que no acudieron a realizar la SOG postparto, nos obliga a diseñar campañas de educación dirigidas a que las pacientes sean conscientes de las repercusiones que esta patología tiene sobre su salud y la de su hijo.

Hasta hace poco se pensaba que las repercusiones se limitaban al periodo gestacional y perinatal, pero en los últimos años se han ido llevando a cabo distintos estudios que sugieren implicaciones metabólicas materno-fetales a medio-largo plazo^[1], por lo que debemos poner nuestros esfuerzos en mejorar su salud en este momento del ciclo vital .

Bibliografía:

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. PROAGO: Avances en el Diagnóstico de la Diabetes Gestacional. Formación virtual panamericana.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. PROAGO: Diabetes Gestacional: Manejo clínico y conducta obstétrica. Formación virtual panamericana.
3. Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. Av Diabetol. 2015;31(2):45-59.
4. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline. 2015. 5-66
5. Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):77-79 .
6. Jiménez-Moleón, J. J.; Bueno Cavanillas, A.; Jiménez Aguilar, M. C.; García-Martín, M.; Lardelli Claret, P. y Gálvez Vargas, R. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional. Un estudio de base poblacional. Toko-Gin Pract, 2002;61(5):255-263.
7. Cristián Belmar J., Pablo Salinas C., Jorge Becker V., Fernando Abarzúa C., Pablo Olmos C., Pedro González B. y Enrique Oyarzún E. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. Rev Chil Obstet Ginecol 2004; 69(1); 2-7.
8. Campo MN, Posada G. Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. Rev CES Med 2008; 22 (1): 59-69
9. Boyd Metzger, Donald Coustan, Alan Dyer, David Hadden, Moshe Hod, Lynn Lowe et al. Nuevos hallazgos sobre la Diabetes Gestacional: El estudio HAPO. Rev DiabetesVoice 2009; 54: 25-28.
10. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. Rev NEMJ May 2008; 358: 1991-2002.
11. Lehnen H, Zechner U, Haaf. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. Rev Mol Hum Reprod. 2013;19(7):415-22.
12. Menéndez Gallego M., Teulón Gonzalez M., Cerezuela Requena JF, Zapatero A., Prieto S. et al. Protocolo de Diabetes y Embarazo. Servicio de Ginecología y Obstetricia HUF. 2014
13. Alvarez-Silvares E, Domínguez-Vigo P, Alves-Pérez MT, Domínguez-Sánchez J, González-González A. Factores bioquímicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa. Rev Ginecol Obstet Mex. 2016 jul; 84(7):428-439.
14. Ares J, L. Díaz-Naya, A. Martín-Nieto, T. Tartón, T. Menéndez-Prada y E. Menéndez-Torre. Diabetes Gestacional: Relación entre la necesidad de insulina y los puntos de corte en la curva de tolerancia oral a glucosa. Av Diabetol. 2015;31(Espec Congr):47

Anexo 1. Algoritmo diagnóstico DG^[12]

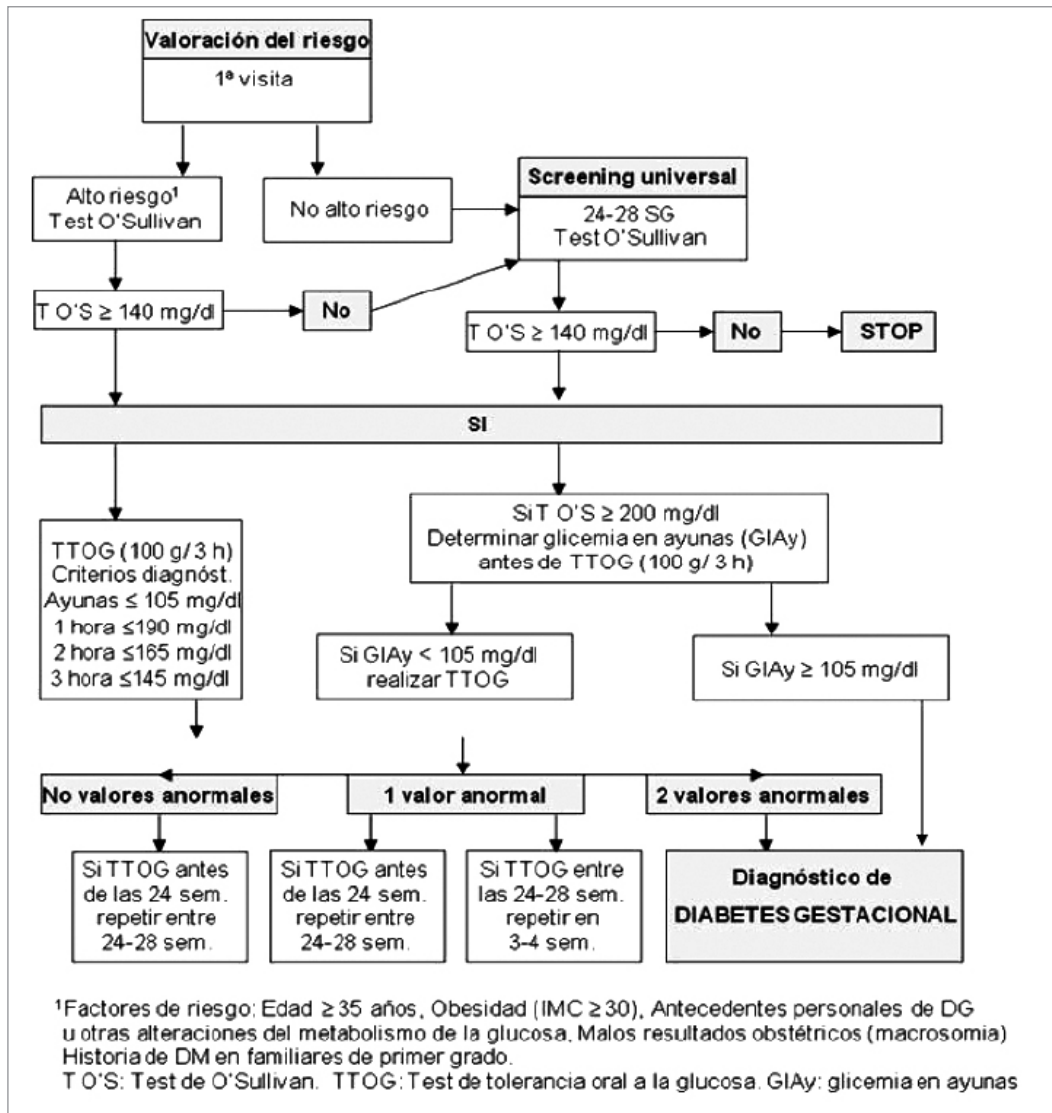


Tabla 1. Características maternas de la población con SOG patológica.

	DG (n=90)	IHC (n=33)	Alteración metabolismo de glucosa (n=123)
Edad (media/máx.-min.)	34,04 (22-43)	33,12 (23-45)	33,8 (22-45)
IMC (media/máx.-min)	26,79 (16-44)	26,52 (15-39)	26,71 (15-44)
Obesidad (IMC>30)	29,7%	30,3%	29,5%
Raza (%)			
Caucásica	75%	90,3%	79,1%
Negra	11,9%		8,7%
Asiática	2,4%	6,5%	3,5%
Árabe	10,7%	3,2%	8,7%
Tabaquismo (%)	19,1%	21,2%	19,5%
HTA (%)	2,2%	6,1%	3,3%
Dislipemia (%)	1,1%	3%	1,6%
Hiperglucemia (%)	4,5%	3%	4,1%
AF DM (%)	34,1%	12,1%	28,1%
AP DG (%)	19,1%	12,1%	17,2%
Antecedentes obstétricos (%)			
Macrosomía	4,4%	3%	4,1%
EHE	2,2%	6,1%	11,6%
RCIU	2,2%		1,6%
MFIU	1,1%		0,8%

IMC- Índice de masa corporal/ HTA-Hipertensión arterial/ AF DM- Antecedentes Familiares de Diabetes Mellitus/ AP DG- Antecedentes Personales de Diabetes Gestacional.

ESTUDIO DE LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE PARTO PREMATURO Y FACTORES DE RIESGO EN HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN

Laura Atienza Asenjo^a, Amaya Ortega Carbonell^b, Elia Pérez Fernández^c.

^aEstudiante de sexto curso de Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. ^bMédico Adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ^cAsesora en Metodología de la Investigación en Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Preterm labor; premature birth; cervical length.

Introducción: El Parto Pretérmino (PPT) es la principal causa de muerte perinatal en los lactantes sin anomalías congénitas y está asociada con una multitud de factores que aumentan la morbimortalidad a corto y largo plazo. La tasa más alta de morbimortalidad perinatal ocurren en los recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación. [1]. Una de las intervenciones para reducir dicha tasa está dirigida al diagnóstico precoz de mujeres con un riesgo particularmente alto de PPT y tratamiento oportuno de la amenaza de parto prematuro (APP). Se entiende como APP a la aparición de dinámica uterina regular con al menos 4 contracciones en 20 minutos, acompañada de modificaciones cervicales en forma de dilatación igual o mayor de 2 cm, borramiento igual o mayor del 80% o cambios cervicales progresivos, entre la semana 24 a 34 de gestación. Las mujeres con APP son tratadas con hospitalización y administración de tocolíticos y corticoides.

En 2012 se inició en Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) un protocolo de intervención para la prevención y manejo de esta patología.

Objetivos: Estudiar los resultados de la aplicación del Protocolo de Parto Prematuro. Analizar si existe relación entre la indicación de ingreso de las gestantes con APP y la semana de parto. Analizar los factores de riesgo asociados en las pacientes estudiadas.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal sobre el Protocolo de Parto Pretérmino que se instauró en HUFA en abril de 2012.

Este protocolo se basa en la prevención, mediante progesterona o pesario, de aquellas pacientes con alto riesgo de PPT o con longitud cervical ≤ 25 mm en semana 20 de gestación. También establece los criterios de ingreso de las mujeres que acuden con dinámica uterina, que son tres: una longitud cervical <15 mm medida por ecografía, la positividad del test de fibronectina fetal con longitud cervical entre 15-30 mm y el acortamiento cervical > 5 mm al reevaluar las pacientes con

contracciones persistentes. Además incluye las pautas de manejo y tratamiento de las pacientes hospitalizadas.

Para la realización del estudio se recogieron todos los episodios APP entre Abril de 2012 y Abril de 2016 de la base de datos anónima de Monitorización Fetal No Estresante del Bloque Obstétrico de HUFA. Los criterios de exclusión fueron aquellas pacientes que no tuviesen registrado el primer episodio de APP en HUFA y que no se obtuviesen datos sobre el parto. Se obtuvo una población de 80 pacientes. Se elaboró una base de datos anónima respetando protección de los datos según la legislación vigente, en la que se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica electrónica a través del programa SELENE y Horus.

Se estudió la asociación mediante la prueba de Chi-cuadrado/test exacto de Fisher de las variables 'Indicación de ingreso' y 'Semana de parto'; y de las variables recogidas sobre factores de riesgo y 'Semana de parto'. En ambos análisis se consideró significación estadística un p-valor < 0,05. El programa estadístico utilizado fue PASW Statistics V 17.0.

Resultados: La edad media de nuestra población de pacientes ingresadas fue 32,7 años, con una desviación estándar de 5 años. La edad mínima fue 17 años y la edad máxima fue 44 años.

De la población de 80 pacientes que se estudiaron por APP, el 52,5% (42) fueron partos después de la semana 37 de gestación, el 27,5 % (22) fueron PPT leve entre semana 34-36+6 de gestación, el 11,3 % (9) fueron PPT moderado entre semana 32-33+6 de gestación y el 8,8% (7) fueron PPT severos por debajo de 32 semanas de gestación.

De las pacientes estudiadas, el 24,4% (19) recibieron prevención durante la gestación, ya fuese por longitud cervical \leq 25 mm en semana 20 de gestación (12) o por antecedentes de APP o PPT (7).

A la hora de estudiar los criterios de ingreso de las pacientes con APP, en el 43,8% (35) la indicación de ingreso fue una longitud cervical menor de 15mm. El 26,3% (21) ingresó por un acortamiento cervical > 5 mm al reevaluar la longitud cervical tras 4-6 horas. El 22,5% (18) ingresó por una longitud cervical entre 15 y 30 mm y un test de fibronectina positivo. El 7,5% (6) no cumplía los criterios de Protocolo de Parto Prematuro.

Al comparar las variables de 'Indicación de ingreso' y 'Semana de parto' [Ver Tabla 1], el porcentaje más alto de pacientes con un parto después de la semana 37 (66,7%) había ingresado sin cumplir los criterios del Protocolo. El mayor porcentaje de PPT severos de menos de 32 semanas (17,1%) habían ingresado con la indicación de una longitud cervical < 15 mm. Sin embargo al realizar el análisis estadístico mediante el Test de Fisher, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p-valor > 0,05).

Los resultados al analizar las variables de los factores de riesgo (\geq 2 abortos primer trimestre, abortos tardíos, cirugía de entrada en cavidad uterina, reproducción asistida, trombofilias, tabaco, gestación múltiple, conización, PPT previo, APP en embarazos previos, prevención en embarazos previos, cirugía abdominal en embarazo actual, prevención embarazo actual, sangrado vaginal, reingresos por APP embarazo actual, rotura prematura de membranas e infección amniótica) sólo fueron estadísticamente significativos (p-valor < 0,05) en cinco variables [ver Tabla 2.]: PPT previo, reingresos por APP, rotura prematura de membranas (RPM), infección amniótica y sangrado vaginal. Esta última variable estaba categorizada en 'No sangrado vaginal', 'Sangrado vaginal antes 12 semanas' y 'Sangrado vaginal después de 12 semanas' y sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en 'Sangrado vaginal después de 12 semanas'

Discusión: Más de la mitad de las pacientes que ingresaron por APP en HUFA consiguieron llegar a la semana 37 de embarazo, y el 80% terminaron la gestación después de la semana 34.

Sin embargo la mayoría de las mujeres que se presentan en urgencias con contracciones dolorosas y regulares entre las semanas 24-36 de gestación, no paren en los siguientes siete días. [2] Uno de los desafíos en el manejo de mujeres que se presentan con crisis de dinámica uterina es la distinción entre una APP verdadera y falsa. Debido a que el ingreso y el subsiguiente tratamiento conllevan costes sustanciales, angustia para la madre y efectos secundarios tanto para la madre como para el neonato, la identificación apropiada de mujeres con bajo riesgo de PPT inmediato podría reducir las intervenciones necesarias en estas mujeres. [2]

Para ello existen herramientas como la longitud cervical y el test de fibronectina fetal que nos aportan información sobre el riesgo de tener PPT inmediato [2, 3, 4, 5, 6]. Al instaurarse el Protocolo PPT se pretende tratar solamente a aquellas pacientes con riesgo de PPT inmediato, y de esta forma reducir el sobretreatmento de las gestantes, sus efectos secundarios y disminuir los costes.

En diferentes estudios se ha recomendado la medición de la longitud cervical (tanto en cervix <15 mm como en modificaciones cervicales > 5 mm) como una herramienta para evaluar el riesgo de PPT con un elevado Valor Predictivo Negativo [3, 4, 5, 6] También se ha recomendado la combinación del test de fibronectina fetal en los casos con longitud cervical entre 15 y 30 mm. [2] Estas pruebas son las que se emplean según el Protocolo de HUFA para decidir el ingreso de pacientes que acuden por dinámica uterina.

Al analizar la asociación entre las variables 'Indicación de ingreso' y 'Semana de parto' queríamos comprobar si se estaba ingresando a pacientes con APP falsas que no precisaban tratamiento. Sin embargo no se han demostrado diferencias significativas por lo que no existe asociación entre ambas variables.

A la hora de realizar el análisis estadístico, no se tuvo en cuenta la semana de gestación en el momento del ingreso, lo que puede suponer un sesgo en el desarrollo del estudio. No obstante, esta variable si fue recogida en nuestra base de datos.

Otro de los puntos estudiados hace referencia a los principales factores de riesgo asociados a APP y a PPT en nuestro medio. De todos los factores de riesgo que estudiamos sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa con: PPT previo, reingresos por APP, sangrado vaginal después de la semana 12, RPM e infección amniótica.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, hay que tener en cuenta la población de pacientes que manejamos es pequeña. Por eso algunos factores de riesgo conocidos como conización previa o abortos tardíos [3] no muestran una asociación estadísticamente significativa.

Conclusión: Tras realizar el estudio de las pacientes hospitalizadas por APP no se demostró una asociación estadísticamente significativa entre las indicaciones de ingreso y el momento del parto.

Los factores de riesgo en nuestro medio con una asociación estadísticamente significativa fueron: PPT previo, reingresos por APP, sangrado vaginal después de la semana 12, RPM e infección amniótica.

Para poder estudiar la eficacia de la aplicación de Protocolo PPT de HUFA se debería realizar un estudio comparativo de los ingresos APP antes y después de la instauración de dicho protocolo.

Bibliografía:

1. Crosby DA, JanMiletin, Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length measure cost-effective in a populacion where the risk of spontaneous preterm birth is low? Acta Obstet Gynecol Scand 2016; Vol 95(12): 1391-1395
2. Van Baaren GJ, Vis J, Wilms F, Oudijk M, Kwee A, Porath M et al. Cost-effectiveness of diagnostic testing strategies including cervical length measurement and fibronectin testing in women with symptoms of preterm labor. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;
3. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologist and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; Vol 210: 217-224.
4. Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Bardin R, Yogev Y, Ashwal E. Role of cervical length measurement for Preterm Delivery prediction in women with threatened Preterm Labor and cervical dilatation. J Ultrasound Med 2016; Vol 35: 57-66
5. V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis KH, Saccones G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; Vol 49: 322-329
6. N, Pittini A, Hirsch L, Yogev Y, Korzeniewski SJ, Romero R, Barrett J. Do serial measurements of cervical length improve the prediction os Preterm Birth in asymptomatic women with twin gestations? Am J Obstet Gynecol (AJOG) 2016; Vol 215(5) 1-14

Tabla 1.

		Semana de parto				Total
		A termino >37 sem	PPT leve 34-36+6 sem	PPT moderado 32-33+6 sem	PPT severo <31+6 sem	
Indicación de ingreso	Longitud cervical <15mm (%)	17 (48,6%)	9 (25,7%)	3 (8,6%)	6 (17,1%)	35 (100%)
	Acortamiento >5mm (%)	10 (47,6%)	6 (28,6%)	4 (19,0%)	1 (4,8%)	21 (100%)
	Longitud cervical 15-30 y Test de fibronectina fetal positivo (%)	11 (61,1%)	6 (33,3%)	1 (5,6%)	0 (,0%)	18 (100%)
	No criterios (%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0 (,0%)	6 (100%)
Total		42 (52,5%)	22 (27,5%)	9 (11,3%)	7 (8,8%)	80 (100%)

Tabla 2.

			Semana de parto				Chi2/ Fisher p-valor
			A termino >37 sem	PPT leve 34-36+6 sem	PPT moderado/ severo <33+6 sem	Total	
Factores de riesgo	PPT previo (%)	No	59 (83,1%)	7 (9,9%)	5 (7,0%)	71(100,0%)	0,037
		Si	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2(28,6%)	7(100,0%)	
		Total	62(79,5%)	9(11,5%)	7(9,0%)	78(100,0%)	
	Reingreso por APP (%)	No	57(82,6%)	5(7,2%)	7(10,1%)	69(100,0%)	0,015
		Si	5(55,6%)	4(44,4%)	0(0,0%)	9(100,0%)	
		Total	62(79,5%)	9(11,5%)	7(9,0%)	78(100,0%)	
	Sangrado vaginal (%)	No	30(90,9%)	2(6,1%)	1(3,0%)	33(100,0%)	0,042
		Antes semana 12	3(60,0%)	2(40,0%)	0(0,0%)	5(100,0%)	
		Después semana 12	21(70,0%)	3(10,0%)	6(20,0%)	30(100,0%)	
		Total	54(79,4%)	7(10,3%)	7(10,3%)	68(100,0%)	
	RPM (%)	No	59(85,5%)	4(5,8%)	6(8,7%)	69(100,0%)	0,000
		SI	3(33,3%)	5(55,6%)	1(11,1%)	9(100,0%)	
		Total	62(79,5%)	9(11,5%)	7(9,0%)	78(100,0%)	
	Infección amniótica (%)	No	62(84,9%)	7(9,6%)	4(5,5%)	73(100,0%)	0,000
		SI	0(0,0%)	2(40,0%)	3(60,0%)	5(100,0%)	
Total		62(79,5%)	9(11,5%)	7(9,0%)	78(100,0%)		

EMBARAZO GEMELAR ESPONTÁNEO VS. FIV. COMPARACIÓN DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

^aPaloma Arroyo Díaz-Guerra,^bNatalia Pagola Limón

^aEstudiante de sexto grado en Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. ^bMédico especialista en el servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Gestación múltiple, fecundación in vitro, fecundación espontánea, complicaciones.

Introducción: La gestación gemelar conlleva un aumento de la morbilidad tanto materna como fetal en el embarazo, parto y puerperio ^{1,2}. Este tipo de gestaciones han aumentado debido al uso creciente de técnicas de fecundación in vitro en los últimos años ³. Estos tratamientos se realizan en mujeres con lesión en las trompas, endometriosis grave, fallo de otros tratamientos previos, número limitado de ovocitos o factor masculino grave ⁴ y la causa principal del aumento de la tasa de infertilidad está principalmente relacionado con el retraso en la edad de las mujeres a la hora de concebir.

Objetivo: Comparar los resultados obstétricos y perinatales de embarazos gemelares espontáneos y gestaciones tras FIV estudiando retrospectivamente la evolución del embarazo gemelar en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Material y métodos: Realización de un estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se selecciona un total de 100 mujeres de forma aleatoria con seguimiento del embarazo gemelar y parto en el Hospital Universitario de Fuenlabrada. El 50% fueron gestaciones espontáneas y el otro 50% se consiguieron mediante Fecundación In Vitro (FIV). Los datos se han obtenido mediante la revisión de la historia clínica electrónica a través del programa SELENE[®]

Las variables analizadas son: tipo fecundación (espontánea o FIV), edad materna, tipo de gemelar (bi-bi, mono-bi, mono-mono), número de partos anteriores, número de cesáreas previas, patología del 1º trimestre (aborto de un gemelo, aborto de los dos gemelos, cromosomopatía de un gemelo, cromosomopatía de los dos gemelos, interrupción legal de la gestación de un gemelo, ILE de los dos gemelos), malformación fetal anatómica en eco 20 de alguno de los gemelos (cardiopatía, SNC, nefrourológica, esquelética, facial, pulmonar), patología de la gestación (diabetes gestacional, STFF, EHE, APP, RPM, muerte de un gemelo, muerte los dos gemelos, colestasis intrahepática, hiperémesis, anemia grave Hb<10, CIR selectivo de un gemelo), derivación a centro terciario para tratamiento, EG al parto (semanas), inicio de parto (espontáneo, inducción, cesárea programada, cesárea urgente), tipo de parto (eu-eu, eu-GE, ventosa-eu, ventosa-ventosa, ventosa-GE, fórceps-eu, forceps-forceps, fórceps-GE, cesárea programada, cesárea urgente, PV-cesárea, eu-ventosa), apgar

1 y 5 del primer y segundo gemelo, pH del cordón de ambos gemelos, peso de ambos gemelos, ingreso del primer gemelo y/ o del segundo.

Para el análisis de estadístico y epidemiológico se empleó el programa SPSS.21®. La significación estadística fue definida como $P < 0,05$. Las variables cualitativas se presentaron con una distribución de frecuencias, las cuantitativas con medias y desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon mediante el test χ^2 y las cuantitativas se compararon con la prueba de t de Student.

Resultados: Se definen dos grupos en función del tipo de concepción (espontánea vs. fecundación in vitro) con un tamaño muestral de $n=50$ cada uno. La media de edad en FIV fue de 34,84 años (DE=4,735) y en el grupo de gestaciones espontáneas fue de 31,82 años (DE=4,484). Respecto al número de partos anteriores, la media fue de 0,66 de espontáneas y de 0,16 en FIV. La media de cesáreas previas fue de 0,14 en espontáneas y de 0,02 en FIV. La edad gestacional al parto fue de 35,44 semanas en espontáneas y de 35,42 semanas en FIV de media. En cuanto al peso medio al nacimiento fue bajo en ambas: 2360,08 kg el primer gemelo y 2274,64 kg el segundo en espontáneas; y en FIV 2321,86 kg el primero y 2218,18 kg el segundo.

No se obtuvieron diferencias significativas en las variables tipo de embarazo gemelar, patología del 1º trimestre, malformaciones anatómicas, patología del embarazo, tipo de parto, derivaciones a otro centro, ni ingresos del 2º gemelo .

Al analizar el tipo de embarazo gemelar hay un mayor porcentaje de monocorial-biamniótico en espontáneas (18%) con respecto a FIV (6%) pero sin significación estadística ($p=0,102$)

Al disgregar la variable patología del embarazo encontramos diferencias significativas con una $p=0,025$ al comparar la APP, que fue mayor en espontáneas (18%) que en FIV (4%).

Se alcanzó significación estadística ($p=0,023$) al comparar los ingresos del primer gemelo que fueron mayores en fecundación in vitro (71,4%) que en espontánea (49%). Así como en el número de partos previos, que con una $p=0,000$ es significativamente mayor en embarazos espontáneos.

Discusión: No existe duda sobre el aumento de riesgo y patología materno-fetal que conllevan las gestaciones gemelares comparadas con las gestaciones únicas. Con el aumento creciente de embarazos gemelares y el uso de técnicas de reproducción asistida (FIV en nuestro estudio) se plantea la necesidad de comparar si estas técnicas aumentan el riesgo de padecer patologías o complicaciones materno-fetales durante el embarazo comparado con gestaciones gemelares espontáneas.

Hemos encontrado diferencias significativas en la necesidad de ingreso al nacer en el primer gemelo, que es mayor en FIV; y en la amenaza de parto prematuro y en el número de gestaciones previas, mayor en gestaciones espontáneas.

También hemos encontrado mayor porcentaje en las gestaciones por FIV en el número de RPM (18% vs. 10%), CIR selectivo de un gemelo (14% vs. 10%) e ingreso del 2º gemelo (75% vs. 57,4%), y presuponemos que ampliando el tamaño muestral podríamos llegar a la significación estadística.

Creemos que el hecho de no haber encontrado muchas diferencias significativas entre nuestros grupos de estudios pueda deberse a que el uso de estas técnicas presuponen una mayor patología de base materna o paterna que impiden la gestación espontánea, ya sea por esterilidad, añosidad, problemas ginecológicos, mala calidad del esperma, etc... que puede haberse visto compensado con el hecho de que las gestaciones espontáneas tiene una mayor frecuencia de gestaciones monocoriales-biamnióticas, lo cuál aumenta el riesgo de patologías como síndrome de transfusión feto-fetal ó CIR selectivo de un gemelo.

Conclusiones: Hemos observado un mayor porcentaje de ingresos del 1º gemelo en la gestación por FIV.

Se ha observado un aumento de amenazas de parto prematuro en las gestaciones espontáneas.

Existe un mayor número de partos previos en las gestaciones espontáneas comparado con las gestaciones por FIV.

El hecho de que en cada grupo haya condiciones que aumenten el riesgo del embarazo, hace que no encontremos más diferencias significativas, pero con el objetivo de encontrarlas, vemos conveniente ampliar el tamaño muestral de nuestro estudio.

Bibliografía:

1. Miranda JA, Puertas A, Mozas J. Embarazo y parto múltiples. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª edición, Madrid: Editorial Médica Panamericana;2003 .
2. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96:98.
3. Kushner-Dávalos L . La fertilización in vitro: beneficios, riesgos y futuro. *Rev Cient Cienc Med* 2010; 13(2): 77-80.
4. Luke B, Gopal D, Cabral H, et al. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obset Gynecol.* 2017.
5. Luke B, Brown MB, Nugent C, González-Quintero VH. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assised conception twin pregnancies. *Fertility and sterility.* 2004; 81: 315-9.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FECUNDACIÓN IN VITRO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS

Camilo Galvis Isaza^a, Natalia Castilla González^b, Natalia Gozalo Marcos^c, M^a Rosario Noguero Meseguer^d.

^a Estudiante de 6º curso de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. ^b Médico adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Rey Juan Carlos. ^c Médico adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Rey Juan Carlos. ^d Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Fertilidad, Fecundación In Vitro, Embarazo.

Introducción: La esterilidad, entendida como la incapacidad para conseguir un embarazo tras un año de relaciones sexuales regulares sin ningún método anticonceptivo, representa un importante problema de fertilidad a nivel mundial, afectando al 20% de las parejas en edad fértil que están intentando concebir en todo el mundo (1).

En concreto en España, se estima que el 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de fertilidad (2). Es un dato que ha ido en aumento en los últimos años debido, en gran parte, a cambios socioculturales como pueden ser los cambios del papel de la mujer en la sociedad, el retraso del matrimonio y del primer embarazo, el aumento del uso de anticonceptivos y de técnicas de aborto y la situación económica, entre otros (3). En este contexto es comprensible entender la gran demanda que existe de técnicas de reproducción asistida (TRA) que permitan o faciliten la posibilidad de conseguir una gestación a término.

Conocer las características de nuestros pacientes es fundamental para poder ofrecer los mejores tratamientos y el evaluar los resultados que se están obteniendo es de gran importancia para plantear mejoras y comprobar la efectividad de las técnicas.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes sometidos a fecundación in vitro (FIV) en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos (HURJC), así como evaluar los resultados de dicha técnica de reproducción asistida.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en el que se han recogido los datos de 178 mujeres y 167 varones que han sido sometidos a tratamiento de FIV en la unidad de reproducción asistida del HURJC (167 parejas heterosexuales, 11 parejas lesbianas/maternidad en solitario).

Los datos, que se han obtenido a partir de la historia clínica web de Casiopea y el programa de reproducción asistida SARA, corresponden a los pacientes tratados desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2016.

Las variables que se han evaluado han sido la edad femenina al inicio del tratamiento, el tiempo de esterilidad (no aplicable en parejas lesbianas/maternidad en solitario), el diagnóstico asociado, el tipo de ciclo FIV (agonista GnRH/antagonista GnRH), la tasa de gestación y el tipo de gestación.

En las mujeres, además, se ha estudiado el valor de la hormona antimulleriana (HAM), y en varones el valor del REM del estudio (capacitación espermática).

Para describir las variables cualitativas se ha empleado el porcentaje y para las variables cuantitativas, cuando siguen una distribución normal, se ha calculado como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación estándar, y en los casos de distribución no normal se han utilizado la mediana y el rango intercuartílico.

Resultados: La edad media femenina al inicio del tratamiento fue de 35,04 años, DE 3,45 (25-40), siendo el tiempo medio de esterilidad previo al tratamiento de 23,92 meses, DE 15 (8-72).

El principal diagnóstico asociado como causa de la esterilidad fue el factor masculino (25.1% de los ciclos), seguido de la baja reserva ovárica, definida como HAM menor o igual a 1.2 ng/ml (20,8% de las pacientes) y en tercer lugar la edad reproductiva avanzada, considerada como pacientes con 38 años o más (18,4% de las pacientes).

En el 24.2% de los casos el tratamiento de FIV se inició tras un fracaso de IAC (inseminación artificial), que supone la no gestación tras la realización de al menos un ciclo de dicha técnica. En el 31,9% de los casos se describió un diagnóstico secundario asociado, siendo el factor masculino el más frecuente (asociado a baja reserva ovárica como diagnóstico principal), seguido de la endometriosis ovárica.

En cuanto al tipo de ciclo FIV en función de la estimulación ovárica empleada, casi el total de los ciclos (90,3%) se han realizado con fármacos antagonistas de GnRH, habiéndose empleado en el resto de los ciclos un protocolo agonista de GnRH.

Respecto a los resultados del tratamiento, para el cálculo de la tasa de gestación sólo se han tenido en cuenta a aquellas pacientes en las que se ha hecho una transferencia embrionaria en fresco, que han sido 143 pacientes, habiendo sido excluidas aquellas pacientes en las que se había cancelado el ciclo o en los casos de transferencias diferidas. Partiendo de esto, la tasa de gestación ha sido de 41.2%, lo que significa que de 143 ciclos realizados se obtuvieron 59 gestaciones, de las cuales 46 (78%) fueron gestaciones evolutivas con recién nacido vivo, siendo 36 gestaciones únicas y 10 gestaciones múltiples (9 gemelares y una triple), mientras que 13 de las gestaciones (22%) no llegaron a término, 10 de ellas porque fueron un aborto espontáneo en el primer trimestre y 3 fueron una gestación ectópica. (Tabla1).

En cuanto al valor de la HAM, empleada para valorar la reserva ovárica, la media fue de 2,98 ng/ml, DE 2,87 (0,01 – 18) y, respecto a los varones, la mediana del REM de las muestras del seminograma diagnóstico fue de 7 millones (considerando la existencia de factor masculino a un REM menor de 5 millones) con un rango intercuartílico de 17 millones. Dentro del análisis seminal, en el 86,5% de los casos se emplearon muestras de semen en fresco, teniendo que recurrir a semen de donante

en el 12,6% de los casos, ya sea por patología hereditaria, azoospermia o mujeres sin pareja masculina, y a biopsia testicular únicamente en el 1 % de los casos.

Discusión: Hay que tener en cuenta que los pacientes de nuestra muestra son tratados en un hospital de la sanidad pública. Esto implica sobre todo limitaciones de edad, puesto que únicamente se han incluido mujeres entre 18 y 39 años, y varones entre 18 y 54 años. También implica limitaciones respecto al tipo de esterilidad, no incluyéndose en estos tratamientos a parejas que ya tienen un hijo sano en común. Sin embargo, sí que se realizan tratamientos de reproducción asistida a parejas femeninas y a mujeres con deseo de maternidad en solitario.

En nuestra muestra la edad media al inicio del tratamiento es de 35 años, lo cual concuerda con la edad de la mayoría de pacientes tratadas con TRA en España, que está entre los 35 y 39 años (4).

La principal causa de esterilidad en España es el factor mixto (4), al igual que lo observado en nuestra muestra, por lo que el estudio de esterilidad se debe enfocar desde el principio tanto en la mujer como en el varón.

Según los datos de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en 2013 se llevaron a cabo 26.234 transferencias en ciclos de FIV en España, obteniéndose una tasa de gestación de 37.3% (5), la cual es similar a la tasa de gestación obtenida en nuestro centro (41.2%).

En este mismo periodo, de todas las transferencias embrionarias realizadas a nivel nacional, se obtuvo una tasa de embarazos múltiples de 21.2% (5), mientras que en nuestra muestra fue de 16.9%.

En la unidad de reproducción asistida del HURJC la estimulación ovárica farmacológica de la mayoría de los ciclos de FIV se realiza con un protocolo de antagonistas de la GnRH, al igual que en la mayoría de centros de reproducción asistida del país. Esto se debe a que, respecto al ciclo con agonistas de la GnRH, los antagonistas han demostrado tasas de gestación similares y además requieren un menor número de pinchazos para la paciente y presentan un menor riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica.

Conclusión: Analizando los datos expuestos previamente, y viendo la elevada incidencia de esterilidad a día de hoy, es importante concienciar a la población, tanto a pacientes como a sanitarios, de la existencia de estos recursos y de la importancia de realizar un diagnóstico a tiempo, siendo preciso realizarlo en ciertas ocasiones de manera precoz, como puede ser en casos de mujeres mayores de 35 años, con antecedentes de endometriosis, alteraciones del ciclo menstrual, enfermedad genética conocida o problemas de fertilidad previos.

Se sabe que la edad es uno de los principales factores implicados en la fertilidad de las mujeres (6). Entre los 20 y 30 años es el periodo de máxima capacidad reproductiva, a partir de los 30, y especialmente a partir de los 35 años, se produce un declive fisiológico de la fertilidad femenina (7), caracterizado por la disminución del número de folículos ováricos y por la peor calidad de los ovocitos. La edad media de las pacientes tratadas en nuestra muestra se encuentra en un rango de edad en el que fisiológicamente está disminuida la fertilidad, por lo que es fundamental informar a las pacientes que el retraso en el inicio de la búsqueda de descendencia es un factor que influye de manera negativa a la hora de conseguir una gestación, entendiéndose que este retraso, en numerosas ocasiones, obedece a causas sociales.

La causa más frecuente de esterilidad en España es la etiología mixta (4). En este sentido cabe destacar que existen factores modificables que alteran tanto la calidad espermática como la fertilidad femenina, como son el sobrepeso/obesidad, tabaco, alcohol e infecciones (8)(9). Es importante incidir en la importancia de modificar estos factores para mejorar la capacidad reproductiva y los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

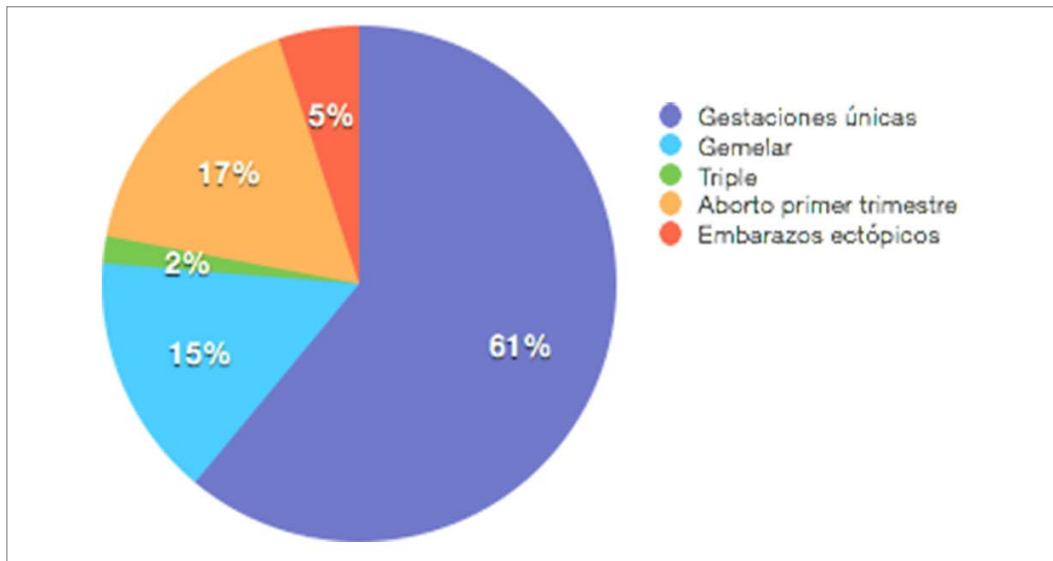
Bibliografía:

1. Szkodziak P, Wozniak S, Czuczwar P, Wozniakowska E, Milart P, Mroczkowski A, Paszkowski T. Infertility in the light of new scientific reports – focus on male factor. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23(2): 227–230.
2. Matorras Weinig J. Libro blanco sociosanitario. La Infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas. 1st ed. Las Matas, Madrid: Imago Concept & Image Development; 2011.
3. Matorras Weinig J, Hernández J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. 1st ed. Madrid: Adalia; 2007.
4. Audibert C, Glass D. A global perspective on assisted reproductive technology fertility treatment: an 8-country fertility specialist survey. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E.* 2015;13:133.
5. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ ICSI). Año2013.
6. Romero R, Romero G, Abortes I, Gerardo H. Factores de riesgo asociados con infertilidad femenina. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(12):717-21.
7. Ariel G. Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2010;21(3):337-346.
8. Burga L. Evaluación de la calidad seminal en pacientes con problemas de fertilidad del centro de reproducción humana de Lima (NACER) [Licenciatura]. Universidad Ricardo Palma, Facultad de Ciencias Biológicas; 2016.
9. Barrios A. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2014;40(2): 246-257.

Tabla 1. Resultados Gestaciones.

Total Gestaciones	59
Recién nacidos vivos	46
Gestación única	36
Gestación múltiple	10
Gemelar	9
Triple	1
Gestaciones no evolutivas	13
Aborto en primer trimestre	10
Embarazo ectópico	3

Gráfica 1. Resultados Gestaciones.



EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON MISOPROSTOL EN EL ABORTO DEL PRIMER TRIMESTRE

Daniel Campanero Valbuena^a, Alicia Palacín Moya^b, María Sánchez^c

^a Estudiante de 6º Grado en Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ^b Médico adjunto especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Fundación de Alcorcón. ^c Residente de Obstetricia y Ginecología en el Hospital Fundación de Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Aborto primer trimestre, misoprostol, legrado evacuador.

Introducción: el aborto, según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), consiste en la expulsión o extracción de su madre de un embrión o feto de menos de 500 g (aproximadamente 20-22 semanas completas) o de otro producto de gestación de cualquier peso o edad gestacional no viable. Podemos diferenciar el aborto en precoz, si se produce antes de la 12 semana de gestación y en tardío, si se produce a partir de la 12 o más semanas.

El aborto espontáneo precoz presenta una prevalencia conocida del 15 al 20% de los embarazos clínicamente diagnosticados, siendo las anomalías en el crecimiento y desarrollo del embrión su principal causa.

Se ha venido postulando como tratamiento estándar la realización de un legrado uterino evacuador bajo anestesia general en quirófano pero, en los últimos años, se ha producido un cambio en la práctica médica, adquiriendo más peso el tratamiento médico-farmacológico del aborto del primer trimestre, todo ello motivado por la demanda por parte de las pacientes de técnicas menos intervencionistas.

El fármaco más utilizado es el Misoprostol (Prostaglandina F2) que, según los estudios consultados, presenta una eficacia aproximada del 80% en la resolución del proceso sin necesidad de legrado evacuador.

Objetivo: evaluar la efectividad del tratamiento médico del aborto del primer trimestre con Misoprostol en la población del área correspondiente al Hospital Fundación de Alcorcón y la necesidad de una segunda técnica adicional.

Material y métodos: Se presenta un estudio analítico observacional de carácter retrospectivo de 154 pacientes. Las candidatas incluidas en nuestro estudio fueron todas las mujeres pertenecientes al Hospital Fundación de Alcorcón que fueron tratadas con Misoprostol durante el año 2015 por presentar uno de los siguientes tipos de aborto del primer trimestre: Aborto incompleto en los que el espesor de los restos fuera mayor o igual de 20 mm, aborto diferido en los casos en los que el CRL (longitud céfalo-caudal) del embrión fuera menor de 30 mm y gestación anembrionada o huevo huero.

Los requerimientos para la inclusión fueron: Gestación única, amenorrea menor de 13 semanas, hemoglobina mayor o igual a 10 g/dl, que cumplan criterios de cirugía ambulatoria (ANEXO 1), posibilidad de administrar tratamiento como “uso compasivo”, consentimiento informado, sin antecedentes de alergia o hipersensibilidad a las prostaglandinas y ausencia de enfermedades médicas que contraindiquen las prostaglandinas.

Todas ellas fueron tratadas con 800 microgramos de Misoprostol vía vaginal en dosis única y se les realizó un control ecográfico a la semana de la administración, considerándose efectivo el tratamiento en el caso de no presentar embrión ni saco gestacional y/o un espesor de los restos menor de 20 mm. En caso contrario, se realizará legrado evacuador o se administrará una segunda dosis de Misoprostol.

Las variables cualitativas recogidas fueron: tipo de aborto actual, gestación previa, parto vaginal previo, cesárea previa, abortos previos, presencia de sangrado al diagnóstico, tipo de sangrado al diagnóstico, presencia de dolor al diagnóstico, embrión al diagnóstico, acude a lo largo de la semana, por qué motivo acude a lo largo de la semana, hallazgos ecográficos en la primera semana, éxito o fracaso del tratamiento médico, presencia de sangrado durante la primera semana, tipo de sangrado durante la primera semana, presencia de dolor durante la primera semana, segunda dosis de Misoprostol a la semana, legrado a la semana, hallazgos ecográficos a la segunda semana, aborto completo a la segunda semana, legrado a la segunda semana.

Las variables cuantitativas recogidas fueron: edad, amenorrea al diagnóstico, hemoglobina al diagnóstico, hematocrito al diagnóstico, plaquetas al diagnóstico, CRL embrión al diagnóstico, espesor de los restos al diagnóstico, diámetro vesícula gestacional diagnóstico, espesor endometrio a la semana, CRL embrión a la semana, espesor de los restos a la semana, hemoglobina a la semana, hematocrito a la semana, plaquetas a la semana, dosis Misoprostol a la semana.

Los datos fueron recogidos en una base de datos Microsoft Excel a través del programa informático Selene del Hospital Fundación de Alcorcón. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS. Se realizó la prueba de la χ^2 para variables cualitativas. Se consideró que las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas si el valor de la p era $< 0,05$.

Resultados: La edad media fue de 35,47 años (con una desviación estándar de 4,57 y una mediana de 36) y la amenorrea al diagnóstico media fue 8,87 semanas (con una desviación estándar de 2,17 y una mediana de 8,93). El 43.5% de las pacientes tuvo alguna gestación previa, un 35.5% tuvo algún parto vaginal y un 9.7% alguna cesárea. El 66.2% presentó algún tipo de aborto previo. En el momento del diagnóstico el 75.32% fueron abortos diferidos, el 20.78% gestaciones anembrionadas y el 3.9% abortos incompletos.

De la totalidad de la muestra, un 11% (17 pacientes) acudió a lo largo de la semana a Urgencias, siendo el “dolor abdominal intenso que no cede con analgesia habitual” el motivo de consulta principal en un 43.8%. Un 31.3% acudió por “dolor intenso más sangrado vaginal mayor que regla”, un 12.5% por “sangrado vaginal llamativo”, un 6.3% por “dolor abdominal más sangrado vaginal escaso” y un 6.3% por “cuadro de hipotensión”.

En el control de la primera semana de tratamiento se preguntó a las pacientes si habían presentado sangrado vaginal y se observó que el 92,9% si lo presentaron. Dentro de estas pacientes, el 51,9% presentó un sangrado “mayor que regla”, el 22,1% un sangrado “igual que regla” y, finalmente, el 18,8% un sangrado “menor que regla”. También se les preguntó si habían presentado dolor, siendo un 70,8% las que sí lo presentaron.

Los hallazgos ecográficos a la semana de tratamiento fueron los siguientes: endometrio homogéneo en un 70.1% de las pacientes, endometrio dishomogéneo en un 21.4%, se visualizó embrión en un 4.5% y el saco gestacional sin embrión en un 3.9%.

En cuanto a la efectividad del tratamiento médico se observó que, en el 85.7% de las pacientes (IC95%: 79.86 – 91.57), tuvo éxito consiguiendo una evacuación completa a la semana de la administración del Misoprostol sin necesidad de legrado evacuador. De las pacientes en las cuales fracasó el tratamiento médico se realizó legrado a 18 pacientes (11.7% de la muestra), el cual tuvo una tasa de éxito del 100%, y se administró una segunda dosis de Misoprostol a 4 pacientes (en dos de ellas 800 microgramos y en las otras dos 400 microgramos), obteniendo de la misma forma un 100% de éxito. (ANEXO 2).

Se cruzaron determinados datos recogidos y se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad del tratamiento médico en función de haber tenido sangrado vaginal o no en el momento del diagnóstico. Con un p-valor de 0.011 se observó que en las pacientes que presentaron sangrado en el momento del diagnóstico, el tratamiento médico tuvo mayor tasa de éxito (92%) que en las que no presentaron sangrado (77,3%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en si haber tenido gestaciones, abortos, cesáreas o partos vaginales previos influye en tener una mayor o menor tasa de éxito con el tratamiento médico.

A pesar de no tener una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,442$) se observó que, en los casos donde se evidenció embrión al diagnóstico, la tasa de éxito del tratamiento con Misoprostol fue del 84.2% frente a un 90% en el caso de las gestaciones anembrionadas.

Discusión: Tras lo expuesto anteriormente, aunque tradicionalmente se haya establecido el legrado evacuador como tratamiento estándar del aborto del primer trimestre, el tratamiento médico ha sido demostrado por numerosos estudios efectivo, eficaz, eficiente y menos intervencionista.

Existen estudios donde la administración vía vaginal de una única dosis de 400 microgramos de Misoprostol consigue una tasa de evacuación del 13%, la cual aumenta a un 50-70% si se administra esa misma dosis pero de forma repetida, y a un 70-90% en el caso de una única dosis de 600 a 800 microgramos².

Según el protocolo asistencial del aborto espontáneo de la SEGO, se recomienda la administración de 800 microgramos de Misoprostol vía vaginal o 200 microgramos vía vaginal cada 4 horas hasta un total de 800 microgramos¹. En nuestro estudio se optó por la administración de una única dosis de 800 microgramos vía vaginal, consiguiendo de esta forma una tasa de evacuación completa a la semana de la administración del 85%.

Al cruzar las variables recogidas en nuestro estudio, se observó de forma estadísticamente significativa que, el haber presentado sangrado en el momento del diagnóstico, favorecía una mayor tasa de éxito del tratamiento médico.

También se estudió si haber tenido gestaciones, abortos, cesáreas o partos vaginales previos influía en tener una mayor o menor tasa de éxito con el tratamiento médico, pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

Se pensó que el hecho de visualizar embrión al diagnóstico condicionaría una mayor dificultad para la evacuación tras la administración del tratamiento. Analizamos estas variables y, aunque no hayan sido estadísticamente significativas las diferencias, se observó que las pacientes que no presentaron embrión al diagnóstico tuvieron un 90% de éxito, frente a un 84.2% en el caso en las que sí se evidenció embrión. Probablemente, si el tamaño de la muestra hubiera sido mayor, podríamos haber tenido una diferencia estadísticamente significativa.

El legrado uterino fue establecido como técnica estándar para el tratamiento del aborto del primer trimestre, pues se pensaba que la retención de restos ovulares suponía mayor riesgo para desarrollar infecciones y hemorragias. A pesar de ello, existen estudios que indican que dicho riesgo es inferior al 10%. A ello le sumamos que esta técnica no está exenta de un pequeño porcentaje de complicaciones, como pueden ser: perforaciones uterinas, adherencias intrauterinas (Síndrome de Ashermann), traumatismos cervicales o infección; además de ser un factor de riesgo para esterilidad e infertilidad. Por ello, el tratamiento quirúrgico con legrado debería indicarse en los siguientes supuestos: hemorragia intensa, inestabilidad hemodinámica, contraindicación para el tratamiento médico, evidencia de tejidos retenidos infectados, sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional, necesidad de obtener el cariotipo de los restos abortivos o por petición específica de la paciente³.

Entre los efectos secundarios más frecuentes asociados al Misoprostol encontramos los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), presentes normalmente en el 35% de las pacientes; sensación distérmica y febrícula, que suelen ser transitorios; y, el más frecuente de todos, el dolor abdominal (presente en el 70,8% de nuestras pacientes), el cuál cede, en la mayoría de casos, con AINEs³.

Conclusión: Debido a los cambios en la sociedad actual y en la demanda por parte de las pacientes de técnicas menos intervencionistas, se ha incluido desde 2007 en el Hospital Fundación de Alcorcón el protocolo de tratamiento médico que hemos realizado para el estudio. Con él, podemos concluir que es una modalidad de tratamiento menos agresiva que el legrado quirúrgico, con tasas de evacuación cercanas al 90% y con escasos y leves efectos secundarios, los cuales son fácilmente manejables con medicación. Asimismo, presenta un alto grado de satisfacción global y un menor coste frente al tratamiento quirúrgico.

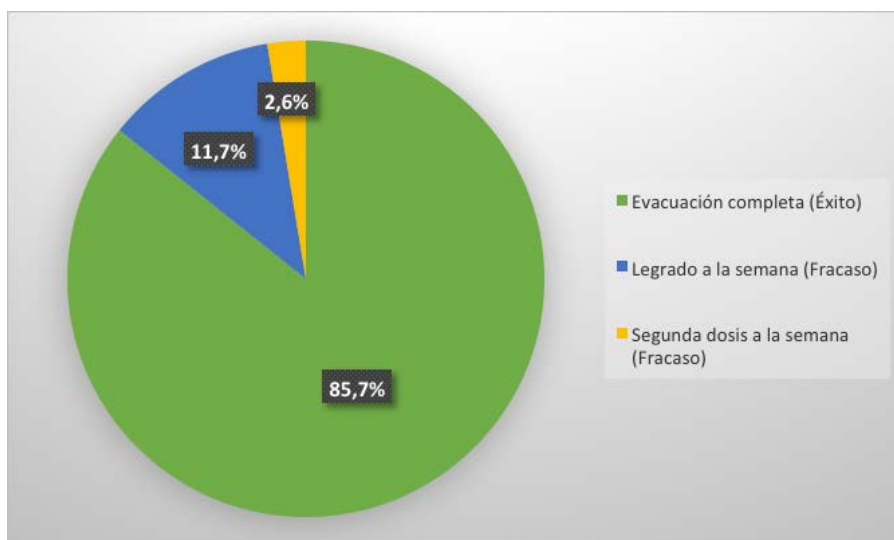
Bibliografía:

1. Aborto espontáneo. Protocolo asistencial en obstetricia de la SEGO. Actualizado en Julio de 2010. Disponible en: <http://prosego.com>.
2. Gippini I, Díaz de Terán E, Cristóbal I, Coronado P. Análisis del valor del misoprostol en el tratamiento del aborto diferido. Prog Obstet Ginecol. 2012;55(3):101-107.
3. Escribano Montesdeoca I, Rovira Pampalona J, García Grandal T, Ratia García E, Mateu Pruñonosa JC, Brescó i Torras P. Uso de misoprostol en el tratamiento de abortos diferidos del primer trimestre. Pros Obstet Ginecol. 2014;57(6):243-246.
4. Palacín A. Complicaciones del Aborto. En Cañete Palomo ML, Cabero Roura L, autores. Urgencias en ginecología y obstetricia: Aproximación a la medicina basada en la evidencia. Castilla-La Mancha: FISCAM; 2007. p. 67-76.

Anexo 1. Criterios generales de inclusión en cirugía ambulatoria.

CRITERIOS GENERALES DE INCLUSIÓN EN CIRUGÍA AMBULATORIA
Criterios quirúrgicos
<ul style="list-style-type: none">• Intervenciones que no requieran una preparación preoperatoria compleja.• Procesos sin gran pérdida de volumen anatómico o hemático (<500 ml).• Con cuidados postoperatorios sencillos y poco riesgo de complicaciones.• No requerimiento de tratamiento parenteral posterior.• Dolor postoperatorio controlable con analgésicos orales.
Criterios anestésicos
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes catalogados como ASA I, II y III estable. Podrían considerarse los ASA IV para intervenciones con anestesia local.• Duración de la intervención inferior a 90 minutos con anestesia general.
Características del propio paciente
<ul style="list-style-type: none">• Participación voluntaria y consentimiento informado del paciente, o responsables, para la intervención por cirugía ambulatoria.• Paciente cooperador y capaz de entender órdenes, tanto orales como escritas.
Entorno social
<ul style="list-style-type: none">• Soporte social o familiar adecuados, con posibilidad de disponer de la atención de un adulto responsable durante el traslado al domicilio y las primeras 24 horas del postoperatorio.• Disponibilidad de transporte y tiempo de acceso a su centro de referencia inferior a una hora desde el domicilio.• Domicilio o lugar de convalecencia accesible a las condiciones del paciente tras su alta; disponibilidad de teléfono y de los requisitos elementales de habitabilidad, confort e higiene.

Anexo 2. Efectividad del tratamiento con Misoprostol en el aborto del primer trimestre.



ESTUDIANDO EL PAPEL DE LA DIABETES MELLITUS EN LOS CÁNCERES GINECOLÓGICOS

García Cristóbal N.^{1,2}, De la Vieja A.³, Albareda Landivar J.², García-Jiménez C.¹

Universidad Rey Juan Carlos (Alcorcón, Spain)¹, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Alcorcón, Spain)², Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Spain) y CiberOnc³

ABSTRACT

Palabras MESH: “diabetes mellitus”, “endometrial neoplasms”, “ovarian neoplasms”

Introducción: La Diabetes Mellitus (DM) y el cáncer son enfermedades metabólicas crónicas interrelacionadas, ya que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de padecer ciertos cánceres, como los ginecológicos¹. En mujeres en estado pre-diabético también aumenta la incidencia de cáncer en general². Según datos actualizados por la Organización Mundial de la Salud en el 2016, 9,4% de la población es diabética; 8,2% en el caso de las mujeres. El 90% son diabéticos tipo 2³. Los aumentos en la prevalencia de DM y cáncer son de proporciones pandémicas y suponen un grave problema de salud pública. La mayoría de los estudios no diferencian entre los tipos de DM; mientras la DM-2 está relacionada con la pandemia de obesidad, la DM-1 es de naturaleza autoinmune.

El riesgo de padecer ciertos cánceres como los ginecológicos aumenta en la población diabética y puede ser atribuible a factores hormonales (insulina, IGF-1, adipoquinas...)⁴, al estado de inflamación crónica (TNF, IL1B, IL6...) y a alteraciones metabólicas subyacentes (hiperglucemia)⁵. (Figura 1).

Entre las hipótesis que explican esta relación destacan las interacciones entre los ejes de señalización por Insulina y estrógenos. Así, el estado de hiperinsulinemia previo a la diabetes aumenta la biodisponibilidad de los esteroides sexuales al disminuir la concentración de sus globulinas transportadoras⁵. Además, a través de los receptores de insulina (IR) e IGF-1 (IGF-1R) se activan las MAPK que inducen localización nuclear y activación del receptor de estrógenos ER- α ⁶.

El descenso de la progesterona, necesaria junto a los estrógenos para la descamación del endometrio, observado en diabetes, también contribuye a interrelacionar estas dos enfermedades. Este efecto pro-oncogénico se observa en el tratamiento hormonal sustitutivo sólo con estrógenos exógenos, sin progestágenos,⁷⁻¹⁰ y el Síndrome de Ovario Poliquístico^{7, 14-16}. Sin embargo, estudios recientes sugieren que se necesitan ensayos clínicos randomizados para poder comprobar la asociación entre estrógenos exógenos y cáncer de endometrio.^{11,12}

Finalmente, la inflamación crónica presente en la DM y en la obesidad, potencia el desarrollo de cáncer y su progresión a través de mediadores promitogénicos como IL-6, TNF- α y COX-2^{7,20}, cuya expresión se potencia por las hormonas esteroideas ováricas^{7,22,23}.

Asimismo, la diabetes está asociada a un peor pronóstico con una menor adherencia al tratamiento, mayor incidencia de complicaciones derivadas del proceso oncológico, tanto secundarias a quimioterapia y radioterapia²⁸, así como infecciones y polineuropatía. Además, estos pacientes presentan una menor calidad de vida²⁹ y aumento de mortalidad frente a no diabéticas, incluyendo en cáncer de ovario^{4,29,30}.

Objetivos: Estudiar las relaciones epidemiológicas entre cáncer de endometrio y cáncer de ovario con DM en los pacientes del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) comparando (i) la prevalencia, (ii) riesgo de desarrollar cánceres ginecológicos e (iii) incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento oncológico en pacientes con y sin diabetes.

