

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Maciá Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital. Ribera Salud-Juan Cardona (Ferrol, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz
Director Médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

EDITOR TÉCNICO

Dra Lucía Barrera López
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez
Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital FOVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo
Servicio de Medicina Interna Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez
Departamento Medicina Interna-Inflección, Instituto Nacional de Cancerología (INCan) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra Alba García Villafranca
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud Juan Cardona (Ferrol, España)

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Bibliotecología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Alfredo Guillén del Castillo
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona (Barcelona, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Montforte (Montforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñoz Muñoz
Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
Departamento Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Roberto Leandro Parodi
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Provincial del Centenario y Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. José Manuel Porcel
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arsu de Vilanova y Profesor de Medicina de la Universidad de Lleida (Lleida, España)

Dr. Silvio Ragozzino
Servicio de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Hospital Universitario de Basilea (Basilea, Suiza)

Dr. Ramón Rabuñal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Pascual Rubén Valdez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Vilez Sarsfield y Profesor de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y Universidad Nacional de La Matanza (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Juan Torres Macho
Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos
Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo
Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco
Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Napoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez
Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dra Marina García Maciá
Grupo de Neuroenergética y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Catedrático de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez
Servicio de Medicina Interna, Hospital FOVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Montforte (Montforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra
Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

María Soledad Rodríguez Pecci
Subsecretaría de Procesos Sanitarios en la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. Jorge Luis Torres Triana
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info

www.meiga.info



Índice Summary

- 2 Galicia Clínica: una mirada al futuro
Galicia Clínica: a look at the future
Maciá Rodríguez, C // <https://doi.org/10.22546/64/2822>
- 4 La telemedicina, la brecha digital y los pacientes
Moreno Díaz, J // <https://doi.org/10.22546/64/2823>
- 6 Listado de medicamentos a evitar en atención primaria y su aplicación en pacientes polimedicados.
List of medicines to avoid in Primary Care Health and their application in polymedicated patients.
Montáns-García R, Gómez-Besteiro María L, Campos-Toimil M, Balboa-Barreiro V // <https://doi.org/10.22546/64/2499>
- 12 Disponibilidad en acceso abierto de la producción científica del Servicio Gallego de Salud (Sergas) desde 2014 a 2019
Open access availability of the Galician Health Service (SERGAS) scientific production between 2014 and 2019
Rodríguez Otero C, Gutiérrez Couto U, Calvo Ferrer AE // <https://doi.org/10.22546/64/2566>
- 18 Uso y seguridad de levosimendan en una unidad de cuidados intermedios: revisión de la experiencia de 3 años
Use and safety of Levosimendan in an Intermediate Care Unit: 3-year experience review
Salvador P, Amorim Costa AR, Resende J, Afonso L // <https://doi.org/10.22546/64/2580>
- 22 Taponamiento cardiaco: aproximación clínica, diagnóstico y manejo
Cardiac tamponade: clinical approximation, diagnosis and management
González Hidalgo V // <https://doi.org/10.22546/64/2563>
- 26 Análisis clínico, epidemiológico y evolutivo del paciente ingresado COVID19 sobre una población mayoritariamente vacunada
Ramil Freán I, Fernández López M, Vidal Vazquez M // <https://doi.org/10.22546/64/2650>
- 28 La cuestión está en el síndrome general (y la pérdida de visión).
The question is the general syndrome (and the vision loss)
Iruzuiza-Avanzini I, Barrera-López L // <https://doi.org/10.22546/64/2825>
- 32 Parálisis de Bell y enfermedad por Coronavirus 2019: dos casos y revisión de la literatura
Bell's palsy and Coronavirus disease 2019: two cases and literature review
Faria L, Mandim A, Ribeiro F, Moça R // <https://doi.org/10.22546/64/2682>
- 34 Bisalbuminemia en un paciente con adenocarcinoma de colon-caso clínico
Bisalbuminemia in a patient with colon adenocarcinoma-clinical case
Gomes F, Almeida M, Feio R, Bonito B, Ramalho C // <https://doi.org/10.22546/64/2415>
- 36 Síndrome de platinea-ortodeoxia en una señora mayor: un desafío diagnóstico
Platypnea-orthodeoxia syndrome in an old lady – a clinical challenge
Oliveira PM, Canelas MA, Teixeira P, Costa R, Salvador P, Pereira S // <https://doi.org/10.22546/64/2439>
- 40 Hipocortisolismo hipofisario por sobrecarga férrica en un paciente con Anemia de Blackfan-Diamond
Pituitary hypocortisolism due to iron overload in a patient with Blackfan-Diamond anemia
Díaz Trastoy O, Vázquez Tempiano N, Sánchez Sobrino P // <https://doi.org/10.22546/64/2442>
- 42 Un caso de Sarcoidosis Multisistémica peculiar
Sarcoidosis – an unusual multisystemic disease
Gorgulho A, Antunes AP, Sequeira C, Salgueiro Marques A // <https://doi.org/10.22546/64/2436>
- 46 Síndrome de Evans - presentación atípica de un linfoma raro
Evans syndrome – atypical presentation of a rare lymphoma
Teles Neto C, Valentim M, Pedro F, Luís P, Gameiro A, Siopa L // <https://doi.org/10.22546/64/2459>
- 50 Un diagnóstico ocular complicado
A Challenging Ocular Diagnosis
Antunes J, Batista F // <https://doi.org/10.22546/64/2445>
- 51 Edema asimétrico de miembros inferiores – del historial al diagnóstico
Asymmetric lower limb oedema – from history to diagnosis
Couto C, Evaristo Vasconcelos G // <https://doi.org/10.22546/64/2455>
- 52 Neurocisticercose no esperada
Unexpected neurocysticercosis
Monteiro JR, Santos JC // <https://doi.org/10.22546/64/2456>
- 53 Signos de Leser-trélat en un carcinoma de células en anillo de sello
Leser-trelat sign in a signet-ring cell carcinoma
Teles Neto C, Valentim M // <https://doi.org/10.22546/64/2462>
- 54 Dermatitis bullosa como efecto secundario a pembrolizumab
Bullous dermatitis as an adverse reaction to pembrolizumab
Da Silva Oliveira A, Macías Bravo E // <https://doi.org/10.22546/64/2467>
- 56 ¿Qué esconde la alopecia? Alopecia universalis como sintoma de inicio de un paciente seropositivo al VIH
What is hidden by alopecia? Alopecia universalis as an onset symptom of an HIV seropositive patient
Nobre Pereira M, Pimenta de Castro A // <https://doi.org/10.22546/64/2468>