Materiales y métodos:

Tipo de estudio y selección de pacientes

Estudio de casos y controles obtenidos del servicio de ginecología HUFA entre los años 2001 y 2015 durante el transcurso de la actividad clínica. La base de datos ha sido totalmente anonimizada y aleatorizada, teniendo sólo acceso a los datos de los pacientes los clínicos encargados de su manejo asistencial.

- *Tamaño de nuestra:* 306 pacientes, de las cuáles se han seleccionado 220 pacientes para la base de datos a través de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se han identificado 165 pacientes con cáncer de endometrio y 87 con cáncer de ovario con una edad media de $60,5 \pm 11,9$ años (17-90) Nuestro grupo control consistió en 54 pacientes sin cáncer seleccionadas aleatoriamente con una edad media de $54,7 \pm 9,9$ años (42-77).
- *Criterios de inclusión:* pacientes oncológicas con cáncer de endometrio u ovario y pacientes no oncológicas. En ambos casos con DM o prediabéticas y sin DM. Cualquier edad. Con analíticas pre y post-operatorias a 6, 12 y 18 meses.
- *Criterios de exclusión:* pacientes sin analítica pre-operatoria, 6, 12 o 18 meses post-operatoria, o si el seguimiento de su patología se había realizado o continuado en otro centro.

Análisis de la base de datos

Se ha calculado la prevalencia y odds-ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) 95% en las pacientes con cáncer ginecológico utilizando la página www.openepi.com. Se ha analizado la relación entre padecer diabetes y la incidencia de complicaciones derivadas del proceso oncológico a través de un Xi Cuadrado utilizando el programa estadístico SPSS, considerando ambas como variables cualitativas dicotómicas.

Resultados y discusión: La mayor limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, especialmente en pacientes con cáncer de ovario.

1. Prevalencia de DM en pacientes con cánceres ginecológicos

Las pacientes diabéticas en el grupo control representan el 7,4%, similar al observado en la población general (aprox. 8%). Sin embargo, la prevalencia de DM en pacientes con cánceres ginecológicos lo triplica: cáncer de endometrio (25%), y cáncer de ovario (14.9%), Tabla 1.

En el futuro se puede mejorar este estudio usando un mayor tamaño muestral y analizando otras variables como la relación temporal entre el diagnóstico de cáncer y el de DM, o la influencia de posibles factores que puedan contribuir al desarrollo del cáncer de manera independiente, tales como:

- *Relacionados con la obesidad:* grasas circulantes, hiperinsulinemia e hiperleptinemia¹
- *Relacionados con las hormonas sexuales:* estudiar de manera independiente la relación de la DM con los cánceres ginecológicos en premenopáusicas y postmenopáusicas.
- *Relacionados con la propia diabetes:* hiperglucemia, tratamientos y contribución del sistema inmune, ya que es uno de los factores más importantes en DM-I.

2. Riesgo de padecer cánceres ginecológicos en pacientes diabéticas.

El riesgo de padecer cánceres ginecológicos, tanto de endometrio como de ovario, es 4 veces mayor en pacientes diabéticas que en no diabéticas: OR 4,2 [1,4-12,0], siendo la relación estadísticamente significativa ($p > 0,004$) (Tabla 2). El riesgo es 5 veces mayor si descontamos las pre-diabéticas con OR 5,1 [1,5-17,0] (Tabla 3) y si sólo tenemos en cuenta a pacientes diabéticas tipo II, 7 veces mayor, OR 7,4 [1,8-31,4] (Tabla 4). El dato más relevante es que hay un importante aumento del riesgo de padecer cáncer de endometrio en pacientes diabéticas de cualquier tipo (I, II y pre-diabéticas), pero el aumento es extraordinario en el caso de pacientes con DM tipo II con OR 10,2 [2,4-43,7] (Tabla 4), lo que sugiere que se estén sumando factores de predisposición procedentes de la diabetes y de la obesidad.

El riesgo de padecer cáncer de ovario muestra una tendencia a aumentar no significativa para el rango de covarianza del 95% (Tablas 2-4).

Los datos globales de asociación de DM a cánceres ginecológicos son significativos porque nuestra muestra está compuesta por mayor cantidad de pacientes con cáncer de endometrio que de ovario. Esto ilustra los enmascaramientos y errores que se pueden cometer cuando se analiza la asociación de DM con cáncer en general, puesto que distintos cánceres son enfermedades distintas. Los intervalos de confianza de los riesgos obtenidos son amplios porque nuestro tamaño de muestra es pequeño.

El riesgo de padecer cánceres ginecológicos tomados en conjunto o por separado de cáncer de endometrio y de ovario, disminuye cuando se asocia con diabetes tipo 1 o pre-diabetes. El menor riesgo-asociado a diabetes tipo 1 podría deberse a su baja frecuencia y/o a su diferente fisiopatología, ya que es una enfermedad autoinmune cuya base molecular es muy distinta a la DM tipo II.

Las alteraciones de la vía PI3k/Akt/mTOR y RAS/RAF/MAPK son comunes en el tipo histológico más común en endometrio (tipo 1)^{24,25}. Sin embargo son raras aunque se reconocen como importantes promotores en cáncer de ovario²⁶ en el que son más frecuentes los aumentos de niveles de estrógenos y andrógenos biodisponibles y las mutaciones del supresor tumoral p53. La rareza de las mutaciones en la vía de IGF-1 en cáncer de ovario podría explicar que el riesgo de las pacientes con Diabetes Mellitus de desarrollar cáncer de ovario no sea significativo.

Es destacable la clara tendencia de asociación entre la diabetes y el cáncer de ovario, que sin embargo no alcanza significancia estadística. Sería conveniente hacer un estudio más refinado en el futuro estudiando si existe asociación con el tipo específico de cáncer de ovario relacionado con mutaciones en la vía de IGF-1. Este ejemplo ilustra la falta de estudios que dividan los cánceres en estudio por marcadores moleculares (al menos los considerados "drivers"). Ello representaría una muestra más homogénea de la que extraer conclusiones, pero para un estudio en ese sentido sería conveniente un tamaño muestral considerablemente más grande.

3. Incidencia de complicaciones relacionadas con el proceso neoplásico en pacientes diabéticas y no diabéticas

Hemos analizado en las pacientes diabéticas y no diabéticas la aparición de complicaciones relacionadas con todos los tratamientos: quirúrgico, radioterápico y quimioterápico, así como del

propio tumor: recidivas, trombosis venosas profundas (TVP) y tromboembolismos pulmonares, y otras complicaciones médicas.

Contrariamente a los estudios publicados para estos y otros cánceres²⁷⁻²⁹, las pacientes diabéticas con cánceres ginecológicos presentan menos complicaciones, con OR inferiores a 1, lo que sugiere que la DM pudiera ser un factor protector frente a las complicaciones relacionadas con el proceso neoplásico.

Al desglosar los datos por tipo de cáncer (endometrio y ovario), vemos que la disminución del riesgo sigue siendo importante (aunque no significativa para el IC establecido del 95%) para cáncer de ovario, pero no para endometrio. La falta de significancia estadística se debe probablemente al tamaño de muestra pequeño con el que contamos, se debería continuar el estudio analizando cada tipo de complicación por separado y ampliando el tamaño muestral.

En cuanto al papel “protector” en cáncer de ovario y no de endometrio, se podría deber a que el cáncer de endometrio se presenta en estadios más precoces requiriendo tratamientos mucho menos agresivos para el paciente, con menos complicaciones. En contraste, el cáncer de ovario se presenta en estadios mucho más avanzados y los tratamientos son más agresivos. Podríamos especular para explicar la contradicción entre nuestros resultados y los de otros grupos que las pacientes diabéticas tuvieran un mayor control por un equipo multidisciplinar, aunque otras explicaciones son también posibles.

En el futuro, sería interesante estudiar si existen diferencias entre las complicaciones analizadas en pacientes diabéticas y no diabéticas, así como si estas diferencias podrían deberse a que las pacientes diabéticas presenten estadios tumorales menos agresivos debido a que su control médico facilita la detección precoz.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con cánceres ginecológicos entre las pacientes diabéticas triplica al de la población general, siendo la asociación especialmente relevante en cáncer de endometrio. La asociación entre cánceres ginecológicos y DM es estadísticamente significativa, con un riesgo 5 veces mayor para las pacientes diabéticas. El riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio es 10 veces mayor en pacientes diabéticas tipo 2, reduciéndose al incluir a las pre-diabéticas y diabéticas tipo I en el grupo de DM.-

Las asociaciones de cánceres distintos deben analizarse por separado.

Cuando sea posible deben tenerse en cuenta los marcadores moleculares característicos de un cáncer para estudiar su relación con la diabetes, del mismo modo que los marcadores dictan el tratamiento más efectivo, pueden ayudar a conocer los mecanismos que interrelacionan estas enfermedades.

Existe un menor riesgo de sufrir complicaciones derivadas del proceso neoplásico en cáncer de ovario entre las pacientes diabéticas.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: Alberto Fidalgo Herrera y servicio de Ginecología y Obstetricia HUFA, especialmente Dra. Nieves Climent.

Bibliografía:

1. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of the therapies. *British Journal of Cancer* (2016) 114, 716–722
2. ZhouXH, Quiao Q, Zethelius B te al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53: 1867-76.
3. http://www.who.int/diabetes/country-profiles/esp_es.pdf?ua=1
4. García-Jiménez C et al. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *Journal of Molecular Endocrinology* (2014); 52 R51-R56
5. Kads R. Nutrition, hormones and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996; 7: 605 - 25
6. Zeng L, Zielinska HA, Arshad A, Shield JP et al. Hyperglycaemia-induced chemoresistance in breast cancer cells: role of the estrogen receptor. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Feb;23(2):125-34. doi: 10.1530/ERC-15-0507. Epub 2015 Dec 8.
7. Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The Association between Diabetes Mellitus and Women Cancer: The Epidemiological Evidences and Putative Mechanisms. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 920618, 12 pages
8. Brinton LA, Felix AS, “Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial”. *Cancer J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 July ; 142: 83–89.
9. Shi LF1, Wu Y, Li CY. “Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis”. 2016 Apr;23(4):417-24.
10. E. J. Crosbie, M. Zwahlen, H. C. Kitchener et al, “Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 19, no. 12, pp. 3119–3130, 2010.
11. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. “Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis”. *Eur J Cancer*. 2014 Jun;50(9):1628-37.
12. Zhao J, Li Y, Zhang Q, Wang Y. “Does ovarian stimulation for IVF increase gynaecological cancer risk? A systematic review and meta-analysis”. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jul;31(1):20-9
13. E. Ron, B. Lunenfeld, J. Menczer et al., “Cancer incidence in a cohort of infertile women,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 125, no. 5, pp. 780–790, 1987.
14. S. Wild, T. Pierpoint, H. Jacobs, and P. McKeigue, “Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study,” *Human Fertility*, vol. 3, no. 2, pp. 101–105, 2000.
15. C. B. Coulam, J. F. Annegers, and J. S. Kranz, “Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 61, no. 4, pp. 403–407, 1983.
16. A. Daniilidis and K. Dinas, “Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis,” *Hippokratia*, vol. 13, no. 2, pp. 90–92, 2009.
17. D. Pardoll, “Does the immune system see tumors as foreign or self?” *Annual Review of Immunology*, vol. 21, pp. 807–839, 2003.
18. M. Philip, D. A. Rowley, and H. Schreiber, “Inflammation as a tumor promoter in cancer induction,” *Seminars in Cancer Biology*, vol. 14, no. 6, pp. 433–439, 2004.
19. K. Esposito, P. Chiodini, A. Colao, et al “Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 11, pp. 2402–2411, 2012.
20. P. Pothiwala, S. K. Jain, and S. Yaturu, “Metabolic syndrome and cancer,” *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 7, no. 4, pp. 279–287, 2009.
21. Divella R, De Luca R, Abbate I, et al. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer* 2016; 7(15): 2346-2359.

22. A.E.Wallace, D.A.Gibson, P.T.K. Saunders, and H.N. Jabbour, "Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma," *Journal of Endocrinology*, vol. 206, no. 2, pp. 141–157, 2010.
23. F. Modugno, R. B. Ness, C. Chen, and N. S. Weiss, "Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 14, no. 12, pp. 2840–2847, 2005.
24. Colombo C. Creutzberg, F.Amant et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *N annals of Oncology* 27: 16 – 41, 2016 doi:10.1093/annonc/mdv484
25. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113.
26. The Cancer Genome Atlas Research Network. "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma". *Nature* 474, 609–615
27. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. "Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer". *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 2170-2176.
28. Chon BH, Loeffler JS. "The Effect of Nonmalignant Systemic Disease on Tolerance to Radiation Therapy". *The Oncologist* 2002; 7: 136-143
29. <https://www.diapedia.org/6104721115/rev/3>
30. A. Bakhru et al. "The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer" *Gynecologic Oncology* 121 (2011) 106–111

6. Cirugía (Cirugía general, urología, oftalmología y traumatología)

PESO DE LA MUESTRA TRAS RESECCIÓN COMO FACTOR PREDICTIVO EN EL CÁNCER VESICAL NO MÚSCULO-INVASIVO

Gómez Palmero, Cristina^a, De la Peña Zarzuelo, Enrique^b, Fernández Conejo, Guillermo^c.

^aEstudiante 6º curso Grado en Medicina. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. ^bMédico Adjunto Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ^cMédico Residente Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Cáncer vesical, peso tumoral, recidiva.

Introducción: El cáncer de vejiga es una enfermedad muy prevalente, siendo el cuarto tumor en frecuencia en varones en el entorno europeo ⁽¹⁾. España presenta una incidencia mayor que la de su entorno, por motivos que aún se desconocen ⁽¹⁾. Sobre él influyen múltiples factores de riesgo, siendo el tabaco el más importante. Otros factores son la edad, antecedentes familiares de cáncer vesical, sustancias químicas como la anilina, radioterapia sobre la zona o infección por algunos parásitos. El signo clínico cardinal es la hematuria (macro o micro), pudiendo acompañarse de alteraciones del hábito miccional, como aumento de la frecuencia, nicturia o disuria. Dependiendo de si el tumor infiltra o no la capa muscular lo dividimos en tumores vesicales no músculo invasivos (TVNMI) o tumores vesicales músculo-invasivos, según lo cual puede variar el tratamiento que se llevará a cabo. El manejo principal de los TVNMI consistirá en resección transuretral (RTU) y la instilación de sustancias intravesicales, como BCG o MMC, dependiendo de las características del tumor, para prevenir la recurrencia y la progresión tras la RTU ^(2,3).

El TVNMI es una enfermedad muy recidivante con una supervivencia alta, lo que conlleva la necesidad de seguimientos largos y múltiples reintervenciones en estos pacientes ⁽¹⁾. Disponemos de factores pronósticos que orientarán sobre la evolución del cáncer, siendo algunos de ellos la profundidad de la invasión, el grado histológico, el estadio, la presencia de carcinoma in situ, el número de tumores o el tamaño ⁽⁴⁾.

Debido a la variabilidad de situaciones clínicas y la subjetividad interobservador del tamaño tumoral, medido mediante exploración directa endoscópica, en 2012 el Servicio de Urología del HUFA realizó un análisis sobre el peso de la muestra de resección para examinar la posibilidad de contemplarlo como un nuevo factor pronóstico de recidiva en el TVNMI. Desde esa publicación las muestras de resección se han pesado de forma sistemática en éste centro.

Objetivo: Reevaluar con una muestra mayor de pacientes si el peso tumoral en gramos podría utilizarse como factor predictivo de recidiva y progresión tumoral tras la RTU en cáncer vesical no músculo invasivo.

Material y métodos: Se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo sobre una cohorte de pacientes intervenidos de RTU por primer episodio de TVNMI entre 1999-2015, y se seleccionaron aquellos pacientes con tamaño y peso del tumor registrado, obteniendo una muestra de 509 pacientes.

Se determinó la correlación entre tamaño y peso tumoral mediante el coeficiente de Pearson, y se estableció un valor óptimo de peso para predecir recidiva utilizando curvas ROC tiempo-dependientes. A continuación se hizo un análisis uni- y multivariante para determinar la asociación del peso tumoral con el riesgo de recidiva. Por último se analizó la supervivencia libre de enfermedad y progresión para 1 y 5 años en función del peso empleando el test de Kaplan-Meier.

Resultados: De un total de 950 pacientes, se analizaron 509 en los que se disponía del peso y tamaño, 84% hombres y 16% mujeres, con una edad media de 69.1 años (DE 11.9), y una media de seguimiento de 59.4 meses.

De los tumores diagnosticados se observó que el 68.2% eran únicos, y tras la resección el 45.2% fueron casos T1. El 33.6% se correspondieron con G1, el 38.7% con G2 y el 25.1% con G3.

En primer lugar se analizó la correlación entre el tamaño y el peso tumoral, obteniendo un coeficiente de correlación de Pearson de 0.5 (0.497), lo que indica que las variables tienen una correlación lineal, directamente proporcional, aunque con una asociación débil. Seguidamente se buscó el valor óptimo de peso para predecir recidiva, para lo cual se utilizó una curva ROC tiempo-dependiente, con la que se concluyó que el mejor peso para determinar la recidiva pasado un año era de 3 gramos (3.07g), con un área bajo la curva de 0.61 (0.605) y correspondiéndose dicho valor con una sensibilidad del 51% y una especificidad del 67%. Al aumentar el valor a 6g, la sensibilidad descendía notablemente a 33%, con una especificidad del 79%.

Al realizar el análisis univariante de las diferentes variables estudiadas, se comprobó que solo algunas de ellas se asociaban de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$) a la recidiva tumoral, entre las que se encontraban tumor múltiple, tamaño $> 3\text{cm}$, uso de Mitomicina C posterior a la RTU y un peso $> 3\text{g}$.

En el análisis multivariante se demostró que el peso en gramos se asociaba de forma significativa ($p < 0.05$) con el riesgo de recidiva con un HR (*Hazard ratio*) de 1.34 (IC 95% 0.99-1.79). Por lo que podemos decir que un peso tumoral $> 3\text{g}$ presentará un aumento del riesgo de recidiva del 34%.

Por último, se analizó la supervivencia libre de recidiva y progresión en función del peso, para lo cual se utilizó el test de Kaplan-Meier (Figuras 1 y 2). Se observó que al comparar tumores con peso $< 3\text{g}$ con aquellos de mayor peso, la supervivencia libre de recidiva a un año y cinco años fueron de 78.5% y 57%, para aquellos menores de 3g, frente a 64.2% y 40.4%, en los que pesaban $> 3\text{g}$ ($p < 0.001$), respectivamente. Del mismo modo, se objetivó que la supervivencia libre de progresión según el peso para un año y cinco años fue de 96.4% y 93%, para aquellos tumores que pesaban $< 3\text{g}$, mientras que en aquellos de mayor peso fue de 93.7% y 86.7% ($p < 0.042$).

Discusión: Teniendo en cuenta que la tasa global de recurrencia para el TVNMI es de 60% a 70% y la tasa global de progresión a un grado más alto es de 20% a 30%⁽⁵⁾, la detección precoz de la recidiva y progresión tumoral es crucial, puesto que un retraso en el diagnóstico y la terapia puede conllevar al tumor a evolucionar a estadios más avanzados y con peor pronóstico. El seguimiento del cáncer vesical se realiza principalmente mediante cistoscopia, pudiendo emplearse técnicas

de imagen, análisis de orina, citología o biopsias complementarias si fuese necesario ⁽⁶⁾. Pero también disponemos de múltiples factores pronósticos que nos pueden orientar acerca de la posible evolución del tumor.

Los factores a tener en cuenta son la profundidad de la invasión, grado de diferenciación, la presencia de carcinoma in situ, el número de tumores, el tamaño, el estadio (Ta-T1), que se trate de un tumor primario o sea recidiva, el sexo, si se trata de un tumor único o múltiple y el uso de MMC posterior⁽⁴⁾. En nuestro estudio analizamos algunas de éstas variables e incluimos el peso para estudiarlo como posible factor pronóstico de recidiva y progresión. Encontramos que, de todos ellos, el tamaño (>3cm), que fuese tumor múltiple, el uso de MMC y el peso, asocian significativamente la posibilidad de recidiva en el análisis univariante.

Actualmente algunas guías han desarrollado sistemas de puntuación y tablas con algunos de estos factores para predecir el riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad en pacientes de forma individualizada, permitiendo clasificarlos en grupos de riesgo ^(5,7). También encontramos que otorgan mayor importancia a ciertos factores según el valor del que hablemos. Así, serán factores más relevantes la tasa de recurrencia previa y el número de tumores al hablar de recidiva de la enfermedad. Por otro lado, el estadio y el grado serán más importantes en la progresión. Por último, la edad y el grado adquieren más valor si nos centramos en la supervivencia cáncer específica.

La práctica clínica nos demuestra la alta subjetividad interobservador respecto a la medición del tamaño tumoral, por lo cual sería necesario establecer nuevos factores predictivos objetivos para guiar estrategias de forma individualizada. En este estudio se demuestra que el peso puede ser una variable muy útil en la predicción de recidiva y progresión de la enfermedad. Es importante el seguimiento periódico de estos pacientes y aunque habría que seguir investigando para encontrar un punto de corte más exacto, parece que la medida de 3 gramos es bastante orientativa.

Como limitaciones encontramos que el peso tumoral tras resección podía variar en función de la cantidad de tejido sano que se extirpase con la lesión. Por otro lado, la técnica de conservación de las muestras con formol podía incrementar el peso de la muestra definitiva, pero no creemos que este dato interfiera en los resultados puesto que todas las muestras fueron tratadas del mismo modo.

Conclusiones: Podemos concluir que el peso de la muestra tras RTU es un factor predictivo de recidiva vesical en el TVNMI que puede ser medido de forma objetiva, siendo en esta actualización además un factor predictivo de progresión de la enfermedad. La obtención de un peso >3g en nuestra serie se corresponde con un aumento del riesgo de recidiva del 34%, o lo que es lo mismo una probabilidad de recidiva 1.34 veces mayor que en aquellos que pesan menos.

Bibliografía:

1. De La Peña E, Hernández V, Blázquez C, Martín M, Díaz F, Capitán C et al. Weight of the resected specimen after transurethral resection as a new predictive variable for recurrence of non-muscle-invasive bladder tumor. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4 Pt B):E196-201.
2. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burguer M, Alemozaffar M, Nielsen ME and Lotan Y. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Apr; 3, 17022.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. (2017). Cáncer de vejiga. [online] Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/vejiga> [Citado 19 Abr. 2017].

4. NationalCancerInstitute. (2017). Cáncer de vejiga. [online] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/pro/tratamiento-vejiga-pdq> [Citado 19 Abr. 2017].
5. Kassouf W, Traboulsi S, Kulkarni G, Breau R, Zlotta A, Fairey A et al. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2015 Sep-Oct; 9(9-10): 690-704.
6. Kassouf W, Traboulsi S, Schmitz-Dräger B, Palou J, Witjes J, Van Rhijn B et al. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer—International Bladder Cancer Network recommendations. *UrolOncol.* 2016 Oct; 34(10):460-8.
7. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Update 2016. *Eur Urol.* 2017 Mar; 71(3): 447-461.
8. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Ogihara K, Matsumot, K, Miyajima A and Mototsugu O. Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers. *Cancer Sci.* 2016 Sep; 107(9):1338-1344.
9. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Merseburguer AS, Ribal MJ et al. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. *European Association of Urology.* 2010 Apr; 257-328.
10. Rolevich AI. The criteria of patient selection for repear transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Urologia.* 2016 Apr; (2):71-76.

Figura 1. Función de Kalpan-Meier que muestra la probabilidad de supervivencia libre de recidiva, para uno y cinco años, según peso del tumor sea mayor o menor de 3 gramos.

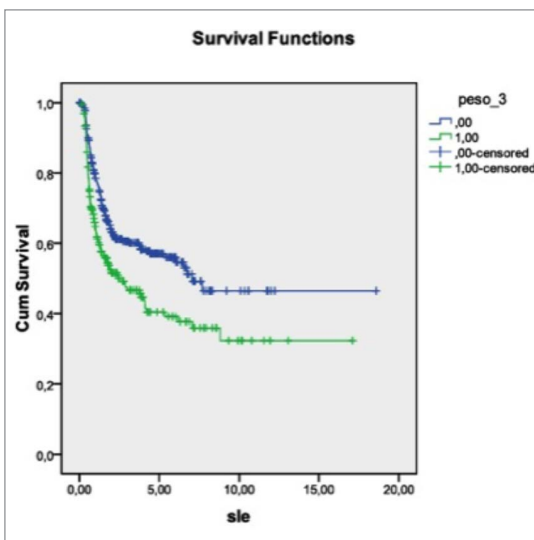
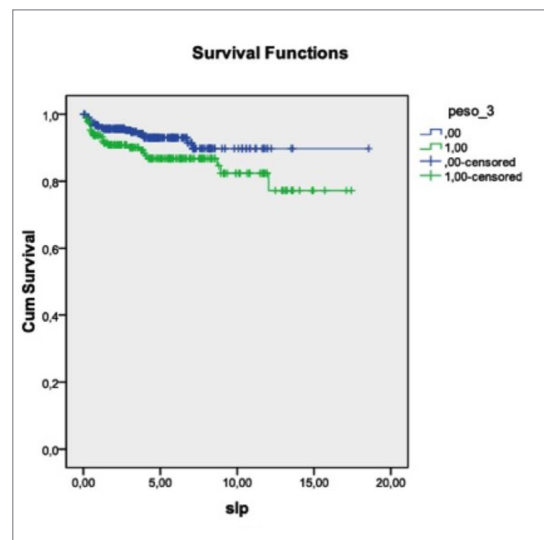


Figura 2. Función de Kalpan-Meier que muestra la probabilidad de supervivencia libre de progresión, para uno y cinco años, según peso del tumor sea mayor o menor de 3 gramos.



TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE VEJIGA EN LA COMUNIDAD DE MADRID

García Fuentes, Clara^a; Rodríguez Sánchez, Lara^b; Páez Borda, Álvaro^c.

^aEstudiante de Medicina, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

^bServicio de Urología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

^cServicio de Urología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

ABSTRACT

Palabras clave: Cáncer de vejiga. Mortalidad. Distribución.

Introducción: Según los últimos datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, en el año 2012 cerca de 33 millones de personas padecían cáncer, llegando a registrarse 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes (1).

Con cifras estimadas de 8.8 millones de defunciones en 2015, el cáncer constituye hoy en día la segunda causa de muerte en el mundo (1 de cada 6 defunciones), y se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años.

Un hecho que puede mejorar estas estimaciones poco optimistas es la asociación del cáncer con distintos factores conductuales y dietéticos, entre los que cabe destacar el hábito tabáquico tanto a nivel general (22% de las muertes), como a nivel particular para el cáncer de vejiga. Otro factor de riesgo bien conocido es la exposición a aminas aromáticas (2,3). La modificación de estos factores dentro de estrategias de prevención podría mejorar sustancialmente los datos previstos en términos de incidencia y mortalidad.

En el año 2012, el cáncer de vejiga se situó en el duodécimo puesto de mortalidad tumoral a nivel mundial, siendo el octavo más mortal en varones y el decimosexto en mujeres (4).

A nivel europeo, en 2012 la tasa de mortalidad por cáncer de vejiga en nuestro país fue de 6,5 muertes por cada 100.000 habitantes al año. Estos valores sitúan a España como el segundo país europeo con la tasa de mortalidad más elevada, sólo por detrás de Malta (8 muertes/100.000 habitantes/año). Si hacemos una distinción por sexos podemos observar que la tasa de mortalidad nacional en varones fue la tercera más alta de Europa (12.5), mientras que en mujeres se situó en el vigésimo puesto (1.9) (5).

El cáncer de vejiga es un tumor propio de edades avanzadas; la edad media al diagnóstico es de 73 años, mientras que la edad media de defunción es algo más elevada, produciéndose el mayor número de muertes a partir de los 80 años. Se trata de una patología con un claro predominio masculino, con una razón de sexo de 3.3, 3.8 y 7 hombres por cada mujer a nivel mundial, europeo y nacional respectivamente (6).

Se ha observado que la distribución espacial de la mortalidad por cáncer de vejiga a nivel nacional guarda importantes similitudes a la identificada para el cáncer de pulmón. Este fenómeno apoya la hipótesis de la existencia de un factor de riesgo en común, concretamente el consumo de tabaco. De este modo, en España se estima que para 2022 tenga lugar un descenso en la prevalencia y la mortalidad en hombres, mientras que en mujeres ocurra lo contrario como resultado de su reciente incorporación al hábito tabáquico (7).

Objetivo: Con este estudio se pretenden establecer las tendencias de mortalidad por cáncer de vejiga en los 14 municipios con mayor población de la Comunidad de Madrid (CM) a lo largo de la década comprendida entre 2004 y 2013. Los datos obtenidos podrán contribuir a la formulación de hipótesis que, en un futuro, permitan ayudar al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento del cáncer.

Material y Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo sobre la mortalidad por cáncer de vejiga en la CM, cuya variable principal será la tasa de mortalidad cruda por este tumor. Los valores de interés en nuestro estudio son: la tasa cruda y ajustada (población estándar europea) y el cambio porcentual anual o CPA, tanto a nivel global (hombres y mujeres) como por sexos, así como la edad media de defunción.

Dadas las similitudes epidemiológicas descritas en la literatura entre el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón, se calcularon las tasas de mortalidad (cruda y ajustada) y el CPA por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón.

Los datos de mortalidad se han obtenido a partir de los Boletines Estadísticos de Defunción procesados por el Instituto Nacional de Estadística para el intervalo 2004-2013 en los 14 municipios de la CM con más de 75000 habitantes (Alcalá de Henares, Alcobendas, Alcorcón, Coslada, Fuenlabrada, Getafe, Leganés, Madrid, Móstoles, Parla, Pozuelo, Las Rozas, San Sebastián de los Reyes y Torrejón de Ardoz).

El cálculo de las tasas de mortalidades tanto crudas como ajustadas a la población europea fue realizado con ayuda de una hoja de cálculo de Microsoft Excel. El análisis de tendencia se desarrolló posteriormente mediante una regresión de Poisson mediante el software Joinpoint v4.4.0.0. La significación estadística empleada fue del 95%.

La principal limitación del estudio han sido los posibles errores cometidos a la hora de determinar la causa de la muerte en los certificados de defunción.

Resultados:

Tasas y tendencias globales (hombres y mujeres):

En lo referente a la tasa bruta media de mortalidad en cada municipio, San Sebastián de los Reyes fue el municipio que presentó una tasa media menor (5.85 muertes/100.000 habitantes-año), mientras que el valor más alto correspondió a Getafe con una tasa media de 24.58 muertes/100.000 habitantes-año.

La tendencia de mortalidad cruda resultó en ascenso en todos los municipios exceptuando Getafe y Torrejón de Ardoz, donde se objetivó una tendencia de descenso anual de -0.62% y -0.64% respectivamente. Las únicas tendencias estadísticamente significativas se identifica-

ron en Leganés, Móstoles y Alcorcón, con un incremento anual de 4.24%, 3.5% y 2.25% respectivamente.

Respecto a la tasa media ajustada, San Sebastián de los Reyes fue nuevamente el municipio con un menor valor (6.22 muertes/100.000 habitantes-año). Sin embargo, en este caso, la tasa media más alta se encontró en Torrejón de Ardoz, seguido de Getafe, con un valor de 22.76 y 20,06 muertes/100.000 habitantes-año respectivamente.

Las tendencias de mortalidad ajustadas fueron en descenso en la mayoría de los municipios estudiados (10 de los 14) con valores de CPA que oscilaron entre -0.27 en Coslada y -5.57 en Las Rozas. Leganés, Móstoles, Parla y Alcorcón fueron los únicos municipios en los que se estimaron tendencias de mortalidad ascendentes, con valores de CPA de 4.21, 2.71, 1.65 y 0.62 respectivamente. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en ninguno de los casos.

Tasas y tendencias por razón de género:

Centrándonos en los varones, respecto a la media de las tasas brutas de mortalidad, Getafe fue el municipio con mayor número de muertes (39.78 muertes/100.000 habitantes-año), mientras que la tasa más baja se identificó en San Sebastián de los Reyes (9.19 muertes/100.000 habitantes-año). Por otro lado, la media de las tasas de mortalidad ajustadas presentó un valor máximo de 47.79 en Torrejón de Ardoz y un valor mínimo de 12.06 en San Sebastián de los Reyes.

El estudio de las tendencias de mortalidad en hombres fue posible en 13 de los 14 municipios. Tan sólo Móstoles y Parla presentaron tendencias en ascenso, mientras que el resto de municipios obtuvieron tendencias de mortalidad descendentes.

En mujeres las cifras de las tasa crudas medias oscilaron entre un máximo de 10.36 muertes/100.000 habitantes-año en Getafe, y un mínimo de 1.92 muertes/100.000 habitantes-año en Parla. La media de las tasas ajustadas obtuvo valores entre 6.52 y 1.63 muertes/100.000 habitantes-año en Getafe y Móstoles respectivamente.

Con respecto al CPA en mujeres, sólo se pudo realizar el estudio de tendencias en 7 municipios. Cuatro de ellos presentaron tendencias en ascenso, y tan sólo se identificaron tendencias de la mortalidad descendentes en Alcobendas, Getafe y Torrejón de Ardoz.

Considerando las tasas ajustadas de mortalidad en cada año estudiado y en cada municipio, el máximo valor observado en mujeres fue de 11.38 muertes/10000 habitantes-año, mientras que la mínima tasa observada en hombres fue de 8,48 muertes/10000 habitantes-año.

La edad media de defunción considerando ambos sexos y los 14 municipios fue de 76 años, oscilando entre un mínimo de 73 en Parla y un máximo de 79 en Las Rozas.

Discusión: El paulatino envejecimiento de la población española explicaría el aumento progresivo de las tasas crudas de mortalidad a lo largo de la década estudiada. Sin embargo, al corregir el factor de la edad ajustando las tasas brutas a la población estándar europea, estas tendencias se invierten en la mayoría de municipios. Con este cambio en las tendencias podemos deducir que el incremento de las tasas brutas es consecuencia directa de la existencia de una población cada vez más envejecida.

La edad media de defunción presenta valores ligeramente inferiores a los descritos en otros países europeos y en EEUU, donde el mayor número de muertes por cáncer de vejiga tiene lugar en pacientes mayores de 80 años (8).

Los principales factores de riesgo del cáncer de vejiga son, en primer lugar, el consumo de tabaco y, en segundo lugar, la exposición a aminas aromáticas (3).

Según el boletín epidemiológico de la CM, la última fase de la epidemia de tabaquismo ha sido muy diferente en la población masculina y femenina: en los hombres la máxima prevalencia de consumo se alcanzó en la segunda parte de la década de los setenta, disminuyendo progresivamente desde entonces hasta la actualidad. Por el contrario, las mujeres se incorporaron al hábito tabáquico en los setenta y ochenta, incrementándose la prevalencia muy rápidamente en este periodo, y llegando a un máximo en la mitad de los noventa (9). Por lo tanto, la superioridad numérica en las tasas de mortalidad en varones sobre las tasas en mujeres, así como el mayor número de municipios con tendencias en ascenso identificado en la población femenina (4 de los 7 municipios estudiados en mujeres presentaron tendencias en ascenso, fenómeno que solo se observó en 2 de los 13 municipios estudiados en hombres) no supone ninguna novedad.

Para estudiar el efecto indirecto del tabaco en la distribución municipal de este tumor, se estudiaron también las tendencias de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, encontrándose importantes similitudes. De esta forma, en varones la tendencia fue en descenso en 13 de los 14 municipios, mientras que en mujeres la tendencia fue en ascenso en 10 de los 14. Con estos datos podemos establecer una hipótesis acerca de la potencial influencia de los patrones de consumo de tabaco en los patrones de distribución geográfica de ambos tumores.

A nivel nacional, numerosos estudios apoyan la más que probable asociación entre la exposición laboral a contaminantes industriales y el desarrollo de cáncer de vejiga. Se estima que entre un 10-40% de los cánceres de vejiga que se diagnostican anualmente son atribuibles a dicha exposición, lo que justificaría en parte el patrón de distribución geográfica de este tumor (10, 11). De este modo, las mayores tasas de mortalidad se han observado en Cádiz, Sevilla y Huelva, con su polo químico, y en la comarca del Bages, otra zona con industrias textiles y químicas situada en el centro de Cataluña (12).

Si extrapolamos esta información a la CM, podríamos elaborar una hipótesis que explique las diferencias de mortalidad de los municipios estudiados basándonos en la distribución de las áreas industriales. De esta manera, las áreas con mayor número de polígonos industriales (PI) se corresponderían con aquellas que presentan unas tasas brutas de mortalidad más elevadas, y son: Torrejón de Ardoz, Getafe y Alcobendas, con 11, 9 y 7 PI respectivamente. Por el contrario, la concentración industrial de aquellos municipios con tasas más bajas (San Sebastián de los Reyes, Parla y Las Rozas) es mucho menor, con menos de 4 PI cada una (13).

El cáncer de vejiga constituye un grave problema de salud pública en nuestro país determinado por su alta incidencia y mortalidad, lo que se traduce en un creciente número de ingresos hospitalarios por esta patología, especialmente llamativo en varones. Por este motivo, estudios epidemiológicos de pequeñas áreas pueden cobrar interés a la hora de la formulación de hipótesis sobre la etiología de este tumor, permitiendo el desarrollo de medidas de promoción de la salud, así como labores de seguimiento y vigilancia ambiental, que a su vez facilitasen la prevención de esta enfermedad.

Conclusiones: A día de hoy, existen diferencias inexplicables en la distribución territorial de la mortalidad por cáncer de vejiga en la CM. No obstante, las similitudes de distribución encontradas entre el cáncer de vejiga y el de pulmón, sugieren una posible influencia indirecta del hábito tabáquico (factor de riesgo compartido por ambas patologías). Así mismo, la actividad industrial de cada territorio también podría contribuir a explicar el patrón geográfico de mortalidad por este tumor.

Bibliografía:

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC: World Health Organization. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. OMS: Cáncer. Centro de prensa, nota descriptiva. Febrero 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. American Cancer Society: Bladder Cancer. Causes, risk factors and prevention. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
4. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Population Fact Sheets. IARC: World Health Organization. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. EUCAN: Cancer factsheets. Bladder cancer: Estimated incidence, mortality and prevalence, 2012. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=32>
6. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de Vejiga; incidencia. Abril 2011. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdevejiga/Paginas/incidencia.aspx>
7. Bernal-Pérez M, Souza DL, Romero-Fernández FJ. Estimation of bladder cancer projections in Spain. *Actas UrolEsp* 2013 May;37(5):286-91.
8. Cancer Institute NSW. Understanding Cancer: Bladder Cancer. Disponible en: <https://www.cancerinstitute.org.au/understanding-cancer/cancer-in-nsw/bladder-cancer>
9. Instituto de Salud Pública: Servicio de Epidemiología. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N°9. Vol 13. Septiembre 2007. Informes: Vigilancia del consumo de tabaco, exposición ambiental y mortalidad atribuible en la Comunidad de Madrid.
10. [Serra C](#), [Bonfill X](#), [Sunyer J](#), [Urrutia G](#), [Turuguet D](#), [Bastús R](#), [Roqué M](#). Bladder cancer in the textile industry. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(6):476-481.
11. López-Abente G, Aragonés N, Ramis R. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: Possible role of mining and industry. *BMC Public Health*, 2006Jan.
12. Urrutia G, Serra C, Bonfill X, Bastús R. Incidencia del cáncer de vejiga urinaria en un área industrializada de España. *GacSanit* 2002.
13. Comunidad de Madrid. Directorio de polígonos, empresas y sectores relacionados. Gestión de polígonos industriales. Disponible en: <http://www.gestiondepoligonos.com/poligonos-industriales-Madrid>

Figura 1. Mapa de distribución municipal de las tasas crudas de mortalidad por cáncer de vejiga en ambos sexos.

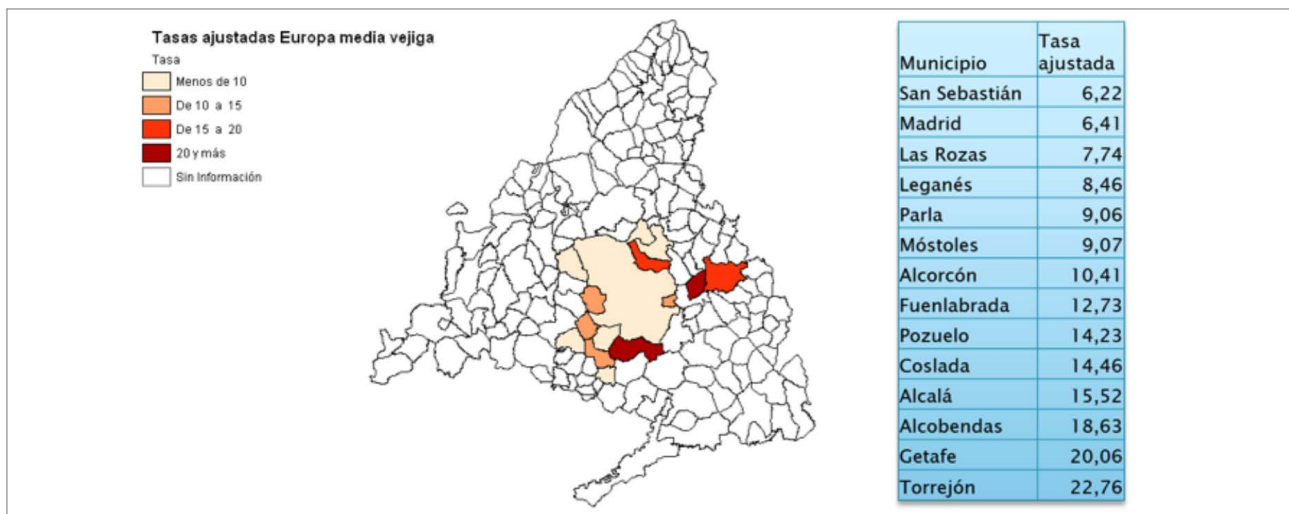
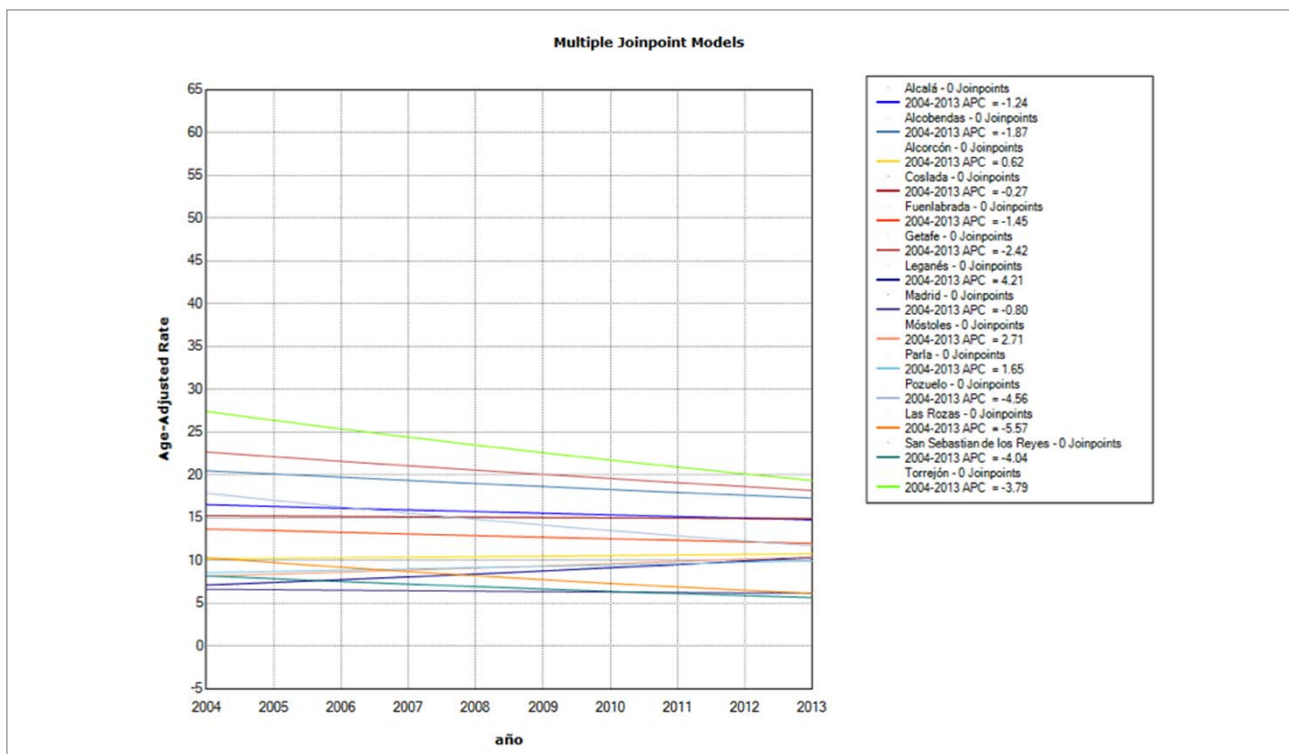


Gráfico 1. Tendencias de mortalidad ajustadas municipales por cáncer de vejiga en ambos sexos.



FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA PT3N0 TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL: CARACTERÍSTICAS DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Burgos Jareño, Javier^a; de la Peña Zarzuelo, Enrique^b; Fernández Conejo, Guillermo^c.

^a Estudiante de 6º de medicina. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA). ^b Médico adjunto del Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA). ^c Médico residente del Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

ABSTRACT

Palabras clave: Adenocarcinoma de próstata, márgenes positivos, recidiva bioquímica.

Introducción: La afectación de los márgenes quirúrgicos por neoplasia (MP) tras prostatectomía radical (PR) por adenocarcinoma de próstata es, junto con otros factores anatomopatológicos (estadio local pT3 y Gleason), uno de los factores pronósticos de recidiva bioquímica (RB) tras cirugía conocido ⁽¹⁾.

Los niveles de PSA sérico tras PR deben ser indetectables. Se entiende por lo tanto por recidiva bioquímica la elevación consecutiva de dos cifras de PSA sérico superiores a 0,2ng/ml tras la cirugía, hecho relacionado con la recidiva local de la enfermedad ⁽²⁻³⁾.

Se define margen quirúrgico positivo en la pieza de prostatectomía radical como la extensión del tumor hasta la superficie externa de la pieza reseçada, que se manifiesta en el examen microscópico por el contacto de las células tumorales con la superficie de la glándula pintada por el anatomopatólogo con tinta china ⁽⁴⁻⁶⁾.

En general la presencia de MP ha sido valorada en forma dicotómica (positiva/negativa). Sin embargo, creemos que la variabilidad morfológica de estos márgenes (tamaño de los mismos, multifocalidad, localización) debería ser evaluada de forma más exhaustiva.

El objetivo de nuestro estudio es analizar los MP y sus características específicas como factores de riesgo de RB en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado tras PR.

Material y Métodos: Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo. Incluimos en nuestro estudio a los pacientes sometidos a PR con estadio pT3N0 y PSA indetectable tras la cirugía en el servicio de urología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón desde 1999-2015.

Las variables que estudiamos fueron: Sub-estadio pT3a/pT3b, Gleason (≤ 7 / > 7), volumen tumoral (cc) y características de MP: tamaño (mm), número, localización y bilateralidad.

El análisis estadístico que utilizamos fue una regresión de Cox para obtener hazard ratios (HR) ajustados para RB.

Resultados: De las 930 PR realizadas durante el tiempo de estudio, 155 presentaban pT3N0. La edad media de los pacientes fue 65,4 años (DE 5,9); la mediana de seguimiento fue de 46,7 meses; 46 pacientes (29,7%) presentaban un estadio pT3b; 25 pacientes (16,2%) obtuvieron un Gleason >7 y la mediana del volumen tumoral fue de 5,8 cc (RIQ: 3-11,6). Noventa y dos pacientes (59,4%) presentaban MP, siendo en el 67,1% de los casos únicos, con mediana de tamaño de 4mm (RIQ: 1-8).

En el análisis univariante, las variables predictivas de RB (HR: IC 95%) fueron: edad (0,96: 0,92-1,00), estadio pT3b (3,246: 1,88-5,60), Gleason >7 (3,92: 1,68-9,16), MP (1,86: 1,03-3,37) y tamaño de MP (1,01-1,13).

En el análisis multivariante, las variables predictivas de RB (HR: IC 95%) fueron: edad (0,93: 0,88-0,97), estadio pT3b (3,59: 1,94-6,63), Gleason >7 (2,57: 1,34-4,94) y tamaño de MP (1,07: 1,01-1,14, por cada mm afecto).

Discusión: El estadio pT3N0 del cáncer de próstata se define como localmente avanzado o extensión extraprostática (EPE). Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con (EPE) es aquel en el que se comprueba la presencia de células tumorales en la grasa periprostática (pT3a) o de vesículas seminales extraprostáticas (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0) ⁽⁷⁾.

Es conocido que los pacientes con un estadio pT3 sin afectación ganglionar presentan un riesgo elevado de RB tras prostatectomía radical. Por ello, es importante identificar aquellos parámetros que puedan condicionar una RB con mayor probabilidad.

En nuestro caso, nos hemos centrado en las características de los MP para valorar si hay algún aspecto relevante en términos de tiempo libre de RB: el tamaño, el número, la localización y la bilateralidad. Sólo el tamaño, de forma proporcional por cada milímetro, se ha asociado directamente con el riesgo de RB.

La utilización de este parámetro nos permite valorar de forma más precisa el riesgo de RB añadiéndolo a los ya empleados. Si bien el alcance de este factor de riesgo como predictor de RB está por determinar, confiamos en que sirva para mejorar los resultados obtenidos hasta la fecha en términos de tiempo libre de RB.

Conclusión: En nuestro estudio hemos encontrado que la única característica de los márgenes de la pieza quirúrgica que parece afectar al periodo libre de RB es el tamaño de éstos.

Bibliografía:

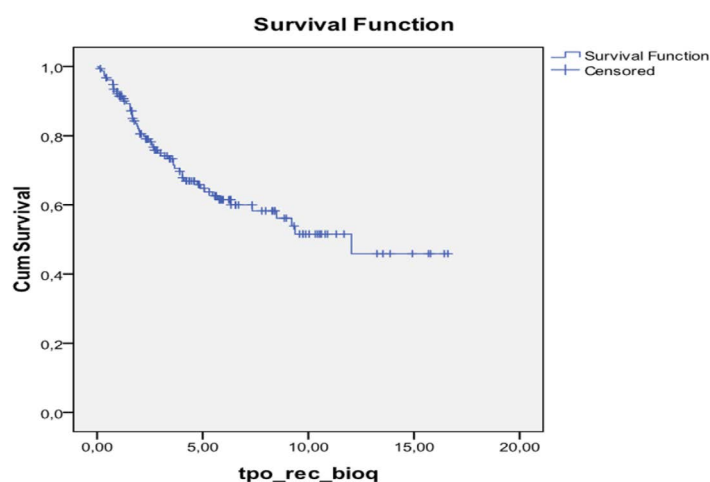
1. E. Paños, F. Herranz, E. Lopez, J. Piñero, G. del Pozo, J. Aragón, et al. Factores de riesgo de recidiva bioquímica después de prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Implicaciones en el tratamiento adyuvante. Arch Esp Urol; 65(1): 158-165, ene.-feb. 2012.

2. Collado A, Solsona E. Metodología diagnóstica ante la recidiva bioquímica después de prostatectomía radical. Arch. Esp. Urol., 59, 10 (1.041-1.052), 2006.
3. AUS, G.; ABBOU, C.C.; BOLLA, M. y cols.: "Guidelines on Prostate Cancer". Guidelines, ed. European Association of Urology. Arnhem: EAU Guidelines Office, chapt 1-106, 2006.
4. 2006 Soloway MS, Wieder JA: Incidencia, etiología, localización prevención y tratamiento de los bordes quirúrgicos positivos tras la prostatectomía por cáncer de próstata. En: Villavicencio H, Solsona E, editores. Estrategia actual para el futuro de la uro-oncología. Madrid. Acción Médica, 1997;87-126.
5. Epstein JI: Pathologic assessment of the surgical specimen. Urol Clin North Am 2001 Aug;28(3):567.
6. Epstein JI: The prostate and seminal vesicles. In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Lippincott Philadelphia. Williams & Wilkins, 2004, p.x-y. Vol 2.
7. Srigley JR, Zhou M, Amin MB, Chang SS, Delahunt, Egevad L et al. College of American Pathologists: Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland. Serie en internet. Citado el 13/04/2017. 28 paginas. http://www.cap.org/web/oracle/webcenter/portalapp/pagehierarchy/cancer_protocol_templates.jsp?_afLoop=276739103879432#!%40%40%3F_afLoop%3D276739103879432%26_adf.ctrl-state%3Dyw1ugivng_4

Tabla 1.

Variables Multivariante								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Edad <65	-,076	,024	10,489	1	,001	,926	,884	,970
Gleason >7	,944	,333	8,034	1	,005	2,571	1,338	4,938
pT3b	1,277	,313	16,632	1	,000	3,587	1,941	6,628
Tamaño MP	,066	,031	4,555	1	,033	1,068	1,005	1,135

Gráfico 1.



RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES ANALÍTICOS Y APENDICITIS AGUDA COMPLICADA

Victoria Sebastián Pérez. Manuel Durán Poveda. Jaime Ruiz Tovar.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Apendicitis aguda, Estancia hospitalaria, Marcadores analíticos.

Objetivo: En este estudio nos planteamos la posible asociación entre marcadores analíticos y apendicitis complicada, de cara a facilitar el planteamiento de la intervención y orientarnos sobre la duración del ingreso del paciente.

Materiales y métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los pacientes mayores de 14 años intervenidos de apendicectomía laparoscópica por sospecha diagnóstica de apendicitis aguda en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos durante el periodo comprendido entre Octubre de 2014 y Octubre de 2015, en el cual se ha estudiado la correlación entre los resultados analíticos obtenidos durante la asistencia en el área de Urgencias, con el número de días de ingreso hospitalario (estratificado en dos grupos, menor o igual a 2 días y mayor a 2 días) y la anatomía patológica. Se estableció como apendicitis complicada el diagnóstico de apendicitis supurada, gangrenosa y perforada, y como no complicada el diagnóstico de apendicitis catarral y flemonosa. Los parámetros analíticos estudiados fueron el número de leucocitos, número de linfocitos, porcentaje de linfocitos, número de segmentados, porcentaje de segmentados, hematocrito (Hto), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y fosfatasa alcalina (FA).

Metodología estadística: Las variables cualitativas fueron definidas por número de caso y porcentaje, las cuantitativas gaussianas por media y desviación típica y las no gaussianas por mediana y rango. La estadística analítica se ha realizado por comparación de medias mediante el método t-Student para datos independientes y se han establecido los puntos de corte a través de curvas ROC.

Resultados: Se han realizado 106 apendicectomías laparoscópicas en este periodo, de las cuales 62 fueron practicadas en varones (58,5%) y 44 en mujeres (41,5%), con una media de edad de 34,95 ± 17 años. Los antecedentes personales de los mismos no influyeron en las variables a estudio, observándose enfermedad pulmonar, tipo EPOC y asma, en el 7%, Diabetes Mellitus en el 3%, HTA en el 8% y enfermedad cardíaca, tipo cardiopatía isquémica o fibrilación auricular, en el 3% de los casos.

Sólo se observaron 7 complicaciones postquirúrgicas, de las cuales 4 fueron infección del sitio quirúrgico incisional superficial, una dehiscencia de herida quirúrgica, un hematoma de la pared y una sitio quirúrgico órgano-cavitaria.

Se describió una estancia media de $2,01 \pm 1,502$ días, siendo el mínimo de días ingresado de 1 y el máximo de 11 días. Según nuestros estratos una estancia menor o igual a dos días se observó en 91 casos (85,8%) y una estancia mayor a dos días en 15 casos (14,2%). La anatomía patológica reveló que existían 5 diagnósticos de apéndice normal (4,7%), 47 casos de apendicitis no complicada (44,3%) y 54 casos de apendicitis complicada (50,9%).

En la Tabla 1 se exponen los valores analíticos en función de la estancia hospitalaria mayor o menor de 2 días. Se observa que los pacientes con estancias mayores de 2 días presentaban valores más altos de PCR (diferencia media 5,74 mg/dl; IC95% (2,99-8,50); $p < 0,001$). Se estableció un punto de corte en PCR=3,55, con una sensibilidad del 73,3 % y una especificidad de 68,1%. Igualmente, se observa que los pacientes con estancias mayores de 2 días presentaban valores más altos de RDW (diferencia media 0,67%; IC95% (0,25-1,1); $p = 0,002$). Se estableció un punto de corte en 12,85%, con una sensibilidad del 73,3 % y una especificidad de 47,3%.

En la Tabla 2 se exponen los valores analíticos en función del diagnóstico anatomopatológico de apendicitis complicada o no. Se observa que los pacientes con apendicitis complicada presentan mayor número de leucocitos (diferencia media $2298,65/\text{mm}^3$; IC95% (591,03-4006,28); $p = 0,009$). Se estableció un punto de corte en $12035/\text{mm}^3$, con una sensibilidad del 63% y una especificidad de 53,2%. Del mismo modo, se observa que los pacientes con apendicitis complicada presentan mayor número de linfocitos (diferencia media $294,05/\text{mm}^3$; IC95% (16,32-571,77); $p = 0,038$). Se estableció un punto de corte en $1350/\text{mm}^3$, con una sensibilidad del 57,5% y una especificidad de 53,2%. Por último, se observa que los pacientes con apendicitis complicada presentan mayores valores de CHCM (diferencia media 0,55g/dl; IC95% (0,07-1,03); $p = 0,025$). Se estableció un punto de corte en 33,25g/dl, con una sensibilidad del 63% y una especificidad de 51,1%.

Discusión: La apendicitis aguda, con una prevalencia del 5-15% en la población, es uno de los principales procedimientos quirúrgicos urgentes llevados a cabo en un hospital general. Su diagnóstico, tanto clínico, como apoyado en pruebas de imagen, precisa en ocasiones de un alto índice de sospecha y aún así siguen existiendo diagnósticos erróneos comprobados posteriormente con una anatomía patológica negativa. Existen numerosos estudios que valoran una serie de parámetros clínicos, analíticos y radiológicos para predecir de forma preoperatoria el grado de evolución del cuadro infeccioso y, por consiguiente, el mayor riesgo de aparición de complicaciones y que éstas deriven en una mayor estancia hospitalaria.

En este estudio hemos observado que la PCR y el RDW se asocian con una mayor estancia hospitalaria derivada de la aparición de complicaciones sépticas. Estos resultados ya han sido descritos previamente en la literatura, donde se describe que la presentación clínica clásica, un RDW elevado y la evidencia de perforación en la TAC están asociados de manera independiente con un ingreso postoperatorio ≥ 2 días [1] y que las alteraciones del INR y la PCR aumentada se relacionan tanto con apendicitis complicadas, como con estancias hospitalarias mayores [2].

De igual modo, hemos objetivado que la leucocitosis, linfocitosis y el CHCM se asocian con una apendicitis anatomopatológicamente complicada. La leucocitosis y linfocitosis ya han sido descritas previamente como factores predictores de apendicitis evolucionadas. Hay trabajos que describen que la PCR, bilirrubina total, número de leucocitos y neutrófilos están significativamente elevados en apendicitis perforadas, y que el uso combinado de leucocitosis y neutrofilia como

marcadores puede mejorar la especificidad de los resultados, pero disminuye la sensibilidad [3]. Se ha demostrado que el aumento de PCR aislado o asociado a leucocitosis tiene un excelente poder discriminatorio de apendicitis perforada, pero no ha sido posible establecer un punto de corte para predecirla, dada la gran variabilidad de las series estudiadas [4]. Sin embargo, la asociación del CHCM con una apendicitis complicada no ha sido descrita hasta la fecha. Hay que tener en cuenta que los valores medios de CHCM, RDW y linfocitos en ambos grupos están dentro del rango de la normalidad. Posiblemente estos resultados se deban al tamaño muestral reducido del estudio y se necesitan estudios en un futuro que confirmen los resultados.

Conclusión: Los niveles de PCR $>3,55\text{mg/dl}$ se asocia con un ingreso postquirúrgico mayor de dos días. Los valores de leucocitos $>12035/\text{mm}^3$ se asocia con apendicitis complicadas. Los valores de RDW $>12,85\%$, linfocitos $>1350/\text{mm}^3$ y CHCM $>33,25\text{g/dl}$ también se asocian con mayor estancia hospitalaria y apendicitis complicadas, si bien estos puntos de corte están dentro del rango de la normalidad y la diferencia estadística no es clínicamente relevante.

Bibliografía:

1. Wise ES, Gadomski SP, Ilg AM, Bermudez C, Chan EW, Izmaylov ML, et al. Independent preoperative predictors of prolonged length of stay after laparoscopic appendectomy in patients over 30 years of age: experience from a single institution. *Am J Surg.* 2016;82(11):1092-1097.
2. Kim M, Kim S, Cho H. International normalized ratio and serum C-reactive protein are feasible markers to predict complicated appendicitis. *World J Emerg Surg* 2016;11(31)
3. McGowan D, Sims H, Zia K, Uheba M, Shaikh I. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2012;83(1-2):79-83.
4. Panagiotopoulou I, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa F, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2013;95(3):215-221.

Tabla 1. Valores analíticos en función de la estancia hospitalaria.

Valor analítico	Estancia	Número de casos	Media	Desviación típica	p
Nº leucocitos	≤ 2 días	91	12367,80	4475,06	0,975
	> 2 días	15	12329,33	4160,81	
Nº linfocitos	≤ 2 días	91	1603,08	741,66	0,885
	> 2 días	15	1573,33	683,97	
% linfocitos	≤ 2 días	91	14,68	8,88	0,295
	> 2 días	15	12,16	6,46	
Nº segmentados	≤ 2 días	91	10176,92	4530,71	0,619
	> 2 días	15	9560,00	3792,06	
% segmentados	≤ 2 días	91	78,24	10,79	0,432
	> 2 días	15	80,53	7,34	
Hto	≤ 2 días	91	44,40	3,97	0,406
	> 2 días	15	43,45	4,74	
RDW	≤ 2 días	91	13,02	0,62	0,002
	> 2 días	15	13,69	1,33	
CHCM	≤ 2 días	91	33,36	1,24	0,794
	> 2 días	15	33,45	1,14	
PCR	≤ 2 días	91	3,46	4,40	<0,001
	> 2 días	15	9,20	7,78	
FA	≤ 2 días	24	87,00	36,47	0,467
	> 2 días	5	74,60	16,01	

Tabla 2. Valores analíticos en función de diagnóstico anatomopatológico de apendicitis complicada.

Valor analítico	Apendicitis	Número de casos	Media	Desviación típica	P
Nº leucocitos	No complicada	47	11264,68	4608,86	0,009
	Complicada	54	13563,33	4040,84	
Nº linfocitos	No complicada	47	1405,96	597,76	0,038
	Complicada	54	1700,00	780,66	
% linfocitos	No complicada	47	14,66	9,62	0,395
	Complicada	54	13,21	7,29	
Nº segmentados	No complicada	47	9482,98	4748,61	0,077
	Complicada	54	11014,81	3870,03	
% segmentados	No complicada	47	78,45	11,63	0,518
	Complicada	54	79,76	8,59	
Hto	No complicada	47	44,13	4,28	0,791
	Complicada	54	44,35	3,98	
RDW	No complicada	47	13,23	0,84	0,226
	Complicada	54	13,04	0,75	
CHCM	No complicada	47	33,10	1,31	0,025
	Complicada	54	33,65	1,13	
PCR	No complicada	47	3,79	5,39	0,253
	Complicada	54	5,03	5,44	
FA	No complicada	13	86,15	21,00	0,931
	Complicada	15	87,27	41,45	

VALIDEZ DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS RESPECTO A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA

Paloma Zambrana García^a, Pedro Artuñedo Pe^b, Manuel Durán Poveda^c, M. D Martín Ríos^d

^a Estudiante de Grado en Medicina en la Universidad Rey Juan Carlos, ^b Jefe asociado del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Rey Juan Carlos, ^c Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Rey Juan Carlos, ^d Jefa del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Apendicitis, marcadores clínicos, ultrasonografía.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es valorar la validez de las pruebas de imagen en el diagnóstico de apendicitis aguda. Como objetivo secundario se estudia la implicación diagnóstica de aplicar un score de riesgo a los pacientes con sospecha de apendicitis aguda.

Introducción: La inflamación aguda del apéndice vermiforme, habitualmente por obliteración de su luz, desencadena el cuadro clínico de apendicitis aguda. El diagnóstico y el tratamiento quirúrgico precoz son esenciales para la buena evolución de esta patología tan habitual contribuyendo al descenso de su gravedad..

La aparición típica de la apendicitis viene precedida por una sucesión de síntomas concatenados de forma típica y que constituyen la denominada cronología de Murphy: dolor inicial ubicado en epigastrio o periumbilical seguido de anorexia y náuseas con o sin vómitos y febrícula. Posteriormente, el dolor se localiza en la fosa iliaca derecha (FID) asociándose a leucocitosis y desviación izquierda.

Un retraso en el diagnóstico y tratamiento favorece las complicaciones e incrementa su mortalidad.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo de 100 pacientes mayores de 16 años intervenidos de apendicectomía laparoscópica por sospecha diagnóstica de apendicitis aguda en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles. Han sido recogidas las variables relacionadas con las características personales de los pacientes (edad, sexo, antecedentes personales), clínicas (dolor en FID, náuseas/vómitos, anorexia, sensibilidad en FID, temperatura >37.5°C y signo de Blumberg), analíticas (número de leucocitos, número de neutrófilos, porcentaje de segmentados y PCR), pruebas de imagen realizadas (Ecografía y TAC) y anatomía patológica (agrupando la catarral y flemonosa como no complicada y la supurada y gangrenosa como complicada).

A partir de los datos clínicos y la presencia o no de leucocitosis se ha aplicado el score de riesgo de Alvarado y, en función de su resultado, se ha clasificado a los pacientes en Riesgo bajo (Alvarado 0-3), Riesgo intermedio (Alvarado 4-6) y Riesgo alto (Alvarado 7-9). Se ha estudiado la relación entre el score de Alvarado, el riesgo clínico agrupado (tomando como sin riesgo a los pacientes con bajo riesgo, y con riesgo a los pacientes con riesgos intermedio y alto), la desviación izquierda y las pruebas de imagen con la anatomía patológica.

Las variables han sido analizadas mediante un paquete estadístico tipo SPSS 20.0. El cálculo de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos ha sido realizado mediante el programa Epidat 3.1.

Resultados: Se han realizado 100 apendicectomías laparoscópicas de las cuales 60 fueron practicadas en varones (60%) y 40 en mujeres (40%), con una media de edad de 33.88 ± 16.83 años. Las variables relacionadas con los antecedentes personales no tuvieron repercusión en el estudio realizado.

En cuanto a las variables clínicas: el 68% de los pacientes presentaron dolor en FID, un 14% anorexia y el 49% refirieron náuseas o vómitos. El 87% presentaron sensibilidad en FID en la exploración, detectando signo de Blumberg positivo en un 53% del total. Tan solo un 6% presentaban una temperatura $>37.5^{\circ}\text{C}$ a su llegada al servicio de Urgencias.

En el estudio anatomopatológico se observó que de los 100 casos de apendicectomía, 5 casos correspondían a un apéndice histológicamente compatible con la normalidad. El 47% de los casos fueron apendicitis no complicadas mientras que el 48% fueron complicadas.

En el estudio de las variables analíticas se observó que el 61% de los casos presentaba leucocitosis, un 76.3% valores de PCR patológicos y un 70% desviación izquierda. Esta última variable se relacionó con la anatomía patológica observándose que el 72.6% de los pacientes con anatomía patológica diagnóstica de apendicitis aguda presentaban desviación izquierda en la analítica realizada en el servicio de Urgencias. Se calculó la validez diagnóstica de este parámetro analítico y los resultados fueron: Sensibilidad (S) del 72.63% con Intervalo de confianza (IC) 95% (63.14-82.12), Especificidad (E) del 80% con IC 95% (34.94-100), Valor predictivo positivo (VPP) del 98.57% con IC 95% (95.08-100) y Valor predictivo negativo (VPN) del 13.33% con IC 95% (0-27.16).

Con los datos clínicos y el número de leucocitos se calculó el score de Alvarado como se indica en la Tabla 1 y, a partir del mismo, se clasificó a los pacientes según el riesgo clínico, agrupándose este último como se menciona anteriormente. El 84% de los pacientes presentaban riesgo de apendicitis aguda. Se calculó la validez diagnóstica cuyos resultados fueron: S 85.26% con IC 95% (77.61-92.92), E 40% con IC 95% (0-92.94), VPP 96.13% con IC 95% (91.86-100) y VPN 12.5% con IC 95% (0-31.83).

Atendiendo a las pruebas de imagen se realizaron 89 Ecografías y 28 TAC siendo compatibles con el diagnóstico de apendicitis aguda el 82% y el 92.9% respectivamente. Se analizó la validez diagnóstica de la Ecografía cuyos resultados fueron: S 82.14% con IC 95% (73.36-90.93), E 20% con IC 95% (0-65.06), VPP 94.52% con IC 95% (88.62-100) y VPN 6.25% con IC 95% (0-21.24). En la Tabla 2 se representa la validez diagnóstica de las variables estudiadas.

Discusión: La apendicitis aguda constituye una de las causas más frecuentes de abdomen agudo, así como una de las indicaciones más comunes de cirugía abdominal urgente en todo el mundo.

Ocurre de forma más frecuente en la segunda y tercera década de la vida. La incidencia es de 233 por cada 100.000 habitantes, siendo su valor más alto en niños y adolescentes [1].

El riesgo de sufrir apendicitis aguda es del 8.6% en hombres y del 6.7% en mujeres mientras que el riesgo de sufrir una apendicectomía es mucho menor para los hombres que para las mujeres [2].

El diagnóstico se basa en la historia clínica y los hallazgos de la exploración física apoyados por las pruebas de laboratorio y las técnicas de imagen (ultrasonidos, TAC o resonancia magnética). El hallazgo más común en las pruebas de laboratorio es la leucocitosis con desviación izquierda. Estos elementos son importantes para realizar un buen diagnóstico diferencial con otros procesos causantes de abdomen agudo así como para decidir la realización o no de una intervención quirúrgica.

Numerosos sistemas de puntuación de riesgo han sido propuestos para estandarizar la correlación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio así como para predecir la apendicitis aguda con certeza pero ninguno ha sido aceptado extensamente. El índice de Alvarado, también conocido como MANTRELS score es el más usado en todo el mundo. Otros índices son: Paediatric Appendicitis Score (PAS), Appendicitis Inflammatory Response (AIR) Score, Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis (RIPASA) score y, el más reciente, Adult Appendicitis Score (AAS) [2]. El papel de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la apendicitis aguda es aún debatido, con diferentes usos de los ultrasonidos, el TAC y la resonancia magnética en los diferentes sitios del mundo.

La aplicación de un score de riesgo tipo Alvarado score que incluya no sólo parámetros clínicos y analíticos si no también ecográficos, se considera muy útil como método para evitar las apendicectomías negativas ya que la ecografía es fiable para confirmar la presencia de apendicitis pero no lo es para excluirla [3]. Además, como se refleja en otros estudios, no se demuestra superioridad del Alvarado score y/o Ecografía en el diagnóstico de apendicitis aguda [4]

La TAC puede ayudar a discriminar entre apendicitis aguda y sus imitaciones [5].

Conclusión: Los parámetros más útiles para el diagnóstico de apendicitis aguda son la desviación izquierda, la leucocitosis, parámetros clínicos como la presencia de dolor migratorio a FID y los hallazgos ecográficos. El aunar estas variables en un score de riesgo demuestra ser un método válido en el diagnóstico de apendicitis aguda lo que conlleva un menor número de apendicectomías negativas.

Bibliografía:

1. Martin R. Acute appendicitis in adults: clinical manifestations and differential diagnosis [Internet]. UpToDate. 2016 [cited 17 October 2016]. Available from: <http://www.uptodate.com>
2. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly M, Catena F, Weber D, Sartelli M et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. World Journal of Emergency Surgery. 2016;11(1).
3. Gorter R, Eker H, Gorter-Stam M, Abis G, Acharya A, Ankersmit M et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. Surgical Endoscopy. 2016;30(11):4668-4690.
4. Sen Tanrikulu C, Karamercan M, Tanrikulu Y, Ozturk M, Yuzbasioglu Y, Coskun F. The predictive value of Alvarado score, inflammatory parameters and ultrasound imaging in the diagnosis of acute appendicitis. Turkish Journal of Surgery. 2016;32(2):115-121.
5. Collins G, Tan T, Gifford J, Tan A. The accuracy of pre-appendectomy computed tomography with histopathological correlation: a clinical audit, case discussion and evaluation of the literature. Emergency Radiology. 2014;21(6):589-595.

Tabla 1. Cálculo del score de Alvarado.

Variable	Puntuación
Dolor en FID	1
Náuseas o vómitos	1
Anorexia	1
Hipersensibilidad en FID	2
Signo de Blumberg positivo	1
Temperatura >37.5°C	1
Leucocitosis	2

Tabla 2. Validez diagnóstica de la desviación izquierda, riesgo clínico y Ecografía.

	Desviación izquierda	Riesgo clínico	Ecografía
Sensibilidad	72.63	85.26	82.14
Especificidad	80	40	20
VPP	98.57	96.13	94.52
VPP	13.33	12.5	6.25

ESTUDIO DE LA AGUDEZA VISUAL EN NEVUS COROIDEOS MACULARES

Nerea Begoña Boldoba^a, Josefina Bañuelos Bañuelos^b, Elia Pérez Fernández^c

^aEstudiante de Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. ^bServicio de Oftalmología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. ^c Unidad de investigación. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

ABSTRACT

Palabras clave: Nevus de coroides, mácula, agudeza visual.

Introducción: El nevus de coroides es el tumor intraocular más frecuente y puede estar presente entre un 2 a un 20% de la población caucásica^{1,2,3}. Es un tumor benigno generalmente asintomático y se diagnostica con más frecuencia en mayores de 60 años². Macroscópicamente son lesiones melanóticas o amelanóticas, redondas u ovals, de límites precisos y con un tamaño <1mm de altura y 5 mm de base, pudiendo alcanzar los 10mm o más^{3,4}. El 90% se localizan en la coroides posterior². Histopatológicamente están formados por melanocitos benignos atípicos. Pueden presentar alteraciones en su superficie como drusas, atrofia o metaplasia del epitelio pigmentario, pigmento naranja, desprendimiento seroso de retina y neovascularización coroidea².

El nevus se considera una lesión estable y benigna, pero hasta un 30% de las lesiones pueden crecer⁵ y 1/8845⁶ experimenta transformación a melanoma. Los factores de riesgo de crecimiento son: lesión >2mm, presencia de líquido subretiniano y pigmento naranja, síntomas, localización próxima al nervio óptico, sombra ecográfica y ausencia de halo névico y drusas^{2,3}.

La importancia de los nevus situados en la mácula es que pueden presentar una mayor frecuencia de pérdida de agudeza visual (AV) y esto ocurre entre un 10-12%³, siendo más frecuente en los subfoveales (26%)⁴.

Al ser asintomáticos se diagnostican en una exploración rutinaria del fondo de ojo mediante oftalmoscopia. La tomografía de coherencia óptica (OCT) y la autofluorescencia son importantes para el estudio de la pérdida de AV asociada al nevus^{7,8} y la retinografía en color es un método eficaz para su seguimiento.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la pérdida de agudeza visual asociada al nevus macular así como estudiar la agudeza visual de los pacientes con nevus maculares y relacionarla con la edad y tamaño.

Material y métodos: Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo observacional que incluye todos los pacientes con nevus coroidal de localización macular en la exploración de fondo de ojo en las consultas de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

En todos los pacientes se midió la AV mediante la escala decimal y se categorizó en 5 grupos: amaurótico, cuenta dedos, 0.05-0.2, 0.3-0.6, >0.6. Se estudiaron las características morfológicas (tamaño, color) y los cambios en la superficie del nevus (drusas, pigmento naranja, líquido subretiniano, halo névico, alteraciones de epitelio pigmentario, neovascularización coroidea). Como variables secundarias se analizaron factores demográficos (edad al momento diagnóstico, sexo). Para clasificar el tamaño se seleccionó el diámetro máximo de la lesión midiéndolo mediante retinografía en color y se categorizó en 4 grupos: Pequeño (<2 mm), Mediano (≥ 2 y <5mm), Grande (≥ 5 y <10mm) y Gigante (≥ 10 mm). Para el estudio de la morfología del nevus se emplearon equipos de Retinografía y Autofluorescencia con la cámara de fondo ZEISS FF450. El análisis tomográfico se realizó con el Cirrus HD-OCT 4000 ZEISS.

La disminución de agudeza visual asociada al nevus macular se obtuvo revisando la AV recogida en la historia clínica de los pacientes desde el diagnóstico del nevus y excluyendo aquellos con cualquier otra patología ocular que pudiera causar pérdida de visión.

Para estudiar la asociación de la AV con las categorías de edad y tamaño y la presencia de manchas anaranjadas y líquido subretiniano se realizó el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher, aceptando como nivel de significación estadística valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se excluyeron 3 pacientes por falta de recogida de datos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.17.

Todos los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica SELENE y se ha trabajado con una base de datos anonimizada que no identifica a los pacientes.

Resultados: Se incluyó una serie de 102 pacientes con nevus corioideo macular con edad media al diagnóstico de 59.88 años y $DE=16.36$, donde el 44.11% fueron hombres (45) y el 55.88% mujeres (57). El 48% de las lesiones se localizaban en el OD (49) y el 52% en el OI (53). En cuanto al tamaño, el 31.4% pertenecían al grupo Pequeño (32), 61.76% al Mediano (63), 4.9% al Grande (5) y 1.96% al Gigante (2). El 4.9% fueron amelanóticos (5). Por grupos de edad entre 50-70 años observamos el 47% de los nevus, en >70 años el 29.4% y la menor frecuencia, un 23.52%, en <50 años.

De los 102 pacientes, el 6.86% (7) desarrollaron pérdida de agudeza visual. Las causas de la pérdida de AV fueron la presencia de líquido subretiniano en 4 lesiones, membrana neovascular subretiniana en 2 lesiones y atrofia del epitelio pigmentario en 1 lesión. De estos 7 casos de pérdida de visión, el 12.5% se encontraba en <50 años, el 8.3% en 50-70 años y 0% en >70 años. (Tabla 1)

En cuanto a la edad relacionada con el tamaño al diagnóstico, en <50 años no hubo ningún nevus gigante y el 100% fueron pequeños o medianos, mientras que en >70 años el 13.3% fueron grandes o gigantes y tan solo el 16.7% pequeños. Sin embargo, no se encontró estadísticamente significativa ($p > 0.05$) esta relación.

Al comparar los grupos de edad con la AV, se observó como a medida que aumenta la edad hay un mayor porcentaje de agudezas visuales bajas, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). De los 99 pacientes con datos de AV recogida, en el grupo <50 años el 72.72% tuvo una AV >0.6, mientras que en el grupo >70 años el 70% obtuvo una AV <0.6. (Tabla 2)

También resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$) la relación del tamaño del nevus con la AV baja, observando que en el grupo de nevus maculares grandes y gigantes existía un 40% y 50% de casos con AV entre 0.05 y 0.2 respectivamente.

Los resultados de la relación entre la AV y la presencia de manchas anaranjadas y LSR no resultaron estadísticamente significativos.

Sobre los cambios en la superficie del nevus, se observó la aparición de drusas en el 30.4% (31), desprendimiento seroso en el 3.92% (4), atrofia o metaplasia en el 3.9% (4), manchas anaranjadas en el 2.9% (3), neovascularización en el 2.9% (3) y halo névico en el 0.98% (1).

Discusión: Los nevus coroideos son hallazgos ocasionales en muchas exploraciones de fondo de ojo. Qiu y Shields demuestran una prevalencia en EEUU de nevus coroideos del 4.7% con un incremento en relación con la edad así como una mayor prevalencia en blancos (5.6%) que en población negra (0.6%)⁹. En nuestro estudio hemos encontrado datos similares, ya que observamos que casi la mitad de los casos pertenecen al grupo de 50-70 años y todos los pacientes eran de raza caucásica. Respecto a la coloración del nevus, se encontró una prevalencia similar de lesiones amelanóticas, con un 4.9% en nuestra serie y un 5-6% en los estudios de BMES y Shields^{1,3}. Al igual que en otras series, no se muestra preferencia en la lateralidad de la lesión, encontrando en nuestro estudio una incidencia ligeramente superior en mujeres que en los hombres. Este mismo resultado se observó en el estudio BMES pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Uno de los principales problemas del nevus coroideo macular es el riesgo de pérdida de visión. Según Shields, hasta un 11-12% de los nevus maculares pueden presentar disminución de la visión³ y ésta es debida en un 50% al desprendimiento seroso, un 42% por degeneración de fotorreceptores y en un 8% por neovascularización coroidea². En nuestra serie, casi un 7% de pacientes con nevus maculares ha presentado pérdida de AV, ligeramente inferior al estudio de Shields.

La causa más frecuente en nuestros pacientes ha sido en un 57% (4 casos) la presencia de líquido subretiniano (LSR), muy similar al estudio de Shields. De la misma forma, la mayoría de estos pacientes eran menores de 50 años. La presencia de LSR es un factor de riesgo de pérdida de visión, así como de transformación maligna. Por ello, su hallazgo debe llevar a una estrecha vigilancia y el mejor método es mediante la OCT.

Sobre la neovascularización coroidea (NVC), en nuestra serie que estudiamos solo nevus maculares, la incidencia es más alta, un 28.5% (2 casos) y en este caso los pacientes tenían una edad mayor de 50 años. Este resultado se debe a que la NVC tiende a localizarse cerca de la fóvea y que evolucionará a una cicatriz originando la pérdida de AV. Por ello, en la actualidad el tratamiento de elección son antiangiogénicos intravítreos¹⁰.

La tercera causa de pérdida de AV es la atrofia del EP por cambios crónicos debido a la presencia del nevus debajo de la retina. La incidencia de nuestra serie ha sido baja, apareciendo solo en el 14% (1 caso) y mayor de 50 años.

Podemos concluir que en los pacientes con nevus maculares con los factores de riesgo comentados podría anticiparse la pérdida de AV, por lo que un examen con OCT y autofluorescencia podría aportar información sobre la etiología y aparición de síntomas.

Dentro de nuestro estudio hemos analizado la relación entre el tamaño de la lesión y la edad con la AV al diagnóstico, independientemente a la pérdida de la AV asociada al nevus macular. Hemos encontrado estadísticamente significativo una menor AV en relación con la mayor edad del paciente. Sin embargo, en este caso la pérdida de AV no puede ser atribuible solamente al nevus, sino a las patologías oculares asociadas. La edad media de diagnóstico en nuestra serie coincide con la de otros estudios^{3,4,9}, y al relacionar la edad y el tamaño al diagnóstico observamos un mayor

porcentaje de lesiones grandes y gigantes según subimos de categoría de edad. A pesar de que se considere que el nevus es una lesión estable, se conoce que puede aumentar su diámetro sin ser necesariamente un signo de transformación maligna⁵, pero coincidiendo con los datos de Shields en nuestro estudio de nevus maculares no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa. La presencia de manchas anaranjadas son un factor de riesgo de transformación maligna,

Conclusión: La principal causa de disminución de AV asociada a nevus macular es la presencia de líquido subretiniano, que aparece en pacientes más jóvenes y tienen aumentado el riesgo de crecimiento del tumor. Los pacientes con disminución de AV asociada a neovascularización coroidea tienen entre 50 y 70 años. Ningún paciente mayor de 70 años presentó pérdida de agudeza visual asociada al nevus.

Las agudezas visuales más altas se encuentran en el grupo menor de 50 años y con nevus maculares pequeños y medianos (<5mm).

Bibliografía:

1. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998 May; 116(5): 645-50.
2. Tumores intraoculares. Capítulo 6: Tumores melanocíticos coroideos benignos. Josefina Bañuelos Bañuelos. Editorial Universitaria Ramón Areces. 2006.
3. Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, et al. Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3422 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008 Mar; 115(3): 546-52.e2.
4. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2011 Feb; 118(2): 382-8.
5. Shields CL, Cater J, Shields J a, Singh a D, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(3): 360-4.
6. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112: 1784 –9.
7. Gunduz K, Pulido JS, Bakri SJ, Petit-Fond E. Fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Retina*. 2007; 27(6): 681-7.
8. Shah SU, Kaliki S, Shields CL, Ferenczy SR, Harmon SA, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology*. 2012 May; 119(5): 1066-72.
9. Qiu M, Shields CL. Choroidal Nevus in the United States Adult Population: Racial Disparities and Associated Factors in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology*. 2015 Oct; 122(10): 2071-83.
10. Papastefanou VP, Nogueira V, Hay G, Andrews RM, Harris M, Cohen VM, et al. Choroidal naevi complicated by choroidal neovascular membrane and outer retinal tubulation. *Br J Ophthalmology*. 2013; 97(8): 1014-9.

Tabla 1. Disminución de la AV causada por nevos maculares por grupos de edad y sus causas.

Disminución AV por nevos maculares	<50 n=24	50-70 n=48	>70 n=0	Total n=102
Total	3 (12.5%)	4 (8.3%)	0	7 (6.9%)
LSR	3	1	0	4 (57.1%)
NVC	0	2	0	2 (28.6%)
Atrofia EP	0	1	0	1 (14.3%)

AV: agudeza visual; LSR: líquido subretiniano; NVC: neovascularización coroidea; EP: epitelio pigmentario

Tabla 2. Relación de la AV con grupos de edad y tamaño y con la presencia de manchas anaranjadas y líquido subretiniano.

	Amaurótico n=1	Cuenta dedos n=4	0,05-0,2 n=11	0,3-0,6 n=32	>0,6 n=51	Total n=99	Chi ² /Test fisher p-valor
Edad							
<50 años	0 (0%)	0 (0%)	2 (9.1%)	4 (18.2%)	16 (72.7%)	22	0,048
50-70 años	0 (0%)	3 (6.4%)	3 (6.4%)	15 (31.9%)	26 (55.3%)	47	
>70 años	1 (3.3%)	1 (3.3%)	6 (20%)	13 (43.3%)	9 (30%)	30	
Tamaño							
Pequeño	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.5%)	16 (51.6%)	13 (41.9%)	31	0,007
Mediano	0 (0%)	4 (6.6%)	6 (9.8%)	15 (24.6%)	36 (59%)	61	
Grande	1 (20%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	5	
Gigante	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	2	
Manchas anaranjadas							
Sí	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	2 (66.6%)	3	0,331
No	1 (1%)	4 (4.2%)	10 (10.4%)	32 (33.3%)	49 (51%)	96	
Líquido subretiniano							
Sí	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	4	0,151
No	1 (1%)	3 (3.2%)	10 (10.5%)	31 (32.6%)	50 (52.6%)	95	

RESULTADOS FUNCIONALES DE LA ARTRODESIS METACARPOFALÁNGICA DEL PULGAR CON TORNILLOS INTRAMEDULARES DE ANGULO FIJO XMCP[©]

David Muñoz Navarro¹, David Manuel Ferreño Márquez², Jose Antonio Oteo Maldonado³, Patricia Merino Carretero³, Homid Fahandezh-Saddi Díaz²

¹Alumno 6º curso Grado Medicina URJC, Madrid, España. ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ³Hospital Universitario Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Arthrodesis, Metacarpophalangeal joint, Thumb.

Introducción: Los trastornos de la articulación metacarpofalángica del primer dedo (MCFP) secundarios a cambios inflamatorios degenerativos, postraumáticos, o inestabilidad crónica, pueden ocasionar una disminución significativa de la función del pulgar, y en consecuencia una limitación en las actividades de la vida diaria (2).

Existen diversas técnicas para el tratamiento de la disfunción MCFP. Clásicamente se ha utilizado la artrodesis con agujas de Kirchner que proporciona una estabilidad limitada. Posteriormente, se comenzó a utilizar la técnica de fijación de placas con tornillos, que tiene como inconveniente la posibilidad de empeoramiento en la rigidez del primer dedo debido a las adherencias que se generan en los tejidos tras la cirugía.

Los sistemas con tornillos intramedulares tipo XMCP, surgen como alternativa a ambas técnicas ofreciendo una estabilidad precoz y una disminución de las adherencias, aportando a la vez altas tasas de fusión.

Objetivo: Valorar el resultado de la artrodesis metacarpofalángica del pulgar con sistema intramedular de ángulo fijo a 25º tipo XMCP.

Material y Método: Se diseñó un estudio analítico, descriptivo, retrospectivo, multicéntrico de pacientes intervenidos desde noviembre de 2011 a Septiembre de 2015 con un seguimiento mínimo de seis meses en el Hospital Fundación de Alcorcón y Hospital de Fuenlabrada. Como variables epidemiológicas se escogieron sexo (hombres n=11, mujeres n=20), edad (media 58,71 años), dominancia (dominante n=12, no dominante n=19) y lateralidad (izquierda n=19, derecha n=12), comorbilidades (Artritis Reumatoide n=5, Lupus Eritematoso Sistémico n=1, Síndrome de CREST n=1, ninguna n=24). Se clasificó a los pacientes según las variables cualitativas artrodesis simple (n=14) o asociada (n=17) a otras técnicas quirúrgicas (trapepectomía

simple, Burton o plastia de distracción), y mano operada y no operada. Las variables principales de estudio fueron:

- Fuerza de puño medida con dinamómetro para agarre cilíndrico, registrado en kilogramos. Se evaluó primero la mano derecha y a continuación la mano izquierda.
- Fuerza de pinza, medida con pinzómetro, ubicado frente a la mano evaluada con el fin de permitir una adecuada realización de la pinza lateral entre índice y pulgar en cada uno de los casos. Se evaluó primero la mano derecha y a continuación la mano izquierda.
- Índice de Kapandji (IK), valora la capacidad de oposición del pulgar en una escala de 1 a 10 (1, 2 y 3 falange proximal, media y distal del segundo dedo respectivamente; 4 falange distal del tercer dedo; 5 falange distal del cuarto dedo; 6, 7 y 8 falange distal, media y proximal del quinto dedo respectivamente; 9 articulación metacarpofalángica del quinto dedo y 10 línea de la articulación carpometacarpiana) primero en la mano operada y posteriormente en la mano contralateral.
- En todos los pacientes se realizaron radiografías comparativas antero-posterior y lateral de ambas manos, valorándose la presencia de signos radiológicos de artrosis en las articulaciones interfalángica y trapeciometacarpiana mediante la clasificación de Eaton:
 - Estadio I: No hay destrucción articular. Espacio articular ensanchado por el derrame. Subluxación de menos de un tercio.
 - Estadio II: Ligera reducción del espacio articular. Osteofitos marginales de menos de 2 mm. Subluxación de un tercio.
 - Estadio III: Destrucción articular marcada, con quistes y esclerosis. Osteofitos de más de 2 mm. Más de un tercio de subluxación.
 - Estadio IV: Compromiso de múltiples superficies articulares.
- Rango de movilidad de la articulación interfalángica.
- Escala visual analógica (EVA), evalúa el dolor del paciente en una escala del 0 al 10, siendo cero la ausencia de dolor y diez el peor dolor experimentado posible.
- Tiempo de consolidación de la artrodesis, estimado radiológicamente.
- Se completó el cuestionario validado QuickDASH que evalúa la presencia de síntomas y la capacidad para realizar actividades o tareas de la vida diaria (abrir un bote de cristal, cargar una bolsa del supermercado, usar un cuchillo para cortar, lavarse la espalda, etc).

Resultados: Se revisaron 31 pacientes (11 hombres, 20 mujeres), con media de edad de 58,71 años (Desviación Estándar 9,8 años). El tiempo de seguimiento medio fue 19,81 meses obteniéndose artrodesis clínico-radiológica en el 100% de los casos (media: 3,7 meses postoperatorio). (**Tabla 1**)

De las 31 intervenciones, no se observaron complicaciones (infecciones, movilización ni revisión), salvo disestesia en la cicatriz (n=3). Comparando artrodesis aisladas con asociadas, la media de la escala EVA (1-10) fue 0,92 en artrodesis simple y 1,73 en asociadas, y la puntuación QuickDASH fue de 25, sin encontrarse diferencias significativas ($p=0,563$) entre aislada y asociada. Tampoco se encontraron diferencias en Índice de Kapandji, ($p=0,711$) entre aisladas 7,46 y asociadas 7,18; ni en flexión interfalángica ($p=0,103$) siendo la media de $76,15^\circ$ en aisladas y $59,71^\circ$ en asociadas. Se encontraron diferencias ($p=0,03$) en cuanto a fuerza de pinza 7,25kg en aisladas y 4,11kg en asociadas, y cercanas a las significación estadística en fuerza de puño ($p=0,065$) 28,70kg y 16,81kg respectivamente, con mejores resultados en artrodesis aisladas respecto a asociadas. Se utilizó la U de Mann-whitney para la obtención de resultados.

Comparando la mano operada (n=31) con la no operada (n=31) se obtuvo que la fuerza media de puño de la mano intervenida fue de 21 kg respecto a 24 kg en la contralateral ($p=0,610$) y la fuerza de pinza de 5,4 kg en la mano operada respecto a 5,1 kg en la no intervenida ($p=0,620$), no

encontrándose diferencias significativas. Se encontraron diferencias ($p=0.049$) entre la flexión de la articulación interfalángica de la mano intervenida ($66,80^\circ$), siendo peor que la mano sana ($80,00^\circ$). El Índice Kapandji también resultó significativamente mejor ($p=0.00$) en la mano no intervenida ($IK=9.37$) respecto a la intervenida ($IK=7.3$). Se usó una T-student para datos independientes.

La correlación entre el EVA y la flexión de puño ($r=-0,426$) y pinza ($r=-0,366$) resultó débilmente negativa. La correlación entre la escala funcional QuicDASH y la fuerza de puño ($r=-0.739$) y pinza ($r=-0.625$) resultó moderadamente negativa. Se aplicó el estadístico correlación de Spearman para variables cuantitativas.

Discusión: Se han utilizado una amplia gama de técnicas para la artrodesis de MCFP, consiguiendo diferentes tasas de éxito en cuanto a lo que consolidación y complicaciones se refiere. La fijación con aguja Kirchner es la técnica tradicional. Sin embargo, los problemas con el fracaso de la fusión, las infecciones del tracto de la aguja y las irritaciones por el material que requieren la eliminación del implante son comunes, consiguiéndose tasas de fusión en series publicadas por Stanley et al. del 83% (4). Otra alternativa es la utilización de cerclajes que en una serie publicada por Uhl RL et al. (5) de 76 pacientes consiguió una tasa de consolidación del 95%.

Por otro lado, el uso de placas y tornillos para la fijación apareció para proporcionar una fijación más fuerte que las agujas Kirchner y para reducir la necesidad de inmovilización con yeso. En una serie (7) se informó de una alta tasa de fusión en torno al 97%, pero con una tasa de eliminación de la placa del 15% debido a la irritación del material, y una tasa de infección del 6%.

El uso de tornillos canulados representa otra alternativa terapéutica, evaluada por Schmidt et al. (3) en una serie de 26 pacientes. Se consiguió una fusión estable y sin dolor en 25 pacientes (96%), sin indicaciones de eliminación del material y sin infecciones.

Por último, constituyéndose como la opción más semejante a nuestra técnica de artrodesis con tornillos intramedulares XMCP, apareció la técnica de artrodesis MCF mediante dispositivos de enclavamiento intramedular. Se evaluó en la serie de Vanderzanden JC et al. (6), en la que se revisaron 17 pacientes con un seguimiento medio de 4,9 meses. De éstos, 12 pacientes tuvieron una artroplastia trapeciometacarpiana de tejido blando simultánea. No hubo complicaciones del material, ni infecciones, ni necesidad de revisión o retirada del implante, consiguiendo una tasa de consolidación del 100%.

En nuestro estudio los resultados obtenidos de la utilización de tornillos intramedulares de ángulo fijo XMCP en 31 pacientes muestran que se consiguió una artrodesis precoz y eficaz en el 100% de los pacientes tanto clínica como radiológica, con escasa tasa de complicaciones, ninguna infección, ni adherencia ni rotura tendinosa. Por tanto se constituye como una opción terapéutica de referencia para la realización de artrodesis metacarpofalángicas del primer dedo.

En cuanto a las limitaciones encontradas en nuestro estudio, podemos destacar la ausencia de literatura científica respecto a esta técnica novedosa que nos impide tener una base bibliográfica sobre la que realizar nuestro estudio. Las series publicadas sobre el resto de alternativas terapéuticas orientan sus resultados a la tasa y tiempo de consolidación y la presencia de complicaciones, dejando a un lado los resultados funcionales y la evaluación dolorosa de los pacientes tras la cirugía.

Además al tratarse de un estudio retrospectivo en el que trabajamos con un registro histórico, no tenemos la capacidad de ampliar las variables de estudio. Otras limitaciones importantes son la

heterogeneidad existente entre los grupos y el reducido tamaño muestral, que nos ocasionan una gran limitación en la obtención de una mayor significación estadística. Por último, la ausencia de datos precirugía nos impide conocer la situación funcional previa de los pacientes, lo que resultaría de gran valor para poder comprobar la efectividad de la intervención en un estudio antes y después.

Conclusión: No se observaron diferencias significativas en dolor, funcionalidad y fuerza entre la mano operada y la no operada. Pero sí existieron diferencias entre ambas manos en la movilidad global y la movilidad interfalángica, siendo mejor en la no operada. En cuanto a las diferencias entre artrodesis asociadas y no asociadas, los resultados sugieren una mayor fuerza de fuerza y puño en artrodesis aisladas respecto a asociadas, no existiendo diferencias significativas en dolor, funcionalidad ni movilidad.

Por tanto, podemos concluir que nuestra técnica aporta una igualdad tanto en funcionalidad como en movilidad del pulgar entre ambas manos, obteniéndose mejores resultados a su vez si se realiza de forma aislada sin la adición de ninguna otra técnica quirúrgica. No obstante sería interesante realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes operados y a la vez seguir reclutando pacientes candidatos a la utilización de esta técnica para poder llegar a obtener una mayor profundidad de conocimiento sobre las ventajas e inconvenientes que nos aporta.

Bibliografía:

1. Jørgensen RW, Brorson S, Jensen CH. Metacarpophalangeal Joint Arthrodesis of the Thumb - Minimum of Eight Months Follow-up. *Open Orthop J.* 2016; 10: 741–745.
2. Rizzo, MD. Metacarpophalangeal Joint Arthritis. *J Hand Surg* 2011;36A:345–353.
3. Schmidt CC, Zimmer SM, Boles SD. Arthrodesis of the thumb metacarpophalangeal joint using a cannulated screw and threaded washer. *J Hand Surg Am* 2004 Nov;29(6):1044-1050.
4. Stanley JK, Smith EJ, Muirhead AG. Arthrodesis of the metacarpo-phalangeal joint of the thumb: a review of 42 cases. *J Hand Surg Br.* 1989 Aug;14(3):291-3.
5. Uhl RL, Schneider LH. Tension band arthrodesis of finger joints: a retrospective review of 76 consecutive cases. *J Hand Surg Am.* 1992 May;17(3):518-22.
6. Vanderzanden JC, Adams BD, Guan JJ. MCP arthrodesis using an intramedullary interlocking device. *Hand (N Y)* 2014 Jun;9(2):209-213.
7. Wright CS, McMurtry RY. AO arthrodesis in the hand. *J Hand Surg Am.* 1983;8(6):932-935.

Figura 1.

A Inserción del tornillo de ajuste de tamaño adecuado a través de la ventana dorsal del implante metacarpiano.

B Verificación bajo radioscopia que el tornillo de ajuste está completamente asentado. El mecanismo extensor se repara y la piel se cierra de manera estándar.

C Radiografía antero posterior a los 6 meses postcirugía demostrando una buena alineación de la artrodesis XMCP.

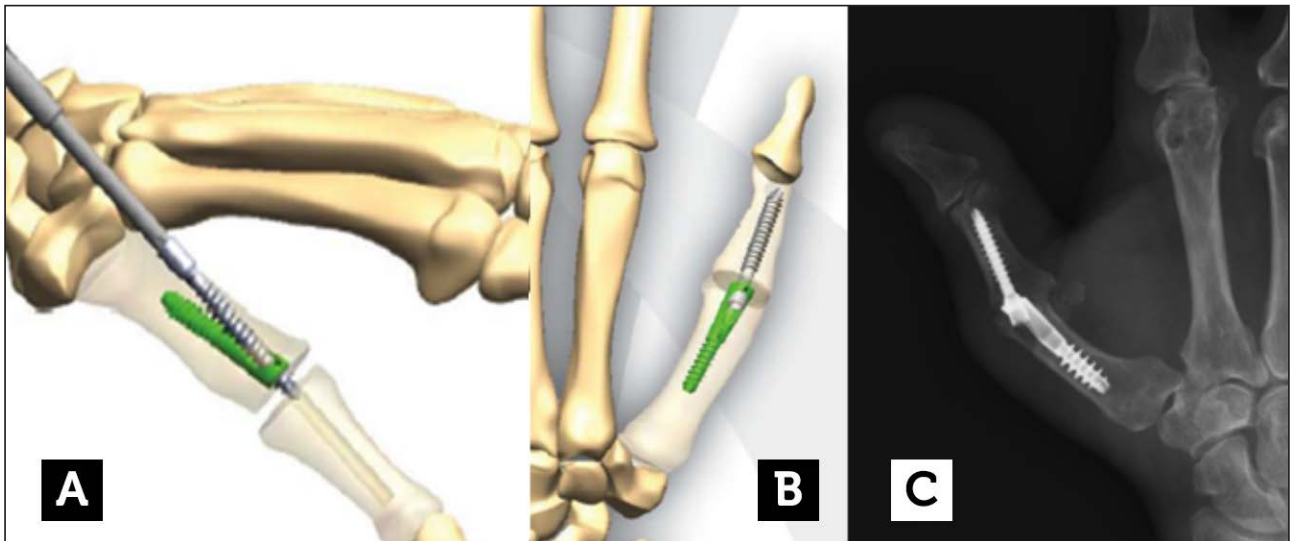


Tabla 1.

	MANO OPERADA (n=31)	MANO NO OPERADA (n=31)	p	ARTRODESIS AISLADA (n=14)	ARTRODESIS ASOCIADA (n=17)	p
FUERZA PUÑO	21,96kg	24,23kg	0,610	28,70kg	16,81kg	0,065
FUERZA PINZA	5,47kg	5,10kg	0,620	7,25kg	4,11kg	0,003
EVA	1,38	2,93	0,093	0,92	1,73	0,563
INDICE KAPANDJI	7,30	9,37	0,000	7,46	7,18	0,711
FLEXIÓN INTERFALANGICA	66,80°	80,00°	0,049	76,15°	59,71°	0,103

INFECCIÓN TRAS LA RECONSTRUCCIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN DE ALCORCÓN

Rubén Herreros Ruiz-Valdepeñas^a, María Araceli Mena Rosón^b, Homero Valencia García^c.

^a *Estudiante 6º curso Grado en Medicina en la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.*

^b *MIR de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.*

^c *Médico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.*

ABSTRACT

Palabras clave: Anterior Cruciate Ligament, Arthritis Infectious, Risk Factors.

Objetivo: La artritis séptica tras reconstrucción artroscópica del ligamento cruzado anterior (LCA) es una complicación rara, pero potencialmente grave. El propósito de este trabajo es analizar la incidencia de infección en nuestra cohorte, buscar factores de riesgo y describir nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dicha patología.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes intervenidos en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (HUFA) entre 1998 y 2015 diagnosticados de rotura del LCA, tratada mediante ligamentoplastia artroscópica.

A todos los pacientes se les realizó una técnica bitúnel monofascicular mediante artroscopia. Se llevó a cabo en la mayoría de los casos reconstrucción según la técnica hueso-tendón-hueso (HTH) o plastia de semitendinoso-recto interno (ST-RI); aunque en dos casos se realizó re inserción del LCA. En la mayoría de pacientes se utilizó plastia autóloga, aunque en algunos casos se usó aloinjerto del banco de huesos del mismo hospital.

La profilaxis antibiótica fue cefonicid en la mayoría de los casos. Para pacientes alérgicos, se utilizó vancomicina. En todos los casos se utilizó isquemia en el muslo durante todo el procedimiento.

El protocolo posterior de rehabilitación fue el mismo para todos los pacientes, permitiendo apoyo inmediato o a partir de seis semanas, en función de si se había realizado o no sutura de algún menisco durante el mismo procedimiento.

Se analizó la incidencia de artritis séptica en nuestra muestra y se valoraron las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, diabetes mellitus, cirugías previas en dicha rodilla y tipo de injerto realizado. Además, de los casos de artritis séptica se analizó el tiempo hasta el diagnóstico y el microorganismo obtenido en el cultivo.

Todos los pacientes con artritis séptica tras ligamentoplastia de LCA fueron diagnosticados mediante clínica (dolor, derrame, signos flogóticos, limitación de movilidad y/o fiebre) y análisis (leucocitosis y/o aumento de marcadores inflamatorios PCR y VSG) y a todos se les realizó artrocentesis diagnóstica (para cultivo, bioquímica y recuento celular). Todas las artritis sépticas fueron tratadas mediante lavado y desbridamiento artroscópico, dejando posteriormente un sistema de lavado de sueros durante 3 días (2 días con sistema de entrada y salida de suero y 1 día con salida exclusivamente). Además se pautaron antibióticos de amplio espectro hasta resultado del antibiograma, con cambio posterior de los mismos en función de la sensibilidad del mismo.

Todos estos datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS 17, utilizándose el test Chi-cuadrado para variables cualitativas y el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas. También se realizó una revisión bibliográfica de la literatura a través de las bases de datos de ClinicalKey, UpToDate y PubMed.

RESULTADOS: De los 427 pacientes incluidos en nuestro estudio, 357 fueron hombres (83,6%) y 70 mujeres (16,39%). La media de edad era de 30,15 años y la mediana de 29 años (de 14 a 59). 120 pacientes (28,1%) eran fumadores y sólo 2 pacientes estaban diagnosticados de diabetes mellitus (0,46%). 59 pacientes (13,8%) habían sido sometidos a cirugías previas en dicha rodilla.

Se utilizó injerto HTH en el 90,4% de pacientes y ST-RI en el 9,13%. Estos injertos fueron autólogos en el 93,52% de los casos y alogénicos en el 6,01%. En el 0,47% restante se realizó re inserción del ligamento sin injerto.

Se obtuvieron 11 pacientes infectados, por lo que la tasa de artritis séptica fue de 2,57%.

La mediana de edad dentro de estos pacientes infectados fue de 27 años (de 20 a 45). No hubo ninguna mujer ni ningún diabético dentro de los casos de infección y sólo 3 de los 11 pacientes fumaban. En ningún paciente infectado se había realizado cirugía previa sobre dicha rodilla, aunque en 6 pacientes se realizó algún otro gesto quirúrgico dentro del mismo procedimiento (2 pacientes con sutura meniscal, 3 pacientes con meniscectomía parcial y 1 paciente con meniscectomía parcial y perforaciones tipo Pridie por lesión condral). En 10 pacientes de los infectados se utilizó injerto autólogo mediante técnica HTH y sólo en un caso fue ST-RI autólogo.

La media de tiempo desde la cirugía hasta el diagnóstico de artritis séptica fue de 12,66 días, siendo la mediana 10 días (de 5 a 29). Los gérmenes identificados fueron *S. Aureus* (27%), *S. Epidermidis* (27%) y *S. Viridians* (9%). En el 36% restante no se identificó germen causal de la artritis en el cultivo.

Analizando los pacientes infectados frente a los no infectados, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad (infectados con media de 29,54 años, frente a 30,16 años en los no infectados; $p=0,7$), el sexo (100% de hombres en los infectados frente al 83,17% en los no infectados; $p=0,2$), el tabaco (27,27% de fumadores entre los infectados, frente al 28,12% en los no infectados; $p=1$), la diabetes mellitus (0% de diabéticos en los infectados, frente a 0,48% en los no infectados; $p=1$), cirugías previas sobre dicha rodilla (0% en los infectados frente a 14,18% entre los no infectados; $p=0,3$), o la utilización de aloinjerto (0% en los infectados frente a 6,32% en los no infectados; $p=1$). No pudiendo establecer dichas variables como factores de riesgo para sufrir artritis séptica de rodilla tras ligamentoplastia.

Discusión: La incidencia de artritis séptica tras reconstrucción del LCA varía entre 0,14% y el 1,78% ^{1,2,3} según las series. Sin embargo, en nuestra serie la incidencia fue superior a lo publicado en la mayoría de artículos, con un 2,5%.

En el trabajo de Katz et al⁴, de los 801 pacientes intervenidos de ligamentoplastia de LCA, 6 tuvieron artritis séptica, con una tasa de infección del 0,75%. Uno de los criterios necesarios para considerar que un paciente tiene artritis séptica en este trabajo, es que el cultivo del líquido extraído en la artrocentesis fuese positivo. Nosotros, hemos incluido pacientes con cultivos tanto positivos como negativos. En la serie de Judd et al⁵ de los 1615 pacientes incluidos en el estudio desde 1994 hasta 2001, solo 11 pacientes se infectaron, lo que supuso una tasa de infección del 0,68%. Sin embargo, todas estas infecciones tuvieron lugar sólo en los tres primeros años del estudio, con lo que aumentaría su incidencia de artritis séptica a 2,6%. Tras analizarlo, no encontraron cuál fue el motivo por el cual las infecciones sólo tuviesen lugar durante esos tres primeros años. Por otro lado, en el trabajo que publicaron Crawford et al,⁶ de los 331 pacientes incluidos en el estudio, 11 tuvieron artritis séptica, con una incidencia del 3,3%. Sin embargo esta alta tasa de infección está relacionada con las técnicas de esterilización del injerto, de modo que pacientes en los que no se había utilizado autoinjerto o aloinjerto estéril (y en los que se usaron técnicas de asepsia exclusivamente) tenían más riesgo de infección.

Nosotros pensamos que nuestra alta incidencia de infección puede estar relacionada con una muestra de pacientes más baja que en la mayoría de publicaciones. Además, sería interesante revisar la incidencia en función del año de intervención y valorar si ha ido disminuyendo con las nuevas técnicas de esterilización del instrumental, la mejora en cuanto a las instalaciones en el quirófano, los nuevos protocolos de profilaxis antibiótica, las nuevas técnicas e instrumentales para fijación de la plastia y la mayor experiencia de nuestros cirujanos, que reduce actualmente el tiempo de cirugía.

Clásicamente se han relacionado edad, sexo, diabetes, tabaco, uso de aloinjerto y cirugías previas sobre dicha rodilla como factores de riesgo,^{2,5,7,8,9} aunque esta relación no es universal, de modo que no todos los trabajos han encontrado diferencias en cuanto a estos factores^{1,2,5,8}. Nosotros tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre dichos factores de riesgo.

En cuanto a la selección del injerto, de nuevo, en el trabajo de Katz⁴ en 4 de 6 pacientes infectados se utilizó autoinjerto y en 2 aloinjerto. De modo que en su serie, los pacientes con autoinjerto tenían casi el doble de probabilidad de sufrir infección que pacientes en los que se utilizó aloinjerto, pero las diferencias no fueron significativas. Esto viene justificado por el protocolo de esterilización de la plastia cuando se utiliza aloinjerto, que no se usa en los autoinjertos. Por otro lado Maletis et al², encuentran un riesgo 8,2 veces mayor de infección en autoinjerto de isquiotibiales que en HTH; sin embargo no hay diferencia en cuanto a utilizar aloinjerto o autoinjerto de HTH. Barker et al¹⁰ analizan la selección de aloinjerto y autoinjerto tanto de HTH como de isquiotibiales de manera independiente. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia en la selección global de autoinjertos y aloinjertos; sin embargo sí había un riesgo mayor en cuanto a la selección de autoinjerto de isquiotibiales comparada tanto con autoinjerto de HTH como aloinjerto, siendo ambas diferencias significativas. En nuestra serie el 90,4% de los pacientes intervenidos de ligamentoplastia fue con la técnica HTH, de modo que el 90,9% de infecciones corresponden a infecciones de HTH y solo en 1 de los 11 pacientes infectados se había utilizado ST-RI, una vez más, necesitaríamos ampliar la muestra e incluir más pacientes con plastia de ST-RI para poder comparar ambos resultados.

Judd⁵ también hace referencia en su serie a una mayor incidencia de infección en pacientes en los que se había realizado alguna cirugía sobre dicha rodilla (RR 1,9) y más aún si había sido recons-

trucción previa de LCA (RR 5,1). Nosotros no tuvimos ningún paciente infectado en el que se hubiera realizado alguna cirugía previa sobre dicha rodilla, sin embargo, en 6 de ellos se llevaron a cabo procedimientos añadidos a la ligamentoplastia (meniscectomía, suturas meniscales o perforaciones), lo cual incrementa el tiempo quirúrgico. De modo que precisaríamos nuevos estudios para evaluar tanto el número de cirugías añadidas en el mismo procedimiento como el tiempo quirúrgico.

Por otro lado, el tabaco también se ha asociado clásicamente como factor de riesgo que aumenta la tasa de infección de ligamentoplastia de LCA. Así, Cancienne et al⁹ en su trabajo publicado en 2015 demuestran que en pacientes fumadores la tasa de infección es del 2% y en no fumadores del 0.9%, siendo esta diferencia significativa. En nuestro estudio los fumadores adquirieron una tasa de infección de 2,5% y los no fumadores de 2,6%.

Pacientes diabéticos también fueron identificados como pacientes de mayor riesgo de artritis séptica tras la cirugía. Así Brophy et al⁸ en una cohorte de 2.198 pacientes, encuentra un riesgo mayor de sufrir infección en pacientes diabéticos frente a los que no lo son, con un OR de 18.8 y siendo esta diferencia significativa. En nuestros casos de artritis séptica ningún paciente era diabético, no pudiendo establecer ninguna asociación.

Por último, los microorganismos más frecuentemente publicados como causantes de artritis séptica tras reconstrucción de LCA son *S. Aureus* y *Staphilococcus coagulasa negativo* (sobre todo *S. Epidermidis*),^{2,4,10,11} lo cual coincide con nuestra serie.

Las limitaciones principales de este estudio son que se trata de un estudio retrospectivo y que la muestra es pequeña en relación con lo que hay publicado hasta el momento sobre el mismo tema. Además, este estudio recoge pacientes desde el año en que se abrió este hospital, en el cuál los protocolos quirúrgicos no estaban informatizados, con lo que no disponemos de la información suficiente acerca de los implantes de fijación de la plastia utilizados en cada cirugía.

La mayoría de trabajos publicados relacionados tienen un nivel de evidencia III o IV, con lo que deberíamos realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes. Además, sería interesante incluir en los siguientes estudios el tipo de fijación de implante, si la plastia se conservó o no tras la artroscopia de lavado por artritis séptica y los resultados funcionales posteriores.

Conclusión: En nuestra serie, la tasa de infección tras la cirugía del LCA fue superior a lo publicado en otros estudios. Al contrario que en algunos de estos estudios, no se encontraron factores de riesgo.

La evidencia de las publicaciones sobre el tema o nuestro escaso tamaño muestral fueron las principales limitaciones. Debemos ampliar los estudios para aportar mayor certidumbre.

Bibliografía:

1. Westermann R, Anthony CA, Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Hettrich CM et al. Infection following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Analysis of 6,389 Cases. J Knee Surg. 2016 Oct 25.
2. Maletis GB, Inacio M, Reynolds S, Desmond JL, MaletisMM and Funahashi TT. Incidence of Postoperative Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Infections. Am J Sports Med. Vol. 41, No. 8
3. Fong SY, Tan JL. Septic Arthritis after Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Ann Acad Med Singapore. 2004;33:228-34.

4. Katz LM, Battaglia TC, Patino P, Reichmann W, Hunter DJ, Richmond JC. A retrospective comparison of the incidence of bacterial infection following anterior cruciate ligament reconstruction with autograft versus allograft. *Arthroscopy*. 2008 Dec;24(12):1330-5.
5. Judd D, Bottoni C, Kim D, Burke M, Hooker S. Infections following arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2006 Apr;22(4):375-84.
6. Crawford C, Kainer M, Jernigan D, Banerjee S, Friedman C, Ahmed F et al. Investigation of Postoperative Allograft-Associated Infections in Patients Who Underwent Musculoskeletal Allograft Implantation. *CID*. 2005;41:195–200.
7. Calvo R, Figueroa D, Vaisman A, Anastasiadis Z, De La Fuente P, Olid A et al. Experiencia y Manejo en Artritis Séptica en Cirugía de Reconstrucción de Ligamento Cruzado Anterior. *Artroscopia*. 2014;21(3):95-101.
8. Brophy RH, Wright RW, Huston LJ, Nwosu SK and Spindler KP. Factors Associated with Infection Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:450-4.
9. Cancienne JM, Gwathmey FW, Miller MD and Werner BC. Tobacco Use Is Associated With Increased Complications After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med*. Vol. 44, No. 1.
10. Barker JU, Drakos MC, Maak TG, Warren RF, Williams RJ, Allen AA et al. Effect of graft selection on the incidence of postoperative infection in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2010 Feb;38(2):281-6.
11. Binnet MS and Basarir K. Risk and Outcome of Infection After Different Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Techniques. *Arthroscopy*. 2007 August;23(8):862-8.

SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTADA INTRA Y EXTRAARTICULAR DE RODILLA. REPORTE DE UN CASO CLINICO

D. Cristian Centeno Alonso^a, Dr. Homero Valencia García^b

^aEstudiante 6° curso Grado en Medicina en la Universidad Rey Juan Carlos. ^bMédico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Pigmented villonodular sinovitis, Synovectomy, Arthroscopy.

Introducción: La sinovitis villonodular pigmentada (SVP) es una enfermedad de la membrana sinovial rara, benigna, pero potencialmente agresiva, local y recurrente. Se caracteriza por hiperplasia sinovial, inflamación y deposición de hemosiderina dentro de las articulaciones, las vainas del tendón y las bursas^{1,2,5}. Presenta la capacidad de erosionar el tejido circundante del hueso y la articulación. Al microscopio se identifican los macrófagos cargados de lípidos, células gigantes multinucleadas y proliferación de células de fibroblastos⁷.

La afectación monoarticular es el proceso más común. Afecta principalmente a grandes articulaciones como la rodilla, cadera y tobillo y es rara en la columna vertebral. Afecta con mayor frecuencia a personas entre 20-40 años.

Su etiología permanece en controversia. El término SVP se introdujo en 1825 como un proceso neoplásico, debido a su patrón de crecimiento, la capacidad de erosionar el tejido circundante del hueso y la articulación y la alta tasa de recurrencia después de la resección. En 1941, Jaffe et al presentaron la entidad patológica como una sinovitis. La teoría más extendida es que la enfermedad es una reacción inflamatoria de la sinovial⁵.

En la rodilla, la SVP se presenta como una forma localizada (SVPL) o difusa (SVPD). La localizada se caracteriza por la afectación focal de la sinovial, con masas nodulares. Afecta principalmente a personas entre 30 y 50 años de edad, con ligero predominio femenino. Tiene un pronóstico excelente y una baja recurrencia cuando se trata quirúrgicamente. La difusa afecta a toda la sinovia. Presenta una tasa de recurrencia del 46%. Es una lesión proliferativa benigna, con una distribución igual entre hombres y mujeres. Es más agresiva y tiene peor pronóstico, ya que puede dar lugar a la destrucción del cartílago articular y posterior osteoartritis⁷.

El objetivo de nuestro estudio es revisar las características clínicas de la sinovitis villonodular pigmentada, para intentar esclarecer la etiología, el diagnóstico y método preferido de tratamiento.

Caso clínico: Mujer de 49 años, que es remitida a Consulta Externa de Traumatología, desde Atención Primaria, por tumoración en la cara posterior de la rodilla izquierda, de 6 meses evolución, que, con incremento de actividad física, provoca molestias. Sin antecedentes de interés. La paciente refiere discretas molestias locales en la zona, pero sin incapacitación, aunque refiere aumento de tamaño progresivo y más dolor cuando camina más de 1 hora.

A la exploración parecía extremidad normoeje, con discreto derrame, extensión completa, molestias a la flexión forzada, estable en su pivote central y ligamentos colaterales y con una exploración neurovascular distal normal.

Se solicitó estudio ecográfico que fue completado con RM ante los hallazgos. El diagnóstico fue de tumoración intra y extraarticular, de gran tamaño, en rodilla, compatible con sinovitis villonodular pigmentada difusa (FIG 1).

Se procedió, en un primer tiempo, a exéresis abierta de la tumoración extraarticular por vía posterior. La recuperación postoperatoria fue satisfactoria y sin complicaciones, comprobando en RM posterior la desaparición de dicha tumoración extraarticular (FIG 2). 9 meses después se procedió a resección artroscópica de la tumoración intraarticular del compartimento posterior, y 6 semanas después, fue sometida a una sinoviortesis radioisotópica para minimizar el riesgo de recidiva.

6 meses después del 2º procedimiento (y 15 meses desde cirugía abierta) la paciente se encontraba sin molestias locales y realizando una actividad rutinaria sin restricciones.

Discusión: Presentamos un caso de una mujer de 49 años, con afectación intra y extraarticular, que requirió tratamiento quirúrgico abierto y artroscopia, en dos tiempos, y radiación coadyuvante. Se revisa la literatura disponible. La SVP es muy difícil de manejar.

Los síntomas clínicos más frecuentes son dolor, hinchazón y rigidez en la articulación involucrada. Presenta un inicio insidioso y progresivo.

En la rodilla, la radiografía simple es una técnica diagnóstica poco específica e insensible⁷. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico de la SVP^{2,10}. Es altamente sensible y específica, por lo que debe realizarse a cualquier persona con diagnóstico de SVP. La resonancia magnética es útil para distinguir entre SVPD y SVPL y para determinar la presencia de afectación extraarticular. Puede presentarse con derrame articular. La hemosiderina aparece como baja o nula señal en T1 y T2⁷. Se diagnosticó una gran tumoración intra y extraarticular en la rodilla compatible con SVPD.

La confirmación se puede realizar mediante el análisis histopatológico. Las características típicas de SVP son hipertrofia sinovial e hiperpigmentación de hemosiderina.

La etiología de SVP todavía no está clara. Se asocia con lipometabolismo y trauma. En una etapa temprana, la enfermedad ofrece pocos predictores específicos. Se ha encontrado cierta asociación con necrosis avascular. La hiperplasia sinovial puede reducir el flujo sanguíneo al hueso periarticular y la inflamación de SVP puede conducir a la necrosis de la cabeza femoral. Algunos estudios informan de una asociación entre SVP y cirugía ortopédica¹.

El objetivo del tratamiento es eliminar el dolor y reducir el riesgo de destrucción de las articulaciones y la recurrencia. Alone Blanco et al estudiaron 22 pacientes tratados con dosis bajas de radiación externa como adyuvante a sinovectomía artroscópica. O'Sullivan et al estudiaron 14 casos de SVP

refractaria y recurrente, con afectación extraarticular. Han recibido radiación de haz externo y 10 pacientes han conseguido buenos resultados. La terapia con radiación de haz externo puede ser muy útil en los casos refractarios de SVP o en aquellos con extensa afectación extraarticular ^{5,7}.

La presencia de afectación extraarticular sugiere una forma más agresiva de SVPD, que requiere un enfoque quirúrgico abierto agresivo. La mayoría de los pacientes presentan SVPD intraarticular, que puede tratarse con sinovectomía artroscópica. En casos de afectación sinovial extensa o afectación extraarticular, se recomienda un abordaje quirúrgico abierto. La SVPL responde bien a la artroscopia.

El tratamiento con radiación adyuvante todavía se debate. La radiación postoperatoria podría disminuir la tasa de enfermedad recurrente. Actualmente se utiliza la sinovectomía de radiación intraarticular. Chin et al informaron sobre una serie de 30 pacientes tratados con radiación adyuvante intraarticular, después de combinar sinovectomía abierta anterior con sinovectomía posterior. Sólo 4 pacientes mostraron enfermedad residual en el seguimiento en la RM después de radiación intraarticular. Estos resultados indican ventajas de usar radiación intraarticular para el tratamiento de SVP ⁴.

Ogilvie- Harris et al revisaron 25 casos de SVPD. La sinovectomía mejoró el dolor, y no hubo recurrencias. Los pacientes con enfermedad intraarticular pueden ser candidatos para la sinovectomía artroscópica ⁷.

La planificación de nuestro tratamiento fue por etapas. Primero una exéresis abierta de la tumoración extraarticular por vía posterior, con una recuperación postoperatoria satisfactoria. Se comprobó mediante RM la desaparición de dicha tumoración extraarticular. 9 meses después se procedió a la resección artroscópica de la tumoración intraarticular del compartimento posterior, y pasadas 6 semanas, fue sometida a una sinoviortesis radioisotópica para minimizar el riesgo de recidiva.

En la PVNS de la rodilla, la sinovectomía total abierta, posterior y después de recuperar el movimiento completo, realizar el acercamiento anterior, puede ser un tratamiento útil, debido a sus buenos resultados ^{5,8}. Las incisiones deben ser extensas, suficiente para permitir la flexión de la rodilla y la inversión lateral de la rótula. Después del abordaje anterior, se realiza el abordaje posterior con una incisión "en forma de S perezosa" ⁷. El haz neurovascular se desplaza medial o lateralmente para obtener acceso a los lados de la cara de la articulación. La aplicación correcta de la artroscopia se ha asociado con mejores resultados funcionales y menor rigidez postoperatoria que las técnicas abiertas.

La sinovectomía abierta se asocia con una estancia hospitalaria más larga y un período más largo de rehabilitación. Una de las principales críticas a la técnica para SVP en la rodilla es la rigidez postoperatoria, que, a menudo, requiere manipulación para evitar disminución del rango de movimiento. La SVP de la rodilla, especialmente la forma difusa, debe ser cuidadosamente observada y gestionada para obtener un resultado óptimo.

La sinovectomía artroscópica puede ofrecer ventajas respecto a la abierta, pero se asocia con mayor recurrencia, en pacientes con forma difusa de enfermedad ^{2,5}.

Se han realizado estudios para comparar tasas de recurrencia, complicaciones y osteoartritis en sinovectomía artroscópica y en sinovectomía abierta para sinovitis villonodular pigmentada de la rodilla. Las tasas de recurrencia fueron 26,7% y 24,6%, las tasas de complicaciones globales fueron 5,7% y 3,2%, y las tasas de osteoartritis fueron de 20% y 17,1% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre la sinovectomía artroscópica y la sinovectomía abierta en términos de tasas de recurrencia, complicaciones y osteoartritis ⁸.

Conclusión: La RM es una valiosa herramienta de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad. Si el diagnóstico es tardío, aumenta el riesgo de lesiones o destrucción articular.

El tratamiento quirúrgico es de elección para evitar complicaciones y recurrencias. La sinovectomía total abierta o artroscópica es la técnica estándar de tratamiento. La sinovectomía artroscópica puede ofrecer ventajas respecto a la abierta, pero se asocia con mayor recurrencia en la difusa, sin embargo, puede prevenir la osteoartritis secundaria.

La sinovectomía total abierta por etapas con un abordaje posterior y luego anterior, parece ser un método eficaz para el tratamiento quirúrgico de las formas difusas. En casos de afectación sinovial extensa o afectación extraarticular, se recomienda un abordaje quirúrgico abierto. La artroplastia puede ser el único tratamiento efectivo en algunos pacientes.

La recurrencia es frecuente, particularmente en la rodilla. La radiación postoperatoria podría disminuir la tasa de enfermedad recurrente. En conclusión, pensamos que si se elimina la lesión con precisión, por etapas, mediante una sinovectomía abierta para la tumoración extraarticular, una resección artroscópica de la tumoración intraarticular y una sinoviortesis radioisotópica se puede minimizar el riesgo de recidiva y obtener buenos resultados.

Bibliografía:

1. Xie G-p, Jiang N, Liang C-x, Zeng J-c, Chen Z-y, Xu Q, et al. (2015). Pigmented Villonodular Synovitis: A Retrospective Multicenter Study of 237 Cases. PLoS ONE. 10(3): e0121451. doi:10.1371/journal.pone.0121451
2. Dwidmuthe S, Barick D, Rathi T. Arthroscopic Management of Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee Joint. Journal Orthopaedic Case Reports. 2015 April-June; 5(2): 15-7
3. Shah S, Porrino J, Green III J, Chew F. Bilateral pigmented villonodular synovitis of the knee. Radiology case reports. 2015; 10: 56-60
4. Li W, Sun X, Lin J, Ji W, Ruan D. Arthroscopic synovectomy and postoperative assisted radiotherapy for treating diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: An observational retrospective study. Pak J Med Sci. 2015; 31(4): 956-60. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.314.7383>
5. Jabalameli M, Jamshidi Kh, Radi M, Hadi H, Bagherifard A. Surgical outcomes of 26 patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at a mean follow-up of 4 years: introducing a novel technique. Med J Islam Repub Iran. 2014 October; 28:123.
6. [Atik OŞ](#), [Bozkurt HH](#), [Özcan E](#), [Bahadır B](#), [Uçar M](#), [Öğüt B](#), [Memiş L](#). Localized pigmented villonodular synovitis in a child knee. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017 Apr; 28(1):46-9. doi: 10.5606/ehc.2017.00057.
7. Tyler WK, Vidal AF, Williams RJ, Healey JH. Pigmented Villonodular Synovitis. J Am Acad Orthop Surg. 2006; Jun; 14:376-85
8. Rodríguez-Merchan EC. Review Article: Open versus arthroscopic synovectomy for pigmented villonodular synovitis of the knee. Journal of Orthopaedic Surgery. 2014; 22(3):406-8
9. S Psarelis S, Wensley Richards BD, Kourounis G, Hatzikosti M. Persistent knee effusion in a young female. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2015 Jun; 15(2):237-9; quiz 239
10. Makino A, Musculo DL, Costa Paz M, Ayerza M. Sinovitis villonodular pigmentada localizada de rodilla: diagnóstico con resonancia magnética y su tratamiento artroscópico. Rev. Asoc. Arg. Ortop. y Traumatol. 1997; 62 (2): 257-63
11. Zhao L, Zhou K, Hua Y, Li Y, Mu D. Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child. A case report. Medicine. 2016;95:33 (e4572)

FIGURA 1: Resonancia magnética lateral y axial donde se aprecia el tumor intra y extraarticular previo a la primera cirugía (exéresis abierta por vía posterior).

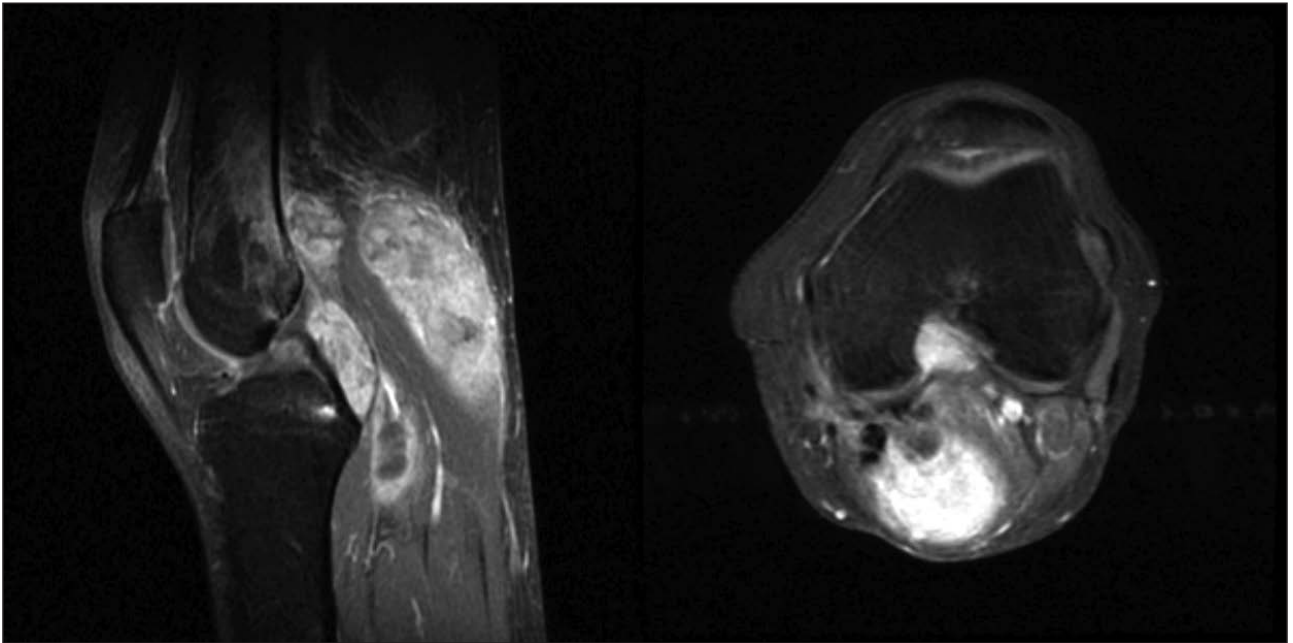
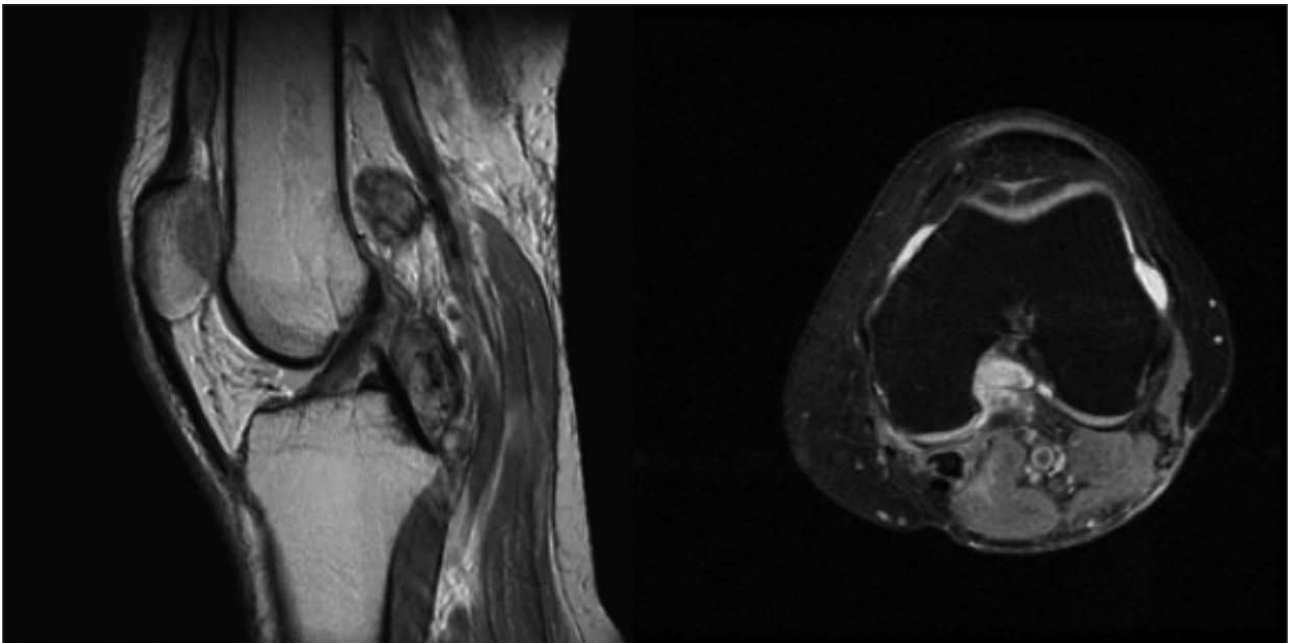


FIGURA 2: Resonancia magnética lateral y axial donde se aprecia sólo el tumor intraarticular previo a la segunda cirugía (cirugía artroscópica).



7. Medicina Interna
(Alergología, digestivo, cardiología y
atención primaria)

TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIONES POR ASMA EN ESPAÑA ENTRE 1998 y 2011

Hernández Rivas, Lucía¹; Tejedor Alonso, Miguel Angel^{2,3}

¹Estudiante Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos.

²Médico especialista en Alergología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

³Profesor asociado de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Asthma, trends, hospitalization, Spain.

Introducción: El asma continúa siendo una enfermedad con elevada morbilidad, a pesar de los avances en su manejo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente provoca la pérdida de 15 millones de años ajustados por calidad de vida, representando el 1% de la carga global de enfermedad.^{1,2}

Las hospitalizaciones por asma son uno de los mejores indicadores de las tendencias en la morbilidad de la enfermedad, pero no hay información disponible en todos los países.³ En los últimos años parecen estar en descenso en muchos países, tras experimentar un incremento en los últimos años del siglo XX.^{3,4,5}

En España, los estudios al respecto son escasos y presentan resultados diversos. Gonzalez-Barcala et al. observaron un incremento significativo en la tasa de hospitalizaciones en pacientes mayores de 15 años en la región de Galicia entre los años 1995 y 2009.⁵ Otros estudios, por el contrario, describieron un descenso en las hospitalizaciones en edad infantil y adultos jóvenes, mostrando uno de ellos un incremento en las mismas en mayores de 64 años.^{4,6}

Objetivo: Aportar mayor información acerca de las hospitalizaciones por asma en España. Para ello se analizan datos casi totales del sistema hospitalario español entre los años 1998 y 2011, con el objetivo de describir las características epidemiológicas y las tendencias de los ingresos por asma, así como analizar si existen diferencias debidas a edad, sexo, mes de ingreso o región.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio epidemiológico retrospectivo utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), una base de datos del Ministerio de Salud español que recopila información clínica, demográfica y administrativa tanto de hospitales públicos como de algunos privados, cubriendo más del 95% de altas hospitalarias.^{3,7} Para la clasificación de las enfermedades, la base de datos utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC). El CMBD ha demostrado ser una herramienta fidedigna en la estimación de los casos de enfermedades que requieren hospitalización.⁷

Se seleccionaron los pacientes diagnosticados de exacerbación aguda de asma entre los años 1998 y 2011. Para ello se utilizaron los códigos 493.0 a 493.9 de la CIE-9-MC.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA, versión 14.2. Se estudiaron las diferencias de los ingresos por asma según edad (se dividió la población en 7 grupos elegidos por su incidencia), sexo, Comunidad Autónoma (CCAA) y zona climática utilizando el test de chi cuadrado de Pearson.

Se calculó la incidencia de ingreso por asma y sus subtipos (asma extrínseca, asma intrínseca) en forma de tasas en población general, con intervalos de confianza al 95% según la distribución de Poisson. Para calcular estas tasas se utilizaron datos de la población española correspondiente para cada año, grupo de edad y sexo, que se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

Las tendencias temporales de ingreso por asma, por sus subtipos y por grupos de edad se calcularon utilizando la regresión de Poisson, usando como covariable el año y el sexo.

Resultados: Identificamos un total de 313.965 pacientes con ingreso por asma entre los años 1998 y 2011, con una media de edad en el momento del estudio de 43,6 años (DS 30). El 64,88% de los pacientes eran mujeres y el 35,12% varones.

Hasta un 20,36% de los pacientes estudiados tenían más de 75 años. Los casos en niños hasta 15 años correspondieron mayoritariamente a varones (61,8%) con una tendencia cambiante a partir de esta edad, siendo más frecuentes el sexo femenino a partir de los 45 años (80,3%).

El tipo de asma más frecuentemente encontrado fue el clasificado como asma no especificado (71%) seguido del asma extrínseco (16,36%), encontrándose el asma intrínseco en tercer lugar (8%). En menores de 15 años fue más frecuente el asma extrínseco (27,4%), siendo el asma intrínseco minoritario (3,17%), mientras que en mayores de 45 el asma intrínseco prevaleció (12,39%) sobre el de tipo extrínseco (6,42%). En varones predominó el asma extrínseco (21,64%), siendo poco frecuente el asma intrínseco (4,78%), mientras que en mujeres se observaron porcentajes más altos de asma intrínseco (9,78%), de modo que, aunque el asma extrínseco era el más frecuente en términos absolutos, presentó porcentajes más bajos que en varones (13,5%).

En cuanto a la época en que se producen los ingresos, encontramos que la mayoría se produjeron en el primer trimestre (30,8%) correspondiendo sobre todo al mes de Enero (11,7%), aunque también fueron muy frecuentes en el mes de Diciembre (10,35%). Para el asma extrínseco, los ingresos fueron más frecuentes en el cuarto (31,56%) y el segundo trimestre (26,44%), sobre todo en los meses de Mayo (10,56%) y Octubre (11,62%), mientras que en el asma intrínseco la mayoría de ingresos se dieron en el primer trimestre (35,26%). Estas diferencias fueron significativas con $p < 0,001$.

La Comunidad Valenciana y Extremadura fueron las comunidades donde se registraron más ingresos en el periodo de tiempo estudiado, correspondiendo a un 19,29% y 13,41% respectivamente. En cuanto a las zonas climáticas, la mayor parte de los ingresos se concentraron en el sur-levante (34,71%) y en la zona continental (31,25%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En todas las zonas climáticas, excepto en la continental, los ingresos se concentraron principalmente en el primer trimestre ($>30\%$), no siendo tan frecuentes en el segundo ($<24\%$), mientras que en la zona continental encontramos un porcentaje más elevado en el segundo trimestre (25,94%),

no siendo tan alto como en el resto de zonas en el primero (29,9%) ($p < 0,001$). Al valorar las zonas climáticas por subtipos de asma, las diferencias de la zona continental frente al resto también se reprodujeron en el asma de tipo extrínseco de manera significativa ($p < 0,001$), produciéndose en esta zona la mayoría de los ingresos en el cuarto trimestre (30,14%) seguido del segundo (29,31%), mientras que en el resto de zonas los ingresos en el primer trimestre son más frecuentes que en el segundo. Para el asma intrínseco no se observaron diferencias en la fecha de alta entre las distintas zonas climáticas ($p = 0,32$).

En relación a la mortalidad en los ingresos por asma, encontramos 3.451 casos de muerte, con el asma de tipo no especificado como predominante (67%) seguido del asma obstructivo crónico (17%). La mayoría de muertes se produjeron en mayores de 74 años (68%), siendo más frecuentes durante el primer trimestre del año (44%). El 81,1% de los casos de muerte se dieron en mujeres.

En el estudio de las tendencias observamos un descenso en la incidencia de ingresos totales por asma en el periodo de tiempo estudiado, con una razón de tasas de incidencia (Incidence Rate Ratio: IRR) de 0.98 anual (IC95% 0.979-0.981; $p < 0,001$). Los ingresos por los principales tipos de asma también descendieron, presentando el asma extrínseco un IRR de 0,967 anual (IC95% 0,965-0,969; $p < 0,001$) y el asma intrínseco un IRR de 0.92 anual (IC95% 0,919-0,925; $p < 0,001$). Las tasas de ingreso por asma fueron mayores en mujeres que en varones (IRR 1,91; IC95% 1,90-1,93; $p < 0,001$) (figura 1).

En cuanto a la distribución entre los grupos de edad (figura 2), observamos un descenso en la tasa de ingresos para todos los grupos salvo para el caso de los mayores de 74 años, en los que se produjo un incremento en los mismos, con un IRR de 1,008 anual (IC95% 1,006-1,01; $p < 0,001$). El grupo que comprende sujetos entre 45 y 64 años fue el que experimentó un descenso más evidente, presentando un IRR anual de 0,955 (IC95% 0,923-0,957; $p < 0,001$). Le siguen, por orden de decremento, el grupo comprendido entre los 15 y los 45 años (IRR 0,960; IC95% 0,958-0,962; $p < 0,001$); el grupo de 10-14 años (IRR 0,964; IC95% 0,960-0,968; $p < 0,001$); el grupo de 65-74 años (IRR 0,971; IC95% 0,969-0,974; $p < 0,001$); el grupo de 0 a 4 años (IRR 0,976; IC95% 0,974-0,978; $p < 0,001$); y, por último, el grupo de 5 a 10 años con un IRR de 0,986 (IC95% 0,983-0,989; $p < 0,001$).

Discusión: El estudio mostró un descenso en la tasa de ingresos por asma en España entre los años 1998 y 2011 en todos los grupos de edad salvo en los pacientes de 75 años o más, en los que se observó un incremento en los mismos. Estos resultados son similares a los encontrados por J.M. Altzibar et al. en el País Vasco.⁶ El incremento observado en las hospitalizaciones en pacientes de edad avanzada podría estar debido a que en este grupo hubiese una codificación errónea y se hubiesen incluido otras enfermedades respiratorias como el EPOC y no exclusivamente el asma.

Del mismo modo, el hecho de encontrar tasas de incidencia elevadas en el grupo de 0 a 4 años podría estar explicado por una mayor morbilidad respiratoria en este grupo etario, con la posibilidad de confusión en el diagnóstico de asma con otras enfermedades como ejemplo la bronquiolitis.

El descenso observado en el resto de grupos de edad puede estar explicado por una correcta clasificación del asma, enfermedad que se ha beneficiado del uso continuado de corticoesteroides inhalados y, como consecuencia, ha experimentado un descenso en las exacerbaciones graves y sus consiguientes ingresos hospitalarios. Estudios similares revisados también revelaron un descenso en los ingresos por exacerbación de asma en población infantil y adultos jóvenes tanto a nivel nacional, como en el caso de Miguel-Díez et al.⁴, como a nivel internacional^{2, 8, 9, 10}.

Como fortaleza del estudio, estaría el gran número de pacientes que forman parte de la cohorte y que esta representa a la población española de asmáticos ingresados, al recoger el CMBD hasta un 95% de los pacientes ingresados en todo el territorio español.

En cuanto a las debilidades de nuestro estudio, encontramos el hecho de que el tipo de asma mayoritariamente encontrado sea el "no especificado", lo cual puede deberse a una pérdida de precisión en la clasificación por parte de los médicos que dan las altas. Juzgando por el análisis de los resultados, parece que este grupo de asma "no especificado" estaría formado por una mezcla tanto de asma intrínseco (sobre todo en pacientes mayores de 45 años) como extrínseco (en los menores de 16), lo que nos lleva a pensar que los errores de clasificación sean aleatorios y, por tanto, sin influencia en la validez externa de los resultados, sobre todo en las diferencias entre edades, sexo y tipo de asma, los cuales como es sabido están relacionados (edades más jóvenes y varones para los asmáticos extrínsecos y edades más maduras y mujeres para los asmáticos intrínsecos).

Otro elemento limitante sería que los datos estaban disponibles por CCAA, lo que supuso que al analizar por zona geográfica no se pudieran separar distintas provincias de una misma comunidad autónoma, de modo que hubo partes del territorio español englobadas dentro de una zona climática no correspondiente. Sin embargo, sí pudimos ver diferencias entre zonas climáticas, donde observamos que las zonas continentales tenían mayores proporciones de ingresos en Mayo o en el 2º trimestre, lo cual se debe corresponder a las grandes concentraciones de pólenes que se alcanzan en la zona continental de España en esas fechas.

Conclusión: Las incidencias de hospitalización por asma en España presentaron, a nivel global, una tendencia decreciente entre los años 1998 y 2011, hecho que concuerda con lo observado en diversos estudios a nivel nacional e internacional y que probablemente sea debido a mejoras en el manejo de la enfermedad en el periodo de tiempo estudiado por el uso más generalizado y universal de los esteroides inhalados.

Bibliografía:

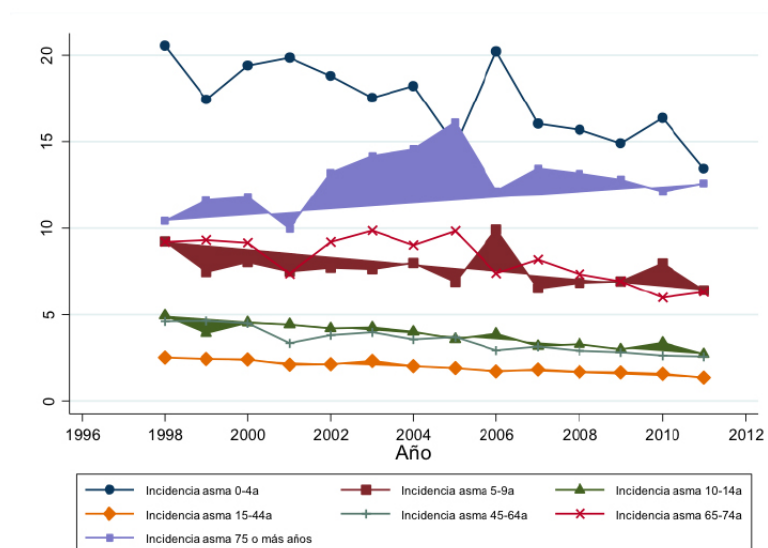
1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(1 Suppl):4S-12S.
2. Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Morais-Almeida M. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(6):237-241.
3. Gupta R, Anderson HR, Strachan DP, Maier W, Watson L. International trends in admissions and drug sales for asthma. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):138-45.
4. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010). *Respir Med.* 2014;108(7):983-91.
5. Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Valdes L, et al. Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect. *Multidiscip Respir Med.* 2011;6(2):82-6.
6. J. M. Alzibar, I. Tamayo-Uria, V. De Castro, X. Aginagalde, M. V. Albizu, A. Lertxundi, J. Benito, P. Busca, I. Antepara, J. Landa, O. Mokoroa and M Dorronsoro. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 1099–1108.
7. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Mosquera González M, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011. *Allergy.* 2015;70(7):880-3.
8. Bedouch P, Sadatsafavi M, Marra CA, Fitzgerald JM, Lynd LD. Trends in asthma-related direct medical costs from 2002 to 2007 in British Columbia, Canada: a population based-cohort study. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e50949.

9. Pascal L, Fuhrman C, Durif L, Nicolau J, Charpin D, Dujols P, et al. Trends in hospital admissions for asthma in France, 1998-2002. *Rev Mal Respir* 2007;24:581-90.
10. Antunes FP, Costa Mda C, Paim JS, Vieira-da-Silva LM, Santos CA, Cruz AA, et al. Trends in hospitalizations for respiratory diseases in Salvador, Bahia State, Brazil, 1998-2009. *Cad Saude Publica* 2012;28:869-77.

Figura 1. Incidencia anual de ingresos por asma por sexos.



Figura 2. Incidencia anual de ingresos por asma por grupos de edad.



EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE DE LA CLASIFICACIÓN NICE EN SUJETOS SIN EXPERIENCIA MEDIANTE EL TEST LC-CUSUM

Isabel Manzano Santamaría^a, Marta Alguacil Cuéllar^a, María José Motta Molina^a, Andrea Posada Restrepo^a, Sara Sevo Spahiu^a, María Molinero García^a, Leonor García Martín^a, Irene Gómez-Pastrana Pau^a, Ignacio Carrascosa del Álamo^a, Gema Martínez Izquierdo^a, Alicia Gutiérrez Martín^a, Ainara Zubillaga de Diego^a, Francisco Javier Parra Villanueva^a, Paloma Plaza Roig^a, María José Reyes Larriba^a, Francisco Javier García Alonso^b

^aEstudiante de Medicina. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España. ^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Cáncer colorrectal, clasificación, curva de aprendizaje.

Introducción: El cáncer colorrectal es una de las principales causas de morbimortalidad por cáncer a nivel mundial. La mayoría son consecuencia de la evolución y crecimiento a largo plazo de los adenomas de colon. Debido a la alta incidencia y a la existencia de lesiones precursoras sobre las que se puede actuar, se han desarrollado programas de cribado que consisten en la extirpación de los adenomas colónicos y que han demostrado disminuir la incidencia y la mortalidad asociada al cáncer colorrectal.¹

Para reducir los costes del cribado, se ha propuesto una estrategia de *resect and discard* que extirparía y descartaría los pólipos <5 mm, evitando así el estudio anatomopatológico, dado el bajo riesgo de estas lesiones de presentar displasia de alto grado.² Para ello se han utilizado las técnicas de cromoendoscopia y la clasificación NICE, que divide las lesiones en pólipos hiperplásicos, adenomas o carcinoma invasivo en función de sus características macroscópicas (color, presencia de vasos sanguíneos y patrón de la lesión). La American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) exige una precisión diagnóstica >90% para el uso de esta estrategia.³

Varios estudios han valorado la precisión del diagnóstico endoscópico en profesionales⁴. Sin embargo, existen pocos datos acerca del número de lesiones a evaluar hasta alcanzar la competencia descrita en sujetos sin experiencia previa en endoscopia.

Objetivos: Valorar la curva de aprendizaje de la clasificación NICE para pólipos colorrectales en sujetos sin experiencia previa en endoscopia digestiva, estableciendo como objetivo alcanzar la precisión diagnóstica propuesta por la ASGE.

Material y métodos: Desarrollamos un estudio de intervención, analítico y longitudinal. El proyecto se dividió en 2 fases:

1. *Fase de formación:* Se realizó una sesión teórico-práctica de aproximadamente 1 hora de duración en grupos de hasta 15 participantes.
2. *Fase de descripción de la curva de aprendizaje:* realizada individualmente. Cada participante recibió 3 presentaciones en formato .ppt con una serie de 33-34 lesiones cada una (100 lesiones en total). Evaluaban la lesión de acuerdo a la clasificación NICE y, tras introducir su valoración, se mostraba la respuesta correcta y una explicación sobre la misma.

La población a estudio fueron voluntarios seleccionados entre los estudiantes de medicina de 4º y 5º curso de la facultad de medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. Las lesiones incluidas en nuestro estudio se obtuvieron de colonoscopias realizadas en nuestro centro (Hospital Universitario de Fuenlabrada).

La curva de aprendizaje se valoró mediante el test LC-CUSUM, que monitoriza un proceso formativo hasta confirmar que se alcanza una competencia preestablecida. Se asumió para el cálculo del umbral un 10% de fallos como límite aceptable y un 20% como inaceptable. Mediante una cohorte virtual de 15000 evaluadores, cada uno con 100 lesiones evaluadas y con precisiones entre el 80 y el 90%, se estimó un punto de corte para la curva LC-CUSUM de 3,45.

Resultados: En el estudio participaron 38 evaluadores sin experiencia previa en endoscopia, de los cuales un 71,1% son mujeres y cuya mediana de edad es de 22,1 años (Rango intercuartílico (IQR): 21,4-23,5).

Las 100 lesiones evaluadas durante el estudio provenían de un total de 72 pacientes; un 40,3% eran mujeres y la edad media fue de 61,9 (Desviación estándar SD: 12,2). Los pólipos resecaos tenían su localización en el colon izquierdo mayoritariamente (69%), seguido del colon derecho (17%) y transversal (14%). Su tamaño estaba comprendido entre 1-50 mm con una mediana de 8,5 mm (IQR: 5-17,5). Su morfología variaba entre pólipos sésiles (Is: 57), pediculados (Ip: 25) y planos (IIa: 13, IIb: 1, IIc: 3). En cuanto a la clasificación NICE, incluimos 19 lesiones NICE 1 (18 pólipos hiperplásicos y 1 adenoma serrado), 71 NICE 2 (51 adenomas tubulares y 20 túbulo-velosos) y 10 NICE 3 (adenocarcinomas). Las características de las lesiones se muestran en el *Anexo 1*.

La mediana de la precisión diagnóstica fue del 86% (IQR: 84-91%, rango: 76-96%), aumentando desde las primeras 33 lesiones de la primera sesión del 81,8% (IQR: 78,8-87,9%) al 87,9% (IQR: 84,8-93,9%) en las últimas 33. De acuerdo a la curva LC-CUSUM, alcanzaron la competencia requerida 20 evaluadores (52.6%), tras evaluar 57 lesiones (IQR: 55-76.5, rango 42-96). Su precisión diagnóstica fue del 91% (rango 84-96%) aumentando desde el 84,8% (rango: 69,7-93,9) en el primer tercio al 92,4% (rango: 84,8-100%) en el último. Aquellos que no alcanzaron el umbral de competencia presentaron una precisión diagnóstica del 84% (rango 76-87%), pasando del 78,8% (rango: 50,5-90,9%) al 84,8% (rango: 78,8-93,9%). *Anexo 2*

Analizando la precisión diagnóstica en función del tamaño de los pólipos observamos que ésta fue del 87,9% (IQR: 86-89,6%) en lesiones menores de 6 mm y 86,1% (IQR: 84,7-87,4%) en las lesiones mayores o iguales a 6 mm. Para lesiones menores de 11 mm la precisión diagnóstica fue del 87,2% (IQR: 85,7-88,5%) y del 86% (IQR: 84,2-87,6%) para un tamaño mayor o igual a 11 mm.

Discusión: La alta prevalencia de los adenomas ha planteado la necesidad de emplear técnicas de cromoendoscopia para su diagnóstico, ya que permiten una mejor visualización de las características de las lesiones⁵. El estudio que hemos llevado a cabo pretende evaluar la competencia adquirida por sujetos sin experiencia en endoscopia en el diagnóstico de pólipos de colon y su proceso de forma individualizada. Para ello nos hemos servido de la clasificación NICE, que se basa en las características endoscópicas de las lesiones para predecir su tipo histológico y que es sencilla de aprender y aplicar.

Algunos estudios han puesto a prueba la técnica cromoendoscópica NBI (Narrow-band imaging) y la clasificación NICE, estableciendo su validez en la diferenciación de pólipos hiperplásicos y adenomas. En el diagnóstico de pólipos pequeños (<5mm), alcanzaron una precisión del 88%, con un 98% de sensibilidad y un valor predictivo negativo del 95%.⁶ Otros, han validado esta clasificación para el diagnóstico de carcinoma invasivo de la mucosa en sujetos entrenados en la técnica NBI, obteniendo una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 92% en predicciones diagnósticas realizadas con alta confianza.⁷ En nuestro estudio se ha obtenido una precisión diagnóstica global del 86%, lo cual es similar a lo descrito en la Bibliografía: citada. Estas publicaciones no hacen referencia al hallazgo de diferencias en cuanto al tamaño de las lesiones y tampoco nosotros hemos encontrado diferencias en la precisión diagnóstica en función del mismo, por lo que no parece influir de manera significativa en su evaluación.

Por otro lado, estudios previos han valorado la precisión del diagnóstico endoscópico en profesionales sin experiencia previa en cromoendoscopia y han conseguido demostrar que la mayoría de ellos pudieron alcanzar los objetivos mínimos propuestos por la ASGE. Un 84,6% logró obtener un valor predictivo negativo >90%⁸. Sin embargo, no existen datos acerca del número de sesiones de formación y del número de lesiones a evaluar necesarias para llegar a dicho objetivo. Tras las 3 sesiones de autoevaluación de nuestro trabajo, hemos comprobado que un 52,6% de los participantes obtuvieron una precisión diagnóstica de más del 90%, alcanzando la competencia necesaria, si bien este porcentaje es menor que en los estudios descritos anteriormente. Hemos establecido en estos sujetos que esta competencia se logra tras la realización de la predicción diagnóstica de alrededor de 57 lesiones.

Además, independientemente de alcanzar o no el objetivo, hemos podido observar en todos los participantes una mejoría en la precisión diagnóstica a lo largo de las sesiones realizadas, lo que sugiere que gran parte de los sujetos podrían lograr los objetivos propuestos con un mayor número de lesiones evaluadas.

Entre las limitaciones del trabajo cabe mencionar que la calidad de las imágenes proporcionadas ha podido influir en el diagnóstico realizado, al igual que el tipo de pólipo a evaluar puede presentar ciertas dificultades. Pese a los resultados obtenidos, no podemos asumir que la competencia adquirida permita el correcto diagnóstico en el propio proceso endoscópico dentro de la práctica clínica real.

Conclusiones: Hemos comprobado que se puede lograr una precisión diagnóstica >90% en sujetos inexpertos mediante una única sesión presencial seguida de formación individual. Las curvas LC-CUSUM son una herramienta útil para individualizar el proceso formativo variando su duración e identificando posibles errores de concepto. Los evaluadores que partían de precisiones inferiores finalmente no alcanzaron el umbral de competencia, sin embargo, de haber prolongado la segunda fase podrían haber alcanzado la precisión descrita.

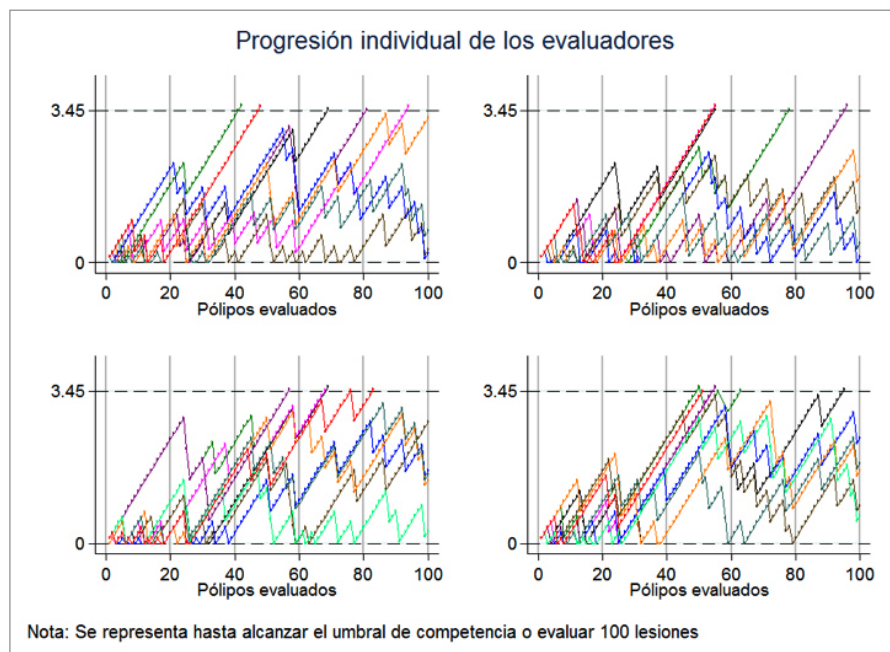
Bibliografia:

1. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1-8.
2. Lieberman D, Brill J, Canto M, et al. Management of Diminutive Colon Polyps Based on Endoluminal Imaging. *Clinic GastroenterolHepatol*. 2015; 13: 1860-66.
3. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *GastrointestEndosc*. 2011; 73: 419-22.
4. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JPA, et al. Gut. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Endoscopy*. 2013; 62: 1704-13.
5. Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, Bhat YM, et al. Electronic chromoendoscopy. *GastrointestEndosc*. 2015 Feb; 81: 249-61.
6. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology*. 2012.
7. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *GastrointestEndosc*. 2013; 78: 625-32.
8. Patel SG, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Real-time Characterization of Diminutive Colorectal Polyp Histology Using Narrow-Band Imaging: Implications for the Resect and Discard Strategy. *Gastroenterology*. 2016; 150: 406-18.
9. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, et al. Gut. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Endoscopy*. 2016; 65: 963-70.
10. Hewett AG, Huffman ME, Rex DK. Leaving distal colorectal hyperplastic polyps in place can be achieved with high accuracy by using narrow-band imaging: an observational study. *GastrointestEndosc*. 2012; 76: 374-80.
11. Eshghi MJ, Fatemi R, Hashemy A, et al. A retrospective study of patients with colorectal polyps. *GastroenteroHepatol Bed Bench*. 2011; 4: 17-22.

Anexo 1.

	Todos. (n=100)	NICE 1 (n=19)	NICE 2 (n=71)	NICE 3 (n=10)
Histología		18 Hiperplásicos 1 A. Serrado	51 A. Tubulares 20 A. Tubulovelloso	10 Adenocarcinomas
Tamaño				
≤5 mm	35 (35%)	14 (73,7%)	21 (29,6%)	
6-10 mm	23 (23%)	1 (5,3%)	21 (29,6%)	1 (10%)
11-15 mm	17 (17%)	3 (15,8%)	14 (19,7%)	
16-20 mm	10 (10%)	1 (5,3%)	8 (11,3%)	1 (10%)
21-25 mm	7 (7%)		4 (5,6%)	3 (30%)
>25 mm	8 (8%)		3 (4,2%)	5 (50%)
Morfología				
Is	56 (56%)	13 (68,4%)	40 (56,3%)	3 (30%)
Ip	24 (24%)		22 (31%)	2 (20%)
Ila	11 (11%)	5 (26,3%)	5 (7%)	1 (10%)
Otros	9 (9%)	1 (5,3%)	4 (5,6%)	4 (40%)
Localización				
Colon derecho	17 (17%)	1 (5,3%)	15 (21,1%)	1 (10%)
Colon trasverso	15 (15%)	1 (5,3%)	14 (19,7%)	
Colon descendente	11 (11%)	1 (5,3%)	10 (14,1%)	
Sigma	35 (35%)	5 (26,3%)	28 (39,4%)	2 (20%)
Recto	22 (22%)	11 (57,9%)	4 (5,6%)	7 (70%)

Anexo 2.



UTILIDAD DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ANTI-TNF α Y DE ANTICUERPOS CONTRA ESTOS FÁRMACOS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Morales Arandojo P.^a, Algaba García A.^b, Bermejo San José F.^b

^aEstudiante de sexto de medicina. URJC. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España. ^bServicio de Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

ABSTRACT

Palabras Clave: Anti-TNF α , niveles, enfermedad inflamatoria intestinal.

Introducción: El uso de anticuerpos monoclonales IgG1 contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) en la inducción de la remisión y mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) supuso una revolución en el manejo de pacientes que no conseguían el control de la enfermedad con corticoides o inmunomoduladores^{1,2}. Los dos fármacos más utilizados y mejor estudiados, tanto en la Enfermedad de Crohn (EC) como en la Colitis Ulcerosa (CU), son Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA)^{3,4}. Sin embargo, algunos pacientes en tratamiento con anti-TNF α pierden su respuesta al fármaco o ni siquiera llegan a responder a los mismos (fallo primario)^{5,6}. Estudios recientes han demostrado que los niveles en sangre de dichos fármacos, así como el desarrollo de anticuerpos contra ellos, juegan un papel muy importante en la eficacia de la terapia biológica^{6,7}.

Objetivos:

1. Comprobar si la pérdida de respuesta al anti-TNF α se relaciona con niveles bajos de fármaco, y si dichos niveles bajos se asocian con la aparición de anticuerpos.
2. Comprobar la utilidad de la monitorización de niveles de fármaco en la práctica clínica tanto en pacientes estables como en aquellos con pérdida de respuesta al anti-TNF α .
3. Conocer la actitud en la práctica clínica según los resultados obtenidos en los diferentes escenarios clínicos.
4. Conocer la utilidad de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de calprotectina fecal en pacientes con pérdida de respuesta al fármaco y su relación con los niveles.
5. Conocer la relación de aparición de anticuerpos y el desarrollo de reacciones infusionales.

Material y métodos: estudio retrospectivo, longitudinal descriptivo en pacientes con EII del servicio de Digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Se han seleccionado aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con IFX o ADA, registrados hasta marzo del 2017, y de éstos se han excluido los que no tenían registrado ninguna medida de niveles de fármaco ni de anticuerpos. En total se han seleccionado 93 pacientes de un total de 104 registrados con dichos tratamientos.

Esos 93 pacientes supusieron 103 casos tratados con anti-TNF, ya que 10 de ellos habían recibido tanto con IFX como ADA en distintos momentos, con monitorización de niveles con ambos tratamientos. Se ha podido realizar un adecuado seguimiento desde el inicio de la terapia biológica en el hospital en 98 casos, con 5 pérdidas de seguimiento.

Desde septiembre del 2016 hasta marzo del 2017 se han recogido de forma retrospectiva, a través de las Historias Clínicas informatizadas del hospital, variables relacionadas con datos epidemiológicos como edad, sexo o hábito tabáquico; tipo de enfermedad codificada mediante la clasificación de Montreal^{8,9}; indicación del tratamiento biológico y tiempo de seguimiento del mismo; y requerimiento o no de tratamiento inmunomodulador concomitante. También se han recogido las medidas de niveles de fármaco y de anticuerpos en sangre de cada paciente, así como su situación clínica en cada toma de niveles, descrita mediante los índices clínicos estandarizados de Harvey-Bradshaw para EC y de Mayo Parcial para CU^{9,10}, PCR, calprotectina fecal, y pruebas de imagen y endoscópicas realizadas. Se han recogido, además, datos de la actitud médica adoptada en cada escenario clínico. Por último, se han registrado variables relacionadas con la eficacia, efectos adversos y reacciones infusionales del fármaco y la necesidad o no de suspensión del biológico.

Se consideró fallo primario el mantenimiento de actividad clínica tras la terapia de inducción con el anti-TNF o la aparición de efectos adversos o enfermedad grave relacionada en dicho periodo de inducción que motivase la suspensión. Se definió pérdida de respuesta como la aparición de actividad clínica durante el periodo de mantenimiento del fármaco en los pacientes en los que se logró la remisión clínica con la terapia de inducción; los niveles valle de anti-TNF se consideraron en rango terapéutico si eran ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ para ambos fármacos. Se consideraron elevados los valores de PCR $\geq 0,5\text{mg/dl}$ y de calprotectina fecal $\geq 150\mu\text{g/g}$.

La monitorización de niveles de fármaco y anticuerpos se ha realizado en el laboratorio de nuestro hospital mediante el ensayo LISA-TRACKER por el método ELISA. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 23.

Resultados: en el estudio se han incluido 103 casos de pacientes en terapia con IFX o ADA. Las características básicas de los mismos se describen en la Tabla 1.

Dieciocho pacientes desarrollaron anticuerpos (Ac) contra el anti-TNF (17,5%). De ellos, el 72,2% (n=13) estaban bajo tratamiento con IFX y el resto (n=5) con ADA. Seis recibían tratamiento inmunomodulador concomitante (33,3%). De los 18 casos, 3 (16,7%) desarrollaron una reacción infusional y se suspendió el tratamiento. Además, en otros 11 pacientes (61,1%) se suspendió el tratamiento y se cambió de biológico debido a pérdida de respuesta al anti-TNF. La mediana del tiempo de aparición de los anticuerpos desde que se instauró el tratamiento fue de 9 meses (Rango intercuartílico: 5,5-24,2). En 12 casos, la aparición de Ac ocurrió durante el primer año de tratamiento (66,7%); de éstos, solo 3 recibían inmunomodulador concomitante (25%).

En cuanto a las reacciones infusionales a IFX, se observaron 5 casos (11,1% del total bajo dicho tratamiento), de los cuales 3 tenían anticuerpos positivos (60%), por lo que se les cambió a otro anti-TNF. En los otros 2 casos sin anticuerpos, en uno se suspendió el fármaco y en el otro se disminuyó el ritmo infusional sin aparición de nuevas reacciones infusionales. De los 5 casos, 2 tenían inmunomodulador concomitante.

El fallo primario del anti-TNF ocurrió en 8 casos (7,8%), 6 con actividad clínica mantenida y 2 sin actividad clínica demostrada pero con diagnóstico de cáncer y de tuberculosis que motivó la retirada del tratamiento. Solo un caso tenía niveles séricos de anti-TNF bajos (12,5%), siendo la media de

los niveles valle $7,25 \pm 4,68 \mu\text{g/ml}$. Dos pacientes (25%) desarrollaron anticuerpos. La PCR media fue elevada ($0,84 \pm 1,05 \text{ mg/dl}$). No se pudo hacer una valoración de los niveles de calprotectina fecal en este grupo de pacientes ya que solo 2 tenían dicha medida.

Veintiséis pacientes (25,4% del total de casos) requirieron medida de niveles de fármaco y de anti-TNF α por síntomas de pérdida de respuesta. De ellos, 11 (42,3%) presentaban niveles infraterapéuticos del fármaco y 3 (11,5%) anticuerpos positivos. La media de niveles valle en este grupo de pacientes fue de $4,64 \pm 3,95 \mu\text{g/ml}$. De acuerdo con los resultados obtenidos, 11 no precisaron modificación del tratamiento (42,3%) y en 6 se intensificó la terapia: 3 (11,5%) con incremento de la dosis y otros 3 con acortamiento del intervalo. Siete (26,9%) requirieron suspensión y cambio del biológico y 2 cirugía. En la Tabla 2 resumimos la actitud clínica llevada a cabo en función de los resultados de los niveles valle de fármaco y la aparición o no de anticuerpos. La mediana de las medidas de PCR y de calprotectina fecal fueron 0,76 (RIC 0,2-1,3) mg/dl y 631,5 (RIC 95,75-1622,25) $\mu\text{g/g}$ respectivamente, ambas elevadas. Los niveles de anti-TNF correlacionaron de forma significativa con los niveles de PCR ($R = -0,49$; $p = 0,01$). Sin embargo, la calprotectina fecal no correlacionó con los niveles en estos pacientes ($R = -0,196$; $p = 0,50$).

En 76 casos (73,7%) se realizaron niveles exclusivamente por seguimiento de la enfermedad. La mediana de los niveles de fármaco fue de 5,82 (RIC: 2,6-8,5) $\mu\text{g/ml}$. Veintidós (29%) presentaban niveles infraterapéuticos de anti-TNF, y 8 desarrollaron anticuerpos (10,5%). 36 pacientes recibían un inmunomodulador (47,4%). De acuerdo con la clínica y los resultados analíticos, 63 pacientes no requirieron modificaciones del tratamiento (82,9%), se dobló la dosis en 2 de ellos (2,6%), se cambió el anti-TNF en 8 (10,5%), cirugía en 2 (2,6%) y en un caso se decidió la retirada del biológico y actitud expectante, con respuesta clínica mantenida. En la Tabla 2 resumimos la actitud clínica llevada a cabo en función de los resultados de los niveles valle de fármaco y la aparición o no de anticuerpos. La mediana de las medidas de PCR y de calprotectina fecal fueron 0,22 (RIC 0,11-0,58) mg/dl y 297,5 (81,5-987,25) $\mu\text{g/g}$ respectivamente. En este grupo de pacientes, los niveles de anti-TNF correlacionaron significativamente tanto con los niveles de PCR ($R = -0,26$; $p = 0,02$) como con los de calprotectina fecal ($R = -0,71$; $p = 0,002$).

En total, 35 casos (34% del total) requirieron suspensión del biológico, 19 en tratamiento con IFX (54,3%) y el resto con ADA. Trece recibían inmunomodulador asociado (37,1%). El motivo de la suspensión fue por fallo primario en 6 de ellos (17,1%), 10 por pérdida de respuesta al fármaco (28,6%), 6 por efectos adversos (17,1%), 10 por niveles bajos de fármaco y/o presencia de anticuerpos (28,6%) y en 3 pacientes por otras causas. En el momento de la suspensión, 21 pacientes tenían niveles bajos de fármaco (60%), con una mediana de $1,6 \mu\text{g/ml}$ (RIC 0,17-4,85), y 13 pacientes presentaban anticuerpos (37,1%). La mediana de la PCR fue de 0,92 (RIC 0,45-1,46) y de calprotectina fecal la media fue de $1299,1 \pm 2149,5 \mu\text{g/g}$, en ambos casos elevadas.

Discusión: El tratamiento con fármacos anti-TNF se utiliza en un porcentaje significativo de pacientes con EC y en menor frecuencia en pacientes con CU. La eficacia inicial de esta terapia es elevada (por encima del 90% en nuestra experiencia). Sin embargo, algunos pacientes pierden la respuesta con el paso del tiempo y en menor medida desarrollan efectos adversos que limitan la utilización del fármaco. En los últimos años disponemos de técnicas encaminadas a la determinación de niveles valle de anti-TNF y anticuerpos contra el fármaco siendo las técnicas de ELISA las más utilizadas por su disponibilidad. Estas determinaciones pueden resultar útiles en determinadas situaciones clínicas de la EII tratada con fármacos biológicos.

En nuestro estudio, uno de cada 6 pacientes desarrolló Ac anti-TNF, una proporción similar a lo descrito en la literatura¹¹. En tres cuartas partes de estos casos resulta precisa la retirada del tratamiento y su sustitución por otro anti-TNF, debido a la neutralización del fármaco por los Ac creados. En nuestra experiencia, solo una parte de las reacciones infusionales a IFX se relacionan con la aparición de Ac anti-IFX, ya que de cinco pacientes que sufrieron este evento, solo tres tenían anticuerpos positivos. Nuestra tasa de aparición de reacciones infusionales es baja en posible relación con el uso de premedicación con corticoides y antihistamínicos.