Galicia Clínica: una mirada al futuro

Galicia Clínica: a look at the future

Cristina Macía-Rodríguez

Directora de Galicia Clínica. Hospital Ribera Juan Cardona, Ferrol

Un año ha transcurrido ya al frente de la dirección de esta revista, y por lo tanto me gustaría aprovechar estas líneas para resumir el recorrido de este año de Galicia Clínica y compartir con vosotros las líneas futuras que desde el comité editorial nos gustaría seguir.

Gracias a mis antecesores la Dra. Laura González, el Dr. José López, el Dr. Fernando de la Iglesia y el Dr. Ramón Rabuñal he heredado una revista de gran calidad que ha conseguido estar en estos momentos en índices de relevancia internacional. El intenso trabajo de estos años ha permitido que actualmente nuestra revista aparezca en la expansión del Journal Citation Reports.

Galicia Clínica no es solamente una revista científica de interés internacional, sino también la revista de nuestra Sociedad Autonómica, a la cual los internistas gallegos le tenemos especial afecto por ser la revista en la que tantos investigadores médicos hemos publicado nuestros primeros artículos. En consecuencia, la dirección de Galicia Clínica conlleva una gran responsabilidad que llevamos además con el orgullo de mantener y mejorar un símbolo de la medicina interna gallega.