El fallo primario del fármaco puede producirse debido a que no se consiga niveles suficientes de fármaco o porque la actividad de la EII no esté relacionada con la vía de actuación del fármaco. En nuestra experiencia, esta segunda hipótesis es la que podría justificar la mayoría de los fallos primarios a anti-TNF, ya que de 8 pacientes que lo presentaron, solo uno tenía niveles infraterapéuticos. Esta situación nos lleva a considerar una alternativa con distinta diana terapéutica que actúe sobre otra vía de la inflamación, como Vedolizumab¹², anticuerpo frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, o Ustekinumab, un inhibidor de las interleucinas 12 y 23¹³.

En los pacientes con pérdida de respuesta, casi la mitad presentaban niveles infraterapéuticos del fármaco, pero solo una décima parte tenía anticuerpos positivos. En dicho grupo de pacientes con niveles bajos, la alternativa terapéutica de intensificar la terapia doblando la dosis o acortando el intervalo de administración del tratamiento es el procedimiento actual realizado en nuestro centro, con buena respuesta a dicha intensificación manteniendo la eficacia del fármaco en gran parte de los pacientes. Sin embargo, la aparición de anticuerpos hace aconsejable el cambio a otro fármaco anti-TNF.

La realización de medidas de niveles valle y de Ac en el seguimiento de pacientes con EII estable es útil para conocer la situación basal de dichos niveles y ayudar en la toma de decisiones en caso de aparición de actividad clínica, como ocurrió en varios pacientes. En estos pacientes estables, los valores de PCR y de calprotectina fecal correlacionaron con los niveles valle de anti-TNF de forma que cuando existían marcadores biológicos sugerentes de actividad inflamatoria los niveles de fármaco eran inferiores. Los valores de PCR también correlacionaron con los niveles valle del fármaco en pacientes en los que las determinaciones se realizaron por síntomas de pérdida de respuesta, no así la calprotectina fecal, probablemente debido al reducido tamaño muestral. Estos resultados apoyan la utilidad de estos marcadores de inflamación en el seguimiento de la eficacia del biológico en la práctica clínica.

Aunque la terapia con anti-TNF es eficaz inicialmente en un elevado número de pacientes, la tasa de suspensión del fármaco (ya sea por fallo primario, pérdida de respuesta o efectos adversos) no es despreciable, ya que una tercera parte de los pacientes en tratamiento con anti-TNF precisa finalmente su suspensión. El cambio a un anti-TNF alternativo o a otro biológico con un mecanismo de acción distinto puede ser útil para conseguir el control de la enfermedad en estos pacientes.

Conclusiones: La monitorización de niveles de fármaco en la práctica clínica es útil para la toma de decisiones en pacientes con síntomas de pérdida de respuesta, ya sea para intensificar la dosis u optar por el cambio de fármaco. En los pacientes estables nos ayuda a constatar la situación de la enfermedad y nos sirve de guía para la toma de decisiones en caso de la aparición de síntomas. Los valores de PCR y calprotectina fecal son útiles en la práctica clínica como indicadores de eficacia del biológico por su correlación con los niveles séricos de anti-TNF. La incidencia de reacciones infusionales a IFX es muy baja y, además, no todos los pacientes con reacciones infusionales presentan anticuerpos contra el fármaco.

Bibliografía:

1. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):935-939
2. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Drugs and anti-drug antibody levels in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;39(4):265-272
3. Komaki Y, Komaki F, Sakuraba A, Cohen R. Approach to optimize Anti-TNF α in patients with IBD. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Mar;14(1): 83-90
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232–1239
5. R-Grau Mdel C, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Castro M, et al. Effectiveness of anti-TNF α drugs in patients with Crohn's disease who do not achieve remission with their first anti-TNF α agent. *Dig Liver Dis*. 2006 Jun;48(6):613-619
6. Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014 Mar;12(1):59-75
7. Scott FI, Lichtenstein GR. Advances in therapeutic drug monitoring of biologic therapies in inflammatory bowel disease: 2015 review. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Mar;14(1):91-102
8. Ricart E. Colitis ulcerosa. En: Ponce J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011. p 459-472. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/32_Colitis_ulcerosa.pdf
9. Gomollon F, Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad de Crohn*. En: Ponce J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011. p 443- 458. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/31_Enfermedad_inflamatoria_intestinal_Enfermedad_de_Crohn.pdf
10. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR., Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the non-invasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Dec;14(12):1660–1666
11. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisber JP. Measurement of anti-TNF agents and anti-drug antibodies serum levels in patients with inflammatory bowel disease. *Current Drug Metabolism*. 2014 Nov;15(9):875-881
12. Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. Long-term clinical experience with Vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1691-1699
13. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct;347(16):1519-1528

TABLA 1. Características básicas de los 103 casos de nuestro estudio.

GÉNERO		HÁBITO TABÁQUICO	
- Hombres	41 (39,8%)	- Fumadores	35 (34%)
- Mujeres	62 (60,2%)	- Nunca fumadores	38 (36,1%)
		- Exfumadores	30 (29,1%)
EDAD MEDIA (años)		DURACIÓN MEDIA DE LA ENFERMEDAD (meses)	
Media ± DE	43 ± 14	Media ± DE	81 ± 91
COLITIS ULCEROSA		ENFERMEDAD DE CROHN	
N pacientes	16 (15,5%)	N pacientes	87 (84,5%)
Extensión: - Proctitis - Colitis izquierda - Pancolitis - Atípica (colitis indeterminada)	1 (6,3%) 8 (50%) 6 (37,5%) 1 (6,3%)	Edad al diagnóstico (A) (años)	
		- < 17	8 (7,8%)
		- 17-40	66 (64,1%)
		- > 40	13 (12,6%)
		Patrón (B)	
		- Inflamatorio	48 (46,6%)
- Estenosante	13 (12,6%)		
- Fistulizante	26 (25,2%)		
		Localización (L)	
		- Ileon	32 (31,1%)
		- Colon	17 (12,6%)
		- Ileo-colon	32 (31,1%)
		- Ileon + intestino delgado	4 (3,9%)
		- Ileo-colon + intestino delgado	2 (1,9%)
		Enfermedad perianal (p)	
		- Si	29 (33,3%)
		- No	58 (66,7%)
TRATAMIENTO BIOLÓGICO		INDICACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA	
IFX	45 (43,7%)	Corticodependencia	59 (57,3%)
ADA	58 (56,3%)	Corticorresistencia	7 (6,8%)
		Intolerancia a IMM	8 (7,8%)
		Fracaso del biológico previo	24 (23,3%)
		Otras causas	5 (4,8%)
IMM ASOCIADO		POSIBILIDAD DE RETIRADA DEL IMM DURANTE LA TERAPIA BIOLÓGICA	
Si	51 (49,5%)	N pacientes	8 (15,7%)
No	52 (50,5%)		

TABLA 2. Actitud adoptada en función de la situación clínica y de los resultados analíticos.

NIVELES VALLE REALIZADOS POR SÍNTOMAS DE PÉRDIDA DE RESPUESTA		
ESCENARIO CLÍNICO	MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	
Niveles de anti-TNF bajos y Ac negativos N = 8 (30,8%)	Sin modificaciones: 1 (12,5%) Intensificación de la terapia: 4 (50%) Suspensión y cambio de biológico: 2 (25%) Cirugía: 1 (12,5%)	
Niveles de anti-TNF bajos y Ac positivos N = 3 (11,5%)	Suspensión y cambio de biológico: 3 (100%)	
Niveles de anti-TNF normales y Ac negativos N = 15 (57,7%)	Sin modificaciones: 10 (66,7%) Intensificación de la terapia: 2 (13,3%) Suspensión y cambio de biológico: 2 (13,3%) Cirugía: 1 (6,7%)	
NIVELES VALLE REALIZADOS POR SEGUIMIENTO		
ESCENARIO CLÍNICO	MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	ACTIVIDAD CLÍNICA
Niveles de anti-TNF bajos y Ac negativos N = 16 (21,1%)	Sin modificaciones: 16 (87,5%) Intensificación de la terapia: 2 (12,5%)	N = 3 (18,8%)
Niveles de anti-TNF bajos y Ac positivos N = 6 (7,9%)	Sin modificaciones: 1 (16,7%) Suspensión y cambio de biológico: 4 (66,6%) Retirada y actitud expectante: 1 (16,7%)	N = 2 (33,3%)
Niveles de anti-TNF normales y Ac negativos N = 52 (68,4%)	Sin modificaciones: 46 (88,5%) Suspensión y cambio de biológico: 4 (7,7%) Cirugía y continuar con biológico: 2 (3,8%)	N = 11 (21,2%)
Niveles de anti-TNF normales y Ac positivos N = 2 (2,6%)	Sin modificaciones del tratamiento: 2 (100%)	N = 0

MULTIMORBILIDAD Y POLIMEDICACIÓN EN ANCIANOS JÓVENES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Pozancos Gómez, Ignacio^a; Del Cura González, Isabel^b

^a *Estudiante de 6º curso de Grado en Medicina, Universidad Rey Juan Carlos.*

^b *Profesora asociada de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos.*

Palabras clave: Multimorbidity, polimedicación, primary care, young old.

Introducción: Alcanzando hoy en día la vida los 80 años en los países desarrollados, casi la totalidad de personas presentarán en sus últimos 15 años varias enfermedades tales como hipertensión, diabetes, cáncer o enfermedad coronaria de manera simultánea. Las enfermedades crónicas, tanto en niños como en adultos, son aquellas de tan larga duración cuya curación o no puede preverse o nunca va a llegar. La coexistencia de varias enfermedades crónicas en una misma persona, denominada multimorbilidad, es hoy la norma entre la población anciana y además también muy prevalente en población adulta^{1,2}. Según la última Encuesta Nacional de Salud, la media de problemas crónicos en mayores de 75 años es de 3,2 y entre los llamados ancianos jóvenes (65-74 años) de 2,8. A pesar de no existir una única definición operativa de la multimorbilidad, la mayoría de estudios establecen el punto de corte a partir de dos o incluso tres enfermedades, siendo este último umbral más específico respecto a la identificación de pacientes con necesidades de salud complejas³.

En mayores de 65 años se estima un consumo entre 4,5 y 8 fármacos por persona y día⁴. Los pacientes con enfermedades crónicas consumen un importante número de medicamentos; cuando ese consumo simultáneo es de cinco o más fármacos se define como polimedicación. Tanto la prevalencia de multimorbilidad como de polimedicación aumentan con la edad. La polimedicación está presente en un 20% de los ancianos en atención primaria (AP) y hasta en un 37% en la población anciana general⁵. Consumir un número elevado de medicamentos supone un incremento del riesgo de prescripción inadecuada, baja adherencia, incremento de interacciones y reacciones adversas a medicamentos, hospitalizaciones más frecuentes muchas veces evitables, y mayor mortalidad en el anciano⁶.

Pero la multimorbilidad no sólo está asociada a la polimedicación, sino que, como destaca Gijzen et al en su revisión, conlleva otras consecuencias negativas para la persona e importantes retos para los sistemas sanitarios como una mayor mortalidad, una disminución de la calidad de vida o un uso inadecuado de los servicios sanitarios⁷.

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes ancianos jóvenes con multimorbilidad y polimedicación en atención primaria en la Comunidad de Madrid. Describir su calidad de vida y los factores asociados.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional descriptivo transversal. Se incluyeron por muestreo consecutivo 200 pacientes entre 65-74 años con multimorbilidad (≥ 3 enfermedades).

des crónicas) y polimedicación (≥ 5 fármacos consumidos durante al menos los últimos tres meses previos a su inclusión en el estudio) en seguimiento en AP y firmaron consentimiento informado para participar en el Proyecto Multi-PAP. Se excluyeron pacientes institucionalizados.

Se recogieron en consulta por entrevista de su Médico de familia las variables sociodemográficas de edad, sexo, nivel socioeconómico (cartón de pago con múltiplos del salario mínimo interprofesional), composición familiar (número de personas que viven en el domicilio), apoyo social (escala de Dukes-Unc-11), profesión, morbilidad (nº patologías crónicas, tipo patología por el Código de la Clasificación internacional de enfermedades en Atención Primaria -CIAP-), tratamiento (nº de fármacos crónicos). La calidad de vida (medida con el cuestionario EuroQol 5D-5L[®]), consta de dos partes: una primera compuesta de cinco preguntas sobre el estado de la salud de los sujetos, explorándose cinco dimensiones: movilidad, auto-cuidado, realización de actividades habituales, dolor/malestar, y ansiedad/depresión. Cada dimensión se mide en una escala de cinco niveles. La segunda parte consiste en una escala visual analógica (EVA) con un rango de 0 (peor estado) a 100 (mejor estado de salud posible).

Para la estrategia de análisis, se describen las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes y las cuantitativas con media (DE) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Se calculó la mediana de la EVA y de las utilidades. Para comparar la calidad de vida medida por la EVA y por las utilidades con las variables independientes se utilizaron los test estadísticos para muestras independientes (T de Student o Ji cuadrado). Se ajustó un modelo de regresión lineal siendo la calidad de vida la variable dependiente.

El estudio tiene el informe favorable CEIC del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Resultados: Se incluyeron 255 pacientes con una edad media de 69 años (DE 2,58), el 54,1% mujeres. El 16,5% de los pacientes viven solos y el 77,6% en pareja. Están jubilados el 95,7% y las profesiones previas fueron principalmente: un 36,6% ocupaciones elementales; el 17,6% trabajadores cualificados y un 16,1% en el sector servicios. El 18,8% sabe leer y escribir, el 29% posee estudios primarios y el 36,5% secundarios. El 59% tiene unos ingresos inferiores a 1050 euros/mes. El 9,8% refiere escaso apoyo social.

El número medio de enfermedades fueron 6 (2.1) y la mediana 5 (RIC 4-7), el máximo de enfermedades fue de 15, teniendo el 5,2% de los pacientes más de 9 enfermedades, y no encontrándose diferencias por sexo. La enfermedad más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA) con un 76,1%, siendo además un 14,5% de ella complicada, seguida de las dislipemias con un 60,4%, la diabetes con un 37,3%, la obesidad con un 20,5% los trastornos de ansiedad con un 16,3%, la somatización en un 14,5%, la hipertrofia benigna de próstata (HBP) se encontró en un 14,3% y la artrosis de rodilla en el 14%. El número medio de fármacos fue de 8 (2,48) y una mediana de 7 (RIC 6-9). Un único paciente tomaba el número máximo medicamentos, 17 fármacos distintos.

La media de calidad de vida medida por la EVA fue 67,91 (18,97) y la de utilidades 0,8 (0,15). Por sexo, las mujeres presentaron una menor puntuación tanto en la EVA con una media de 64 (19.4) vs hombres 71 (17.68) $p= 0,02$, como en las utilidades con 0.75 (0.16) y 0.85 (0.13) respectivamente. Por dimensiones, tienen algún problema de movilidad el 49%, para el autocuidado el 11,6%, en las actividades cotidianas el 24,8%, presenta algún grado de dolor o malestar 72,7% y ansiedad o depresión 43,1%. (más en hombres o mujeres no apoyados). En el modelo ajustado, una peor calidad de vida se asoció a ser mujer (-8,3), a tomar un mayor número de medicamentos disminuyendo por cada medicamento -1,2 puntos) y a un mayor número de enfermedades (por cada comorbilidad que se suma disminuye la calidad de vida en -0,7).

Discusión: A medida que la población envejece, la prevalencia de la multimorbilidad también aumenta, con consecuencias para varios resultados de salud, la polimedicación y la calidad de vida. Los resultados observados en nuestro estudio son concordantes en cuanto a prevalencia con los datos globales de 3 cohortes sobre adultos mayores de 65 años o más, con al menos dos condiciones crónicas de salud en España publicados por Forjao et al ⁹ pero a diferencia de este estudio en el que encuentra que las condiciones más prevalentes fueron la osteoarticular (59,08-67,80%) y la hipertensión (50,64-60,03%), en nuestro estudio la hipertensión ha sido la enfermedad más prevalente con el 76% y la artrosis de rodilla tan sólo se ha registrado en un 14% de los pacientes. Probablemente el hecho de que en este estudio los pacientes tuvieran no sólo que tener multimorbilidad sino también estar en tratamiento con 5 fármacos ha hecho que sea la patología cardiovascular de forma global la más prevalente. Se han descrito varios patrones de presentación de la multimorbilidad en el paciente anciano, agrupándose en grupos de enfermedades. En el estudio de Marengoni et al se describen dos grupos que incluyen condiciones vasculares (cúmulos circulatorios y cardiopulmonares), otro grupo con enfermedades mentales y otro con trastornos musculoesqueléticos, incluyendo estos dos últimos grupos sólo una enfermedad importante cada uno (diabetes mellitus y malignidad), junto con sus consecuencias más comunes (deficiencia visual y anemia, respectivamente)¹⁰. En nuestro estudio el patrón cardiovascular ha sido el más representado.

El número medio de medicamentos es elevado y debe hacernos tener presente siempre el problema de interacciones entre los fármacos.

Los resultados del efecto de la multimorbilidad sobre la calidad de vida ya han sido apuntados en otros estudios. La presencia de diversas afecciones crónicas tiene un efecto negativo sobre la calidad de vida de los adultos mayores afectados por la multimorbilidad en España.

Los datos obtenidos en nuestro estudio para la calidad de vida son inferiores a los publicados para la población general española en la ENS 2011, donde obtienen una puntuación media de 77,53, con un rango por edades desde 88,16 en el grupo de 18 a 24 años, hasta 54,55 en el grupo de 85 y más años. Los valores decrecen sistemáticamente con la edad en ambos sexos. Los hombres puntúan más que las mujeres en todos los grupos de edad. Las puntuaciones de la EVA son inferiores en las personas de menor nivel educativo, especialmente en las mujeres. En nuestro estudio, las mujeres también obtienen una puntuación significativamente menor, lo que está condicionado tanto por el tipo de patología como por los condicionantes de género que tiene la percepción de la calidad de vida⁹; pero los aspectos que más influyen en la menor puntuación son el ir sumando enfermedades y de forma más importante el consumir un mayor número de fármacos¹¹.

Las intervenciones de salud pública y de atención primaria centradas en la atención integrada de adultos mayores con multimorbilidad debe prestar especial atención a las condiciones crónicas más prevalentes a la salud mental y a las condiciones osteoarticulares, valorando de forma continuada y sistemática cualquier nueva prescripción¹².

Conclusión: Los ancianos jóvenes con multimorbilidad y polimedicación mayoritariamente tienen ingresos inferiores a 1000 euros y una décima parte refiere escaso apoyo social.

El número medio de enfermedades que padecen y de fármacos prescritos es elevado, siendo la agrupación de enfermedades cardiovasculares y endocrino metabólicas las más frecuentes, seguidas de las de la esfera salud mental y osteoarticular fundamentalmente en mujeres.

La calidad de vida de los ancianos con multimorbilidad y polimedicación es inferior a la de la población general para su rango de edad. Los factores que se asociaron a menor puntuación en la

calidad de vida han sido ser mujer, un mayor número de enfermedades crónicas, y por último y con mayor impacto el aumento en el número de **fármacos que toma el paciente**.

Bibliografía:

1. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7(2). doi:10.1371/journal.pone.0032190.
2. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3-11. doi:10.1371/journal.pone.0102149.
3. Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004694. doi:10.1136/bmjopen-2013-004694.
4. Blasco-Patiño F, Martínez-López de Letona J, Villares P, et al. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005;29:152-62.
5. Buitrago Ramirez F. Métodos de medida de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos, ancianos o polimedcados. *Aten Primaria* 2013 Jan;45(1):19-20.
6. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, et al. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009;26(12):1039-48.
7. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54(7):661-74. Review. PubMed PMID: 11438406.
8. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, et al. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management. *Ann Fam Med* 2003 May;1(1):8-14. 10.
9. Forjaz MJ, Rodríguez-Blázquez C, Ayala A, Rodríguez-Rodríguez V, de Pedro-Cuesta J, García-Gutiérrez S, Prados-Torres A. Chronic conditions, disability, and quality of life in older adults with multimorbidity in Spain. *Eur J Intern Med*. 2015 Apr;26(3):176-81. doi: 10.1016/j.ejim.2015.02.016. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25724771.
10. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):225-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x. PubMed PMID: 19207138.
11. Walker V, Perret-Guillaume C, Kesse-Guyot E, Agrinier N, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, Briançon S, Rotonda C. Effect of Multimorbidity on Health-Related Quality of Life in Adults Aged 55 Years or Older: Results from the SU.VI.MAX2 Cohort. *PLoS One*. 2016 Dec 29;11(12):e0169282. doi: 10.1371/journal.pone.0169282. eCollection 2016. PubMed PMID: 28033414; PubMed Central PMCID: PMC5199105.
12. Prados-Torres A, Del Cura-González I, Prados-Torres JD, Leiva-Fernández F, López-Rodríguez JA, Calderón-Larrañaga A, Muth C. [Multimorbidity in general practice and the Ariadne principles. A person-centred approach]. *Aten Primaria*. 2017 May;49(5):300-307. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.013. Epub 2017 Apr 17. Spanish. PubMed PMID: 28427915.

Figura 1.

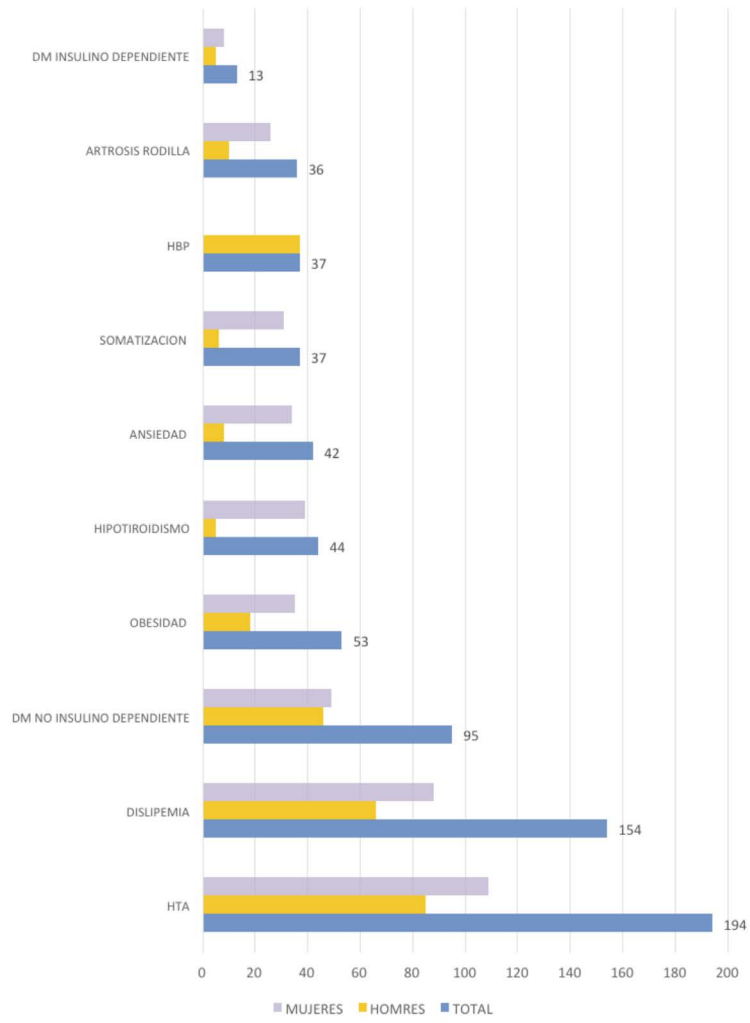
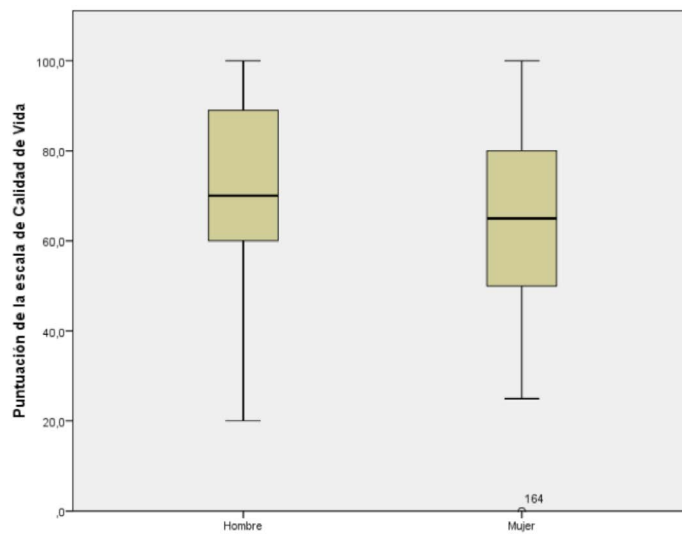


Figura 2.



EFFECTOS DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS EN PACIENTES TRAS SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Áxel Caparachini Legua^a, Eva Vaquerizo García^b, Lorena Ruiz Bautista^c

^aEstudiante de 6º curso del Grado de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos.

^bJefe Asociado del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

^cMédico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

ABSTRACT

Palabras clave: Cardiac Rehabilitation. Quality of Life. Acute Coronary Syndrome.

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de mortalidad tanto a nivel mundial como europeo, causando más de 17 y 4 millones de muertes, respectivamente, en 2016¹. De ellas, un tercio fueron debidas al infarto agudo de miocardio (IAM). A pesar de la implementación del tratamiento, tras un evento coronario agudo el riesgo de sufrir otro es alto, sobre todo durante el primer año². La rehabilitación cardiaca es una intervención de prevención secundaria que ha demostrado reducir la morbimortalidad después de sufrir un IAM, a corto³ y largo plazo⁴, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes⁵, siendo coste-efectivos⁶. Los programas de rehabilitación cardiaca (PRC) son intervenciones integrales llevadas a cabo de forma multidisciplinar compuestas de entrenamiento físico, educación para la salud, cambios en el estilo de vida y apoyo psicológico⁷.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es evaluar el impacto de un PRC en la calidad de vida y en la modificación de parámetros funcionales y analíticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA). El objetivo secundario es calcular el riesgo relativo de reingreso en pacientes que no hayan realizado un PRC.

Material y métodos: El estudio se realizó en pacientes candidatos al PRC del Hospital Universitario Rey Juan Carlos (HURJC) de Móstoles, tras sufrir un SCA, entre el 20 de mayo de 2013 y el 13 de abril de 2016. En un primer plano, es un estudio analítico cuasiexperimental de tipo antes-después para analizar la variación de parámetros analíticos, funcionales y psicológicos antes y después de realizar el PRC. En un segundo plano, es un estudio analítico observacional de cohortes históricas para analizar el riesgo relativo (RR) de reingreso en pacientes que rechazaron realizar el PRC frente a los que sí lo hicieron, en los dos años posteriores al SCA.

El PRC consistió en la realización de entrenamiento físico, y de terapia educativa y psicológica durante 8 semanas, acudiendo los pacientes a 1 o 3 sesiones por semana al hospital, según las

características del programa pautado. La estructura del programa fue la misma en todo el periodo temporal estudiado. Antes de realizar el PRC, se realizó una valoración antropométrica y funcional de los pacientes, y una analítica sanguínea. La valoración funcional consistió en la realización de un test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y una ergometría simple en tapiz rodante bajo protocolo Bruce. La valoración de la calidad de vida se realizó mediante el cuestionario genérico SF36 y el específico postinfarto Mac-New. Se valoró la disfunción eréctil en los hombres mediante el cuestionario SHIM. Todas estas pruebas se repitieron una vez finalizado el PRC.

Las variables estudiadas referentes a las características del paciente previas al SCA fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, arritmia, desfibrilador automático implantable (DAI) y marcapasos. Las variables estudiadas referentes al propio SCA fueron: fecha y tipo del SCA, número de vasos afectados y tipo de revascularización. Las variables estudiadas referentes al PRC fueron: fecha de inicio y de final del PRC, y número de sesiones realizadas. Las variables estudiadas antropométricas, psicológicas, funcionales y analíticas, previas y posteriores al PRC, fueron: índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) basales, puntuación en cuestionarios SF36, Mac-New y SHIM, tiempo en ergometría, distancia recorrida en el 6MWT, frecuencia cardiaca y escala de Börg tras el 6MWT, frecuencia cardiaca, presión arterial y escala de Börg dos minutos después del 6MWT, hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, sodio, potasio, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y hemoglobina glicosilada. Las variables estudiadas como eventos fueron: reingreso en Cardiología o Unidad de Cuidados Intensivos, ingreso en Unidad de Corta Estancia por dolor torácico o disnea, ingreso en otra especialidad, visita a Urgencias por dolor torácico, disnea o palpitaciones, y éxitus.

Los datos se recogieron mediante la revisión de la historia clínica electrónica y el análisis posterior se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 20. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. La normalidad de la distribución se analizó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describieron con frecuencia absoluta y porcentaje, y las variables cuantitativas con media y desviación estándar, y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test t de student, respectivamente. Las variables cuantitativas pre-PRC y post-PRC se compararon mediante el test t de student para muestras apareadas (variables paramétricas) o el test de Wilcoxon (variables no paramétricas). El análisis de supervivencia se estudió mediante la curva de Kaplan Meier y el test de Log-rank.

Resultados: Se analizó una muestra de 195 pacientes derivados para realizar el PRC tras sufrir un SCA. De ellos, el 81% eran hombres y el 19% mujeres, con una edad media en el momento del evento coronario de 58,7 años (DE = 10,4). El 74% eran fumadores o exfumadores, el 56% hipertensos, el 53% dislipémicos y el 26% diabéticos. El 50% sufrió un SCA con elevación del segmento ST (SCA-CEST) y el otro 50% sin elevación del segmento ST (SCASEST). Del total de pacientes estudiados, el 79% realizó el PRC, mientras que el 21% lo rechazó pese a tener indicación.

Se analizaron todos los datos posteriores al PRC respecto a los previos. A continuación se muestran los resultados que presentaron una diferencia estadísticamente significativa, siendo clínicamente relevantes. En la valoración de la calidad de vida, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación media en la subescala física del test SF36, que aumentó en 2,91 puntos (IC95%: 1,67 - 4,16), lo que supone un incremento del 6,7%. También aumentaron las puntuaciones medias del cuestionario Mac-New, tanto de forma global (0,25 puntos (IC95%: 0,13 - 0,37), un 4,7%), como en todas sus subescalas: emocional (0,17 puntos (IC95%: 0,02 - 0,32), un

3,2%), física (0,30 puntos (IC95%: 0,16 - 0,44), un 5,5%) y social (0,36 puntos (IC95%: 0,23 - 0,50), un 6,8%).

En el ámbito funcional, la distancia recorrida media en la prueba 6MWT aumentó en 42,2 metros (IC95%: 32,5 - 51,8), de 542,6 a 584,8 metros, lo que supone un incremento del 7,8%. De la misma forma, el tiempo medio en la ergometría aumentó en 42,5 segundos (IC95%: 27,5 - 57,4), de 8:33 a 9:15 minutos, un 7,6%. Al realizar un análisis por subgrupos, se detectó una mayor mejoría de aquellos con edades inferiores a 65 años con respecto al resto. En este subgrupo, los valores promedio de mejoría post programa fueron de 47,5 metros (IC95%: 36,2 - 58,7) y de 46,5 segundos (IC95%: 28,3 - 64,7). Desde el punto de vista analítico, destaca un aumento del colesterol HDL en 1,6 mg/dL (IC95%: 0,5 - 2,7), un 4,3%.

El análisis de supervivencia por subgrupos entre los que realizaron y los que no realizaron el PRC no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reingresos en Cardiología y visitas a Urgencias por clínica cardiovascular (dolor torácico, disnea o palpitaciones), tras dos años de seguimiento.

Discusión: Los resultados en cuanto a calidad de vida y a capacidad funcional muestran mejorías significativas tras realizar el PRC. Con respecto a la valoración de la calidad de vida, se observaron mejorías en todas las subescalas del cuestionario postinfarto Mac-New, así como en subescala física del cuestionario de salud SF36, en un 4,7% y un 6,7%, respectivamente. Por tanto, los pacientes que han sufrido un SCA consideran que su calidad de vida mejora tras realizar el PRC. Esta mejoría coincide con otros estudios⁵ y sus razones pueden ser varias: el propio proceso de curación de la enfermedad, el beneficio psico-emocional que aporta la interacción entre los participantes o la percepción de progresiva mejoría funcional.

Con respecto a la capacidad funcional, los parámetros estudiados mostraron mejoras, tanto en la distancia recorrida en el 6MWT, un 7,8%, como en el tiempo en la ergometría, en un 7,6%. Dicha mejora se ha demostrado en otros estudios⁸. El tipo de PRC (8 sesiones o 24 sesiones) no afectó considerablemente a la magnitud de la mejora.

Con respecto al perfil lipídico, el estudio encontró un aumento en los niveles de colesterol HDL del 4,3%. Estos resultados no son paralelos a los descritos en la literatura⁹, pudiéndose deber a diferencias metodológicas. En concreto, la mayoría de estos estudios valoran variaciones a mayor plazo. Los resultados obtenidos en este estudio podrían ser explicados por cambios en el hábito nutricional y en la composición corporal de los pacientes tras la rehabilitación. El IMC no experimentó diferencias estadísticamente significativas tras el PRC, coincidiendo con otros estudios¹⁰. Todo ello puede indicar que este parámetro no experimenta grandes modificaciones a corto plazo.

En el análisis de supervivencia a dos años, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes sometidos a un PRC y los que lo rechazaron. Existen estudios que, sin embargo, describen un aumento de morbimortalidad post SCA en pacientes que no realizan un PRC². Esta divergencia podría explicarse por diferencias metodológicas, en concreto por el menor tiempo de seguimiento de este estudio.

Conclusión: Los resultados obtenidos sugieren que, en el HURJC, el PRC tras un SCA mejora tanto la percepción de la calidad de vida como la capacidad funcional de los pacientes que lo realizan. Sin embargo, los resultados no sugieren mejoría en la morbimortalidad a corto plazo.

Bibliografía:

1. World Health Organization. (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> [Accessed 1 May 2017].
2. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, Raposeiras-Roubín S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, García-Acuña J and González-Juanatey J (2016). El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Revista Española de Cardiología*, 69(1), pp.11-18.
3. Anderson L, Oldridge N, Thompson D, Zwisler A, Rees K, Martin N and Taylor R (2016). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(1), pp.1-12.
4. Maroto Montero J, Artigao Ramírez R, Morales Durán M, de Pablo Zarzosa C and Abraira V (2005). Cardiac Rehabilitation in Patients With Myocardial Infarction: a 10-Year Follow-up Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 58(10), pp.1181-1187.
5. Shepherd C and While A (2012). Cardiac rehabilitation and quality of life: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies*, 49(6), pp.755-771.
6. De Gruyter E, Ford G and Stavreski B (2016). Economic and Social Impact of Increasing Uptake of Cardiac Rehabilitation Services - A Cost Benefit Analysis. *Heart, Lung and Circulation*, 25(2), pp.175-183.
7. Smith S, Benjamin E, Bonow R, Braun L, Creager M, Franklin B, Gibbons R, Grundy S, Hiratzka L, Jones D, Lloyd-Jones D, Minissian M, Mosca L, Peterson E, Sacco R, Spertus J, Stein J and Taubert K (2011). AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Circulation*, 124(22), pp.2458-2473.
8. Najafi F, Nalini M and Nikbakht M (2014). Changes in Risk Factors and Exercise Capacity After Cardiac Rehabilitation and Its Effect on Hospital Readmission. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 16(5).
9. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone J, Thompson D and Oldridge N (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 116(10), pp.682-692.
10. Savage P, Lee M, Harvey-Berino J, Brochu M and Ades P (2002). Weight Reduction in the Cardiac Rehabilitation Setting. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 22(3), pp.154-160.

Tabla 1. Análisis descriptivo.

VARIABLES CUALITATIVAS		GLOBAL Frec. (%)	CON PRC Frec. (%)	SIN PRC Frec. (%)	P
Pacientes		195 (100)	155 (100)	40 (100)	
Sexo	Hombres	159 (81,5)	126 (81,3)	33 (82,5)	> ,05
	Mujeres	36 (18,5)	29 (18,7)	7 (17,5)	
HTA		109 (55,9)	87 (56,1)	22 (55)	> ,05
Diabetes mellitus	No insulinodep.	38 (19,5)	27 (17,4)	11 (27,5)	> ,05
	Insulinodep.	13 (6,7)	12 (7,7)	1 (2,5)	
Dislipemia		104 (53,3)	83 (53,5)	21 (52,5)	> ,05
Tabaquismo	Exfumador/a	70 (35,9)	58 (37,4)	12 (30)	> ,05
	Fumador/a	74 (37,9)	56 (36,1)	18 (45)	
Antecedentes familiares de cardiopatía		26 (13,3)	22 (14,5)	4 (10)	> ,05
Cardiopatía isquémica		30 (15,4)	21 (13,5)	9 (22,5)	> ,05
Arteriopatía periférica		12 (6,2)	9 (5,8)	3 (7,5)	> ,05
Insuficiencia cardiaca		1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)	> ,05
Arritmia	FA	4 (2,1)	3 (1,9)	1 (2,5)	> ,05
	BAV	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)	
DAI		0 (0)	0 (0)	0 (0)	> ,05
Marcapasos		1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)	> ,05
Tipo SCA	SCASEST	98 (50,3)	81 (52,3)	17 (42,5)	> ,05
	SCACEST	96 (49,7)	74 (47,7)	23 (57,5)	
Realización de revascularización		178 (91,3)	142 (91,6)	36 (90)	> ,05
Proporción de revasc.	Parcial	58 (29,7)	44 (28,4)	14 (35)	> ,05
	Total	120 (61,5)	98 (63,2)	22 (55)	
Tipo de revasc.	Percutánea	168 (86,2)	133 (85,8)	35 (87,5)	> ,05
	Quirúrgica	10 (5,1)	9 (5,8)	1 (2,5)	
VARIABLES CUANTITATIVAS		GLOBAL $\bar{x} \pm DE$	CON PRC $\bar{x} \pm DE$	SIN PRC $\bar{x} \pm DE$	P
Edad (años)		58,7 \pm 10,4	58,1 \pm 9,8	60,9 \pm 12,4	> ,05
Número de vasos afectados		1,46 \pm 0,78	1,46 \pm 0,78	1,47 \pm 0,82	> ,05

Tabla 2. Variables cuantitativas antes y después de PRC.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y HEMODINÁMICAS	PRE-PRC x̄ ± DE	POST-PRC x̄ ± DE	DIFERENCIA t (IC95%)	p
IMC	29,04 ± 4,07	29,00 ± 4,08	-0,04 (-0,22; 0,15)	> ,05
FC basal (lpm)	65,10 ± 10,36	65,74 ± 11,31	+0,64 (-0,96; 2,23)	> ,05
PAS basal (mmHg)	128,14 ± 17,00	125,66 ± 18,19	-2,49 (-4,97; -0,01)	< ,05
PAD basal (mmHg)	73,40 ± 11,04	72,54 ± 10,89	-0,86 (-2,84; 1,13)	> ,05
VARIABLES SOBRE CALIDAD DE VIDA	PRE-PRC x̄ ± DE	POST-PRC x̄ ± DE	DIFERENCIA t (IC95%)	p
SF36 Subescala física	43,41 ± 8,93	46,32 ± 8,75	+2,91 (1,67; 4,16)	< ,05
SF36 Subescala mental	47,61 ± 11,59	49,33 ± 12,59	+1,72 (-0,19; 3,63)	> ,05
SF36 Evo. declarada de salud	3,38 ± 1,07	3,02 ± 1,10	-0,37 (-0,57; -0,16)	< ,05
Mac-New Emocional	5,24 ± 1,16	5,41 ± 1,16	+0,17 (0,02; 0,32)	< ,05
Mac-New Físico	5,42 ± 1,08	5,72 ± 0,97	+0,30 (0,16; 0,43)	< ,05
Mac-New Social	5,44 ± 1,06	5,80 ± 1,06	+0,36 (0,23; 0,50)	< ,05
Mac-New Global	5,29 ± 1,03	5,54 ± 1,01	+0,25 (0,13; 0,37)	< ,05
SHIM	15,52 ± 7,38	14,27 ± 7,79	-1,25 (-2,43; -0,08)	= ,05
VARIABLES FUNCIONALES	PRE-PRC x̄ ± DE	POST-PRC x̄ ± DE	DIFERENCIA t (IC95%)	p
Distancia en 6MWT (m)	542,62 ± 89,67	584,79 ± 87,09	+42,17 (32,50; 51,84)	< ,05
< 65 años	549,36 ± 87,74	596,87 ± 77,24	+47,51 (36,28; 58,74)	< ,05
≥ 65 años	521,06 ± 93,63	546,14 ± 105,25	+25,09 (6,38; 43,79)	< ,05
Tiempo en ergometría (s)	513,21 ± 152,19	555,68 ± 152,13	+42,47 (27,52; 57,41)	< ,05
< 65 años	534,76 ± 155,34	581,26 ± 153,84	+46,50 (28,27; 64,74)	< ,05
≥ 65 años	448,57 ± 122,98	478,92 ± 118,80	+30,35 (5,33; 55,37)	< ,05
FC al final del 6MWT (lpm)	92,90 ± 15,58	96,87 ± 16,49	+3,97 (1,43; 6,51)	< ,05
Börg al final del 6MWT	2,46 ± 2,34	2,49 ± 1,86	+0,04 (-0,26; 0,35)	> ,05
FC tras recuperación (lpm)	72,10 ± 12,33	73,31 ± 12,48	+1,22 (-0,83; 3,26)	> ,05
PAS tras recup. (mmHg)	137,66 ± 20,00	138,78 ± 19,79	+1,12 (-1,68; 3,91)	> ,05
PAD tras recup. (mmHg)	74,82 ± 9,81	74,54 ± 11,23	-0,27 (-2,05; 1,50)	> ,05
Börg tras recuperación	1,21 ± 1,74	1,17 ± 1,33	-0,04 (-0,35; 0,27)	> ,05
VARIABLES ANALÍTICAS	PRE-PRC x̄ ± DE	POST-PRC x̄ ± DE	DIFERENCIA t (IC95%)	p
Hemoglobina (g/dL)	14,41 ± 1,28	14,55 ± 1,28	+0,14 (-0,02; 0,30)	> ,05
Glucosa (mg/dL)	103,63 ± 29,97	108,48 ± 29,21	+4,85 (0,31; 9,38)	< ,05
Urea (mg/dL)	40,32 ± 9,96	39,50 ± 9,31	-0,81 (-2,39; 0,76)	> ,05
Creatinina (mg/dL)	0,88 ± 0,21	0,86 ± 0,17	-0,01 (-0,04; 0,01)	> ,05
GOT (UI/L)	26,27 ± 9,77	25,79 ± 8,56	-0,39 (-2,01; 1,24)	> ,05
GPT (UI/L)	35,09 ± 18,95	31,00 ± 14,05	-3,91 (-6,84; 0,98)	< ,05
GGT (UI/L)	45,41 ± 39,22	46,09 ± 39,34	+0,68 (-6,22; 7,60)	> ,05
Sodio (mEq/L)	141,38 ± 2,89	141,71 ± 2,02	+0,33 (-0,17; 0,83)	> ,05
Potasio (mEq/L)	4,53 ± 0,39	4,60 ± 0,40	+0,07 (0,01; 0,14)	< ,05
Colesterol total (mg/dL)	134,20 ± 38,11	132,84 ± 31,45	-1,36 (-6,29; 3,57)	> ,05
HDL (mg/dL)	36,99 ± 10,96	38,61 ± 11,40	+1,62 (0,53; 2,70)	< ,05
LDL (mg/dL)	73,66 ± 32,05	70,56 ± 25,30	-3,09 (-7,19; 1,01)	> ,05
Triglicéridos (mg/dL)	122,76 ± 82,88	121,58 ± 77,05	-1,18 (-11,95; 9,59)	> ,05
HbA1c (%)	6,19 ± 1,15	6,16 ± 1,00	-0,03 (-0,13; 0,08)	> ,05

ÉXITO Y MANTENIMIENTO DE RITMO SINUSAL TRAS CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Isabel Recuero Torrijos ^a, Rosa M^a Jiménez Hernández^b.

^aEstudiante 6º Grado en Medicina, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Universidad Rey Juan Carlos.

^bMédico adjunto del Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

ABSTRACT

Palabras clave: Fibrilación auricular, cardioversión eléctrica, arritmias.

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma, CVE: cardioversión eléctrica, FA: Fibrilación auricular AI: Aurícula izquierda, FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, RS: Ritmo sinusal

Introducción: La FA es la arritmia cardíaca más frecuente con un número esperado de personas afectadas en todo el mundo de más de 6 millones para el año 2050.² La prevalencia en la población española general mayor de 40 años es alta (4,4%), y aumenta abruptamente por encima de los 60 años de edad. De hecho más de un millón de pacientes en España presentan FA, lo que incrementa su morbilidad y mortalidad de forma sustancial y supone un incremento importante en el gasto sanitario. La FA es la principal causa de eventos embólicos, deterioro cognitivo, y deterioro de la calidad de vida de los pacientes y además es uno de los procesos intercurrentes que más contribuye a la descompensación en la insuficiencia cardíaca^{4,5,6}, otra epidemia de nuestra sociedad. Una de las estrategias utilizadas para controlar el ritmo es la CVE, un método eficaz y seguro para convertir la FA en RS. Las tasas de éxito reportadas después de la cardioversión externa varían del 40 al 90%.³ Sin embargo, aproximadamente el 10-35% de las CVE agudas fracasan y las recurrencias a corto y medio plazo tras una cardioversión exitosa son comunes, causando una carga y costos adicionales para el sistema de salud^{1,6}.

Objetivo: El objetivo del estudio es determinar el porcentaje de pacientes en FA de reciente comienzo que mantienen el RS tras la CVE y conocer las variables clínicas que influyen en el éxito del procedimiento y el mantenimiento del RS en la fase aguda y en el seguimiento a un año.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo realizado en el área de población que incluye el Hospital Universitario de Fuenlabrada. Se incluyen de forma consecutiva todos los pacientes con FA de reciente comienzo (>48h) valorados en consulta de cardiología, que a criterio médico son remitidos a CVE desde el 8 de Febrero de 2013 hasta 29 de Marzo de 2016. La FA fue confirmada por ECG de 12 derivaciones el día del diagnóstico y el mismo día de la CVE.

Se han analizado múltiples variables clínicas entre las que se incluye la edad, el sexo, y FRCV (hipertensión arterial, Diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, IMC y enfermedad renal crónica con filtrado glomerular), variables ecocardiográficas: tamaño de AI (valorada por diámetro anteroposterior y

eje longitudinal largo en modo 2D considerando AI de tamaño normal 3.0-4.0cm, ligera dilatación 4.1-4.6cm, moderada 4.7-5.2cm y severa ≥ 5.3 cm). Por último se analizaron variables relacionadas con la FA (tipo y duración de FA, tratamiento antiarrítmico pre y postcardioversión, y tiempo de evolución de la FA hasta la CVE). La FA persistente se define como aquella que se mantiene más allá de 7 días y menos de 1 año, y FA permanente aquella que ha sido diagnosticada en un periodo superior a 1 año. Todos los pacientes recibieron acenocumarol para rango de INR entre 2-3, las 3 semanas previas al procedimiento.

Durante el procedimiento, se monitorizó el ECG y se controlaron las constantes vitales básicas. Se analizó el ECG de 12 derivaciones antes y después de la CVE. El protocolo de CVE, bajo sedación, incluía tres choques consecutivos (onda bifásica) a 150, 150 y 200 julios, salvo que se consiguiera el paso a RS con uno de los dos primeros. Las palas se colocaron de forma general en configuración antero-posterior.

Para valorar la presencia de FA en el seguimiento, se realiza ECG de forma ambulatoria al mes, 6 meses y año de seguimiento.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica SELENE y se ha trabajado con una base de datos anonimizada que no identifica a los pacientes.

Los datos se analizan por el paquete estadístico SPSS 17. Se utiliza la media \pm DE para las variables continuas con una distribución normal y la mediana-rango intercuartílico para el resto de variables continuas con distribución asimétrica. Las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta y relativa. Para la comparación de variables continuas se utiliza la T-student o el test de Mann-Withney y, el test de Pearson, Chi Cuadrado o Fisher's para comparar variables categóricas. Para valorar predictores independientes de fracaso de la CVE se utilizó un modelo de regresión logística lineal

Resultados: El grupo de la muestra fue de 49 pacientes. La edad media de los pacientes de la muestra fue de 62.3 ± 8.5 (mediana 64 [42-80]), con un 69.4% (34) de varones. En relación a la distribución de los FRCV tradicionales, presentaron hipertensión arterial el 61.2% (30), diabetes mellitus tipo 2 el 6.1% (3) e hipercolesterolemia el 53.1% (26) y un IMC de 31.8 ± 5.64 de los pacientes. La enfermedad renal crónica con filtrado glomerular inferior a 50% sólo estuvo presente en 5 pacientes, pero no observamos ninguna insuficiencia renal avanzada (FG<30).

El 77.6% (38) de los pacientes presenta FA en ausencia de cardiopatía estructural, y el 22,4% asocia una FA a una cardiopatía previa (cardiopatía isquémica crónica 10.2% (5), miocardiopatía 8.2% (4) y valvulopatía 4.1% (4)) todos los pacientes con FEVI >50%.

De los pacientes con FA remitidos a CVE, el 91.8% (45) fueron diagnosticados de FA persistente y el 8.2% (4) de FA permanente.

El tamaño de la AI medida por ecocardiograma fue normal en el 28,6% (14) de los pacientes, levemente dilatada en el 46,9% (23), moderadamente dilatada en el 22,4% (11) y severamente dilatada en el 2% (1) de los pacientes

Tras el procedimiento de CVE el 91.8% (45) pasó a RS y sólo 8.2% (4) permanecieron en FA. En el seguimiento posterior en consulta, se observó permanencia en RS en el 61.2% (30) en el primer mes tras CVE, 63.3% (31) a los 6 meses y el 46.9% (23) a los 12 meses.

El tratamiento antiarrítmico previo a la CVE lo recibieron el 46.9% (23) de los pacientes, siendo amiodarona 20.4% (10) y fármacos del grupo 1C 26.5% (13) los más empleados. El tratamiento antiarrítmico postcardioversión lo recibieron el 65.3% (32), siendo igualmente la amiodarona 20.4% (10) y fármacos del grupo 1C 44.9% (22) los más utilizados.

Las variables clínicas que de forma estadísticamente significativa se asocian al éxito agudo del procedimiento fue la FA persistente frente a la FA permanente (95,6% (43) vs 50% (2), $p < 0.001$) y un IMC menor ($31,2 \pm 4.9$ vs 37.4 ± 8.8 $p = 0.019$), obteniendo la misma significación en el análisis del mes, 6 meses y 12 meses. El resto de las variables clínicas, ecocardiográficas, variables relacionadas con la FA, así como el uso de antiarrítmicos precordioversión no se asociaron al éxito del procedimiento y el riesgo de recurrencia posterior.

Tras la CVE mantener el RS se asocia de forma estadísticamente significativa el uso de antiarrítmicos postcardioversión eléctrica, tanto en el seguimiento al mes (74,2% (33) vs 38,9% (7), $p = 0.016$), a los 6 meses (77,4% (24) vs 38,9 (7), $p = 0.009$) y a los 12 meses (77,3% (17) vs 37.5% (6), $p = 0.016$). Así mismo la FA persistente fue una variable determinante para el mantenimiento del RS vs FA permanente al mes (66,7% (30) vs 0%, $p = 0.018$), 6 meses (68,9% (31) vs 0%, $p = 0.014$) y 12 meses (67,6% (23) vs 0%, $p = 0.018$). (Tabla 1)

Durante el estudio completo, no se produjo ninguna complicación relacionada con el procedimiento. Se observó un exitus en un paciente con cardiopatía isquémica crónica

Conclusiones: La CVE es un procedimiento sencillo, seguro y eficaz para convertir una FA en ritmo sinusal.

El éxito de la CVE y mantenimiento de RS se asocia con la FA de menor tiempo de evolución.

El inicio o el mantenimiento del fármaco antiarrítmico tras la CVE es necesario para mantener el RS a largo plazo.

La presentación de FA se asocia con mayor frecuencia a pacientes con obesidad y sobrepeso, y a su vez se asocia a un menor éxito del procedimiento de cardioversión a RS, y en su mantenimiento posterior.

Discusión: El restablecimiento del RS estable puede ser el objetivo en pacientes con FA persistente para eliminar los síntomas dependientes de la arritmia y evitar su morbimortalidad asociada a ella. La CVE transtorácica de la FA es un método generalmente aceptado y eficaz para la restauración del RS³.

Al igual que en otros estudios anteriores los FRCV tradicionales, no se relacionan con el éxito de la CVE y recurrencia de FA posterior^{1,2,3}, exceptuando el sobrepeso y obesidad, medido en nuestro estudio como IMC, en el que a mayor IMC, el porcentaje de éxito agudo es menor y con mayor número de recidivas al año⁸.

La mayor parte de los pacientes sometidos a CVE en nuestro estudio por FA tienen un procedimiento eficaz (91,8%), sólo en 4 pacientes fracasa la CVE aguda y todos ellos presentan FA de larga evolución. Por tanto el éxito del procedimiento se relaciona con el tipo de FA. Ningún paciente con FA permanente pasó a RS durante el procedimiento y en el seguimiento al año. Por tanto, igual que se demuestra en estudios previos el procedimiento es más indicado en pacientes con FA de menor tiempo de evolución con menor remodelado de la AI^{2,9,10}.

En este estudio de cohortes retrospectivo, la tasa de fracaso de CVE (8,2%) fue inferior a la de otros estudios anteriores (15.2%)^{1,3,7,8}, la razón de esto podría deberse a la mejor selección de los pacientes (pacientes más jóvenes, con AI de pequeño tamaño, y FA de corta evolución).

A diferencia de otros estudios en los que el pretratamiento con fármacos antiarrítmicos es exitoso^{1,2,7}, en nuestro estudio no se observa este resultado, posiblemente en relación al pequeño tamaño de la muestra, siendo por el contrario predictor de éxito el tratamiento posterior a la CVE con fármacos antiarrítmicos^{3,11}.

En consonancia con otros trabajos previos realizados, el presente estudio demuestra que hasta en un tercio de los pacientes con CVE exitosa, recurre la FA al mes de la realización^{1,7,8}, y tras un año postcardioversión se encuentran en FA alrededor de la mitad de los pacientes^{1,2,7}, a pesar de encontrarse con una mejor selección de las características de los pacientes del presente estudio.

Bibliografía:

1. [Tapio Hellman](#), [Tuomas Kiviniemi](#), [Tuija Vasankari](#), [Ilpo Nuotio](#), [Fausto Biancari](#), [Aissa Bah](#), [Juha Hartikainen](#), [Marianne Mäkäräinen](#), and [K. E. Juhani Airaksinen](#). Prediction of ineffective elective cardioversion of atrial fibrillation: a retrospective multi-center patient cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17:33
2. Toso E, Blandino A, Sardi D, Battaglia A, Garberoglio L, Miceli S, et al. Electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: acute and long-term results stratified according to arrhythmia duration, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, vol. 35 (pg. 1126-34)
3. Stephanos Siaplaouras, Jens Jung, Axel Buob, Armin Heisel; Incidence and management of early recurrent atrial fibrillation (ERAF) after transthoracic electrical cardioversion. *Europace* 2004; 6 (1): 15-20.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
5. [Massimo Zoni-Berisso](#), [Fabrizio Lercari](#), [Tiziana Carazza](#), and [Stefano Domenicucci](#). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Med Assoc*. 2001;285(18):2370–5.
7. Kuppahally SS, Foster E, Shoor S, Steimle AE. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system. *Int Arch Med*. 2009;2:39.
8. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001;24(3):238–44.
9. Stec, S., Gorecki, A., Zaborska, B., & Kulakowski, P. A simple point score system for predicting the efficacy of external rectilinear biphasic cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2006; 8(4), 297-301.
10. [Boriani G](#), [Diemberger I](#), [Biffi M](#), [Domenichini G](#), [Martignani C](#), [Valzania C](#), [Branzi A](#). Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):748-56.
11. [Kirchhof P](#), [Andresen D](#), [Bosch R](#), [Borggrefe M](#), [Meinertz T](#), [Parade U](#), [Ravens U](#), [Samol A](#), [Steinbeck G](#), [Treszl A](#), [Wegscheider K](#), [Breithardt G](#). Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):238-46.

Tabla 1. Variables predictoras de éxito de CVE.

HTA	90	5.3	0.387
- 1 MES	56.7	68.4	0.303
- 6 MESES	56.7	73.7	0.185
-12 MESES	50	75	0.111
DM II	66.7	6.5	0.255
- 1 MES	33.3	63	0.331
- 6 MESES	33.3	65.2	0.302
-12 MESES	50	61.1	0.64
DISLIPEMIA	92.3	8.7	0.634
- 1 MES	57.7	65.2	0.404
- 6 MESES	57.7	69.6	0.287
- 12 MESES	55	66.7	0.345
DILATACIÓN AI	86.5	0	0.405
- 1 MES	62.2	58.3	0.536
- 6 MESES	64.9	53.8	0.235
- 12 MESES	60	62.5	0.615
PRETRATAMIENTO			
ANTIARRITMICO	87	3.8	0.335
- 1 MES	73.9	50	0.779
- 6 MESES	73.9	53.8	0.235
- 12 MESES	66.7	55	0.345
POST-TRATAMIENTO			
ANTIARRITMICO	100	22.2	0.008
- 1 MES	74.2	38.9	0.016
- 6 MESES	77.4	38.9	0.019
- 12 MESES	77.3	37.5	0.016
FA PERSISTENTE	95.6	50	<0.001
- 1 MES	66.7	0	0.018
- 6 MESES	68.9	0	0.014
- 12 MESES	67.6	0	0.018

HTA: hipertensión arterial; DM II: Diabetes Mellitus tipo 2; AI: Aurícula izquierda; FA: Fibrilación Auricular

8. *Psiquiatría*

INFLUENCIA DE LA ESTACIONALIDAD Y DE LOS FACTORES MEDIOAMBIENTALES EN LOS TRASTORNOS MENTALES

Adrián Costoso López^a. Kazuhiro Tajima Pozo^b. Francisco Montañés Rada^c.

^a *Estudiante 6º curso. Grado Medicina Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.*

^b *Médico adjunto. Unidad Psiquiatría Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid, España.*

^c *Jefe Servicio. Unidad Psiquiatría Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid, España.*

ABSTRACT

Palabras clave: Estacionalidad, factores medioambientales, trastornos mentales.

Introducción: En los trastornos mentales influyen factores biológicos, ambientales y psicológicos, a diferencia del resto de las enfermedades, que son biológicas [1]. Numerosas publicaciones de relevancia científica han sugerido la relación entre la estacionalidad y los ingresos psiquiátricos [2], con una mayor frecuencia del número de ingresos hospitalarios en verano [2].

Algunos investigadores han objetivado una relación entre la estacionalidad y las visitas a urgencias [2,3], informando de una mayor incidencia de visitas a urgencias en verano, especialmente en pacientes con trastornos psicóticos y afectivos [2,3].

Clásicamente los trastornos afectivos han sido los más estudiados en relación con la estacionalidad [4]. Algunos científicos objetivaron una mayor frecuencia de ingresos por depresión unipolar en invierno [4]. Otros investigadores informaron sobre una mayor incidencia de episodios depresivos bipolares en invierno y otoño y un mayor número de episodios maníacos en primavera y verano [2, 5, 6]. Algunos autores objetivaron que el trastorno afectivo estacional, que suele acontecer en invierno, es más frecuente a mayor latitud [1]. Sin embargo, en países ecuatoriales, puede adoptar un patrón atípico, siendo más frecuente en verano [4].

Varios autores han observado la relación entre la estacionalidad y los trastornos psicóticos [2].

Dichos científicos observaron un mayor número de ingresos por psicosis en verano [2], y reportaron una mayor mortalidad en pacientes psicóticos de edad avanzada en verano [2].

En esta línea, algunos estudios han reportado la relación entre la estacionalidad y los intentos autolíticos [7,8], poniendo de manifiesto una influencia cada vez menor de los patrones estacionales sobre los suicidios en los países occidentales [7], especialmente en los suicidios no violentos [8]. Algunos científicos han objetivado una mayor frecuencia de suicidios violentos en primavera [8]. Diversos investigadores informaron de la existencia de una mayor incidencia de suicidios durante los días festivos [9].

En una línea más asistencial y de calidad, otros autores han sugerido la relación entre los acontecimientos deportivos y las visitas a urgencias [10,11], observando un menor número de visitas a urgencias durante los partidos de fútbol y un mayor número de visitas a urgencias al finalizar los mismos [10,11].

Objetivos: Estudiar la relación entre la estacionalidad y los trastornos mentales.

Estudiar la asociación entre variables medioambientales como la temperatura, las precipitaciones, el viento, la fase lunar o la presión atmosférica y los ingresos por diagnósticos en una unidad de Psiquiatría a lo largo de un año.

Estudiar la correlación entre las festividades o la existencia de partidos de fútbol y los ingresos en una unidad de Psiquiatría.

Material y método: Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de incidencia de ingresos psiquiátricos por grupos diagnósticos en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón desde el 1 de Enero hasta 31 de Diciembre del año 2016. Las variables dependientes fueron la estacionalidad, la temperatura, las precipitaciones, la presión atmosférica, el viento, la fase lunar, las festividades y el fútbol. Las variables independientes fueron el número de ingresos totales y por psicosis, la existencia o no de ingresos por cada diagnóstico: depresión, trastorno bipolar, trastorno límite, toxicomanías e intentos de suicidio.

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se categorizaron con número y frecuencia y las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar. En el contraste de hipótesis hemos aplicado un análisis de regresión binomial negativa para estudiar la relación de los ingresos psiquiátricos totales y por psicosis con las variables medioambientales y un análisis de regresión logística para comparar la relación de los ingresos del resto de diagnósticos con las variables medioambientales utilizando el programa SPSS 18.0.

Todos los pacientes ingresados en la Unidad de Psiquiatría del HUFA del 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2016 fueron incluidos en el estudio. De los 389 pacientes ingresados, 3 de ellos fueron excluidos del estudio debido a la ausencia de diagnóstico.

Resultados: Durante el año 2016 ingresaron 389 pacientes en la Unidad de Psiquiatría del HUFA, siendo las psicosis la primera causa de ingreso (39%), seguidas de la depresión (14%) y del trastorno límite (14%).

El número total de ingresos psiquiátricos fue un 39 % menor los días festivos ($p=0.000$). Además, en comparación con el invierno, el número de ingresos psiquiátricos fue un 16 % mayor en otoño ($p=0.353$), un 14 % mayor en primavera ($p=0.390$) y un 5 % mayor en verano ($p=0.734$). También, el número de ingresos psiquiátricos fue un 21 % mayor los días sin fútbol ($p=0.128$). Por último, el número de ingresos psiquiátricos fue un 2 % menor por cada aumento de la presión atmosférica en 1 hPa ($p=0.011$).

El número de ingresos por depresión fue un 90 % mayor los días laborales ($p=0.066$). Con respecto al invierno, el número de ingresos por depresión fue un 57 % superior en primavera ($p=0.298$). Además, el número de ingresos por depresión fue un 6 % menor por cada aumento de la presión atmosférica en 1 hPa ($p=0.008$). El número de ingresos por trastorno bipolar fue un 38 % mayor en otoño que en invierno ($p=0.488$).

El número de ingresos por psicosis fue un 30 % menor los días festivos ($p=0.099$). Además, el número de ingresos por psicosis fue un 43 % mayor en otoño ($p=0.199$) que en invierno. El número de ingresos por intentos autolíticos fue un 77 % menor en primavera ($p=0.068$) que en invierno, siendo ésta la estación con mayor número de los mismos. El número de ingresos por toxicomanías fue un 37 % mayor en primavera que en invierno ($p=0.505$). Además, el número de ingresos por toxicomanías fue un 54 % menor los días con fútbol ($p=0.092$).

El número de ingresos por trastorno límite, en relación al invierno, fue un 62 % menor en verano ($p=0.062$) y un 16 % mayor en primavera ($p=0.714$). Además, el número de ingresos por trastorno límite fue un 8 % inferior por cada aumento de la velocidad del viento en 1 km/h ($p=0.102$) y un 5 % menor por cada aumento de la temperatura en 1°C ($p=0.015$). Por último, el número de ingresos por trastorno límite, en relación con los primeros días del ciclo lunar, fue el doble en los días previos a luna llena ($p=0.097$) y también el doble en los días previos a luna nueva ($p=0.089$).

Discusión: Las limitaciones del estudio fueron tanto el reducido número de artículos que hacen referencia a la estacionalidad y a algunas variables medioambientales, a pesar de que se les concede una gran importancia en la literatura de la mayoría de tratados de Psiquiatría, así como la realización del estudio en un solo municipio, por lo que los factores climáticos podrían variar si el mismo fuese llevado a cabo en otro lugar. También encontramos dificultades a la hora de categorizar las variables y los resultados de las distintas fases del ciclo lunar.

Se ha objetivado que la estación con mayor frecuencia de ingresos psiquiátricos ha sido otoño. Diversos estudios informaron sobre una mayor incidencia de ingresos psiquiátricos en verano [2, 3]. Se ha detectado que los psicóticos ingresan sobre todo en otoño, mientras que otra investigación observó una mayor incidencia de ingresos por psicosis en verano [2].

Hemos observado que el mayor número de ingresos por depresión unipolar se concentra en primavera. Otros autores reportaron que la estación con mayor frecuencia de ingresos por depresión unipolar es el invierno [4]. Hemos objetivado un mayor número de trastornos bipolares en otoño. Algunos estudios detectaron una mayor frecuencia de episodios depresivos bipolares en invierno y otoño en relación con las bajas temperaturas y la menor duración del fotoperíodo, y también una mayor incidencia de episodios maníacos en verano y primavera en asociación con las altas temperatura y la mayor duración del fotoperíodo [4,5].

Se ha registrado que el mayor número de intentos de suicidio tiene lugar en invierno, si bien otra publicación ha reportado una mayor frecuencia de suicidios en primavera [8]. Se ha observado de forma significativa una menor frecuencia de ingresos psiquiátricos y de ingresos por depresión en los días festivos que en los días laborales. Hemos detectado una menor incidencia de ingresos psiquiátricos los días con partidos de fútbol, así, algunos estudios coinciden en los mismos resultados, objetivando un menor número de visitas a urgencias los días de fútbol [10,11].

Hemos encontrado dos asociaciones significativas con respecto a la presión atmosférica. Así, hemos reportado una menor incidencia de ingresos psiquiátricos a medida que aumentaba la presión atmosférica y una menor frecuencia de ingresos por depresión a medida que aumentaba la presión atmosférica. Algunos científicos hicieron experimentos con ratas y demostraron que la presión atmosférica baja aumentaba los síntomas depresivos motores en forma de inmovilidad [12].

Se ha detectado de una manera significativa que la frecuencia de ingresos por trastorno límite disminuye a medida que aumenta la temperatura. Se ha objetivado un mayor número de ingresos por

trastorno límite en primavera y especialmente en los días previos de luna llena y en los días previos de luna nueva del ciclo lunar, si bien en fase de luna llena se observó que no había relación con el número de urgencias psiquiátricas pediátricas [13].

Conclusión: No hemos podido establecer ninguna relación significativa entre la estacionalidad y el número de ingresos hospitalarios en los pacientes con trastornos mentales.

La presión atmosférica alta disminuye la probabilidad de ingreso en los enfermos mentales y en los depresivos, contribuyendo al bienestar de estos pacientes.

Hemos observado que las precipitaciones, el viento y la fase lunar no tienen ningún tipo de influencia en las descompensaciones de las enfermedades mentales.

Las altas temperaturas constituyen un factor determinante en el trastorno límite de la personalidad, siendo las épocas de calor propicias para un mejor control sintomático.

El número de admisiones hospitalarias de pacientes psiquiátricos se reduce de forma considerable los días festivos y los días en los que hay partidos de fútbol.

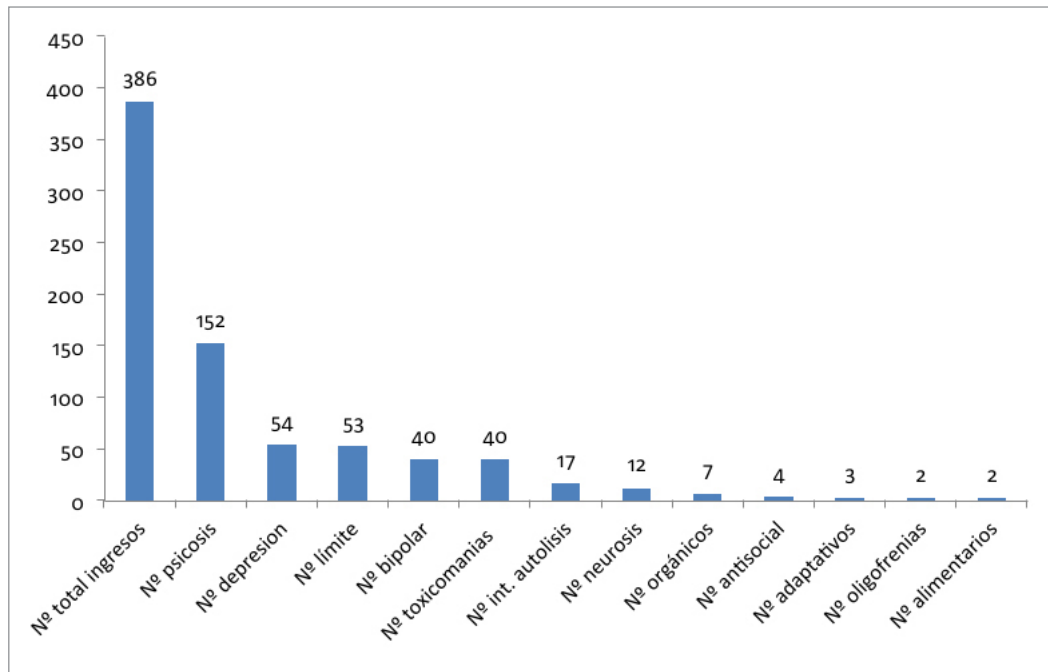
Agradecimientos a Kazuhiro Tajima Pozo y a Elia Pérez Fernández.

Bibliografía:

1. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord.* 1999; 53 (1): 35–48.
2. Hansen A, Bi P, Nitschke M, Ryan P, Pisaniello D, Tucker G. The effect of heat waves on mental health in a temperate Australian city. *Environ Health Perspect.* 2008; 116 (10): 1369–75.
3. Wang X, Lavigne E, Ouellette-kuntz H, Chen BE. Acute impacts of extreme temperature exposure on emergency room admissions related to mental and behavior disorders in Toronto, Canada. *J Affect Disord.* 2014; 155: 154–61.
4. Avasthi A, Sharma A, Gupta N, Kulhara P, Varma VK, Malhotra S, et al. Seasonality and affective disorders: a report from North India. *J Affect Disord.* 2001; 64 (2-3): 145–54.
5. Volpe FM, da Silva EM, dos Santos TN, de Freitas DE. Further evidence of seasonality of mania in the tropics. *J Affect Disord.* 2010; 124 (1-2): 178-82.
6. Wang B, Chen D. Evidence for seasonal mania: a review. *J Psychiatr Pract.* 2013; 19 (4): 301-8.
7. Ajdacic-Gross V, Bopp M, Ring M, Gutzwiller F, Rossler W. Seasonality in suicide – a review and search of new concepts for explaining the heterogeneous phenomena. *Soc Sci Med.* 2010; 71 (4): 657–66.
8. Lin HC, Chen CS, Xirasagar S, Lee HC. Seasonality and climatic associations with violent and nonviolent suicide: a population-based study. *Neuropsychobiology.* 2008; 57 (1-2): 32–7.
9. Jessen G, Jensen BF, Arensman E, Bille-Brahe U, Crepet P, De Leo D et al. Attempted suicide and major public holidays in Europe: findings from the WHO/EURO multicentre study on parasuicide. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 99 (6): 412-8.
10. Moody WE, Hendry RG, Muscatello D. Were attendances to accident and emergency departments in England and Australia influenced by the Rugby World Cup Final 2003?. *Eur J Emerg Med.* 2007; 14 (2): 68-71.
11. Miro O, Sanchez M, Borrás A, Milla J. Football, television and emergency services. *Med Clin (Barc).* 2000; 114 (14): 538-9.

12. Mizoguchi¹ H1, Fukaya K, Mori R, Itoh M, Funakubo M, Sato J. Lowering barometric pressure aggravates depression-like behavior in rats. *Behav Brain Res.* 2011; 218 (1): 190-3.
13. [Kamat S¹](#), [Maniaci V](#), [Linares MY](#), [Lozano JM](#). Pediatric psychiatric emergency department visits during a full moon. *Pediatr Emerg Care.* 2014; 30 (12): 875-8.

Gráfico 1. Número de ingresos psiquiátricos por grupos diagnósticos en el HUFA durante 2016.



CORRELACIÓN INVERSA ENTRE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y EL DESARROLLO DE TUMORES

Carlota Canal Rodríguez^a, Kazuhiro Tajima Pozo^b, Francisco Montañés Rada^c

^a Estudiante 6º Medicina, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ^b Médico adjunto. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ^c Jefe de Unidad. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Esquizofrenia, Cáncer, Trastornos psicóticos.

Introducción: Los trastornos psicóticos abarcan un grupo de enfermedades que se caracterizan por una alteración en el juicio de la realidad, acompañados de una merma en su funcionalidad, y con un carácter crónico en la mayoría de los casos (1).

Uno de los trastornos psicóticos más representativos es la esquizofrenia, una enfermedad crónica y deteriorante que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo y que se trata de una de las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad (2) (3).

Las causas de la esquizofrenia siguen sin ser claras aun, aunque parece que puede existir una base genética que haga susceptible el padecer la enfermedad, y una serie de factores ambientales y culturales que la desencadenen (3) (4). En cuanto al pronóstico se ha descrito que un tercio de estos pacientes son capaces de llevar una vida normal, otro tercio presenta síntomas importantes pero capaces de vivir en la sociedad, y el último tercio tiene alteraciones mucho más importantes y requiere de internamientos frecuentes (4).

Las personas con esquizofrenia tienen una probabilidad entre 2 y 2,5 veces mayor de morir a una edad temprana que el conjunto de la población (2). Entre las principales causas de morbimortalidad de los pacientes con esquizofrenia se encuentran: los problemas cardiovasculares, las infecciones, los problemas metabólicos y el suicidio (2); pero sin embargo existen pocos datos epidemiológicos sobre el desarrollo de procesos oncológicos en estos pacientes (5) (6).

La tasa de mortalidad por accidentes y causas naturales es más elevada que en la población general; en concreto, la principal causa de muerte de los pacientes esquizofrénicos es el suicidio (hasta un 10%); además, la esperanza de vida de estos es inferior al de la población general (15 años menos de media) (4).

Es sabido también que entre los pacientes con esquizofrenia existe una mayor tasa de fumadores, entre el 80-90% de los mismos fuman (7); y que debido a sus hábitos de vida poco saludables (hasta un 40% abusan de drogas y alcohol (4) y el empleo de antipsicóticos como tratamiento, un 32,5% de los pacientes con esquizofrenia desarrollan síndrome metabólico (8).

Hay que recordar que el consumo de tabaco ocasiona el 22% de las muertes por cáncer en toda la población (9), que la prevalencia de fumadores en la población general española es del 24% (10); y

que existen varios factores relacionados con el estilo de vida que están asociados con el desarrollo de cáncer colorrectal, como son la obesidad o el sobrepeso, el tabaquismo y la Diabetes Mellitus tipo 2 (11).

Hipótesis: Basándonos en los recientes hallazgos de los artículos (5) (6) hipotetizamos que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastornos del espectro psicótico tendrían un menor riesgo de desarrollar tumores, en concreto menos probabilidad de desarrollar cáncer de próstata, colon y pulmón.

Objetivos: Determinar la prevalencia de procesos oncológicos (cáncer de pulmón, colon y próstata) en pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico, y concreto de esquizofrenia; teniendo en cuenta que el consumo de tabaco ocasiona el 22% de las muertes por cáncer en toda la población, sería lógico encontrar en los pacientes esquizofrénicos o con algún trastorno del espectro psicótico tuviesen una mayor prevalencia de procesos oncológicos.

Determinar si la existencia de más de un diagnóstico a lo largo del tiempo del espectro psicótico en el mismo paciente pudiese ser un factor de riesgo o bien un factor protector a la hora de desarrollar tumores.

Material y métodos: Se presenta un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el cual se incluye una muestra de 378 pacientes (N total=378) del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historia clínica electrónica de los sujetos clasificados en una base de datos facilitada por el servicio de psiquiatría del HUFA, en la que se recogen pacientes con diagnósticos del espectro psicótico entre los años 2013 y 2016.

Las edades de los pacientes incluidos están comprendidas entre los 17 años y los 100 años, situándose la media de edad en los $49,94 \pm 14,048$ años.

Las variables estudiadas son: el sexo de los pacientes, la edad, el diagnóstico psiquiátrico, la existencia o no de neoplasias, la presencia de uno o más de un diagnóstico del espectro psicótico en el mismo paciente a lo largo del tiempo, el hábito tabáquico y la presencia o no de factores de riesgo cardiovasculares (diabetes, hipertensión, obesidad o hipercolesterolemia).

Criterios de inclusión: pacientes con los siguientes diagnósticos de la clasificación CIE-10: F20 (Esquizofrenia), F21 (trastorno esquizotípico), F22 (trastorno de ideas delirantes persistentes), F23 (trastornos psicóticos agudos y transitorios), F24 (trastorno de ideas delirantes inducidas), F25 (trastornos esquizoafectivos) y F29 (psicosis no orgánica sin especificación); que se corresponden con el espectro psicótico y pertenecen al área 8 de Alcorcón. En total son incluidos 365 pacientes (N válido=365) que cumplen estos criterios.

Criterios de exclusión: todos aquellos pacientes de los que no se disponía de historial clínico en el área y aquellos que únicamente habían tenido un proceso abierto en esta misma área (13 pacientes).

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado con el programa SPSS. Se ha empleado el test paramétrico de Chi-cuadrado para analizar la relación entre las distintas variables cualitativas, el test no paramétrico de U de Mann Whitney (para la variable edad) y la prueba Binomial no paramétrica para contrastar una proporción muestral frente a una teórica (la prevalencia de cáncer en nuestra muestra y en la población general).

Descripción de la muestra:

- De los 365 pacientes incluidos el 60,3% (220 pacientes) son varones, mientras que el 39,7% (145 pacientes) son mujeres.
- El 89,6% (327 pacientes) tenían un único diagnóstico de trastorno psicótico; mientras que un 10,4% (38 pacientes) tenían más de un diagnóstico del espectro psicótico.
- En función de la clasificación de los diagnósticos, el 57,8% (211 pacientes) presentan diagnóstico de F20, el 22,7% (83 pacientes) presentan diagnóstico de F22, el 11,5% (42 pacientes) presentan diagnóstico de F23, el 14% (51 paciente) presentan diagnóstico de F25 y el 2,7% (10 pacientes) presentan diagnóstico de F29. Estos pacientes han tenido además algún otro diagnóstico del espectro psicótico a lo largo del tiempo (es decir, su diagnóstico se ha ido modificando).

Resultados: Un 4,7% del total de los pacientes incluidos (17 pacientes) han sido diagnosticado en algún momento de su vida de un proceso oncológico. El 95,3% (348 pacientes) no han padecido ninguna neoplasia.

Los tumores que han presentado estos pacientes son los siguientes: un 1,4% del total padecieron cáncer de mama (5 pacientes mujeres), un 0,8% del total padecieron un cáncer hematológico (3 pacientes), un 0,5% del total padecieron cáncer de próstata (2 pacientes), un 0,5% del total padecieron cáncer de pulmón (2 pacientes) y otro 0,5% del total padecieron cáncer de colorrectal (2 pacientes). De los tres pacientes restantes uno de ellos padeció un cáncer de vejiga, otro un cáncer renal y el último un cáncer de endometrio. [Gráfico 1]

En los pacientes con diagnóstico F20 el 5,7% (12 pacientes) ha padecido en algún momento un proceso oncológico, en los pacientes con diagnóstico F22 el 3,6% (3 pacientes) ha padecido algún proceso oncológico, entre los pacientes con diagnóstico F23 ninguno ha padecido un proceso oncológico, en los pacientes con diagnóstico de F25 el 7,8% (4 pacientes) ha padecido un proceso oncológico y por último, entre los paciente con diagnóstico F29 no existe ningún paciente que haya desarrollado alguna neoplasia. Ninguno de estos resultados llegan a ser estadísticamente significativos, con una $p>0,05$.

Entre los pacientes con más de un diagnóstico del espectro psicótico un 5,3% (2 pacientes) padecieron un proceso oncológico en algún momento, en concreto: un 2,6% (1 paciente) de los pacientes padeció un cáncer de mama y un 2,6% (1 paciente) padeció un cáncer hematológico, mientras que ningún paciente padeció cáncer colorrectal, cáncer de pulmón ni cáncer de próstata. Ninguno de estos resultados llega a ser estadísticamente significativo, con una $p>0,05$.

El porcentaje de pacientes fumadores recogidos en la muestra es del 64,7% (227 pacientes), mientras que un 34,5% (125 pacientes) tienen presentes algún factor de riesgo cardiovascular (ya sea diabetes, hipertensión, obesidad o hipercolesterolemia).

Al contrastar la prevalencia de cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de pulmón en la población general con la prevalencia de cada uno obtenida de nuestra muestra obtenemos un resultado estadísticamente significativo para los tres casos, con una $p<0,05$.

Discusión: A pesar de la importante morbimortalidad de estos pacientes, no existen datos concluyentes sobre la incidencia de procesos oncológicos en pacientes con trastornos psicóticos.

Existe una reciente publicación que afirma que existe una correlación inversa entre enfermedades graves del sistema nervioso central como esquizofrenia, parkinson y alzheimer con el hecho de desarrollar ciertos cánceres, como son el de colon, próstata o pulmón. Esta comorbilidad inversa parece encontrarse en el hecho de compartir estas enfermedades del SNC y estos cánceres procesos moleculares; proponen una base genética donde la desregulación de un conjunto de genes se lleva a cabo en direcciones opuestas (5).

Lo esperable por lo tanto sería encontrar que los pacientes con esquizofrenia o con cualquier otro trastorno psicótico tienen un porcentaje más elevado de procesos oncológicos que la población general, por el simple hecho de que la mayoría de ellos son fumadores y que los hábitos de vida que llevan son poco saludables. Pero sin embargo nos encontramos en nuestro estudio que el riesgo de neoplasias (en concreto las que queríamos contrastar: cáncer de colon, cáncer de próstata y cáncer de pulmón) en estos pacientes es menor que el de la población general.

Para el cáncer colorrectal la prevalencia en la población general es del 15,4% (12), mientras que en nuestra muestra es del 0,5%; para el cáncer de próstata la prevalencia en la población general es del 17,6% (12), mientras que en nuestra muestra es del 0,5%; y por último la prevalencia del cáncer de pulmón en la población general es del 4,8% (12), mientras que en nuestra muestra es del 0,5%. [Gráfico 2]

Podríamos decir que en nuestro estudio es estadísticamente significativo que los pacientes con algún diagnóstico del espectro psicótico tienen un menor riesgo de desarrollar neoplasias, pero no podemos concluir que esto se cumpla únicamente en los pacientes con esquizofrenia.

El hecho de haber sido diagnosticado de más de un trastorno del espectro psicótico a lo largo del tiempo no parece ser un factor protector ni de riesgo frente a padecer un proceso oncológico a lo largo de sus vidas.

Es conocido que los pacientes con esquizofrenia presentan con más frecuencia que en la población general trastornos endocrinológicos, sobre todo obesidad, debido a los hábitos de vida poco saludables. Además este tipo de paciente psiquiátrico recibe debe recibir un tratamiento que consiste en el empleo de antipsicóticos, una medicación con efectos secundarios entre los que se encuentran la aparición de síndrome metabólico (HTA, hipertrigliceridemia, obesidad, elevación de la glucosa...), que supone un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes, y que por lo tanto disminuye su esperanza de vida (13).

Estos efectos secundarios añaden a este prototipo de pacientes factores de riesgo (obesidad, hipertrigliceridemia...) para padecer algunos tipos de cáncer, como es el caso del cáncer colorrectal; por lo que sería esperable encontrar también por este motivo un aumento de su prevalencia, cosa que no encontramos en nuestro estudio.

Como ya hemos mencionado, la tasa del hábito tabáquico en pacientes esquizofrénicos llega a alcanzar hasta el 80-90% (8); siendo más elevada que la prevalencia de fumadores en la población general española, que es del 24% (10).

Sin embargo, el porcentaje de fumadores obtenido en nuestra muestra es del 64,5%.

Esto puede ser debido a que la variable del hábito tabáquico no está recogida en todas las historias clínicas de los pacientes revisados; por lo que es previsible que, como se refleja en la literatura, realmente sea superior a la encontrada.

Todos estos datos, unidos a que en la población general un 15% de los pacientes fumadores desarrollará un cáncer de pulmón (14), hacen que hubiera sido esperable también encontrar en nuestra muestra una prevalencia mayor del cáncer de pulmón.

Al revisar todas las historias clínicas electrónicas de los pacientes se observa una falta de continuidad en el seguimiento de estos pacientes, muchos de ellos son seguidos únicamente por internamientos involuntarios en el área de psiquiatría; es probable que, por lo tanto, aunque el porcentaje de pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular es de 34,5% la prevalencia sea mayor, ya que muchos de estos pacientes no han sido diagnosticados por ningún especialista.

Existe un artículo (15) en el que se recogen estos datos: los pacientes con esquizofrenia tienen un pobre seguimiento por el médico de atención primaria debido a las propias barreras que impone la enfermedad y a la falta de adherencia; llegando incluso a no ser diagnosticados a pesar de padecer algún factor de riesgo cardiovascular.

Limitaciones: Es sabido que los pacientes que padecen esquizofrenia tienen una esperanza de vida menor que el resto de la población, por lo que sería lógico pensar que muchos de los tumores que padecen la población general no dan tiempo a desarrollarse en estos pacientes. A pesar de que el rango de edad incluido en el estudio va desde los 17 hasta los 100 años, la gran mayoría se encuentra en torno a los 50 años, por lo que se cumpliría esta limitación.

La heterogeneidad de diagnósticos del espectro psicótico de los pacientes de nuestra muestra y el hecho de que en algunos pacientes se haya cambiado de diagnóstico a lo largo del tiempo suponen otra limitación para nuestro estudio.

Conclusión: Los pacientes con algún diagnóstico del espectro psicótico (F20, F21.....) tienen menos prevalencia de padecer cáncer de pulmón, en comparación con la población general, a pesar de las altas tasas de tabaquismo.

Los pacientes con esquizofrenia (F20) tienen menos prevalencia de procesos oncológicos.

No hay diferencias entre Esquizofrenia y otros trastornos del espectro psicótico a la hora de desarrollar procesos oncológicos.

Bibliografía:

1. OMS. Trastornos mentales 2017 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/es/>].
2. OMS. Esquizofrenia [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>].
3. Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
4. Sadock B, Sadock V, Sussman N, Cancro R, Ahmad S. Kaplan & Sadock manual de bolsillo de psiquiatría clínica. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
5. Ibanez K, Boulosa C, Tabares-Seisdedos R, Baudot A, Valencia A. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. PLoS Genetics. 2014;10(2):e1004173.
6. Klus P, Cirillo D, Botta Orfila T, Gaetano Tartaglia G. Neurodegeneration and Cancer: Where the Disorder Prevails. Scientific Reports. 2015;5:15390.

7. Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock sinopsis de psiquiatría. 1st ed. Barcelona: Wolter Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Bulletin. 2013;39(2):306-18.
9. GBD. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1659-724.
10. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010 Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad [Available from: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_Impacto_Salud_Ley_Tabaco.pdf.
11. Factores de riesgo del cáncer colorrectal. American Cancer Society [Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>]
12. Las Cifras del Cáncer en España 2016 Sociedad Española de Oncología Medica [Available from: http://www.nuevatribuna.es/media/nuevatribuna/files/2016/02/04/las_cifras_del_cancer_en_esp_2016.pdf.
13. Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. Medicina Clinica Elsevier. 2012;139(12):542-6.
14. The World Cancer Report—the major findings. OMS. 2003;11(3):177-9.
15. Sorgaard KW, Sandlund M, Heikkila J, Hansson L, Vinding HR, Bjarnason O, et al. Schizophrenia and contact with health and social services: a Nordic multi-centre study. Nordic Journal Psychiatry. 2003;57(4):253-61.

Gráfico 1. Prevalencia de cada tipo de cáncer en nuestra muestra.

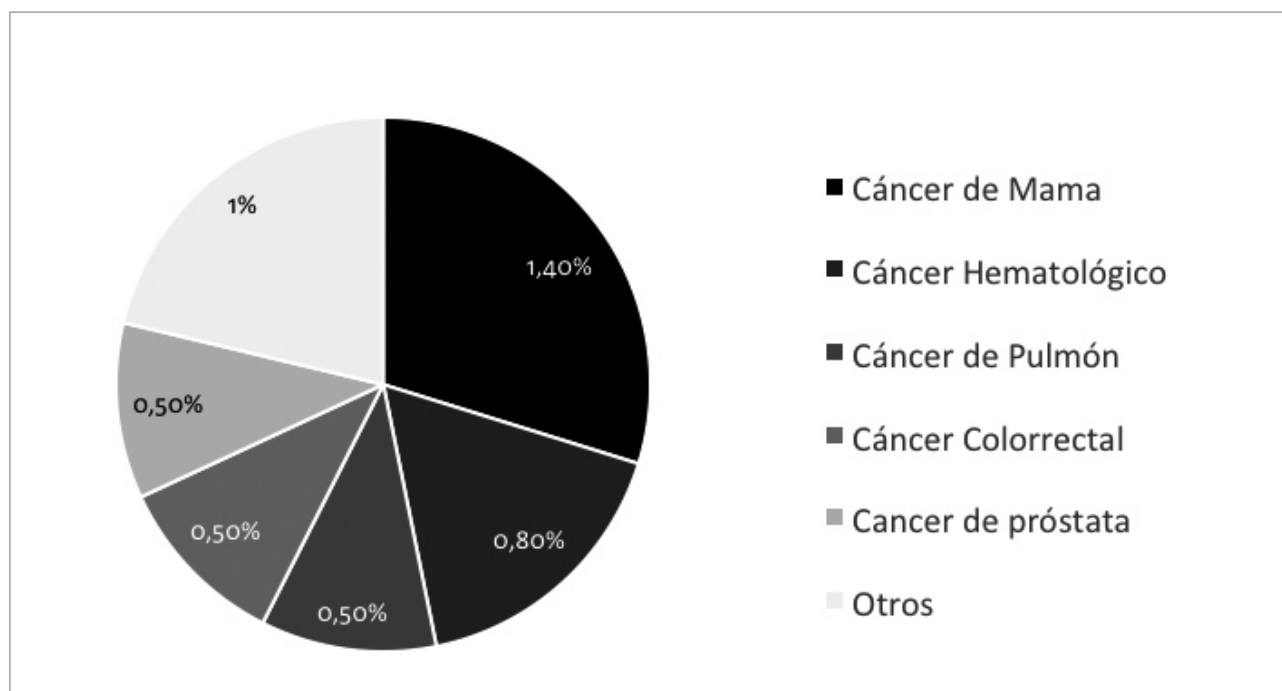
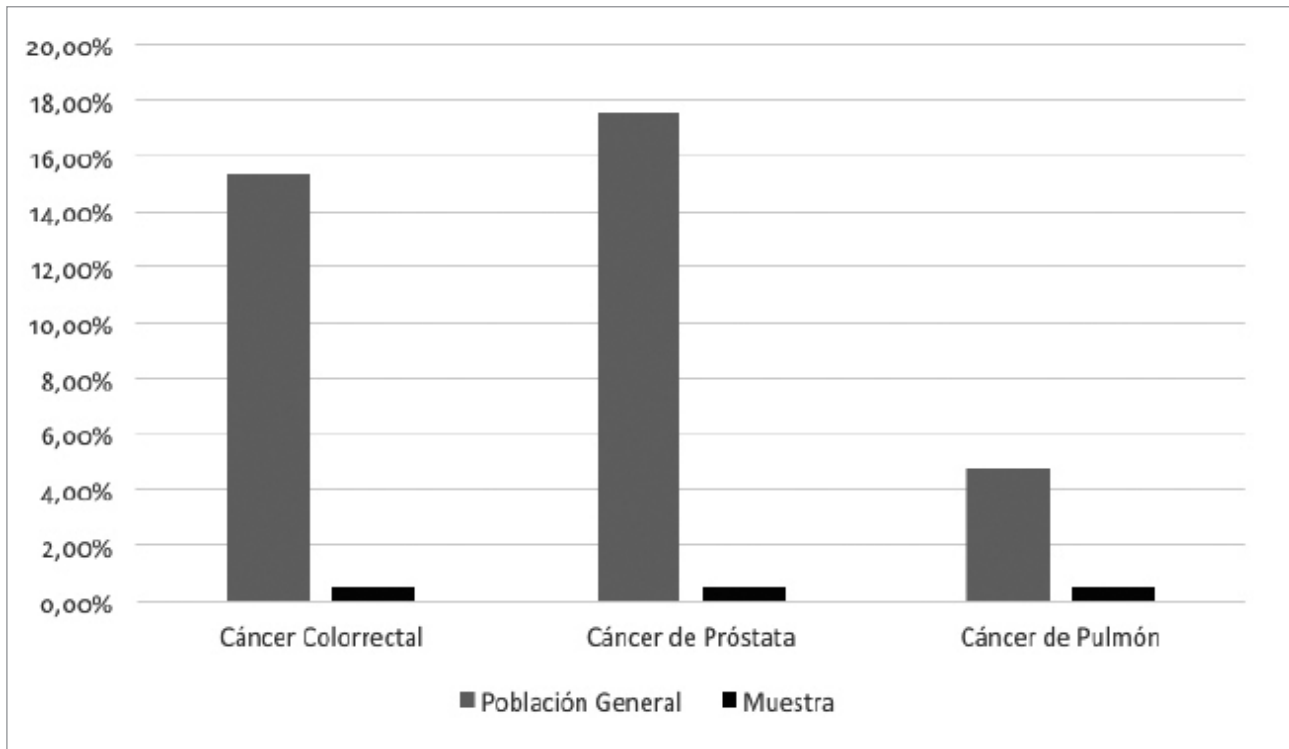


Gráfico 2. Prevalencia de Cáncer en la población general frente a la muestra.



MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA

Verónica Artiaga de la Barrera ^a, José Luis Rodríguez Calvin ^b

^aEstudiante de 6º curso de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada. ^bJefe del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

ABSTRACT

Palabras clave: VIH, trastornos mentales, trastornos relacionados con sustancias.

Introducción: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus de la familia Retroviridae, cuyo genoma está integrado por ARN. La célula diana principal del virus son los linfocitos T CD4⁺(¹), por lo que se caracteriza por generar una inmunodeficiencia progresiva, así como una hiperactivación persistente del sistema inmunitario que, de forma secundaria, conlleva una inflamación crónica(²). Se transmite por vía sexual, hemática y vertical (³). Es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cual cursa como una inmunodeficiencia avanzada y establecida, que facilita la aparición de procesos oportunistas, infectivos o neoplásicos.

En España, al año 2016, y según el plan de vigilancia epidemiológica que lleva a cabo el Ministerio de Sanidad, la tasa de nuevos diagnósticos fue de 7,39/100.000 habitantes, siendo mayor en hombres (85,9%) y la vía de transmisión más frecuente fue la sexual (79%) (⁵). La tasa de mortalidad global por VIH fue de 1,5/100.000 habitantes, afectando también más a hombres (75,9%) que a mujeres (24,1%) y observando una tendencia descendente (1981-2014) (⁶).

La prevalencia de trastornos psiquiátricos entre los pacientes VIH es mayor que en la población general (^{10, 12, 14}). La relación entre ambas entidades es bidireccional, de forma que, por un lado, los pacientes psiquiátricos poseen más riesgo de adquisición del virus debido, principalmente, a conductas de riesgo relacionadas con la impulsividad y el frecuente abuso de sustancias asociado, y por otro, en los pacientes seropositivos hay un aumento de la prevalencia de sintomatología psiquiátrica, de etiología multifactorial, como consecuencia de factores psicosociales, tratamientos, enfermedades sistémicas, infecciones oportunistas, tumores del sistema nervioso central y por efecto neuropatogénico directo e indirecto del VIH (⁷).

Objetivos: El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de patología psiquiátrica en la población infectada por el virus de inmunodeficiencia humana en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF), tanto previa como posteriormente a la seroconversión. A su vez, también se busca conocer si existe alguna relación entre ambas patologías.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico transversal, descriptivo y retrospectivo, en el cual se incluyó a todos aquellos pacientes, mayores de edad, diagnosticados de infección por VIH, registrados desde el año 2002 hasta el año 2017, que realizan seguimiento en el HUF. Fueron excluidas del estudio las personas fallecidas, así como a aquellas que abandonaron el seguimiento. El tamaño total de la muestra fue, inicialmente, de 621 pacientes y, tras aplicar los criterios de exclusión, se redujo a 312 pacientes. Los datos se obtuvieron de la cohorte de pacientes seropositivos de las consultas externas de Medicina Interna, así como de la historia clínica electrónica disponible en Selene y Horus. El análisis de los datos se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS.

Se analizaron los datos, determinando frecuencias en función del sexo. Se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov para establecer si las variables cuantitativas seguían una distribución normal. La prueba de Chi Cuadrado se utilizó para comparar variables cualitativas entre sí. Para realizar la comparación entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas con distribución normal, se recurrió al test de U de Mann-Whitney. Con el objetivo de estudiar asociaciones, utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson. Se realizaron, además, múltiples regresiones logísticas.

Resultados: Se estudió un total de 312 sujetos, de los cuales 70,8% eran varones (221) y 29,2% mujeres (91). La media de edad de la muestra se encontraba en 44,5 años. Un 65,4% de la población era de nacionalidad española, 79,9% varones y 20,1% mujeres, mientras que el 34,6% representaba a población inmigrante, 53,7% de ella varones y 46,3% mujeres. En total, 22,76% de los individuos de la muestra manifestaron algún trastorno psiquiátrico, el diagnóstico más frecuente fue el de trastorno de ansiedad (9,29%), seguido de los trastornos depresivos (8,65%), trastornos adaptativos (7,05%), trastornos de la personalidad (3,53%), trastornos psicóticos (2,56%), trastornos de la conducta alimentaria (0,64%), trastornos maníacos (0,64%) y, por último, el trastorno bipolar (0,32%). 4,49% del total estudiado había llevado a cabo algún intento autolítico en cualquier momento de la infección viral. Las características sociodemográficas y los antecedentes relacionados con la infección y con las manifestaciones psiquiátricas se encuentran recogidos en una tabla (Tabla 1).

Se realizó una división de la muestra en función del momento del diagnóstico psiquiátrico, diferenciando dos grupos: pacientes que presentaban algún trastorno psiquiátrico previo a la infección por VIH, 10,58% de la muestra, y aquellos que lo presentaban posteriormente a la infección viral, 20,83%.

El 41,54% de los últimos mencionados presentaban trastornos psiquiátricos también previamente a la infección VIH, mientras que el 58,46% no, lo que constituye la población en la que la patología psiquiátrica apareció tras la infección VIH. En estos pacientes, los diagnósticos, en orden descendente de frecuencia, fueron: trastorno del estado del ánimo depresivo (32,65%), trastorno de ansiedad (30,61%), trastorno adaptativo (28,57%), trastorno psicótico (6,12%) y trastorno del estado de ánimo maníaco (2,04%). Un 94,74% del total de este grupo recibió algún tipo de tratamiento psiquiátrico, con mayor frecuencia ansiolítico (49,23%), seguido de antidepresivo (40%) y antipsicótico (10,77%). 13,2% de los pacientes realizaron algún intento autolítico durante el periodo de tiempo posterior a la infección VIH.

Al comparar los pacientes que presentaron un diagnóstico psiquiátrico posteriormente a la infección por VIH con el resto de la muestra, se halló que, de forma significativa, los pacientes de nacionalidad española tenían una probabilidad mayor de desarrollar manifestaciones psiquiátricas, con respecto a los pacientes inmigrantes (riesgo 2,81 veces mayor, con IC al 95% de 1,56-4,76), al igual que ser pensionista (riesgo 3,31 veces mayor, con IC al 95% de 1,89-5,81). Haber permanecido en prisión implica un riesgo, significativamente estadístico, 6,41 veces mayor de padecer un trastorno

psiquiátrico (IC al 95% de 2,27-18,5). Se puso de manifiesto que producen aumento del riesgo de desarrollo de manifestaciones psiquiátricas el consumo activo de tabaco (riesgo 3,10 veces superior, con un IC al 95% de 1,79-5,36), el consumo activo de sustancias tóxicas (2,27 veces mayor, con IC al 95% de 1,24-4,12) y el exconsumo de las mismas (riesgo 3,21 veces superior, con IC al 95% de 1,84-5,58). De igual forma, que la infección por VIH tenga una evolución superior a 10 años supone un incremento del riesgo para desarrollar enfermedades psiquiátricas (1,95 veces mayor, con un IC al 95% de 1,12-3,37).

Se realizó un análisis multivariante con varios modelos de regresión logística. El análisis demuestra que la prevalencia de trastornos psiquiátricos posteriores en los pacientes VIH+ se relacionaba con la nacionalidad (mayor en españoles), el consumo de tóxicos (mayor en consumidores activos y en exconsumidores) y el tiempo de evolución de la infección (mayor cuando esta era superior a 10 años).

Discusión: La prevalencia de patología psiquiátrica en la población general se estima en torno a un 19,5% (8), mientras que en la población infectada por el VIH, este porcentaje se eleva hasta 30-73%, según Gallego Deike et al (11), siendo todos los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la población VIH+ (12). La tasa de prevalencia contrasta con los resultados obtenidos en nuestro estudio, que la sitúan en un 22,76% de la población seropositiva, es decir, por debajo de lo esperable.

La prevalencia de trastornos adaptativos en la población VIH oscila entre 4 y 10% (11). En nuestro estudio, los datos correspondientes a estos trastornos (7,05%) concordaban con lo descrito en estudios similares.

En cuanto a los trastornos afectivos, a pesar de existir diferencias entre diversas publicaciones, se puede afirmar que son más frecuentes que en la población general (11). La tasa de prevalencia de trastornos depresivos se ha establecido entre 30 y 60% (11); respecto a los trastornos maníacos no se dispone de datos concluyentes, no obstante, Carballo Álvarez et al (10) la estiman en torno a 4-8%. Jallow et al (12), basándose en el estudio de una cohorte de población seropositiva, pudieron estimar la prevalencia del trastorno bipolar en torno a 1,2%. En los tres casos los resultados de nuestro estudio difieren en comparación con la Bibliografía: consultada, puesto que la prevalencia de trastornos depresivos se encuentra muy por debajo de lo descrito (8,65%), al igual que la de los trastornos maníacos (0,64%) y bipolares (0,32%).

Se ha descrito un incremento de las tentativas autolíticas (21,4%) y suicidios respecto a la población general (11). Algunos estudios epidemiológicos señalan que el riesgo de suicidio es hasta 20 veces mayor que en la población general (7). La cifra de intentos autolíticos obtenida en nuestro estudio (4,49%), por lo tanto, no se correlaciona con la literatura consultada.

Los resultados de los distintos estudios en lo referente a los trastornos de ansiedad son dispares, situando la prevalencia de estos entre 4 y 40,5% (11). Los datos relativos a estos trastornos, en nuestro estudio, concuerdan con los consultados, puesto que la tasa es 9,29%.

Los trastornos psicóticos no son entidades frecuentes en los pacientes VIH+, no obstante, la prevalencia en estos sigue siendo mayor que en la población general (12), entre 0,2 y 3,2% (7,11), datos que concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio (2,56%).

Los trastornos de personalidad sí son, sin embargo, frecuentes entre los pacientes seropositivos. Según Gallego Deike et al, la prevalencia de estos se encuentra aumentada considerablemente, siendo desde 19 hasta 33% (7), dependiendo de las características de la muestra. No obstante, en

nuestros resultados (3,53%), las tasas de este grupo de trastornos no se correlacionan con los hallazgos previos.

A pesar de que los trastornos por abuso de sustancias constituyen un grupo diagnóstico psiquiátrico, se estudió de forma independiente debido a su importante relación con la transmisión de la infección. La prevalencia en el momento de evaluación de algún trastorno por uso de sustancias tóxicas, incluyendo alcohol y drogas de abuso oscila entre 20 y 73% ⁽¹¹⁾, lo que está en concordancia con los hallazgos de nuestro estudio (20,83%).

No se pudo contrastar la prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria de nuestro estudio con respecto a lo descrito, debido a la insuficiente información disponible relacionada con dicho trastorno.

En nuestro estudio, al comparar al grupo que desarrolló el o los trastornos mentales tras la seroconversión con el resto de la muestra, cabe destacar que hemos encontrado ciertas diferencias significativas, que se encuentran en relación con la nacionalidad, la situación laboral, la estancia en prisión como antecedente, el consumo de tabaco, el consumo activo de sustancias tóxicas, el exconsumo de alcohol o drogas de abuso y la evolución de la infección.

Acorde a la Bibliografía: consultada, se han descrito numerosos factores de riesgo asociados a la morbilidad psiquiátrica en pacientes VIH. Estos factores guardan una estrecha relación con las poblaciones más vulnerables, marginadas y estigmatizadas, como son los profesionales del sexo, los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, los consumidores de drogas y los presos ⁽¹³⁾. En el caso de los varones homosexuales, con los datos de nuestro estudio no ha podido establecerse esta relación descrita, sin embargo, sí se ha podido en el caso de los consumidores de drogas y los presos. También se identifican como factores de riesgo las enfermedades mentales graves, nivel de ingresos bajos o carecer de hogar ⁽¹¹⁾, datos, todos ellos, que no han podido contrastarse con los obtenidos en nuestro estudio. Otros factores que aumenten el riesgo de padecer alguna patología psiquiátrica son el desarrollo de SIDA, mayor edad, sexo femenino y minorías étnicas ^(10,11). El desarrollo de SIDA, la edad superior y el sexo femenino no han podido demostrarse significativamente como factores de riesgo en nuestro estudio. En el caso de las minorías étnicas, en nuestro estudio, este dato ha resultado completamente opuesto, pues es la nacionalidad española y no la inmigrante, la que se establece como factor de riesgo.

Conclusiones: La relación existente entre los trastornos psiquiátricos y el VIH es muy compleja. Existen numerosos factores involucrados que se correlacionan entre sí, produciendo graves efectos negativos en ambos sentidos. La complejidad reside, principalmente, en la dependencia a sustancias tóxicas, aparición de manifestaciones orgánicas y complicaciones derivadas de la infección. Son estos mismos factores los que complican el diagnóstico y adecuado manejo de los pacientes que desarrollan alguna patología psiquiátrica. Es por ello por lo que son necesarios estudios de diseño analítico que permitan establecer con mayor precisión el impacto y las características de la relación existente entre estas entidades, con la finalidad de obtener un conocimiento más exacto que permita ofrecer a los pacientes una atención integrada que mejore la calidad de vida de estos, así como retrasar la evolución, disminuir el número de complicaciones y mejorar la adherencia terapéutica de ambas patologías, que se ve afectada en numerosas ocasiones por efectos de ambas entidades.

Bibliografía:

1. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (1): 58-65.
2. Lozano de León-Naranjo F. Infección por el VIH (I). *Medicine*. 2014; 11 (49): 2893-2901.
3. Montero Alonso M, López Aldeguer J. Infecciones por retrovirus. Infección por el VIH (I). Epidemiología, aspectos patogénicos y formas clínicas. *Medicine*. 2010; 10 (59): 4023-4028.
4. Sánchez Conde M. Infecciones por retrovirus. *Medicine* 2006; 9 (59): 3838-3844.
5. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2015: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2016.
6. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y SIDA en España, año 2014. Evolución 1981-2014. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección de Promoción de la salud y Epidemiología – Plan nacional sobre SIDA.
7. Lozano Suárez M, Padín Calo JJ, Buzón Rueda L. Trastornos mentales en la infección por el VIH-1. *Rev Clin Esp (Barc)*. 1996; 196 (11):774-784.
8. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J, y el grupo ESEMeD-España. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMED España. *Med Clin (Barc)*. 2006, 126 (12): 445-451.
9. Shacham E, Önen NF, Donovan MF, Rosenburg N, Overton ET. Psychiatric Diagnoses among an HIV-Infected Outpatient Clinic Population. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014; 15 (2): 126 – 130.
10. Carballo Álvarez M, Martínez Vilariño M, Llaga Rodríguez M, Llinas Vidal M. Trastornos psicopatológicos en pacientes VIH-SIDA. *Rev ROL Enf*. 2008; 31 (11): 765-772.
11. Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés V. Trastornos mentales en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)*. 2001, 18 (11): 594, 604.
12. Jallow A, Ljunggren G, Wändell P, Wahlström L, Carlsson AC. HIV-infection and psychiatric illnesses – A double edged sword that threatens the vision of a contained epidemic. The greater Stockholm HIV Cohort Study. *J infect*. 2016; 74 (1): 22-28.
13. Organización Mundial de la Salud. VIH/SIDA y salud mental. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
14. Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH. Grupo de expertos de la secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Grupo de estudio de Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).
15. Ochoa Mangado E. Psicopatología en pacientes VIH+. *Trastornos adictivos*. 1999; 2 (1): 100-109.
16. Pieper AA, Treisman GJ. Overview of the neuropsychiatric aspects of HIV infection and AIDS. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 25, 2016).
17. Hunter J. Mental Health Aspects of HIV Infection. *Can Fam Physician*. 1993; 39: 1415-1424.

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes relacionados con la infección VIH y la patología psiquiátrica.

Variables	Global N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	p
Nº sujetos estudiados	312 (100)	221 (70,8)	91 (29,2)	
Nacionalidad				
Española	204 (65,4)	163 (73,8)	41 (45,1)	<0,001
Inmigrante	108 (34,6)	58 (26,2)	50 (54,9)	<0,001
Edad	44,59	45,12	43,31	0,68
Situación laboral				
Activa	164 (52,6)	115 (52,0)	49 (53,8)	0,77
Pensionista	83 (26,6)	56 (25,3)	27 (29,7)	0,43
Parado	55 (17,6)	46 (20,8)	9 (9,9)	0,02
Beneficiario	10 (3,2)	4 (1,8)	6 (6,6)	0,03
Estancia en prisión	16 (5,1)	13 (5,9)	3 (3,3)	0,51
Consumo de tabaco				
Activo	127 (40,7)	100 (45,2)	27 (29,7)	0,01
Exconsumo	47 (15,1)	38 (17,2)	9 (9,9)	<0,001
No	138 (44,2)	83 (37,6)	55 (60,4)	0,10
Consumo activo de tóxicos				
Sí	65 (20,83)	53 (23,98)	12 (13,17)	0,03
No	247 (79,17)	168 (76,02)	79 (86,81)	
Alcohol	37,74	40,23	26,32	
Cannabis inhalado	28,30	28,74	26,32	
Heroína intravenosa	4,71	3,45	10,53	
Heroína inhalada	3,77	3,45	5,26	
Cocaína inhalada	4,71	5,74	0	
Cocaína intranasal	15,09	13,79	21,05	
Drogas de diseño oral	2,83	2,3	5,26	
Depresores SNC oral	2,83	2,3	5,26	
Exconsumo de tóxicos				
Sí	91 (29,17)	76 (34,39)	15 (16,48)	0,002
No	221 (70,83)	145 (65,61)	76 (83,52)	
Alcohol	14,29	13,73	16,67	
Cannabis inhalado	4,76	3,27	11,11	
Heroína intravenosa	36,51	38,56	27,78	
Heroína inhalada	13,76	13,73	13,89	
Cocaína inhalada	8,99	9,8	5,55	
Cocaína intranasal	14,29	14,38	13,89	

	Cocaína intravenosa	2,12	2,61	0	
	Drogas de diseño oral	3,17	3,27	2,78	
	Depresores SNC oral	2,12	0,65	8,33	
	En programa de metadona	19 (6,1)	15 (6,8)	4 (4,4)	0,42
	Evolución del diagnóstico	12,66	12,39	13,31	0,42
	En tratamiento antirretroviral				
	Sí	309 (99)	218 (98,6)	91 (100)	0,26
	Adherencia terapéutica				
	Adecuada	229 (73,4)	168 (76,0)	61 (67)	0,06
	SIDA	89 (28,5)	66 (29,9)	23 (25,3)	0,41
	Transmisión				
	Heterosexual	139 (44,55)	67 (30,3)	72 (79,1)	<0,001
	Homosexual	87 (27,88)	87 (39,4)	0 (0)	<0,001
	UDVP	65 (20,83)	56 (25,3)	9 (9,9)	0,002
	Vertical	4 (1,28)	0 (0)	4 (4,4)	<0,001
	Desconocida	17 (5,45)	11 (5)	6 (6,6)	0,85
Antecedentes previos					
	Trastorno previo				
	Sí	33 (10,58)	24 (10,86)	9 (9,89)	
	No	279 (89,42)	197 (89,14)	82 (90,11)	
	Trastorno adaptativo	6 (13,04)	5 (16,67)	1 (6,67)	
	Trastorno del estado de ánimo maníaco	1 (2,17)	1 (3,33)	0 (0)	
	Trastorno del estado de ánimo depresivo	7 (15,22)	4 (13,33)	3 (20)	
	Trastorno bipolar	1 (2,17)	1 (3,33)	0 (0)	
	Trastorno de ansiedad	12 (26,09)	7 (23,33)	5 (33,33)	
	Trastorno de la personalidad	11 (23,91)	7 (23,33)	4 (26,67)	
	Trastorno psicótico	5 (10,87)	5 (16,67)	0 (0)	
	Otros (TCA)	2 (4,35)	0 (0)	2 (13,33)	
	Tratamiento previo				
	Sí	28 (8,97)	20 (9,05)	8 (8,79)	
	No	284 (91,03)	201 (90,95)	83 (91,21)	
	Antidepresivo	15 (27,78)	10 (25)	5 (35,71)	
	Ansiolítico	23 (42,59)	17 (42,5)	6 (42,86)	
	Antipsicótico	14 (25,93)	11 (27,5)	3 (21,43)	
	Eutimizante	2 (3,70)	2 (5)	0 (0)	
	Intentos autolíticos previos				
	Sí	4 (1,3)	2 (0,9)	2 (2,2)	
	No	308 (98,7)	219 (99,1)	89 (97,8)	

Antecedentes psiquiátricos posteriores**Trastorno posterior**

Sí	65 (20,83)	41 (18,55)	24 (26,37)
No	247 (79,17)	180 (81,45)	67 (73,63)
Trastorno adaptativo	20 (21,28)	13 (22,41)	7 (19,44)
Trastorno del estado de ánimo maníaco	2 (2,13)	1 (1,72)	1 (2,78)
Trastorno del estado de ánimo depresivo	27 (28,72)	15 (25,86)	12 (33,33)
Trastorno bipolar	1 (1,06)	1 (1,72)	0 (0)
Trastorno de ansiedad	25 (26,60)	15 (25,86)	10 (27,78)
Trastorno de la personalidad	12 (12,77)	8 (13,79)	4 (11,11)
Trastorno psicótico	7 (7,45)	5 (8,62)	2 (5,56)
Otros (TCA)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tratamiento posterior

Sí	62 (19,87)	39 (17,65)	23 (25,27)
No	250 (80,13)	182 (82,35)	68 (74,73)
Antidepresivo	42 (37,5)	25 (32,47)	17 (37,78)
Ansiolítico	44 (46,81)	33 (42,86)	21 (46,67)
Antipsicótico	24 (21,43)	17 (22,08)	7 (15,56)
Eutimizante	2 (1,79)	2 (2,60)	0 (0)

Intentos autolíticos posteriores

Sí	12 (3,8)	11 (5)	1 (1,1)
No	300 (96,2)	210 (95)	90 (98,9)

Nº sujetos estudiados: número de sujetos estudiados; SNC: Sistema nervioso central; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; TCA: trastorno de la conducta alimentaria.

Tabla 2. Características de la población con/sin diagnóstico psiquiátrico posterior.