El comienzo de esta dirección no ha estado exento de dificultades, la situación global causada por la pandemia de COVID-19 ha provocado un aumento importante de la carga asistencial. Este aumento ha sido responsable de que en muchos casos la actividad investigadora y editorial se haya visto relegada a un segundo plano. Esto ha afectado también a nuestra revista provocando un importante retraso en la revisión de los artículos enviados. Quiero agradecer a los autores el haber seguido apostando por nosotros a pesar de estos contratiempos, y también pedirles disculpas por los retrasos que hayan sufrido. En el momento de escribir estas líneas hemos recuperado el ritmo de revisión y publicación que se espera de una revista relevante, gracias al esfuerzo de nuestros revisores y editores. Mención especial merece la labor del Dr. Ignacio Novo Veleiro y del Dr. Javier Moreno Díaz, editores asociados, así como la de la Dra. Lucía Barrera López, editora técnica. Si Galicia Clínica sigue a flote y en buena salud es gracias a su trabajo. Asimismo, mostramos nuestra gratitud a los revisores, que se han volcado en la revisión de todos los artículos retra-

sados por causa de la pandemia.

Mirando al futuro, el objetivo de todo el equipo editorial es la mejora de la calidad de nuestra revista con el fin último de solicitar su indexación en Medline y SCOPUS. Con este objetivo en mente, hemos internacionalizado nuestro comité editorial y estamos programando una actualización estética y funcional de nuestra página web. Asimismo, hemos aumentado el contenido docente de la revista, en consonancia con el compromiso de apuesta por los residentes que ha caracterizado a Galicia Clínica desde sus comienzos. También queremos ampliar el contenido de nuestra revista para que resulte de mayor interés a los profesionales médicos. Como muestra, en este número hemos incluido como novedad un apartado llamado "Perlas Clínicas", en el que dos residentes de medicina interna de Galicia desarrollarán el diagnóstico diferencial de un caso complejo.

Por último, no nos podemos olvidar de nuestras plataformas online. Hemos aumentado la visibilidad de nuestra revista a través de la cuenta de Twitter @GaliciaClinica, concebida para la mejor divulgación de nuestros artículos. En breves, pondremos también de nuevo en marcha el "Caso clínico del mes" en colaboración con la página web de nuestra sociedad.

El futuro se presenta prometedor, para el cual espero poder estar a la altura de las exigencias del cargo y de las expectativas de nuestros lectores y autores colaboradores.

Finalizo dando las gracias a todos nuestros autores, lectores y a todos aquellos que apostáis por Galicia Clínica.

AGRADECIMIENTO A LOS REVISORES 2021

El Comité Editorial de Galicia Clínica quiere agradecer a todo los profesionales que han participado en la revisión de manuscritos en el año 2021:

- Javier de la Fuente Aguado
- Emilio Manuel Páez Guillán
- José Antonio Díaz Peromingo
- Antonio Javier Chamorro Fernández
- Rita García Martínez
- Ramón Rabuñal Rey
- Manuel Lorenzo López Reboiro
- Alba García Villafranca
- Rafael Monte Secades
- Álvaro Hermida Ameijeiras
- José Luis Torres Triana
- José Miguel García Bruñén
- Josep Masferrer Serra
- Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
- Juan Torres Macho
- Jorge Óscar García Méndez
- José López Castro
- Marina García Macía
- Francisco Javier García Sánchez

La telemedicina, la brecha digital y los pacientes

Javier Moreno Díaz

Director Médico Hospital Nuestra Señora de Gracia y Hospital Royo Villanova, Zaragoza

Uno de los principios de la gestión sanitaria moderna es lo que se conoce como la “medicina centrada en el paciente” o, de forma más integral, “atención centrada en el paciente”, donde no sólo se produce una atención médica, sino que el paciente es valorado desde sus múltiples facetas por profesionales sanitarios y no sanitarios.

Aunque se empiezan a vislumbrar cambios, aún es habitual encontrar modelos de atención en los que el paciente es un agente más, pero no el centro de la atención sanitaria.

Esta forma de atender a los pacientes va a suponer un importante cambio en nuestros hospitales y unidades clínicas. Pero, ¿está nuestro sistema sanitario preparado para valorar a los pacientes desde este prisma? ¿la formación de nuestros futuros especialistas va encaminada a dar una atención más confortable en el proceso asistencial de los pacientes?

Seguramente las respuestas a estas dos preguntas arrojarán respuestas negativas si nos ponemos a pensar en como es nuestro trabajo diario y como nos gustaría que fuera.