Variables	Con dx. Psiquiátrico N (%)	Sin dx. Psiquiátrico N (%)	RP (IC 95%)	P
Nº sujetos estudiados	38	274		
Sexo				
Masculino	22 (57,89)	199 (72,6)	1,44 (0,82-2,53)	0,20
Femenino	16 (42,11)	75 (27,4)		
Nacionalidad				
Española	33 (86,8)	171 (62,4)	2,81 (1,32-10,1)	<0,001
Inmigrante	5 (13,2)	103 (37,6)		
Edad	50,61	43,76		0,89
Situación laboral				
Activa	11 (28,9)	153 (55,8)	2,70 (1,56-4,76)	<0,001
Pensionista	20 (52,6)	63 (23,0)	3,31 (1,89-5,81)	<0,001
Parado	7 (18,5)	48 (17,5)	1,21 (0,89-2,51)	0,59
Beneficiario	0 (0)	10 (3,6)	1,47 (0,37-5,85)	0,57
Estancia en prisión	5 (13,2)	11 (4)	6,41(2,27-18,5)	<0,001
Consumo de tabaco				
Activo	22 (57,9)	105 (38,3)	3,10 (1,79-5,36)	<0,001
Exconsumo	7 (18,4)	40 (14,6)	1,19 (0,58-2,45)	0,62
No	9 (23,7)	129 (47,1)	3,89 (2,08-7,69)	<0,001
Consumo activo de tóxicos	11 (28,95)	54 (19,71)	2,27 (1,24-4,12)	0,006
Exconsumo de tóxicos	16 (42,11)	75 (19,71)	3,21 (1,84-5,58)	<0,001
En programa de metadona	3 (7,9)	16 (5,8)	1,89 (1,10-3,46)	0,38
Evolución más 10 años	48 (68,9)	117 (35,2)	1,95 (1,12-3,37)	0,016
Adherencia terapéutica				
Adecuada	23 (60,5)	206 (75,2)	1,80 (1,02-3,44)	0,41
Transmisión				
Heterosexual	15 (39,5)	124 (45,3)	1,96 (1,08-3,44)	0,019
Homosexual	7 (18,4)	80 (29,2)	1,29 (0,70-2,43)	0,39
UDVP	13 (34,2)	52 (19)	2,49 (1,37-4,56)	0,002
Vertical	0 (0)	4 (1,5)	1,19 (0,13-1,7)	0,82

Dx: diagnóstico; Nº sujetos estudiados: número de sujetos estudiados; SNC: Sistema nervioso central; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; TCA: trastorno de la conducta alimentaria.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y SU PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA

Marta Álvarez Sánchez ^a, José Luis Rodríguez Calvin ^b

^a Estudiante de 6º curso de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada ^b Jefe del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

ABSTRACT

Palabras clave: Esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes, psiquiatría, trastornos mentales, trastorno depresivo, depresión, trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, ansiedad, trastornos del humor.

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica desmielinizante del sistema nervioso central con características tanto inflamatorias como degenerativas. Produce un grado variable de daño neuronal mediante inflamación crónica, pérdida de mielina, gliosis, afectación axonal y daño neurológico progresivo, dando lugar a una gran variedad de síntomas neurológicos. Su prevalencia es mayor en el hemisferio norte y en el sexo femenino (3/1), siendo la edad más frecuente de aparición entre los 20-35 años. Existen diversas formas clínicas, en la mayoría de los casos (85%) la enfermedad se inicia con un síndrome neurológico aislado y, posteriormente, la forma remitente recurrente se convierte en la forma clínica más frecuente. La enfermedad acarrea un aumento del riesgo de discapacidad severa (la cual se valora mediante la escala EDSS), siendo la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes ^(4, 8, 9).

La comorbilidad entre la EM y trastornos psiquiátricos se conocen desde el siglo XIX, aunque no se han estudiado con detalle hasta hace pocas décadas ⁽⁴⁾. La relación entre la EM y los trastornos psiquiátricos se puede considerar bidireccional, de forma que, aunque los trastornos psiquiátricos pueden aparecer como complicación de la EM, en otras ocasiones pueden preceder a la aparición de ésta ^(1, 4, 7-9). Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en pacientes con EM son la depresión y la ansiedad ⁽¹⁻⁶⁾. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia-año de depresión en pacientes con EM es de hasta un 30%, con una prevalencia a lo largo de su vida de aproximadamente un 50% ^(1, 2, 4-8).

Objetivos: El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con EM tanto antes como después del diagnóstico neurológico. Para ello se ha dispuesto de una base de datos formada por un conjunto de pacientes diagnosticados de esta enfermedad en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF), con la intención de analizar la relación entre ambas.

Material y método: Se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico transversal, descriptivo y retrospectivo. Fueron incluidos los pacientes con diagnóstico de EM en el HUF durante el año 2011 (121 pacientes). Fueron excluidos del estudio los menores de edad, los fallecidos desde 2011, los que tenían un diagnóstico neurológico distinto y los que no hicieron seguimiento. Tras ello, la muestra válida para nuestro estudio fue de 87 pacientes. Para la recogida de datos, nos basamos en la historia clínica electrónica, tanto la alojada en Selene como la historia de los procesos atendidos en atención primaria, a través de Horus. El análisis de los datos se ha llevado a cabo mediante el paquete de Microsoft Excel y el programa SPSS.

Se han analizado los datos, hallando frecuencias en función del sexo. Para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal, utilizamos el test de Kolmogorov Smirnov. Para comparar variables cualitativas entre sí usamos la prueba de Chi Cuadrado. Para comparar variables cualitativas dicotómicas con cuantitativas con distribución normal, utilizamos el test T-Student; para aquellas no paramétricas, utilizamos el test de U de Mann-Whitney. Para estudiar asociaciones, utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson. Además realizamos múltiples regresiones logísticas.

Resultados: De la muestra total (n=87) un 65.51% (57) eran mujeres y un 34.48% (30) eran hombres. La media de edad en el momento del estudio era de 43.98 años, la media de años transcurridos desde el diagnóstico de EM era de 12.52 y la media de edad al diagnóstico de EM era de 31.34 (tabla 1).

Un 14.9% de los pacientes tenían algún diagnóstico psiquiátrico previo al diagnóstico de EM. De estos un 76.9% eran mujeres y un 23.1% eran hombres. Los diagnósticos más frecuentes fueron los trastornos depresivos (30.76%) y los trastornos ansiosos (46.15%).

Un 51.7% de los pacientes estudiados fueron diagnosticados posteriormente de algún trastorno psiquiátrico. De estos un 20% fueron hombres y un 80% mujeres. Los diagnósticos más frecuentes fueron los trastornos depresivos (15,6%), los trastornos de ansiedad (17,8%), los trastorno ansioso-depresivos (15,6%) y los trastorno adaptativos (44,4%).

Al dividir la muestra en función de si los pacientes habían desarrollado un trastorno psiquiátrico posterior o no, se halló que, de forma significativa, las mujeres tenían una probabilidad 4 veces mayor de desarrollar un trastorno psiquiátrico que los hombres (IC al 95% de 1,55-10,32). De forma similar, los pacientes que llevaban más de 15 años de enfermedad tenían un riesgo 2,4 veces mayor de desarrollar un trastorno psiquiátrico, comparado con los que llevaban menos tiempo de evolución (IC al 95% de 1,02-7,16). También se halló un riesgo significativamente mayor de desarrollar un trastorno psiquiátrico en el caso de pacientes con minusvalía (riesgo 3,7 veces mayor con IC al 95% de 1,53-6,19), en separados o divorciados (riesgo 3,6 veces mayor con IC al 95% de 1,12-18,8), en los que estaban en situación de ILT (riesgo 6,3 veces mayor con IC al 95% de 1,02-5,25), en los que tenían un nivel bajo de estudios (riesgo 3,6 veces mayor con IC al 95% de 1,33-9,97) y en los que tenían un estado basal regular o malo (riesgo 4,8 veces mayor con IC al 95% de 1,68-13,6). Opuestamente se obtuvo que, de forma significativa, los pacientes solteros tenían 3.3 veces menos riesgo de desarrollar patología psiquiátrica (IC al 95% de 1.12-9.09), así como los que tenían estudios superiores (riesgo 2.7 veces menor con IC al 95% de 1.66-12.5) y los que tenían un buen estado basal (riesgo 1.8 veces menor con IC al 95% de 1.43 a 20.1) (tabla 2).

Se realizó un análisis multivariante con varios modelos de regresión logística. El análisis indica que la prevalencia de trastorno psiquiátrico posterior en los pacientes con EM se relacionaba con el sexo (mayor en mujeres), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (mayor cuando llevan más

de 15 años), con el hecho de tener minusvalía (mayor si se tiene) y con el estado civil (mayor en separados y divorciados).

Discusión: Los resultados de nuestro estudio estiman un aumento de la prevalencia de trastornos psiquiátricos en la población con EM respecto a la población general, especialmente de trastornos depresivos y ansiosos, coincidiendo con los encontrados en otros estudios similares ⁽¹⁻⁶⁾. De esta forma, la prevalencia total de patología psiquiátrica en el estudio es de un 51.7% y, respecto a estos, un 15.6% sufrían trastornos depresivos, un 17.8% trastornos ansiosos, un 15.6% trastornos ansioso-depresivos, un 44.4% trastornos adaptativos, un 4.4% intentos autolíticos y un 2.2% trastornos psicóticos. Si bien es cierto que en nuestra muestra son más frecuentes los trastornos adaptativos que los trastornos ansiosos y depresivos, hay que tener en cuenta que estos dos trastornos pueden ser diagnosticados como adaptativos dependiendo de la duración de la sintomatología de los mismos.

La prevalencia-vida de la patología psiquiátrica en la población general es de un 20% y la prevalencia-año es del 8.4% ⁽¹⁰⁾, datos mucho menores que los obtenidos en nuestro estudio, los cuales doblan ampliamente la prevalencia-vida de la población general. La prevalencia de la depresión de forma específica, según el estudio realizado por Ann Marrie et al. ⁽²⁾, alcanza valores entre 4.98-58.9%, mientras que en nuestro estudio presenta una prevalencia del 8.05%. De cualquier forma, ambas prevalencias son superiores a la observada en la población general ⁽¹⁰⁾. En el estudio de Ann Marrie et al. ⁽²⁾ se observaban prevalencias de en torno al 1.24-36% en cuanto a patología ansiosa, mientras que en nuestra muestra la prevalencia es del 9.19%, lo cual entra dentro de lo esperado y además es superior a la prevalencia en la población general ⁽¹⁰⁾.

Cabe destacar que, en el caso de la depresión, pueden superponerse la fatiga, el insomnio y la disfunción cognitiva, síntomas que aparecen con elevada frecuencia en la EM, lo cual dificulta su diagnóstico ⁽⁴⁾ y puede conllevar un infradiagnóstico ⁽³⁾. En el caso de la ansiedad, según Arbaniga Ibarzábal ⁽⁹⁾, los pacientes que sufren EM presentan mayor sensibilidad a la misma, definida como miedo a ciertas sensaciones corporales las cuales relacionan con la propia enfermedad, lo que hace que estos pacientes tengan mayores niveles de ansiedad.

A partir de los resultados obtenidos se observa que la patología psiquiátrica en los pacientes con EM del HUF es más frecuente en mujeres, siendo esta condición un factor de riesgo en sí misma, si bien algunos estudios, como el realizado por Chwastiak et al. ⁽¹⁰⁾, no encontraron correlación entre el sexo y la patología psiquiátrica. Al igual que en estudios previos, la minusvalía, la situación de ILT, el bajo nivel de estudios, el tiempo desde el diagnóstico de EM (más de 15 años) y el regular/mal estado basal se comportan factores de riesgo en el desarrollo de patología psiquiátrica ^(1, 6, 7, 9). Sin embargo, aunque estas variables si están descritas previamente, numerosos estudios no han conseguido establecer una clara relación entre las mismas y la patología psiquiátrica, como por ejemplo en el de Chwastiak et al. ⁽¹⁾, en el que no se pudo establecer una relación entre la duración de la enfermedad y la patología psiquiátrica. Por otra parte, estudios como el de Dadalti Fragoso et al. ⁽³⁾, han encontrado factores de riesgo que no hemos observados en el nuestro, como son los antecedentes familiares psiquiátricos y la edad menor de 35 años. El mal estado general o una elevada puntuación EDSS también pueden empeorar la patología psiquiátrica y, de forma recíproca, la patología psiquiátrica puede empeorar el estado general y la puntuación EDSS, como define Dadalti Fragoso et al. ⁽³⁾. En nuestro estudio sí que se observa que el regular/mal estado general conlleva un aumento del riesgo, lo cual concuerda con lo establecido por Dadalti Fragoso et al. ⁽³⁾. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que, según definió Minden ⁽⁶⁾, la relación entre las alteraciones del ánimo y la EM es multifactorial y compleja, entremezclándose tanto la evolución natural de la enfermedad como las reacciones psicológicas.

En nuestro estudio se encontró que las variables correspondientes a estado civil soltero, nivel de estudios alto y buen estado basal son variables protectoras del desarrollo de patología psiquiátrica, lo cual no puede ser comparado con otros debido al escaso número de estudios centrados en este aspecto protector. Respecto al resto de variables, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: Los resultados del estudio indican que entre los pacientes con EM atendidos en el HUF existe una alta prevalencia de patología psiquiátrica. Sin embargo, son necesarios estudios de diseño analítico que determinen las relaciones entre los trastornos de la esfera psiquiátrica y la EM.

Por otro lado, se deben tener en cuenta las consecuencias psicológicas del diagnóstico de esta enfermedad desde el inicio de la misma prestando atención a los primeros síntomas de la posible patología psiquiátrica para lograr un tratamiento precoz y más eficaz, evitando de esta forma posibles complicaciones.

Bibliografía:

1. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 December; 30 (4): 803-817.
2. Ann Marrie R, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *MSJ.* 2015; 21(3): 305-317.
3. Dadalti Fragoso Y, Adoni T, Anacleto A, Diniz da Gama P, Magno Goncalves MV, Palma da Cunha Matta A, et al. Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2014; 14: 206-209.
4. Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand.* 2016; 134: 47-54.
5. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2016; 5: 12-26.
6. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *Journal of NeuroVirology.* 2000; 6 (2): 160-167.
7. Sánchez-López MP, Olivares-Pérez T, Nieto-Barco A, Hernández-Pérez MA, Barroso-Ribal J. Esclerosis múltiple y depresión. *Rev Neurol.* 2004; 38(6): 524-529.
8. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Trastornos afectivos y psicóticos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2015; 61: 503-508.
9. Arbinaga Ibarzábal F. Aspectos emocionales y calidad de vida en pacientes con enfermedades desmielinizantes: El caso de la esclerosis múltiple. *Anales de psicología.* 2003; 19 (1): 65-74.
10. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from ESEMeD-Spain study. *Medicina Clínica.* 2006; 126 (12): 445-451.

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la muestra.

Variables	Global N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	p
Nº de sujetos estudiados	87(100)	30 (34.48)	57 (65.51)	
Edad	43.98	43.13	44.42	0.19
Edad al diagnóstico	31.34	31.27	31.39	0.51
Años de diagnóstico	12.52	11.53	13.03	0.53
Consumo de tóxicos	34 (39.08)	14 (46.67)	20 (35.09)	0.08
Tratamiento de EM	67 (77.01)	25 (83.33)	42 (73.68)	0.16
Ayuda mecánica	17 (19.54)	5 (16.67)	12 (21.05)	0.21
Minusvalía	39 (44.83)	13 (43.33)	26 (45.61)	0.08
Ayudas sociales	16 (18.39)	5 (16.67)	11 (19.30)	0.12
Estado civil				
Soltero	20 (23)	9 (30)	11 (19.30)	0.11
Pareja	7 (8.06)	3 (10)	4 (7.02)	0.20
Casado	51 (58.62)	16 (53.33)	35 (61.40)	0.07
Separado/divorciado	9 (10.35)	2 (6.67)	7 (12.28)	0.15
Situación laboral				
Activo	45 (51.72)	15 (50)	30 (53.63)	0.07
ILT	7 (8.05)	2 (6.67)	5 (8.77)	0.18
Desempleo	21 (24.14)	5 (16.67)	16 (28.07)	0.09
Jubilación	2 (2.30)	2 (6.67)	0	
Incapacidad	12 (13.79)	6 (20)	6 (10.52)	0.15
Situación basal				
Independiente	70 (80.46)	28 (93.33)	42 (73.68)	0.59
Dependiente	17 (19.54)	2 (6.67)	15 (26.32)	0.81
Nivel de estudios				
Básicos	26 (29.88)	7 (23.33)	19 (33.34)	0.08
Medios	36 (41.38)	12 (40)	24 (42.10)	0.08
Superiores	25 (28.74)	11 (36.67)	14 (24.56)	0.10
Tipo de EM				
EMRR	65 (74.71)	22 (73.33)	43 (75.44)	0.59
EMPP	4 (4.60)	1 (3.33)	3 (5.26)	0.25
EMSP	4 (4.60)	2 (6.67)	2 (3.51)	0.29
SNA	14 (16.90)	5 (16.67)	9 (15.79)	0.13
Puntuación EDSS				
0-1.5	42 (48.26)	13 (43.34)	29 (50.88)	0.72
2-3.5	23 (26.44)	10 (33.33)	13 (22.81)	0.10
4-5.5	12 (13.80)	4 (13.33)	8 (14.03)	0.14
6	4 (4.60)	0	4 (7.02)	
7-8	6 (6.90)	3 (10)	3 (5.26)	0.22

Nº sujetos estudiados: número de sujetos estudiados; ILT: incapacidad laboral temporal; EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; SNA: síndrome neurológico aislado. Puntuación EDSS: Puntuación Expanded Disability Status Scale.

Tabla 2. Características de la población con/sin diagnóstico psiquiátrico posterior.

Variables	Con Dx. Psíqu. N (%)	Sin Dx. Psíqu. N (%)	RP (IC 95%)	p
Nº de sujetos estudiados	45 (100)	42 (100)		
Sexo				
Hombres	9 (20)	21 (50)		
Mujeres	36 (80)	21 (50)	4.0 (1.55-10.32)	0.004
Años desde el dx+15años	13	6	2.43 (1.02-7.16)	0.03
Consumo de tóxicos	17 (37.79)	17 (40.48)	1.07 (1.22-4.31)	0.53
Tratamiento de EM	32 (71.11)	35 (83.33)	1.17 (1.06-8.33)	0.81
Ayuda mecánica	11 (24.44)	6 (14.29)	1.71 (1.42-3.22)	0.46
Minusvalía	27 (60)	12 (28.57)	3.75 (1.53-6.19)	0.03
AF psiquiátricos	17 (37.78)	8 (19.05)	1.98 (1.41-4.22)	0.16
AP psiquiátricos	6 (13.33)	7 (16.67)	1.25 (1.09-5.81)	0.56
Tto psiquiátrico previo	6 (13.33)	6 (14.29)	10.7 (1.71-4.21)	0.57
Estado civil				
Soltero	6 (13.33)	14 (33.33)	3.33 (1.12-9.09)	0.02
Pareja	3 (6.66)	4 (9.53)	1.43 (0.14-3.27)	0.59
Casado	29 (64.44)	22 (52.38)	1.64 (0.69-3.89)	0.65
Separado/divorciado	7 (15.56)	2 (4.76)	3.68 (1.12-18.8)	0.005
Situación laboral				
Activo	18 (40)	27 (64.29)	1.61 (0.15-0.81)	0.21
ILT	6 (13.30)	1 (2.38)	6.30 (1.02-5.25)	0.002
Desempleo	12 (26.70)	9 (21.43)	1.33 (0.49-3.58)	0.09
Jubilación	1(2.22)	1 (2.38)	1.07 (0.05-15.8)	0.26
Incapacidad	8 (17.78)	4 (9.52)	1.86 (0.42-3.24)	0.08
Nivel de estudios				
Básicos	19 (42.22)	7 (16.66)	3.65 (1.33-9.97)	0.009
Medios	19 (42.22)	17 (40.48)	1.07 (0.45-2.52)	0.52
Superiores	7 (15.56)	18 (42.86)	2.75 (1.66-12.5)	0.005
Situación basal				
Dependiente	12 (26.70)	5 (11.91)	2.69 (0.85-8.44)	0.08
Tipo de EM				
EMRR	31 (68.89)	34 (80.95)	1.17 (0.19-1.40)	0.19
EMPP	3 (6.67)	1 (2.38)	2.80 (0.29-29.3)	0.34
EMSP	3 (6.67)	1 (2.38)	2.80 (0.29-29.3)	0.34
SNA	8 (17.77)	6 (14.29)	1.24 (0.40-4.11)	0.65
Puntuación EDSS				
0-1.5	17 (37.78)	25 (59.52)	1.57 (0.18-1.02)	0.21
2-3.5	13 (28.89)	10 (23.82)	1.21 (0.48-3.29)	0.63
4-5.5	9 (20)	3 (7.14)	2.68 (0.79-12.6)	0.12
6	2 (4.44)	2 (4.76)	1.07 (1.22-6.75)	0.92
7-8	4 (8.89)	2 (4.76)	1.86 (0.33-10.9)	0.46
Estado basal				
Bueno	21 (46.6)	36 (85.7)	1.83 (1.43-20.1)	0.001
Regular o malo	24 (53.2)	6 (14.2)	4.80 (1.68-13.6)	0.002

Con Dx. Psíqu.: con diagnóstico psiquiátrico; Sin Dx. Psíqu.: sin diagnóstico psiquiátrico; AF psiquiátricos: Antecedentes familiares psiquiátricos; AP psiquiátricos: Antecedentes personales psiquiátricos; Tto psiquiátrico previo: tratamiento psiquiátrico previo

ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL PERFIL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE AGUDOS DE PSIQUIATRÍA TRATADOS CON ARIPIPRAZOL MENSUAL Y PALMITATO DE PALIPERIDONA

Aguado Márquez, Nerea María^a. Dra Álvarez García, Raquel^b

^aEstudiante Grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Rey Juan Carlos. Madrid, España.

^bMédico adjunto. Servicio de Psiquiatría. Hospital Rey Juan Carlos. Madrid, España.

ABSTRACT

Palabras clave: Aripiprazol; Palmitato de Paliperidona; Perfil Epidemiológico.

Introducción: Aripiprazol (Abilify Maintena) y palmitato de paliperidona (Xeplion) son dos antipsicóticos inyectables mensuales disponibles para su uso en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con tratamiento oral. A pesar de esta indicación, es habitual emplear los antipsicóticos inyectables en pacientes ingresados en la planta de agudos, previa estabilización durante los primeros días de ingreso con la misma molécula oral. Además, estos fármacos también se emplean para otros diagnósticos como trastornos afectivos o control de alteraciones conductuales en pacientes con retraso mental y trastornos de la personalidad.

Objetivo: Analizar si existen diferencias en el perfil de los pacientes tratados con palmitato de paliperidona y aripiprazol administrados en pacientes agudos hospitalizados en Psiquiatría.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico descriptivo de tipo observacional y transversal, realizado con pacientes ingresados en las unidades de agudos Psiquiatría del Hospital Universitario Rey Juan Carlos y del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. En la base de datos se incluyeron aquellos pacientes que, entre enero de 2016 y marzo de 2017, recibieron uno de los dos fármacos a estudio durante su ingreso. El tamaño muestral total fue de 318 pacientes, de los cuales 164 recibieron palmitato de paliperidona (F1) y 154 aripiprazol (F2).

Las variables sometidas a estudio fueron las siguientes: género, edad, diagnóstico principal, tiempo de evolución de la enfermedad, consumo y tipo de tóxico, fármaco inyectable previo, mismo fármaco inyectable previo, misma molécula oral previa, administración o no del inyectable en la primera semana de ingreso, duración del ingreso, tasas de monoterapia, monoterapia antipsicótica así como antipsicótico concomitante, antidepresivo, eutimizante, ansiolítico, politerapia, toma de biperideno (Akineton), terapia electroconvulsiva (TEC), motivo de retirada, efecto secundario, reingresos, tiempo y motivo de reingreso. Dicha información fue obtenida mediante revisión de historias clínicas a través del programa informático Casiopea 2.0.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), empleando para ello estadísticas de grupo, tablas cruzadas, y pruebas de chi-cuadrado.

Resultados: Las edades medias obtenidas fueron 40,51 años en el caso de palmitato de paliperidona, y 37,72 años en aripiprazol. Las estancias medias de ingreso son, para el grupo de palmitato de paliperidona, 17,64 días, y para el grupo de aripiprazol, 16,75 días. Ninguna de estas variables mostró diferencias significativas.

En cuanto a las variables cualitativas analizadas, algunas mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al enfrentar ambos fármacos.

El porcentaje de mujeres ($n=150$) tratadas con aripiprazol es mayor que con palmitato de paliperidona (58,7% frente a un 41,3%); mientras que en hombres ($n=168$) predominan aquellos en tratamiento con palmitato de paliperidona (60,7%, frente a 39,3%), siendo $p=0,001$.

La variable diagnóstico principal también ha mostrado diferencias significativas ($p=0,001$): de todos los pacientes de la muestra diagnosticados de esquizofrenia ($n=132$), el 64,4% recibe tratamiento con palmitato de paliperidona, y solo el 35,6% toman aripiprazol. En cambio, la proporción se haya invertida en trastornos de tipo afectivo, como el trastorno bipolar con manía psicótica ($n=40$; F1 30%, F2 70%) o el trastorno esquizoafectivo ($n=31$; F1 41,9%, F2 58,1%).

Se ha constatado que aquellos pacientes con enfermedad de menos de un año de evolución ($n=68,7$) tenían pautado con más frecuencia palmitato de paliperidona (68,7%) que aripiprazol (31,3%), invirtiéndose los porcentajes en el plazo de 2 a 5 años de evolución, para finalizar equiparándose de 5 años en adelante, siendo $p=0,001$.

En cuanto a los consumidores de tóxicos ($n=170$), predominan aquellos en tratamiento con palmitato de paliperidona (57,6%) respecto a los tratados con aripiprazol (42,4%), con un p valor de 0,02. El tóxico más consumido por los pacientes en general es el cannabis ($n=90$), siendo mayor su consumo en el grupo tratado con aripiprazol (53,3%). La cocaína, en cambio, ha resultado ser predominante en el grupo palmitato de paliperidona (80%). El valor de p para las diferencias halladas en este apartado es 0,001.

La toma previa de un antipsicótico inyectable predomina en el grupo de palmitato de paliperidona (68,5%) ($p=0,027$), que en el 63,5% de los casos era ese mismo fármaco.

La administración previa de la misma molécula en formato oral es significativamente mayor en el grupo tratado con aripiprazol (F1 11,6%, F2 37,2%); $p < 0,05$).

El palmitato de paliperidona está más asociado a monoterapia (68,5%), frente a un 31,5% con aripiprazol ($p=0,006$).

Las diferencias en la administración concomitante de otros fármacos como son los antipsicóticos, eutimizantes y ansiolíticos se especifican en la tabla adjunta. No mostraron diferencias sustanciales las siguientes variables: monoterapia antipsicótica, toma de antidepresivos de forma concomitante y politerapia.

En lo referente a la toma de Biperideno (Akineton), un 73% de los pacientes en tratamiento con dicho fármaco pertenecen al grupo palmitato de paliperidona. La significación estadística es

de 0,006. No se han objetivado diferencias significativas en la variable relativa a los efectos secundarios.

A su vez, hemos encontrado que de los pocos pacientes que requirieron TEC para su tratamiento (n=15), el 80% pertenece al grupo del fármaco 2 (p=0,012).

Finalmente, hemos hallado diferencias en las variables reingreso (p=0,037) y motivo de reingreso (0,033): un mayor porcentaje de los pacientes que reingresan (60,3%) están en tratamiento con aripiprazol. Respecto al motivo de reingreso, vemos que de aquellos pacientes que abandonan el tratamiento oral (n=14), el 92,9% pertenecen al grupo aripiprazol, al contrario de lo que sucede con el abandono del tratamiento inyectable (n=7), que es mayor en el grupo palmitato de paliperidona (71,4%).

Discusión: Los resultados obtenidos en la variable género pueden deberse a que el palmitato de paliperidona se asocia a un incremento sustancial de prolactina¹, prefiriendo evitar su administración en mujeres para no dar lugar a alteraciones a nivel del ciclo menstrual y ovulatorio.

En cuanto al diagnóstico principal, las diferencias halladas pueden deberse a que el palmitato de paliperidona es un antipsicótico más incisivo que el aripiprazol para paliar la presencia de síntomas psicóticos, siendo más útil en patologías con mayor presencia de estos síntomas que de los afectivos, como es el caso de la esquizofrenia. Sin embargo el aripiprazol al tener un perfil de mejor tolerancia parece ser más empleado en patologías con mayor componente afectivo como es el trastorno bipolar o el trastorno esquizoafectivo.

El hallazgo obtenido al analizar la variable inyectable previo se corresponde con lo ya mencionado anteriormente: al ser el palmitato de paliperidona más incisivo sobre síntomas psicóticos y peor tolerado que el aripiprazol, se emplea como segunda opción en aquellos pacientes en los que la eficacia del aripiprazol ha sido insuficiente.

Llama la atención que, al contrario de lo esperado, en ninguno de los dos fármacos predomina la administración previa de la misma molécula en formato oral. A pesar de que tradicionalmente la administración de fármacos inyectables era un tratamiento de segunda elección y se limitaba a pacientes sin buena adherencia terapéutica al fármaco oral, parece que la tendencia actual con los nuevos antipsicóticos inyectables es a utilizarlos como primera línea de tratamiento respecto a la farmacoterapia oral.

Respecto a la administración de otros fármacos de forma concomitante, se emplean antidepresivos y eutimizantes con mayor frecuencia de forma conjunta con aripiprazol que con palmitato de paliperidona. El motivo parece ser el perfil de empleo de aripiprazol de forma más habitual que el palmitato de paliperidona en pacientes con patologías afectivas. En cuanto a los estabilizadores de ánimo, en nuestra muestra el litio se pauta con mayor frecuencia asociado a aripiprazol que a palmitato de paliperidona, mientras que el ácido valproico tiene similares porcentajes de coadministración. Respecto a la diferencia de tipo de estabilizador de ánimo en cada grupo, puede deberse a que el litio (predominante en el F2), es de primera elección para los trastornos afectivos (trastorno bipolar, depresión), mientras que el ácido valproico se usa de segunda línea cuando el litio está contraindicado, no se tolera o no responde de forma adecuada². El ácido valproico es utilizado frecuentemente en psiquiatría para tratar la esquizofrenia y otras afecciones fuera de indicación de ficha técnica², lo que puede motivar que su administración concomitante con un antipsicótico inyectable sea similar en aripiprazol y en palmitato de paliperidona.

Un hallazgo esperado ha sido el referente a la toma de biperideno. La explicación a esta diferencia está, nuevamente, en relación al hecho de la mayor potencia de acción del palmitato de paliperidona, lo que desencadena peor tolerancia que el aripiprazol, mayores efectos secundarios de tipo extrapiramidal requiriendo así la toma de biperideno. No obstante, no hemos visto que este hallazgo esté en consonancia con la variable de efectos secundarios. Esto probablemente se deba a una carencia en la información reflejada en los informes analizados al respecto de los efectos indeseados de los fármacos.

Las diferencias encontradas en la variable de administración o no de TEC (terapia electroconvulsiva) están estrechamente relacionadas con los hallazgos anteriores referentes a la distribución de los fármacos según el diagnóstico principal. Así, se ve que la necesidad de TEC es prevalente en el grupo tratado con aripiprazol, el cual tiende a pautarse más entre aquellos pacientes con componente afectivo (siendo éstos trastornos el principal motivo de realización de TEC, especialmente en el caso de trastornos depresivos graves).

Las diferencias en la tasa de reingresos, siendo más habituales en pacientes tratados con aripiprazol, pueden deberse a que aunque parece ser un fármaco mejor tolerado que palmitato de paliperidona, es menos incisivo y posiblemente insuficiente en algunos casos para mantener al paciente estable psicopatológicamente, por lo que hay reagudización de la sintomatología a pesar del cumplimiento farmacológico y no abandono del fármaco inyectable. A pesar de las diferencias obtenidas acerca de si los pacientes reingresan o no, ésta variable hay que tenerla en cuenta con precaución debido a que el tiempo de posibilidad de reingreso varía enormemente entre los pacientes de la muestra.

Finalmente, en lo referente al motivo de los reingresos, la diferencia puede tener su base en que la ya mencionada mayor potencia del palmitato de paliperidona puede conllevar una menor tolerabilidad de los efectos secundarios por parte del paciente, y por ello un mayor porcentaje de abandono del mismo.

Conclusiones: En nuestra muestra hay diferencias en el perfil de los pacientes entre los dos fármacos estudiados:

Palmitato de paliperidona: se pauta más en varones. Presenta un perfil de paciente con patología predominantemente psicótica (habitualmente diagnosticado de esquizofrenia). Tiene mayores tasas de monoterapia. Se asocia a menor tasa de reingreso pero a mayor tasa de abandono del fármaco inyectable y mayor requerimiento de biperideno.

Aripiprazol: se pauta más en mujeres. Tiene una distribución más heterogénea en cuanto al diagnóstico. Su uso está más extendido en pacientes con componente afectivo en su trastorno, lo que explica las diferencias halladas en las variables antidepresivo, eutimizante y terapia electroconvulsiva. Se asocia a mayor tasa de reingreso, siendo el motivo fundamental la reagudización de la sintomatología a pesar de la adecuada adherencia terapéutica.

Tanto palmitato de paliperidona como aripiprazol, parecen ser antipsicóticos útiles en el tratamiento de pacientes agudos. La tendencia de estos antipsicóticos inyectables de nueva generación y duración mensual es emplearlos como primera línea de tratamiento.

Bibliografía:

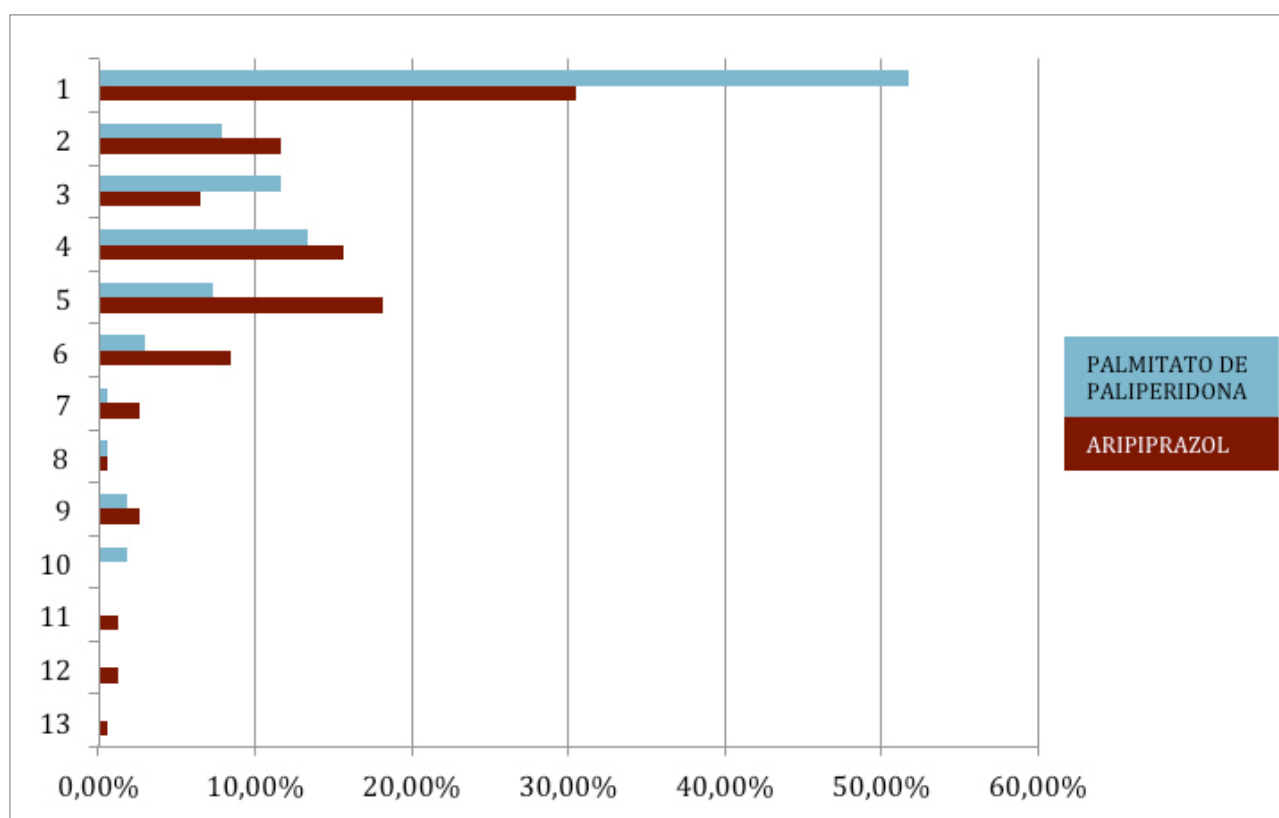
1. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.[Resumen] [Consulta: 26/05/2013]
2. Martínez Lazcano, MT; Esplá González, S; Herraiz Robles, P; Hernández Pérez, P; Chillerón Cuenca, R; Pol Yanguas, E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. *Farm Hosp.* 2015;39(2):92-101
3. Fagiolini, A; Alfonsi, E; Amodeo, G; Cenci, M; Di Lella, M; Farinella, F; Ferraiuolo, F; Fraguas, D; Loparco, N; Gutierrez Rojas, L; Mignone, ML; Pataracchia, G; Pillai, G; Russo, F; Sanchez-Gistau, V; Spinogatti, F; Toscano, M; Villari, V; De Filippis, S. (2016): Switching long acting antipsychotic medications to aripiprazole long acting once-a-month: expert consensus by a panel of Italian and Spanish psychiatrists, *Expert Opinion on Drug Safety*, DOI: 10.1517/14740338.2016.1155553
4. Amodeo, G; Candiracci, C; Capecci, I; De Filippis, S; Giuliani, S; Guerani, G; Tomasetti, C; Villari, V; Fagiolini, A. (2016): Starting aripiprazole long-acting-once-a-month early in treatment: why, how and for whom? expert consensus and practical recommendations by a panel of Italian clinicians, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2016.1244526
5. Potkin, S., Loze, J., Forray, C., Baker, R., Sapin, C., Peters-Strickland, T., Beillat, M., Nylander, A., Hertel, P., Nitschky Schmidt, S., Eramo, A., Hansen, K. and Naber, D. (2016). Multidimensional Assessment of Functional Outcomes in Schizophrenia: Results From QUALIFY, a Head-to-Head Trial of Aripiprazole Once-Monthly and Paliperidone Palmitate. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, p.pyw093.
6. G. Potkin, S., Loze, J., Forray, C., Baker, R., Sapin, C., Peters-Strickland, T., Beillat, M., Nylander, A., Hertel, P., Steen Andersen, H., Eramo, A., Hansen, K. and Naber, D. (2015). P.3.d.078 Reduced sexual dysfunction with aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate: Results from QUALIFY, a head-to-head study in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 25, p.S526.
7. Naber, D., Hansen, K., Forray, C., Baker, R., Sapin, C., Beillat, M., Peters-Strickland, T., Nylander, A., Hertel, P., Andersen, H., Eramo, A., Loze, J. and Potkin, S. (2015). Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), pp.498-504.
8. Citrome, L., Kamat, S., Sapin, C., Baker, R., Eramo, A., Ortendahl, J., Gutierrez, B., Hansen, K. and Bentley, T. (2014). Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of Medical Economics*, 17(8), pp.567-576.

Tabla 1.

Variables	Palmitato de Paliperidona n(%)	Aripiprazol n(%)	P valor
Sexo			0,001
- Mujer	62(41,3)	88(58,7)	
- Hombre	102(60,7)	66(39,3)	
Diagnóstico principal			0,001
- Esquizofrenia	85(64,4)	47(35,6)	
- Tr. Esquizoafectivo	13(41,9)	18(58,1)	
- Tr. Delirante Crónico	19(65,5)	10(34,5)	
- Psicosis no especificada	22(47,8)	24(52,2)	
- Tr. Bipolar (manía psicótica)	12(30)	28(70)	
- Tr. Personalidad	5(27,8)	13(72,2)	
Tiempo evolución enfermedad			0,001
- 0 a 1 año	57(68,7)	26(31,3)	
- 2 a 5 años	20(34,5)	38(65,5)	
- 6 a 10 años	25(50)	25(50)	
- 10 o más años	62(48,8)	65(51,2)	
Tóxicos			0,02
- No	66(44,6)	98(57,6)	
- Sí	82(55,4)	72(42,4)	
Tipo de tóxico			0,001
- No	65(44,2)	82(55,8)	
- OH	10(50)	10(50)	
- Cannabis	42(46,7)	48(53,3)	
- Cocaína	8(80)	2(20)	
- Otros	38(77,6)	11(22,4)	
Inyectable previo			0,027
- No	82(46,1)	96(53,9)	
- Sí	82(53,9)	58(41,4)	
Mismo inyectable previo			0,001
- No	91(44,8)	112(55,2)	
- Sí	73(63,5)	42(36,5)	
Misma molécula oral previa			<0,05
- No	145(60,2)	96(39,8)	
- Sí	19(25)	57(75)	
Monoterapia			0,006
- No	127(48,1)	137(51,9)	
- Sí	37(68,5)	17(31,5)	
Antipsicótico concomitante			<0,05
- Ninguno	94(54,7)	78(45,3)	
- Risperidona	16(61,5)	10(38,5)	
- Quetiapina	14(66,7)	7(33,3)	
Eutimizante			0,003
- Ninguno	149(55)	122(45)	
- Litio	6(28,6)	15(71,4)	
- Valproico	9(50)	9(50)	
Ansiolítico			0,008
- Ninguno	85(53,5)	74(46,5)	
- Lorazepam	8(27,6)	21(72,4)	
- Diazepam	6(33,3)	12(66,7)	
- Clorazepato	9(81,8)	2(18,2)	
- Lormetazepam	27(65,9)	14(34,1)	

Variables	Palmitato de Paliperidona n(%)	Aripiprazol n(%)	P valor
Biperideno			0,006
-No	137(48,8)	144(51,2)	
-Sí	27(73)	10(27)	
TEC			0,012
-No	161(53,1)	142(46,9)	
-Sí	3(20)	12(80)	
Reingreso			0,037
-No	138(54,3)	116(45,7)	
-Sí	25(39,7)	38(60,3)	
Motivo reingreso			0,033
-Reagudización	1(7,1)	13(92,9)	
-Abandono de tratamiento inyectable	5(71,4)	2(28,6)	

Gráfico 1.



1: esquizofrenia; 2: tr. esquizoafectivo; 3: tr. delirante crónico; 4: psicosis no especificada; 5: tr. bipolar (manía psicótica); 6: tr. de personalidad; 7: tr. bipolar (manía no psicótica); 8: parafrenia; 9: psicosis tóxica; 10: retraso mental; 11: tr. disociativo; 12: depresión con síntomas psicóticos; 13: TOC.

*9. Medicina Interna
(Neurología y hematología)*

PREVALENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES EN PACIENTES CON DISTONÍA CRANEOCERVICAL PRIMARIA: ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL

Rubén Saz Castro^a, Carlos Ordás Bandera^b

^aEstudiante de 6º grado en Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles. ^bMédico adjunto especialista en Neurología del Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles.

ABSTRACT

Palabras clave: Distonía cervical, blefaroespasma, síntomas no motores.

Introducción: La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por la existencia de contracciones musculares sostenidas o intermitentes, que causan movimientos y/o posturas anormales y a menudo repetitivas¹. En la actualidad, las distonías pueden clasificarse según la etiología (hereditaria, adquirida o idiopática) y según las características clínicas (edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal, coexistencia de otros trastornos del movimiento y coexistencia de otras manifestaciones sistémicas o neurológicas). Atendiendo a la distribución corporal, se pueden distinguir distonías focales, segmentarias, multifocales, generalizadas o hemidistonías². La **distonía cervical** es la distonía focal más frecuente, siendo más prevalente en mujeres y, tanto esta enfermedad como el **blefaroespasma**, se pueden englobar dentro de la categoría de distonías focales³. A pesar del componente motor de la distonía, en varios estudios se ha demostrado que existen muchos síntomas no motores como el dolor, los trastornos del sueño, la depresión y la ansiedad que se asocian a esta enfermedad. El espectro de síntomas no motores está bien caracterizado en otras enfermedades que cursan con trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, encontrándose relación entre los mismos y la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, dado que en la distonía la patogenia es mucho menos conocida y no hay un sustrato anatomopatológico característico, existe la duda de si los síntomas no motores en este caso guardan relación con la gravedad de los síntomas motores o por el contrario representan parte del espectro clínico de la propia enfermedad⁴.

El uso de toxina botulínica como tratamiento sintomático y, en ocasiones, la estimulación cerebral profunda en caso de falta de respuesta a la toxina, han conseguido mejorar la calidad de vida de la mayoría de los pacientes; sin embargo, todavía existe un amplio margen de progreso respecto al tratamiento por vía oral para controlar tanto los síntomas motores como los no motores⁵.

Objetivo: Describir la **prevalencia** de síntomas no motores en una muestra de 16 pacientes diagnosticados de distonía craneocervical primaria (8 diagnosticados de blefaroespasma y 8 diagnosticados de distonía cervical); así como establecer la severidad de los síntomas motores que presentan. Además, **comparar** la prevalencia de esos mismos síntomas no motores en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson y pacientes control según un estudio reciente de

casos y controles, de rango etario similar a nuestro grupo². Por último, establecer una correlación entre la **severidad** de síntomas motores y no motores en nuestra muestra.

Material y métodos: Estudio **descriptivo** de tipo **transversal** realizado a partir de una cohorte de 16 pacientes diagnosticados de distonía craneocervical primaria (8 diagnosticados de blefaroespasmos y 8 diagnosticados de distonía cervical). El estudio ha sido realizado a partir de 15 pacientes del Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles y 1 paciente del Hospital Infanta Elena de Valdemoro. Los datos han sido obtenidos tanto a través de historia clínica electrónica (Casiopea), como mediante entrevista clínica en consultas programadas con los pacientes. La recogida de datos se realizó desde Septiembre de 2016 hasta Enero de 2017.

Las variables recogidas en este estudio han sido: edad, sexo, antecedentes familiares de enfermedades tipo trastorno del movimiento, uso de truco sensitivo, tiempo de evolución de la distonía, tratamientos previos y actuales prescritos y tratamiento con toxina botulínica.

Además, para recoger la prevalencia y la repercusión en la vida diaria de los **síntomas no motores** en los pacientes de la muestra, se ha utilizado una adaptación de la escala Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (**MDS-UPDRS**). Los ítems recogidos como síntomas no motores han sido: deterioro cognitivo, estado de ánimo depresivo, ansiedad, apatía, trastornos del sueño, somnolencia diurna, dolor, patología urinaria, estreñimiento e hipotensión ortostática. La valoración de estos síntomas ha sido realizada por los pacientes en una entrevista clínica individual, estableciendo la siguiente graduación: normal -mínimo-leve-moderado-grave, correspondiendo numéricamente a una escala de 0 a 4 respectivamente.

Por otra parte, para valorar la gravedad de los **síntomas motores** de los pacientes de la muestra, se ha utilizado la escala Unified Dystonia Rating Scale (**UDRS**). En esta escala se establecen 14 áreas corporales: movimiento de los ojos y de la parte superior de la cara, movimiento de la parte inferior de la cara, movimiento de la mandíbula y de la lengua, afectación laríngea, movimiento del cuello, movimiento de los hombros y brazos -derecho e izquierdo-, movimiento de los antebrazos y manos-derecho e izquierdo-, movimiento de la pelvis o parte proximal de las piernas -derecho e izquierdo-, movimiento de la parte distal de las piernas y los pies -derecho e izquierdo-, movimiento del tronco axial. Para cada una de las áreas corporales se establece un factor de gravedad, de 0 a 4 (0=No hay distonía; 4=Distonía extrema) y un factor de duración según el tiempo sintomático al día (0= <25%; 1= 25-50%; 2= 50-75%; 3= >75%). La puntuación total es la suma del factor de gravedad y el factor de duración para cada área corporal, oscilando entre 0 y 112.

El análisis estadístico ha sido realizado mediante IBM-SPSS® versión 15.0. Se han utilizado la mediana y el rango intercuartílico como medidas de tendencia central y dispersión. Los datos de prevalencia están indicados en valor absoluto y en porcentaje.

Para establecer la correlación entre la severidad de los síntomas motores y no motores (puntuación en las escalas respectivas) se ha utilizado el test Rho de Spearman, al tratarse de una muestra de distribución no paramétrica (n=16).

Las variables han sido recogidas garantizando la confidencialidad de los pacientes según la ley de protección de datos de la legislación actual.

Resultados: del total de 16 pacientes estudiados, 13 (81%) son mujeres y 3 (19%) son hombres. La mediana de edad global de los pacientes del estudio ha sido 63,5 años. En la muestra del estudio, 6 (37,5%) pacientes refieren antecedentes familiares de trastornos del movimiento tipo Parkinson o Distonías, siendo más frecuente esta proporción en los pacientes diagnosticados de distonía cervical (4), que en los pacientes con Blefarospasmo (2). Según aparece reflejado en la *Tabla 1*, dentro del grupo de pacientes diagnosticados de blefarospasmo solo 1 de ellos ha manifestado utilizar con asiduidad un truco sensitivo, mientras que en los pacientes con diagnóstico de distonía cervical el truco sensitivo ha sido objetivado en 4 pacientes. En todos los casos de distonía cervical, el truco sensitivo consiste en apoyar la mano sobre la zona más anterior de la mandíbula, consiguiendo paliar el movimiento distónico. En el paciente diagnosticado de blefarospasmo, el truco se basa en realizar una extensión cefálica para redirigir la mirada hacia adelante.

Respecto al tiempo de evolución de la distonía craneocervical primaria, la mediana se sitúa en los 3 años y 7 meses. Además, cabe destacar que 15 pacientes (93,75%) del estudio utilizan como tratamiento actual o han utilizado la **toxina botulínica**. Uno de los pacientes refirió haber abandonado el tratamiento con toxina por los efectos secundarios (hematomas palpebrales bilaterales y ptosis bilateral con ceguera funcional).

La mediana de tiempo desde que se diagnostica la enfermedad hasta que se instaura la primera infiltración de toxina botulínica se sitúa en 11 meses.

En el *Gráfico 1* puede observarse la prevalencia de síntomas no motores tanto en distonía cervical como en blefarospasmo, cuantificados mediante la escala MDS-UPDRS y comparados con controles sanos del estudio Petra Bago Rozankovic *et al* 2017². En nuestra muestra los resultados han sido: el 100% (16) de los pacientes refirieron padecer trastornos del sueño y/o somnolencia diurna, en el 56% (9) fue observado deterioro cognitivo, el 50% (8) de pacientes han manifestado hipotensión ortostática y sensación de inestabilidad al caminar, el 100% (16) han descrito depresión, ansiedad o apatía asociados a la enfermedad. De hecho, en todos los casos existe o ha existido en algún momento el uso de fármacos antidepresivos o ansiolíticos asociados al tratamiento de la distonía craneocervical. Un 88% (14) de los pacientes manifestaron asimismo algún grado de dolor. El 31% (5) de pacientes han referido estreñimiento y tan solo 1 paciente (6%) ha asociado patología urinaria. De estos resultados se deduce que los síntomas no motores más prevalentes en la muestra estudiada son los **trastornos del sueño**, la **somnolencia diurna** y la **depresión**, la **ansiedad** o la **apatía**, así como el **dolor**. En la *Tabla 1* se recoge la suma global de todos los ítems según la gravedad de los síntomas no motores (UPDRS). La mediana se sitúa en 14 y el rango intercuartílico en [10-16,5].

Por otra parte, en la *Tabla 1* también se reflejan las puntuaciones de síntomas motores medidos mediante la escala UDRS según se indica en el apartado previo. La mediana de los valores es 14 y el rango intercuartílico [6,5-24].

Por último, para establecer una correlación entre la severidad de síntomas motores y no motores en nuestra muestra, se ha utilizado el test no paramétrico Rho de Spearman. Se obtiene un valor de $r_s = 0,57$, que resulta estadísticamente significativo al nivel 0.021 bilateral ($p=0.021$).

Discusión: los síntomas no motores afectan considerablemente a la calidad de vida de los pacientes con enfermedades de tipo trastorno del movimiento. Estos síntomas están profundamente estudiados en la enfermedad de Parkinson pero actualmente se están describiendo e investigando en el resto de enfermedades de este grupo. Existen estudios que relacionan la presencia de síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson, comprobándose que en ocasiones pueden preceder al inicio de la misma, (Rozankovic *et al* 2017⁶). En concreto, los trastornos del

sueño y la somnolencia diurna, la depresión, el estreñimiento, la urgencia urinaria y la hiposmia se han reconocido como los más importantes en esta enfermedad (Rozankovic *et al* 2017⁶).

En el caso de la distonía primaria, la fisiopatología es mucho menos conocida, así como el espectro sintomático que puede acompañar a los síntomas motores. Se han identificado en diversos estudios prevalencias elevadas en distintos dominios como la percepción y el procesamiento sensorial, los trastornos del sueño y la depresión^{4,1}. Otros como el deterioro cognitivo franco no han mostrado una diferencia significativa⁴. No obstante, los estudios son heterogéneos y utilizan metodología diversa. De hecho, el impacto derivado del propio condicionamiento mecánico, estético y social que implica esta enfermedad hace más complicado atribuir las diferencias observadas al propio proceso fisiopatológico de la enfermedad.

En nuestro estudio, los síntomas más prevalentes han sido las alteraciones del sueño en sus diversas variantes, los síntomas neuropsiquiátricos de tipo depresión, apatía o ansiedad y el dolor. El resto muestran una prevalencia similar al de la población general ajustada por edad, siendo los síntomas esfinterianos muy poco prevalentes en nuestra muestra (*figura 1*). En este sentido, nuestros datos revelan unos resultados cercanos a los recogidos en la evidencia científica hasta el momento.

Por tanto, los trastornos del sueño, de la percepción sensorial -incluyendo dolor- y de la esfera psiquiátrica parecen tener al menos cierta relación patogénica con el espectro de la distonía primaria. No obstante, en la revisión de Maria Stamelou *et al* 2012⁴, se arguye que los trastornos del sueño podrían ser inducidos por la depresión y se concluye que no existe correlación entre los mismos y la gravedad de la distonía.

Por otra parte, parece más evidente que los trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad y apatía) forman parte del espectro de las distonías primarias pudiendo estar en relación con una disfunción en las vías cortico-límbico-estriada como propone Conte¹. Cabe recordar que en los pacientes de nuestro estudio, los síntomas no motores de tipo psiquiátrico son los que más comorbilidad han supuesto, ya que todos los pacientes tienen pautados o han tenido pautados previamente fármacos antidepressivos o ansiolíticos.

Existen una serie de limitaciones inherentes al estudio que conviene señalar. En primer lugar, se trata de un estudio de prevalencia con una muestra relativamente escasa. La comparación se ha realizado con una población de controles de un estudio de casos y controles en Enfermedad de Parkinson. La distribución por edad entre nuestro grupo y los controles de dicho estudio es bastante similar en edad similar (mediana 66 años, respecto a 63 en nuestra muestra). Sin embargo, no se trata de grupo control extraído del mismo medio y estadísticamente apareado por sexo y edad. Por tanto, simplemente discutimos diferencias descriptivas y no resultados analíticos.

Por otra parte, al no existir una escala validada para síntomas no motores en distonía se ha utilizado la escala habitual para enfermedad de Parkinson, y por tanto pueden existir otro tipo de síntomas que no hayan sido identificados. Debemos señalar también que la farmacopea consumida por los pacientes podría tener relación con los síntomas observados y suponer por tanto un sesgo en los resultados.

Por último, la prueba de Spearman en cuanto a la puntuación global no motora y motora en nuestro estudio muestra una correlación moderada y significativa, apuntando a una relación al menos parcial entre ambos síntomas. Esto implicaría una cierta dependencia de los síntomas no motores respecto a los motores, y posiblemente menor respecto al proceso patogénico de la distonía primaria. No obstante, la comparación se ha hecho de forma global tomando la suma de

la puntuación de todos los síntomas no motores, y por lo expuesto hasta ahora sería de interés realizar análisis de subgrupos para identificar aquellos síntomas no motores que sean más o menos dependientes de los motores.

En resumen, podemos concluir que los síntomas no motores más prevalentes en el caso de distonías primarias craneocervicales en nuestra serie han sido los **trastornos del sueño**, los **problemas psiquiátricos** y el **dolor**. Estos resultados se asemejan a los observados en otras publicaciones. Sucesivos estudios que aúnen los avances clínicos, moleculares y de neuroimagen son necesarios para perfilar el espectro de síntomas no motores que acontecen en los diversos tipos de distonía primaria y su relación con el proceso patogénico de la enfermedad.

Bibliografía:

1. Antonella Conte, Isabella Berardelli, Gina Ferrazzano, Massimo Pasquini, Alfredo Berardelli, Giovanni Fabbrini. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism and Related Disorders-Elsevier*. 2015; 1-4.
2. John Wiley and Sons. Dystonia – new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014; 129 (198) 13-19.
3. Araceli Alonso Cánovas, Begoña Ares Pensado, Pablo Baz Rodríguez, Alfonso Castro García, Juan Carlos Martínez Castrillo, Pilar Sanz Cartagena. Pautas de actuación y seguimiento en distonía craneocervical (PAS). [Internet]. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM) y Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad (MSSSI); 2014. Disponible en: <http://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS%20DISTONIA-MONOGRAFIA.pdf>
4. Maria Stamelou, Mark J. Edwards, Mark Hallett and Kailash P.Bhatia. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012; 135, 1668-1681.
5. Daniel J. Kuyper, Veronica Parra, Shanae Aerts, Michael S. Okun, and Benzi M. Kluger. The non-motor Manifestations of Dystonia: A systematic review. *NIH Public Access and PMC*. 2011; 26 (7) 1206-1217.
6. Petra Bago Rozankovic, Marjan Rozankovic, Lovorka Vucak Novosel, Maristela Stojic. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease comparing to normal aging. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017; 155, 7-11.
7. Bettina Balint and Kailash P. Bhatia. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Current opinion neurology*. 2014; 27 (4) 468-476.

Gráfico 1.

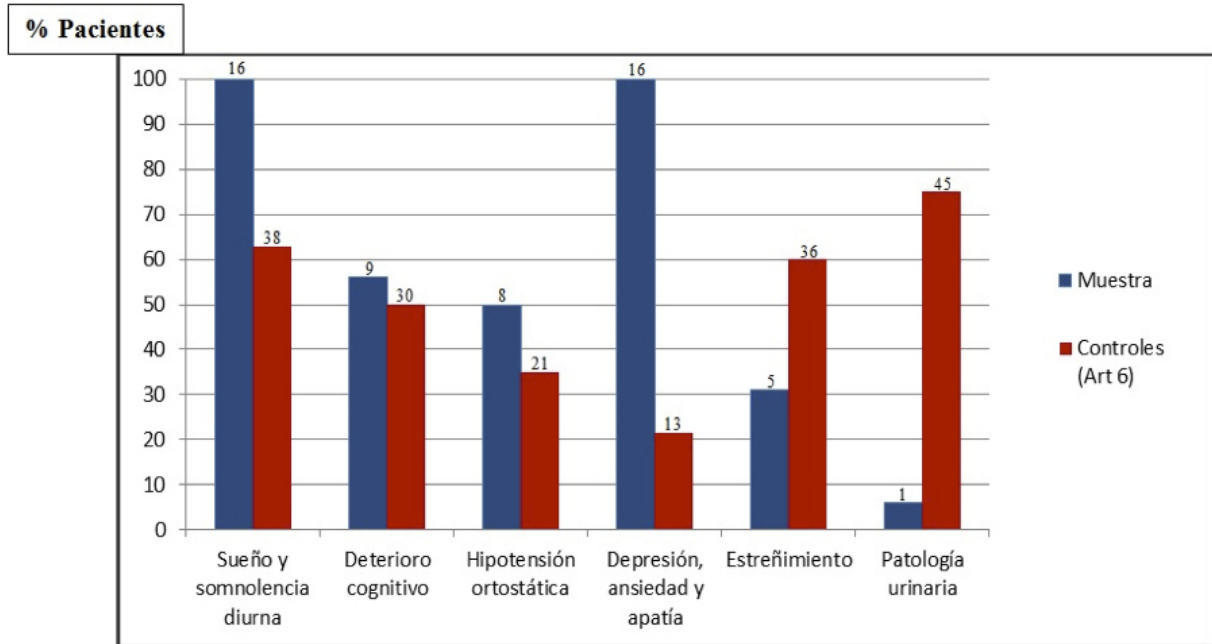


Tabla 1.