Todos conocemos modelos asistenciales basados en la atención centrada en el paciente que desde hace unos años aparecen en muchos servicios de Medicina Interna: Unidades de Crónicos Complejos, de Hospitalización a Domicilio, de Asistencia Compartida... que han mejorado en gran parte nuestra forma de valorar a los pacientes y de relacionarnos con ellos, pero ¿es suficiente?

Lo primero que debemos hacer para saberlo es recabar la opinión de los pacientes y las asociaciones de pacientes. Nadie mejor que ellos para orientarnos sobre lo que necesitan, mas allá de una atención médica rigurosa y de calidad, que mejore su calidad de vida tanto a nivel hospitalario como en su día a día.

Uno de los puntos clave donde debemos tener en cuenta a los pacientes es en la aplicación de la telemedicina. La pérdida de la presencialidad en muchas de las consultas durante los primeros meses de la pandemia, donde reinaba la incertidumbre y se evitaba todo contacto físico, nos hizo pensar en la telemedicina como el arma más potente para

salvar este obstáculo. Una vez implantada, parece que ha llegado para quedarse. Pero, ¿Hemos preguntado a los pacientes si necesitan o quieren este tipo de herramientas? ¿Son todos los grupos de pacientes igualmente receptivos para su aplicación en las patologías crónicas? Seguramente ni lo uno ni lo otro.

Llegados a este punto, es clave determinar los grupos de pacientes que son más susceptibles de ser tratados con métodos convencionales y los que pueden beneficiarse de la aplicación de nuevas tecnologías. Hemos de tener en cuenta que la brecha digital existe y es un gran problema en nuestra sociedad, donde la tecnología avanza cada día más deprisa. Los más afectados por dicha brecha digital son precisamente estos pacientes crónicos y pluripatológicos.

Centrándonos en el campo de la Medicina Interna, ya en 2007 un artículo editorial¹ de NEJM recogía la utilidad de los servicios web y las llamadas a teléfonos móviles y teléfonos fijos como método innovador para disminuir los errores y las transiciones defectuosas de los pacientes cuando eran dados de alta. Es decir, se consideraba herramienta útil para prevenir agudizaciones precoces una vez que los pacientes habían sido dados de alta de forma precoz y para evitar errores en la administración de los tratamientos.

No solo en pacientes dados de alta, también se ha demostrado su utilidad en monitorización en consultas externas. En un estudio realizado en pacientes con VHC tratados con AAD en Canadá en poblaciones aisladas, la monitorización con telemedicina demostró que presentaban una respuesta viral sostenida similar a los pacientes tratados bajo “cuidados convencionales”.

Indagando más sobre el tema, he encontrado varios artículos muy interesantes sobre la opinión de profesionales, sobre todo médicos, al respecto. En uno de ellos, realizado a médicos de Milán en 2005³, se definía la telemedicina como “el uso de información electrónica y tecnologías de la comunicación para aportar salud”. Sin entrar en valoraciones del resultado de la encuesta, al realizar una regresión logística de factores asociados al uso de la telemedicina, uno de ellos tuvo un coeficiente negativo: los médicos con mayor antigüedad estaban menos dispuestos a usar la telemedicina.

Esto no sería un problema si no tuviéramos en cuenta las previsiones de jubilaciones de médicos en España, basadas en la edad actual de los profesionales donde alrededor de un 20% tiene más de 60 años⁴.

Si nos centramos en la opinión de los pacientes, hay pocos estudios que reflejen el grado de satisfacción de una teleconsulta. Uno de los más interesantes que he encontrado es el realizado en el Hospital San Juan de Dios del Aljarafe⁵, donde se encuestaron 352 pacientes a los que se atendió por teléfono o vía web, procedentes de 12 especialidades diferentes; 17 de Medicina Interna. La media de edad de los encuestados era de 54 +/- 18,6 años; del total de encuestados, el 96% les pareció beneficioso no tener que acudir al hospital y el 70% cree que fue igual de útil que ir a una consulta presencial.

Los datos son buenos en cuanto a satisfacción pero lo que parece una fortaleza se debe traducir en una realidad: un 30% de pacientes no considera igual de útil una consulta virtual.