	Edad	Sexo	Truco sensitivo	Toxina	Tiempo evolución	UPDRS No motor	UDRS motor
B	78	M	No	Sí 6/2006	12 años	9	15
L	78	M	No	Sí 12/2015	1 año 1m	19	27
E	43	V	No	Sí 12/2015	1 año 10m	22	19
F	69	M	No	Sí 6/2016	1 año 6m	15	4,5
A	56	M	Si	Sí 6/2013	5 años	7	9
R	56	M	No	Sí 7/2015	3 años	13	3,5
O	66	M	No	Sí 6/1997	20 años	0	4
S	64	M	No	Sí 2/2016	4 años	15	5
D	39	V	No	Sí 11/2015	1 año 4m	20	31
I	42	M	Si	Sí 11/2014	2 años 10m	12	12
S	74	V	No	Sí 4/2013	4 años	12	25
T	65	M	Si	Sí 9/2014	3 años 1m	15	18
O	65	M	No	No	4 años 6m	6	8
N	63	M	Si	Sí 5/2014	3 años 6m	15	24
Í	58	M	Si	Sí 2/2015	15 años	11	13
A	48	M	No	Sí 3/2014	5 años	18	24
Mediana	63,5				3 años 7m	14	14
Rango Intercuartílico	52-67,5 (15,5)					10-16,5 (6,5)	6,5-24 (17,5)
Media	60,25					13,117	15,058
Desviación estándar	11,908					5,493	8,832

CASO CLÍNICO. PSICOSIS EN COREA DE HUNTINGTON

E. Porras López^a, M. del Valle Loarte^b

^aEstudiante 6^o medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

^bServicio de Neurología. Hospital Universitario Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, neuropsiquiatría, psicosis afectivas.

Introducción: La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por trastornos del movimiento, deterioro cognitivo y clínica psiquiátrica.¹

Presenta una prevalencia en Europa de 5-6 casos por 100,000.¹

Es un trastorno de herencia autosómica dominante causada por la expansión del triplete CAG en el cromosoma 4p16.3, y su número de repeticiones es el principal determinante de la edad de presentación.²

En cuanto a la neuropatología hay que destacar la afectación del cuerpo estriado, siendo quizás la atrofia más importante en el núcleo caudado que en el putamen.²

Entre los síntomas y signos motores destaca principalmente el corea. También aparecen otros como impersistencia motora, tics faciales, hipotonía, hiperreflexia y alteración de las sacadas.

El deterioro cognitivo es de perfil subcortical con disfunción ejecutiva característica que evoluciona hacia la demencia.¹

La patología psiquiátrica se presenta en un 98% de los pacientes e incluyen una amplia variedad clínica que va desde irritabilidad y agresividad, apatía, trastornos afectivos, ansiedad, trastornos sexuales y del sueño, hasta la psicosis.^{3,4}

Actualmente no existe tratamiento específico o curativo, exclusivamente medidas de soporte y fármacos que permitan un mejor control de la clínica motora y psiquiátrica.⁵

Caso clínico: Mujer de 49 años con antecedentes personales de síndrome ansioso-depresivo diagnosticado en 1998 que sigue tratamiento con lormetazepam, clonazepam y bromazepam que acudió a urgencias por 1^a vez en Diciembre de 2004 por presentar un cuadro de cinco meses de evolución de movimientos involuntarios en extremidades inferiores, intermitentes, de predominio nocturno que calman parcialmente con bromazepam. Entre los antecedentes familiares destacan familiares de primer y segundo grado de línea paterna con EH.

Exploración física normal. Exploración neurológica: presentaba, sobre todo acostada, movimientos bizarros de miembros inferiores de movilización en el plano de la cama (con mínimo movimiento en abanico de dedos con pie izquierdo) que se atenuaban con maniobras de distracción. Reflejos osteotendinosos (ROT) exaltados de forma generalizada, los reflejos miotáticos desencadenan movimientos espasmódicos sugerentes de mioclonías. Algunos movimientos de tipo espasmo facial o arqueado de cejas. No otros hallazgos.

Se realizó Tomografía computerizada (TC) craneal y analítica urgente que no mostraron alteraciones.

Se le administra lorazepam y se da alta con juicio clínico de cuadro ansioso y revisión en dos días por neurología debido a los hallazgos en la exploración.

Inicia seguimiento en consultas de Neurología donde se evidencia exploración similar y debido a los antecedentes familiares se realiza estudio de corea (Resonancia magnética nuclear (RMN), frotis de sangre periférica, función tiroidea, autoinmunidad, metabolismo de cobre y estudio genético). Todos los resultados fueron normales. Sin embargo, la petición del estudio genético fue denegada por el centro, debido a que no contaban con personal de apoyo psicológico especializado, el cual se requería por el riesgo que suponía un resultado positivo en el contexto de su cuadro depresivo.

A los seis meses de esta visita se detectan cambios en la exploración apareciendo alteración en los movimientos sacádicos, corea leve a nivel distal en miembros inferiores y mínima rigidez. Se solicita de nuevo estudio genético en otro centro, que no se realizó. Se pierde el seguimiento de la paciente en consulta y durante los años siguientes presenta un importante cuadro ansioso, movimientos involuntarios, insomnio y nerviosismo.

En 2008, cuatro años después de la primera consulta y de haberse mantenido estable en cuanto a síntomas motores se refiere, es traída por la policía por agitación y crisis de ansiedad en el contexto de un cuadro de desinhibición sexual con masturbación compulsiva en vía pública. Se deriva para seguimiento en centro de salud mental (CSM) y retoma el seguimiento en las consultas de neurología. Se solicitó nuevamente estudio genético, que no llegó a realizarse previamente, el cual confirmó que es portadora de la mutación de EH (cromosoma 4: 21 repeticiones y alternativo 43). En los tres años siguientes la clínica motora continúa estable y mejoran los síntomas psiquiátricos, e incluso es dada de alta en el servicio de salud mental.

Posteriormente, ha presentado empeoramiento progresivo a nivel motor con incremento del corea e impersistencia motora y deterioro cognitivo. Sin embargo, los síntomas neuropsiquiátricos, han sido protagonistas, siendo los principales responsables de la pérdida de autonomía:

- En 2012 presenta importante ánimo depresivo y frecuentes alucinaciones visuales y pesadillas que conllevan importante insomnio. Retoma tratamiento en el CSM, con mejoría. Durante los dos años posteriores sufre un claro empeoramiento de la conducta, siendo fácilmente irritable y agresiva, incluso físicamente.
- En 2015 acude a urgencias por delirios de perjuicio sobre enfermedad en familiares, alucinaciones visuales y auditivas egosintónicas de un año de evolución e incremento importante de irritabilidad, agresividad y desinhibición. En la entrevista con familiares se descubre que la paciente presenta delirio erotomaniaco y alucinaciones con su médico de atención primaria, ideación de celotipia con su marido, conducta heteroagresiva e ideaciones autolíticas. En esta ocasión requiere ingreso y se le introduce como tratamiento antipsicótico quetiapina y risperidona, con mejoría de la corea. Sin embargo, en menos de un mes acude a urgencias por acatisia y síntomas extrapiramidales por lo que finalmente se le termina retirando la risperidona de su tratamiento habitual.

Meses después presenta un cuadro de ansiedad por insomnio de mantenimiento y sintomatología obsesiva-compulsiva en relación a limpieza y tareas domésticas, aspecto físico y capacidades cognitivas. Empeoramiento de conducta impulsiva hasta llegar al intento autolítico.

Actualmente, con 61 años, no ha tenido nuevos episodios delirantes y ha disminuido la irritabilidad. Sigue con ansiedad y comportamientos compulsivos. Podemos decir, por tanto, que está estable a nivel de síntomas neuropsiquiátricos en tratamiento con: tranxilium, mirtazapina, paroxetina, olanzapina y flurazepam hidrocloreuro (ansiolítico hipnótico). Su marido se ha jubilado y es el cuidador principal.

En resumen, esta paciente con EH ha presentado los siguientes diagnósticos psiquiátricos: síndrome ansioso-depresivo, desinhibición sexual, psicosis, alteración conductual, insomnio, trastorno delirante, trastorno adaptativo, trastorno obsesivo-compulsivo.

Discusión: Las manifestaciones psiquiátricas son una importante esfera de la clínica de EH por su alta frecuencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluso a veces previo a la pérdida de autonomía por el deterioro motor o cognitivo. Hay que destacar que un 15% de estos pacientes debutan con problemas neuropsiquiátricos, que pueden preceder en años a los síntomas motores, y hasta un 25% con ambos simultáneamente.^{4,6,7}

George Huntington ya describió en 1872 que estos pacientes presentan *“una notoria tendencia a la locura y algunas veces esta lleva al suicidio”*.⁴

Es importante recordar que la incidencia de patología psiquiátrica en estos pacientes es superior a la población general y aunque hay incongruencias en la literatura, todos los autores coinciden en la importancia de estos trastornos en la EH.

Uno de los principales problemas con el que nos encontramos al evaluar la epidemiología neuropsiquiátrica es el empleo de distintas herramientas en el diagnóstico como los test de valoración (UHDRS, PBA-s, SCL-90-RS), o la inclusión en el estudio de pacientes en gran variedad de estadios evolutivos, que dificultan poder comparar resultados.^{8,9}

Se ha buscado asociación con distintos factores que puedan predecir su aparición y gravedad, sin conclusiones. No se ha encontrado correlación con el número de repeticiones del triplete CAG, sin embargo, si se encontró asociación con el estado general del paciente y la situación de deterioro y dependencia.^{8,9,10}

Un estudio que valoraba a pacientes con antecedentes familiares de EH detectó un aumento significativo de trastornos psiquiátricos en pacientes con expansión del triplete, antes del diagnóstico de EH, frente a aquellos que no presentaban expansión; y que aquellos que desarrollaron más síntomas motores presentaron clínica psiquiátrica más severa.⁷

Algunos autores reconocen la presencia de un cuadro psiquiátrico estrechamente relacionado con EH y desórdenes fronto-subcorticales que incluye apatía, irritabilidad, desinhibición, impulsividad y obsesión, y lo presentan más del 50% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad.^{6,10,11}

Claramente, nuestra paciente ha presentado gran parte de los trastornos aquí recogidos:

- *Síndrome depresivo*: su incidencia oscila entre 35-60%, con un riesgo de suicidio de hasta seis veces superior a la población general. No se ha podido establecer una clara asociación con la evolución de la enfermedad.^{6,9}

Nuestra paciente ya estaba en tratamiento desde siete años antes de comenzar con clínica motora, lo cual corresponde con la literatura que defiende que la depresión puede aparecer varios años antes. Los pacientes con esta clínica y antecedentes familiares de EH no presentan indicación de estudio genético por este motivo, lo que concuerda con el manejo inicial de nuestra paciente.⁶

Mayberg et al evidenciaron que al realizar una Tomografía por emisión de positrones (PET), estos pacientes presentaban una disminución en el metabolismo de la corteza orbital frontal-prefrontal inferior, sugerente de una disfunción de la conexión cortico-estriada.^{6,10}

S. Martínez-Horta et al. detectaron que en su grupo control, pacientes con antecedentes familiares y estudio genético negativo, presentaba una incidencia del 59%, lo que es superior a la población general, que se atribuyó al impacto emocional que sufren los cuidadores y familiares a causa de esta enfermedad.⁹

- *Ansiedad*: otro de los síntomas más comunes que afecta hasta un 71% de estos enfermos.⁸ También es característico en pacientes con riesgo de enfermar la presencia de ansiedad y "búsqueda de síntomas" o episodios de depresión reactiva tras el diagnóstico.
- *Trastornos de conducta*: La paciente ha presentado crisis de irritabilidad, agresividad y desinhibición. En un estudio longitudinal de estos enfermos se encontró que hasta un 80% de los pacientes presentaban en algún momento de la enfermedad irritabilidad y un 50% agresividad.¹⁰ Estos cambios conductuales suelen ser los síntomas más precoces y generalmente los más llamativos en estadios iniciales. La apatía se correlaciona directamente con el estado funcional y el tiempo de evolución, estando presente en un 23% de los pacientes al inicio hasta un 63% en estadios más avanzados.⁹ Es la manifestación psiquiátrica más frecuente y constante en estos pacientes, siendo más importante a medida que avanza la enfermedad, ya que se relaciona linealmente con el grado neurodegenerativo, aunque muchas veces nos resulta difícil de distinguir de la depresión.^{3,9,10,11}
- *Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)*: La prevalencia no se conoce bien, pero hasta un 50% de estos pacientes presentarán algún síntoma obsesivo-compulsivo.^{3,6} Nuestra paciente presentó una conducta compulsiva masturbatoria en contexto de un trastorno de desinhibición sexual. Los trastornos relacionados con la sexualidad pueden aparecer hasta en un 30% de estos enfermos con gran variedad clínica.⁴ Siete años más tarde vuelve a presentar una conducta obsesiva compulsiva en relación a limpieza y aspecto físico. La aparición de TOC se ha relacionado con antecedentes de depresión, tiempo de evolución de la enfermedad y peor estado funcional.⁸

La Psicosis es quizás la clínica más llamativa de esta paciente, pues presenta importantes episodios de delirios, alucinaciones visuales y auditivas, que además suponen una gran influencia en el deterioro de su situación basal. La prevalencia de cuadros psicóticos en estos enfermos oscila entre un 6- 11%, siendo lo más frecuente los trastornos delirantes y solo un 2% presentan alucinaciones, datos superiores al riesgo de la población general. Se desconoce la causa aunque el riesgo se relaciona con el tiempo de evolución, edad temprana, la presencia de otros trastornos psiquiátricos o antecedentes familiares de patología psiquiátrica.^{3,6,10}

Conclusión: La detección y manejo de las manifestaciones psiquiátricas en los pacientes con EH es crucial. Su incidencia es mayor que en la población general. Resulta limitante para el paciente y los cuidadores, e incrementa el riesgo de suicidio. El caso que presentamos resulta de interés, ya que refleja la importancia de la clínica psiquiátrica, el difícil manejo y la gran influencia de ésta sobre la pérdida de autonomía y calidad de vida en estos pacientes.

Bibliografía:

1. Suchowersky O. Huntington disease: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 19, 2016.)
2. Y Zoghbi H, T Orr H. Huntington disease: Genetic and pathogenesis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 28, 2016.)
3. [Anderson KE](#), [Marder KS](#). An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. [Curr Psychiatry Rep](#). 2001 Oct;**3(5):379-88**.
4. Sobrino Cabra O, de Cós Milas A, Moreno Menguiano C, Trigo Campoy A, Lapastora de Mingo P, Jiménez Ávalos C. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Huntington. 8º Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis Febrero 2007
5. Suchowersky O. Huntington disease: Management. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 27, 2016.)
6. [Rosenblatt A](#)¹. Neuropsychiatry of Huntington's disease. [Dialogues Clin Neurosci](#). 2007;9(2):191-7.
7. [Duff K](#), [Paulsen JS](#), [Beglinger LJ](#), [Langbehn DR](#), [Stout JC](#); [Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group](#). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. [Biol Psychiatry](#). 2007 Dec 15;62(12):1341-1346
8. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, et al. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#) 2014;85: 1411–1418.
9. S. Martinez-Horta, et al., Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage HD, [Parkinsonism and Related Disorders](#) (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008>
10. [Thompson JC](#)¹, [Harris J](#), [Sollom AC](#), [Stopford CL](#), [Howard E](#), [Snowden JS](#), et al., Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. [J Neuropsychiatry Clin Neurosci](#). 2012 Winter;**24(1):53-60**.
11. [J Paulsen](#), [R Ready](#), [J Hamilton](#), [M Mega](#), and [J Cummings](#). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2001 Sep; 71(3): 310–314.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN Y EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA

Irene Merino Martín ^a, Lucía Villalón Blanco ^b, Alfredo Bermejo Rodríguez ^c, Elia Pérez Fernández ^d.

^a Estudiante de medicina, ^b Médico adjunto del servicio de hematología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ^c Médico adjunto del servicio de hematología del Hospital Universitario de Fuenlabrada, ^d Unidad de Investigación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

ABSTRACT

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, Tratamiento, Inhibidores de la tirosin kinasa.

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa en la que una célula madre hematopoyética anómala se altera produciendo la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide. Esta proliferación incontrolada está provocada por la producción de una tirosin kinasa única BCR-ABL1 que se mantiene activa, esta proteína es producto del gen de fusión resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que da lugar al llamado cromosoma Philadelphia (Ph).

La LMC se caracteriza clínicamente por una evolución bi o trifásica. El paciente puede presentarse en cualquiera de las fases (crónica, acelerada o blástica), lo habitual es el debut en fase crónica y su hallazgo casual al realizar un hemograma por otros motivos en sujetos asintomáticos.

La presentación hematológica al diagnóstico es variable, pero se requiere la presencia del gen de fusión quimérico BCR-ABL1, que en la mayoría de los casos da lugar al citado cromosoma Ph. Estos parámetros, además de diagnosticar, nos permiten realizar un correcto seguimiento de la enfermedad y cuantificar la eficacia del tratamiento midiendo la respuesta molecular (reordenamiento BCR-ABL1 por PCR) y citogenética (% de metafases de cromosoma ph+ en el cariotipo).

La introducción del inhibidor de la tirosin kinasa (ITK) Imatinib en 2001 supuso un drástico cambio en el tratamiento de los pacientes con LMC, permitiendo una supervivencia del 88% a los 5 años en pacientes tratados en etapas precoces de la enfermedad. [1] e ogdatos ros HUFA y HUF. ratamiento con ITKs, do citado.a moleculara mieloide cr

Posteriormente aparecieron Nilotinib y Dasatinib, inhibidores de segunda generación, y en los últimos años Bosutinib y Ponatinib, ITKs de tercera generación.

En la actualidad tanto Imatinib como los dos ITKs de segunda generación pueden estar indicados en el tratamiento de primera línea de la LMC. [1,2,3,4] Hasta ahora, en la mayoría de los pacientes

Imatinib ha sido el tratamiento de elección, dado que tenemos más datos acerca de su perfil de seguridad a largo plazo y otros inhibidores posteriores aún no han conseguido mejorar los datos de supervivencia global. [1, 4] Por su parte, Nilotinib y Dasatinib se han mostrado superiores a la hora de conseguir una respuesta molecular profunda más precoz, aunque disponemos de menos datos de seguimiento a largo plazo. [1] Si el paciente desarrollase intolerancia o resistencia tras el tratamiento con Imatinib, se procedería al uso de un ITK de generaciones posteriores en segunda línea.

Objetivos: El Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) y el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) atienden una población estable de pacientes con LMC en tratamiento con distintos ITK, ante esta situación nos planteamos lo siguiente: ¿Con qué fármaco obtienen antes una respuesta molecular profunda nuestros pacientes?

Como objetivo principal de este estudio nos propusimos observar si hay diferencias entre los distintos ITKs en cuanto al tiempo que tardan en alcanzar una determinada respuesta molecular los pacientes diagnosticados en nuestros centros de LMC durante el periodo 1998-2017.

Como objetivos secundarios tratamos de describir las características clínicas y epidemiológicas, los efectos secundarios y los rasgos de intolerancia y resistencia a los distintos ITKs en dichos pacientes.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos diagnosticados de LMC y tratados con ITK en los hospitales HUFA y HUF durante el periodo de 1998-2017.

El área de influencia de los hospitales agrupa a unos 168.000 (HUFA) y 216.803 (HUF) habitantes de la zona Sur de la Comunidad de Madrid. Nuestra muestra está formada por 64 pacientes diagnosticados de LMC y tratados con ITK durante este periodo.

Se llevó a cabo una revisión de los casos incidentes a través de la historia clínica electrónica Sele-
ne-Center, a partir de las cuales se completó la base de datos en Excel.

Respecto a las variables del estudio, para describir la respuesta a los distintos ITKs se utilizó como variable principal la respuesta molecular definida como el reordenamiento del gen BCR-ABL1 en médula ósea y sangre periférica mediante técnica de PCR. Esta variable fue codificada a su vez según los estadios definidos por las guías: No respuesta ($BCR-ABL1 > 0.1\%$), respuesta molecular mayor ($BCR-ABL1 \leq 0,1\%$) respuesta molecular grado 4 ($BCR-ABL1 \leq 0,01\%$), respuesta molecular grado 4.5 ($BCR-ABL1 \leq 0,0032\%$) y respuesta molecular grado 5 ($BCR-ABL1 \leq 0,001\%$). [1,2] Los tres últimos estadios de respuesta se agruparon en una sola variable, definida como respuesta molecular profunda (respuesta molecular \geq grado 4).

Las respuestas serán recogidas en todos los pacientes al diagnóstico y serán seguidas a los 3, 12 y 24 meses de tratamiento.

Como variables secundarias se incluyeron: sexo, desarrollo de segunda neoplasia, factores de riesgo cardiovascular, cambio de ITK y motivo, efectos secundarios hematológicos y no hematológicos de cada ITK, fase diagnóstica, analítica de los pacientes al diagnóstico, pérdida de respuesta citogenética, hematológica o molecular, progresión a fase acelerada o blástica y trasplante alogénico.

El análisis estadístico del estudio cuenta con el apoyo metodológico de la Unidad de Investigación del HUFA. Se realizó mediante base de datos en Excel y SPSS v23.

Las variables cualitativas se analizaron mediante medidas de frecuencia absoluta y porcentaje. Las cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) en el caso de seguir una distribución normal. En las variables con distribución no normal o con valores extremos se incluyó la mediana, así como los percentiles 25 y 75.

Para describir los principales resultados del estudio se utilizaron intervalos de confianza al 95% calculados con el método de Wilson y para comparar la respuesta molecular profunda a los distintos ITKs se utilizó el Test Exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Se ha contado con la aprobación del Comité Ético de Investigación (CEIC) del HUFA y del HUF.

Resultados: Entre 1998 y 2017, 64 pacientes, 34 hombres y 30 mujeres, con una mediana de edad de 56 años (rango de 19 a 82), recibieron tratamiento con ITKs en los centros HUFA y HUF. Como datos epidemiológicos de nuestra muestra, 39% de los pacientes eran hipertensos, 23.4% diabéticos, 29.6% dislipémicos y 32.8% fumadores.

El 93.7% fue diagnosticado en fase crónica, un 4.68% en fase acelerada y 1.56% en fase blástica.

De todos los pacientes del estudio, obtuvieron respuesta a los 3 meses un 9.3% IC 95% (3.7-21.6), a los 12 meses un 46.4% IC 95% (34-59.3), y a los 24 meses un 59.2% IC 95% (45.3-71.8).

En 59 pacientes el primer inhibidor pautado fue Imatinib, obteniendo una respuesta molecular profunda (definida como \geq grado 4) 3 pacientes a los 3 meses, 24 a los 12 meses, y 28 a los 24 meses. En 5 pacientes el fármaco de primera línea fue Nilotinib, obteniendo respuesta 1 paciente a los 3 meses, 2 a los 12 meses, y 1 a los 24 meses. [figura 1] Ningún paciente de nuestra muestra estaba tratado con Dasatinib en primera línea.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas moleculares profundas alcanzadas con Imatinib y Nilotinib como tratamiento de primera línea en nuestros pacientes.

Durante el periodo de estudio 17 pacientes en total tuvieron que cambiar su línea inicial de tratamiento, solo 1 tomaba Nilotinib como primera opción, los 16 restantes tomaban Imatinib, en 11 pacientes el cambio tuvo lugar por resistencia, y en 6 de ellos por intolerancia. De los 16 pacientes que recibieron Imatinib como primera línea, 10 cambiaron a Nilotinib y 5 a Dasatinib.

Se produjo pérdida de respuesta molecular en 11 pacientes de los 60 tratados con Imatinib en algún momento del estudio. No se registró ninguna pérdida de respuesta con Nilotinib en primera línea de tratamiento.

Respecto a los efectos secundarios, de los 60 sujetos que tomaron Imatinib en algún momento del estudio, un 63.3% IC 95% (50.7-74.4), es decir 38 de ellos, presentaron algún tipo de efecto adverso, en 8 sujetos fueron efectos hematológicos (citopenias), y en 30 fueron no hematológicos (náuseas y vómitos, dolor epigástrico, exantema, mialgias, urticaria, edema palpebral, diarrea). Con Nilotinib de 17 pacientes que lo tomaron, un 35.3% IC 95% (17.3-58.7), lo que corresponde a 6 pacientes, sufrieron algún tipo de efecto, en 1 fue hematológico (pancitopenia), y en 5 fueron no hematológicos (prurito, dolor osteomuscular, erupción cutánea, cefalea, hipertransaminasemia). Con Dasatinib de

9 pacientes que lo tomaron, un 55.6% IC95% (26.7-81.1), es decir, 5 pacientes, sufrieron efectos secundarios, 4 de ellos fueron no hematológicos (disnea, derrame pleural, elevación transaminasas, exantema), y 1 fue hematológico (pancitopenia). [tabla 2] Además en un 6.25% (4 pacientes) se diagnosticó una segunda neoplasia en el periodo de seguimiento.

Durante el estudio, un paciente progresó a fase acelerada y otro a fase blástica, en uno de los casos se procedió a trasplante alogénico.

Como pérdidas en el seguimiento, 2 pacientes fallecieron, y 4 fueron perdidos por otras causas.

Discusión: Son varios los estudios que han demostrado que la obtención de una respuesta molecular profunda a los 3 meses de tratamiento se asociaba a posteriores mejores respuestas citogenéticas, moleculares mayores y profundas y a mejor supervivencia [1]. En nuestro estudio, en primera línea de tratamiento, el porcentaje de respuesta molecular mayor de grado 4 con Imatinib a los 3 meses es de un 8.33% (3 pacientes), mientras que con Nilotinib es de un 20% (1 paciente). Estos datos podrían concordar con los encontrados en otros estudios realizados a mayor escala como el ENESTnd, que demostró la superioridad de Nilotinib en primera línea de tratamiento, pero necesitaríamos una muestra mayor para encontrar diferencias estadísticamente significativas en los pacientes tratados en nuestros centros [5].

Las guías de LMC definen que el perfil de tolerancia global de estos fármacos es similar, aunque cada uno de los ITKs tiene una serie de efectos adversos más específicos. [1] En cuanto a los efectos secundarios en nuestros pacientes los no hematológicos fueron en su mayoría gastrointestinales, con Imatinib un 28.3 % de los sujetos los desarrollaron, datos que concuerdan con otros estudios realizados a mayor escala en los que el ITK de primera generación demostró ser el que más efectos de este tipo produjo. [1] Otro efecto clásico descrito con Imatinib es el edema palpebral, un 5% de nuestros pacientes lo desarrolló durante el seguimiento.

Respecto a los ITKs de segunda generación, cabe destacar la alta tasa de derrame pleural observada con Dasatinib, un 33.33% lo desarrollaron durante el periodo de seguimiento. Con Nilotinib un 29.4% de nuestros pacientes sufrieron prurito, siendo este ITK el que más veces produjo este efecto, además un 22.22% experimentaron dolor osteomuscular con el fármaco. Todos estos datos de toxicidad están en sintonía con los resultados encontrados en las guías y otros estudios a mayor escala. [1,4].

Respecto a los efectos hematológicos experimentados por nuestros pacientes el más frecuente fue la neutropenia, un 6.66% de los pacientes que tomaron Imatinib la desarrollaron, siendo este el ITK que mayor tasa de eventos hematológicos presentó. Con los ITKs de segunda generación solo un paciente de cada grupo desarrolló efectos secundarios hematológicos, que fueron en ambos casos pancitopenia.

Conclusiones: El pequeño tamaño muestral de cada uno de los grupos de tratamiento no nos permite encontrar diferencias estadísticamente significativas en el tiempo que tardan en obtener una respuesta molecular profunda nuestros pacientes con cada fármaco, puesto que son muchos más los que siguen tomando Imatinib en primera línea de tratamiento, usando Nilotinib y Dasatinib solo cuando el ITK de primera generación ha fallado.

En nuestro estudio se ha observado, que, aunque Imatinib continúa siendo el tratamiento de referencia en ambos hospitales, es importante tener en cuenta el perfil de toxicidad de cada uno de los

fármacos, y las comorbilidades de los pacientes a la hora de elegir una terapia de segunda línea. Los ensayos clínicos con la segunda generación de ITKs han informado de respuestas significativamente más profundas y rápidas, y aunque su efecto en la supervivencia aún no se ha determinado podríamos estar ante un cambio en el paradigma del tratamiento de primera línea de la LMC.

Bibliografía:

1. Steegmann J.L, Gómez Casares M.T, Pérez Encinas M. Manual para el control y tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona: Euromedice, Ediciones Médicas, S.L. 2014.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Versión 2.2017-January 19, 2017.
3. García-Queruga M, Martínez López L.M, Martín-Herraiz M.I, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Study on adherence to treatment with Imatinib in chronic myeloid leukemia and its association with therapeutic response. Farm Hosp. 2016; 40(3): 141-149.
4. Novoa-Gregorio J.E, Teixeira-Fernández R. Inhibidores de la tirosina kinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un cambio en el paradigma. Rev. Hematol Mex 2014; 15:69-75.
5. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, Souza CD, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol 2011; 12:841- 851.

Figura 1. Tiempo en alcanzar distintos grados de respuesta molecular según inhibidor.

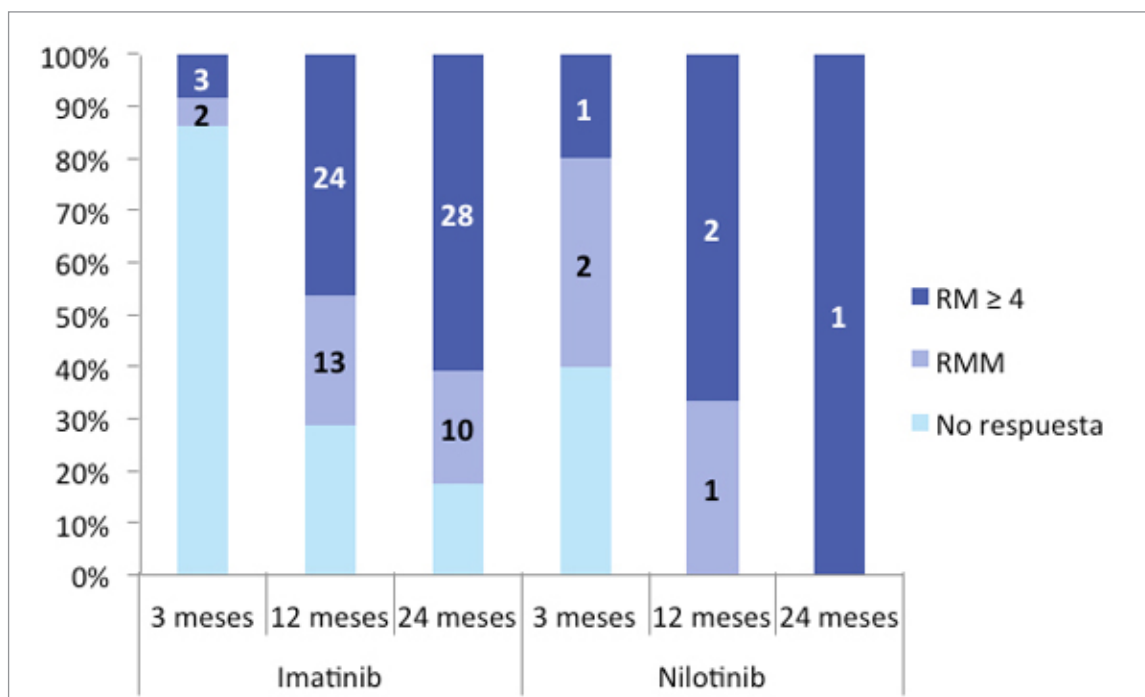


Tabla 2. Efectos secundarios según inhibidor.

Fármaco	Cambio		Efectos secundarios		
	Intolerancia	Resistencia			
Imatinib	5	11	SÍ	38 pacientes 63.3% IC 95%(50.7-74.4)	Hematológicos: 8
			NO	22 pacientes	
Nilotinib	1	0	SÍ	6 pacientes 35.3% IC 95% (17.3-58.7)	Hematológicos: 1
			NO	11 pacientes	
Dasatinib	2	1	SÍ	5 pacientes 55.6 % IC 95% (26.7-81.1)	Hematológicos: 2
			NO	4 pacientes	

VALOR DE LOS ÍNDICES ERITROCITARIOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MICROCITOSIS

Elena Valera Bermejo^a, Alfredo Bermejo Rodríguez^b.

^a Alumna de 6º de Grado en Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos, Hospital Universitario de Fuenlabrada.

^b Profesor asociado de Hematología y Oncología de la Universidad Rey Juan Carlos. Médico adjunto del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

ABSTRACT

Palabras clave: Índices eritrocitarios, microcitosis, talasemia, ferropenia.

Introducción: La anemia ferropénica y la talasemia son las dos causas más comunes de anemia microcítica a nivel mundial. Diferenciar estas dos causas de microcitosis puede resultar impreciso atendiendo sólo al hemograma (1). Hay que tener en cuenta que una ferropenia puede ser la primera manifestación de una enfermedad neoplásica. Por otro lado administrar hierro a un paciente con un rasgo talasémico puede tener consecuencias negativas. Por lo tanto, es importante desarrollar una serie de índices fiables, que puedan servir para hacer el diagnóstico diferencial de manera sencilla entre estas dos entidades.

Objetivo: Evaluar la utilidad de determinados índices eritrocitarios sobre una muestra de pacientes con microcitosis del área de Fuenlabrada, para orientar adecuadamente el diagnóstico diferencial entre rasgo talasémico y anemia ferropénica, y su consiguiente tratamiento.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de todas las microcitosis (VCM < 83 fL) detectadas en el Laboratorio del Hospital Universitario de Fuenlabrada durante un período de 6 meses (de enero a junio de 2016). Se recogieron inicialmente 609 pacientes con microcitosis, de los cuales se incluyeron en el estudio a los mayores de 15 años que tuviesen estudio del hierro (los niños menores de 15 años presentan distintos valores de referencia en los parámetros eritrocitarios, incluido VCM). De estos, se incluyeron los que tenían estudio del hierro compatible con ferropenia y, en aquellos que no tenían estudio de hierro compatible con ferropenia, los que tuvieran estudio de HPLC¹ de hemoglobinas o estudio molecular de α -talasemia. A su vez, se rechazaron para el estudio los pacientes con perfil del hierro compatible con anemia de trastorno crónico y las posibles talasemias no confirmadas por HPLC o mediante estudio molecular. Finalmente fueron evaluados 151 pacientes. En cuanto al estudio del perfil del hierro, se exigió que dicho estudio se hubiese obtenido en el periodo comprendido entre dos semanas antes o una semana después de la fecha de documentación de la microcitosis. Los valores de referencia del perfil del hierro utilizados fueron: Fe sérico 60-150 μ g/dL, ferritina 10-120 ng/mL en mujeres y 20-250 ng/mL en hombres, transferrina 200-360 mg/dL e índice de saturación de transferrina 20%-55%. Consideramos ferropenia un nivel bajo de ferritina o, en caso de que la ferritina no esté disminuida, un índice de saturación de transferrina

1 Cromatografía líquida de alto rendimiento.

≤ 12%. Los datos fueron obtenidos de los registros del Laboratorio del Hospital Universitario de Fuenlabrada (hemogramas y perfil de hierro realizados en los analizadores Sysmex NE-5000 y Beckman-Coulter AU-2700 respectivamente) y la historia clínica del programa informático SELENE®. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 21. Los índices estudiados son 11: Mentzer ($VCM/ERIT^2$), Shine and Lal ($VCM^2 \cdot HCM^3 \cdot 0,01$), England and Fraser ($VCM \cdot ERIT - (5 \cdot ERIT) - 3,4$), Srivastava ($HCM/ERIT$), Green and King ($VCM^2 \cdot RDW^4 / (100 \cdot ERIT)$), RDW (RDW), RDW index ($VCM \cdot RDW / ERIT$), Ricerca (RDW/ERIT), Ehsani ($VCM - 10 \cdot ERIT$) y Sirdah ($VCM - ERIT - 3 \cdot HGB$). Para cada uno de los índices, segmentados por las dos variables categóricas a estudio: ferropenia y talasemia, se contrastó la hipótesis de normalidad de la población a estudio mediante el test no paramétrico de Kolmogórov-Smirnov. Para los índices que se ajustaban a una distribución normal, se utilizaron medias y SD (desviación estándar) y se compararon las medias por grupos (ferropenia y talasemia) utilizando la T de Student. Y para los que no se ajustaban a una distribución normal, se calcularon medianas y RIQ (rango intercuartílico) y se compararon con la U de Mann Whitney.

Por último, mediante el programa MedCalc, se calcularon sensibilidad, especificidad, curvas ROC y área bajo la curva, así como el punto de corte que mejor discrimina ferropenia de rasgo talasémico para cada índice.

Resultados: Datos demográficos: entre los 151 pacientes estudiados, 88 eran mujeres (58,3%) y 63 hombres (41,7%), con edades comprendidas entre 15 y 94 años (media: $57,79 \pm SD 18,24$), de los cuales, 27 estaban diagnosticados de rasgo talasémico y 124 tenían un estudio de hierro compatible con ferropenia.

La comparación de medias (o en su caso medianas) entre pacientes con ferropenia y rasgo talasémico, ofrecía diferencias significativas en todos los índices analizados, como exponemos en la tabla a). La valoración de las curvas ROC, mostraba que los tres índices que presentaban mayor área bajo la curva (AUC) fueron: Ehsani (AUC 0,885; IC 95% 0,834 – 0,938), Shine and Lal (AUC 0,887; IC 95% 0,825 – 0,932) y Sirdah (AUC 0,882; IC 95% 0,819 – 0,928), como podemos observar en la gráfica b).

Discusión: La OMS afirma que la anemia es un problema de salud pública global. Afecta tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo y conlleva importantes consecuencias para la salud humana, así como para el desarrollo social y económico. En 2002 la anemia ferropénica (causa más frecuente de anemia), fue considerada uno de los factores más influyentes en la carga de enfermedad a nivel global (2). Se estima que el 30% de la población sufre anemia ferropénica.(3) Además, diferenciar anemia ferropénica de talasemia, puede suponer un reto diagnóstico, ya que ambas condiciones comparten muchas características (4). Para intentar aportar algo de luz que esclarezca ante qué tipo de anemia estamos, se han propuesto más de 40 índices matemáticos en la literatura para discriminar entre ambas en sujetos con microcitosis. Sin embargo, la discriminación de ninguno de estos índices es del 100%, teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad (4). Comparando los distintos estudios sobre el tema, no solo ninguno de estos índices parece discriminar al 100%, sino que sorprende que aquellos índices que parecen ser superiores en unos estudios, discriminan peor en otros. Las razones de estas discrepancias no están del todo claras. Posiblemente, influyan las diferencias regionales en cuanto a la distribución de los genotipos de

2 Eritrocitos.

3 Hemoglobina corpuscular media.

4 Amplitud de distribución eritrocitaria.

talasemia, así como factores analíticos de cada uno de los estudios, como puede ser el tamaño muestral empleado (4).

No hay que olvidar, que en ocasiones, hay pacientes que combinan varios tipos de anemia a la vez. En estos, es todavía más complicada la aproximación mediante estos índices matemáticos y da lugar a más errores. De hecho, los primeros estudios que usaban estos índices para analizar sujetos con rasgo talasémico y anemia ferropénica concomitante, se dieron cuenta que usándolos, se tendía a clasificarlos como anemia ferropénica, especialmente en aquellos casos con una depleción del hierro severa. Este mismo hecho se ha demostrado en Bibliografía: posterior, confirmando en algunos estudios que el estado de portador solo se identifica correctamente en el 70% de los casos con talasemia y ferropenia concomitante (5). Además, atendiendo a los distintos tipos de talasemia, se ha visto, que estos índices distinguen de forma mucho más precisa β - talasemia de ferropenia, que α -talasemia de ferropenia y que determinados índices, como es el Shine and Lal, discriminan mejor las δ - β talasemias (5).

Para intentar unificar los índices, un grupo de investigadores procedentes del País Vasco, realizó el primer metaanálisis hasta la fecha, en el que se vio que el índice M/H (RBC microcítico % / RBC hipocrómico %) era el índice con mayor AUC, concretamente presentaba una sensibilidad de 0.92 (0.87–0.98) y una especificidad de 0.86 (0.81–0.91), así como, un odds ratio diagnóstico (DOR) de 100.8 (IC 95% 39.6–256.). En segundo lugar, el índice RBC, resultó ser el segundo con mayor discriminación (DOR 47.0; IC 95% 29.5–74.9), seguido de cerca por los índices Sirdah (DOR 46.7; IC 95% 23.4–92.9) y Ehsani (DOR 44.7; IC 95% 26.8–74.7). El resto de índices (RDW, Shine and Lal, Srivastava y Ricerca), en este estudio, no resultaron tener tanta utilidad por presentar valores DOR inferiores a 16. Sin embargo, el diseño de este estudio está lejos de ser homogéneo. Atendiendo a los materiales y métodos, hay una gran diversidad en los criterios de selección de los pacientes en los tipos de talasemia incluidos, en el origen de los pacientes, en los tipos de analizadores hematológicos utilizados y en los valores de corte de los índices seleccionados. Haciendo especial hincapié en el origen de los pacientes, este estudio observó que el DOR para todos los índices, era diferente según en qué zona geográfica se aplicasen. Las poblaciones europeas son las que muestran mejores valores (DOR 53.1; IC 95% 41.1–68.6), frente a poblaciones del Sudeste Asiático, quienes muestran los valores DOR más bajos (9.3; IC 95% 7.5– 11.7). Esto quiere decir, que en general, todos los índices dan mejores resultados en poblaciones europeas, especialmente Green and King, Ricerca, Jayabose, Sirdah y Ehsani. En cuanto al resto de poblaciones estudiadas, para poblaciones mediterráneas (tanto para niños como para adultos (3)) se prefieren Mentzer, Shine and Lal y Sirdah, para el Sudeste Asiático el índice Srivastava, para población china los índices Ricerca y RDW (4) (5) y para la población palestina los índices Green–King y RDW index (6).

Por lo tanto, está claro que cualquiera de los índices parece estar influido según el origen de la población en la que se aplique (4). Esto concuerda con los valores del estudio que hemos realizado en el Hospital de Fuenlabrada. En nuestro estudio, los mejores índices, atendiendo al AUC, han resultado ser (figura b): en primer lugar Ehsani (AUC 0,885; IC 95% 0,834 – 0,938) característico de poblaciones europeas, en segundo lugar Shine and Lal (AUC 0,887; IC 95% 0,825– 0,932) característico de poblaciones mediterráneas y en tercer lugar Sirdah (AUC 0,882; IC 95% 0,819 – 0,928) característico de poblaciones europeas y mediterráneas. Parece entonces que los índices que han resultado más discriminativos en nuestro estudio, coinciden con la población predominante en el área de Fuenlabrada. En Fuenlabrada residen 199.597 personas de las cuales 174.038 son de nacionalidad española (considerados mediterráneos) y 25.559 son extranjeros (un 12,8% de la población es extranjera). De los extranjeros, los que suponen un grupo más amplio son los europeos y mediterráneos. Entre los europeos predomina la nacionalidad rumana (24,73% de todos los extranjeros), mientras que entre los mediterráneos destaca la nacionalidad marroquí (6,94% de todos los extranjeros) (7). Por lo tanto, podemos decir que la utilidad de los índices varía en función de

la población sobre la que se aplican y en nuestro caso, concuerdan los valores obtenidos con los resultados poblacionales del área a estudio.

Conclusión: La conclusión de nuestro trabajo es que los índices que mayor poder de discriminación presentan en nuestra población son Ehsani, Shine and Lal y Sirdah. Estos resultados son similares a los de otros estudios que analizan poblaciones de origen europeo o mediterráneo. Por lo tanto, proponemos aplicar estos índices en el cribado individual de microcitosis con el objetivo de descartar ferropenia y seleccionar aquellos pacientes en los que es necesario llevar a cabo estudios de laboratorio más específicos que confirmen la presencia de un rasgo talasémico. Insistimos en que ninguno de estos índices, ni siquiera el mejor, se pueden usar para hacer un diagnóstico final de talasemia, pues su valor radica únicamente en el cribado individual de microcitosis. Estas técnicas de cribado pueden resultar útiles tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo donde los recursos son limitados.

Bibliografía:

1. Eldibany MM, Totonchi KF, Joseph NJ, Rhone D. Usefulness of certain red blood cell indices in diagnosing and differentiating thalassemia trait from iron-deficiency anemia. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(5):676–82.
2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7
3. Vehapoglu A, Ozgurhan G, Ay G, Demir D, Uzuner S, Nursoy MA, et al. Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia. 2014;2014.
4. Hoffmann JJML, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2017 Jan 25];53(12):1883–94.
5. Urrechaga E, Hoffmann JJ. Critical appraisal of discriminant formulas for distinguishing thalassemia from iron deficiency in patients with microcytic anemia. *Clin Chem lab Med* 2017; Feb 9. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2016-0856/cclm-2016-0856.xml.doi: 10.1515/cclm-2016-0856. [Epub ahead of print]
6. Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the -thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Feb 3];30(4):324–30.
7. http://ayto-fuenlabrada.es/recursos/doc/SC/Estadisticas_y_territorio/42283_121121201793228.pdf

Gráfico 1. Curvas ROC (1: Shine and Lal; 2: Eshani; 3: Sirdah)

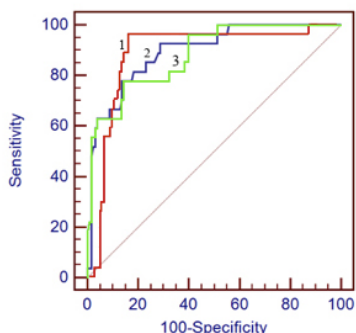


Tabla de resultados.

Índices Eritrocitarios	Prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) Sig.		Media (SD)		T de Student Sig.	Mediana (RIQ)		U de Mann-Whitney Sig.	Punto de corte	Sens. (%)	Esp. (%)	AUC (IC 95%)
	F	T	F	T		F	T					
Ehsani	0,078	0,200	28,39(±8,02)	12,31(±9,80)	p<0,0001				20,2	77,8	86,4	0,895 (0,834-0,938)
Shine and Lal	0,000	0,200				1408,82 (364)	873,78 (194,9)	p<0,0001	1124,26	96,3	84,0	0,887 (0,825-0,932)
Sirdah	0,200	0,196	37,45 (±5,68)	26,84(±6,36)	p<0,0001				32,26	77,8	85,6	0,882 (0,819-0,928)
Green and King	0,004	0,012				88,09 (28,71)	60,00 (21,25)	p<0,0001	76,65	81,5	76,8	0,873(0,809-0,921)
RDW index	0,001	0,011				281,45 (81,25)	191,99 (43,42)	p<0,0001	234,64	70,4	85,6	0,864 (0,799-0,914)
England and Fraser	0,200	0,200	12,08 (±8,29)	1,18 (±8,63)	p<0,0001				14,02	74,1	86,4	0,863 (0,741-0,871)
Sirvastava	0,053	0,200	5,12 (±0,82)	4,03 (±0,77)	p<0,0001				4,4	70,4	85,6	0,838 (0,770-0,893)
Mentzer	0,200	0,123	16,36 (±2,47)	12,60(±2,28)	p<0,0001				2,19	59,3	89,6	0,812 (0,798-0,913)
Ricerca	0,018	0,112				3,72 (1,12)	2,96 (0,86)	p<0,0001	3,2	66,7	78,4	0,760(0,685-0,826)
RBC	0,200	0,200	4,66 (±0,59)	5,32 (±0,74)	p<0,0001				5,54	48,1	95,2	0,743 (0,666-0,810)
RDW	0,000	0,007				17,20 (3,4)	16,20 (1,9)	p=0,035	17,1	81,5	51,2	0,630 (0,548-0,707)

F- ferropenia (n=124) / T- talasemia (n=27) / SD.- Desviación estándar / RIQ.-Rango intercuartilico / Sens.-Sensibilidad / Esp.- Especificidad / AUC.- Área bajo la curva.
Sig.- Nivel de significación estadística

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DEL LINFOMA EXTRANODAL DE LA ZONA MARGINAL DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSA (MALT) GÁSTRICO PRIMARIO

González Zamorano S^a, Guardiola Arévalo A^b, Tardío JC^c, Delgado Trillo M.I^d, Algaba García A^b, Bermejo F^b.

^a Estudiante de sexto de medicina. URJC. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España. ^b Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España. ^c Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España. ^d Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

ABSTRACT

Palabras Clave: Mucosa gástrica, Linfoma, Gastroscopia.

Introducción: El estómago es la localización más frecuente de los linfomas gastrointestinales primarios (LGIP). Si nos centramos en los linfomas gástricos primarios (LGP) su principal representante es el linfoma MALT seguido del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG); del cual ha habido un aumento en el número de casos probablemente por la mejor caracterización de los LGP. Además, en los últimos años se han producido progresos en el manejo de los pacientes con linfomas gástricos, tanto a nivel diagnóstico como a nivel terapéutico, lo que puede haber influido en la supervivencia de los pacientes que los padecen.

Objetivo: Describir la epidemiología, clínica, características endoscópicas y evolutivas de los Linfomas MALT gástricos.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LGP a través de gastroscopia y biopsias en el hospital de Fuenlabrada, desde febrero de 2004 a diciembre de 2015, con un mínimo de 1 año de seguimiento, excluyéndose linfomas gástricos secundarios. Se analizaron variables epidemiológicas, analíticas, endoscópicas, de tratamiento y evolución, así como la correlación entre los hallazgos endoscópicos con enfermedad más agresiva o mal pronóstico.

Para la realización de la base de datos y el análisis estadístico de los mismos se empleó el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). En las variables cuantitativas se calculó la mediana e intervalo intercuartílico y las cualitativas se describieron mediante su distribución de frecuencias. En el estudio bivariante, las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la ji-cuadrado (χ^2) o el "test exacto de Fisher", según correspondió y las variables cuantitativas mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney, ya que no asume normalidad y el tamaño muestral es pequeño para la utilización de contrastes paramétricos. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ para todos los análisis.

Resultados: Se identificaron 42 LGIP, siendo 31 (73,8%) linfomas gástricos primarios (LGP) y 11 (26,2%) linfomas intestinales primarios (LIP). Se descartaron 2 pacientes al presentar linfomas gástricos secundarios (LGS): 1 paciente con linfoma MALT y 1 con linfoma de células del manto (LCM). De los LGP. 15 eran linfomas MALT (35,7% de los LGIP, 48,3% de los LGP), 14 eran linfomas B difusos de células grandes (LBDCG) (33,3% de los LGIP, 45,1% de los LGP) y 2 eran LCM (4,8% de los LGIP, 6,4% de los LGP). La incidencia de los linfomas MALT fue de 0,57casos/100.000 habitantes/año. Se identificó linfoma MALT en el 0,05% de las gastroscopias realizadas. La moda del diagnóstico fue 1 caso al año, con 2 años en los que no se realizó ningún diagnóstico, y uno en el que se realizaron 4 diagnósticos. Las características basales-síntomas al diagnóstico y características endoscópicas se describen en la tabla 1. Respecto a la nacionalidad, 13 pacientes tenían nacionalidad española (86,6%), 1 nacionalidad marroquí (6,6%) y 1 nacionalidad alemana (6,6%). En términos generales los valores analíticos, tanto de hemograma como de bioquímica, eran normales, salvo 3 pacientes que tenían anemia, presentando 2 ulcus gástricos con sangrado agudo a nivel de incisura y cuerpo respectivamente. Respecto a la calidad de vida de los pacientes con este tipo de linfoma se identificaron según la escala ECOG, 12 pacientes con un ECOG 0 (80%) y 3 pacientes con un ECOG 1 (20%), presentando esta última categoría síntomas como dolor abdominal, hemorragia digestiva alta, vómitos, náuseas o pérdida de peso. Endoscópicamente hubo sospecha de malignidad en el 26,6%, y de linfoma en el 20% de los casos. Un único paciente presentó afectación de médula ósea al diagnóstico (6,6%). Ningún paciente presentó masa Bulky al momento del diagnóstico. La correlación entre los hallazgos endoscópicos en el linfoma MALT y el tipo de tratamiento se detalla en la tabla 2. Presentaban infección por *Helicobacter pylori* 13 pacientes dentro de los linfomas MALT, el 86,6%, con tasa de erradicación del 100%. Hubo necesidad de dar o asociar otro tratamiento diferente al tratamiento erradicador de H.pylori en el 40% de los casos (radioterapia 26,6%, quimioterapia-Rituximab 20% y Clorambucil 6,6%). La mediana del tiempo de tratamiento fue 2,7(1,22-42,9) meses, alcanzando la curación el 100%. La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera gastroscopia sin datos de linfoma MALT fue 7,07(4,4-31,1) meses. El tiempo de seguimiento mediano desde el diagnóstico y hasta la última revisión fue 70,4(12,0-140,6) meses. Hubo una recidiva tumoral (6,6%), y un éxitus (6,6%) no relacionado directamente con el Linfoma MALT.

Discusión y conclusiones: El linfoma MALT es un tumor infrecuente, si bien es el LGIP y LGP más frecuente en nuestra experiencia. Mientras que el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el segundo tipo en frecuencia a corta distancia. Este dato parece manifestar que puede haber un aumento real de casos del LBDCG como describe la literatura gracias a las mejoras en la caracterización del linfoma. El linfoma MALT se diagnostica en pacientes de edad media, con una importante demora desde el inicio de los síntomas. Esto es debido a que dichos síntomas son inespecíficos en un alto porcentaje, siendo la hemorragia digestiva la manifestación más grave, pero sin influir estos hechos en el buen pronóstico a medio plazo tras el tratamiento. La calidad de vida de los pacientes con este tumor es buena, sin gran repercusión clínica al diagnóstico y con buena situación funcional para las actividades de la vida diaria en la evolución. Los hallazgos endoscópicos son poco específicos, detectándose sospecha de malignidad sólo en una cuarta parte de los casos, lo que pone en evidencia la importancia de realizar un estudio histológico en lesiones endoscópicas de entrada no sospechosas de malignidad para evitar casos sin diagnosticar. Aunque la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, un porcentaje no despreciable tuvieron que asociar al tratamiento otros como QT-Rituximab, Clorambucil o RT, con las complicaciones, riesgos y efectos secundarios que ello supone, pero con buena evolución incluso en este grupo de pacientes.

Bibliografia:

1. Hu Q, Zhang Y, Zhang X, Fu K. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Biomarket Research* 2016; 4:15
2. Freedman A, Lister A. Clinical presentation and diagnosis of primary gastrointestinal lymphomas. Up to date 2016 July.
3. Vetro C et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up. *World Journal of Gastroenterology* 2014 September 28; 20(36): 12993-13005.
4. Bae Park J, Seol Koo J. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World Journal of Gastroenterology* 2014 March 21; 20(11): 2751-2759.
5. Zucca E et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi144-vi148.
6. Huang et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010; 10:358.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS BASALES, SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS	
N=15	n (%)
Sexo (masculino)	8 (53,3%)
Edad (años) *	54,70 (11-70)
Nacionalidad (Española)	13 (86,6%)
Enfermedades autoinmunes	0 (0,0%)
Inmunodeficiencias	0 (0,0%)
Tiempo medio desde inicio de síntomas hasta el diagnóstico (meses)*	3,71 (1,51-24,71)
Síntomas:	
- Dolor abdominal	11 (73,3%)
- Náuseas/Vómitos	6 (40,0%)
- Anorexia	2 (13,3%)
- Pérdida de peso	4 (26,6%)
- Síndrome constitucional	2 (13,3%)
- Síntomas B	0 (0,0%)
- Hemorragia digestiva	7 (46,6%)
Alta	4 (57,1%)
Baja	2 (28,5%)
Oculta	1 (14,2%)
Características endoscópicas:	
- Gastritis eritematosa	3(20,0%)
- Gastritis erosiva	6 (40,0%)
- Gastritis nodular	3 (20,0%)
- Gastritis crónica	1 (6,6%)
- Pliegues gástricos engrosados	2 (13,3%)
- Linitis plástica	0 (0,0%)
- Úlcera gástrica:	5 (33,3%)
Antro	0 (0,0%)
Incisura	2 (40,0%)
Cuerpo	2 (40,0%)
Fundus	1 (20,0%)
Subcardial	0 (0,0%)

* Mediana (valor mínimo- valor máximo)

Tabla 2.

COMPARATIVA POSIBLES TRATAMIENTOS EN LINFOMAS MALT			
	Tratamiento para H. pilory (n=9)	Tratamiento para H. pilory más otros tratamientos (n=6)	P
Sexo (masculino)	44,4%	66,6%	0,380
Edad (años)*	54,7(11,8-77,6)	54,8(27,16-74,9)	
Tº inicio síntomas-diagnóstico (meses)*	3,7(1,1-24,1)	9,0(0,46-24,7)	0,876
Tº de tratamiento (meses)*	1,4(0,3-4,6)	16,5(8,0-42,9)	0,001
Tº hasta la curación (meses)*	4,3(1,3-21,2)	12,3(3,2-31,1)	0,083
Tº de seguimiento (meses)*	64,6(12,0-138,1)	92,6(17,9-140,6)	0,555
Características endoscópicas:			
Gastritis eritematosa	2 (22,2%)	1 (16,7%)	0,787
Gastritis erosiva	3 (33,3%)	3 (50,0%)	0,517
Gastritis nodular	3 (33,3%)	0 (0,0%)	0,034
Gastritis crónica	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0,289
Úlcera gástrica	3 (33,3%)	2 (33,3%)	1,000
Pliegues engrosados	0 (0,0%)	2 (33,3%)	0,083
Sospecha del endoscopista:			
- Malignidad	2 (22,2%)	2 (33,3%)	0,640
- Linfoma	1 (11,1%)	2 (33,3%)	0,311
Infección por H. pylori	9 (100%)	4 (66,7%)	0,083
Reinfección por H. pilory	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0,109
Estadío de Lugano IV	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,273
Recidiva tumoral	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,273
Éxitus	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,273

*Mediana (mínimo-máximo)