Está claro que la pandemia COVID-19 nos ha empujado a hacer avances en la nueva forma de atender a los pacientes, mejorando en parte el retraso en el uso de las nuevas tecnologías de la comunicación para valorar a nuestros pacientes.

Seguramente la implantación de la telemedicina nos va a aportar gran valor en la atención a los pacientes, potenciando medidas como el *Choosing wisely* o una atención más personalizada, prudente y amplia, pero no debemos olvidar que hay pacientes que no pueden seguir este ritmo.

Identificar a los grupos de pacientes que no son susceptibles de ser atendidos de forma virtual entra dentro de nuestro deber como médicos: individualizar es uno de los factores clave de nuestra profesión y éste debe ser un aspecto a tener en cuenta en la aplicación de la telemedicina. Es probable que alguno de estos pacientes en la "brecha digital" tengan familiares o cuidadores que nos ayuden a implantar nuevas técnicas, pero no perdamos la perspectiva.

Preguntemos a nuestros pacientes sus preferencias en la atención a recibir, esto nos dará seguridad en lo que hacemos y ganaremos su confianza.

Y en mi opinión, es una forma más de avanzar en la atención sanitaria basada en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone J.H. Communication between Physicians and Patients in the Era of E-Medicine. *N Engl J Med.* 2007; 356:2451-2454.
2. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R, Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Ann Hepatol.* 2017;16(6):874-880.
3. Gaggioli A, di Carlo S, Mantovani F, Castelnuovo G, Riva G. A Telemedicine Survey among Milan Doctors. *Journal of Telemedicine and Telecare.* 2005;11(1):29-34.
4. [Internet] El país: 28.000 médicos se jubilarán en los próximos cinco años Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2019/01/24/actualidad/1548359428_263086.html
5. Ruiz-Romero V, Martínez-Pillado M, Torres-Dominguez V, et al. Evaluación de la satisfacción del pacientes en la teleconsulta durante la pandemia por COVID-19. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: e1-11.

Listado de medicamentos a evitar en atención primaria y su aplicación en pacientes polimedicados.

List of medicines to avoid in Primary Care Health and their application in polymedicated patients.

Raquel Montáns-García¹, María I. Gómez-Besteiro², Manuel Campos-Toimil³, Vanesa Balboa-Barreiro²

1. Servicio de Atención Primaria de Cee, Área sanitaria de A Coruña e Cee. Sergas.

2. Unidad de Apoio a Investigación. Complexo Hospitalario Universitario da Coruña. Área Sanitaria da Coruña e Cee. Sergas. Universidade da Coruña. Instituto de Investigación Biomédica da Coruña (INIBIC)

3. Departamento de Farmacología (FICAEC). Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidad de Santiago de Compostela.

ABSTRACT

Introduction: The high prevalence of inappropriate medication use and its important health consequences for health require specific and agile tools to detect and avoid it.

The objective of this work was to elaborate a list of medications to avoid in Primary Care and to apply it on the polymedicated patients of a Primary Care assistance service.

Methods: In the Database of the Spanish General Council of Official Associations of Pharmacists (BOT-Plus) the status and availability of each of the 93 MAE of the Prescribe 2019 List was checked. The list of medications to be avoided in Primary Care was drawn up with those that were marketed in Spain and excluded those that were not financed and those for exclusive hospital use.

With the list of medicines to avoid in Primary Care, a retrospective analysis was made of all the prescription reports of polymedicated >10 medications for 2017 in a Primary Care services (N=262) in 5 health centers. Frequency analysis, central tendency measures and dispersion were carried out; they were estimated [CI: 95%] and X² or Fisher's exact was used to determine the association between variables and logistic regression analysis.

Results: A prevalence of polymedicated drugs of 1.2% was observed, with a mean age of 71.7 years (DT± 12.4) and a mean prescription of 12 drugs (DT±1.7).

The list of medications to be avoided in PC included 45 active ingredients. The 50.4% of the polymedicated had at least one drug to avoid and an average age of 68.5 years (DT±11.8). Sex was a risk factor for inappropriate prescription, the fact of being a woman increases with an OR=1.8 (IC95%=1, 3-3.0) the probability of having some medicines to avoid. The most commonly used drugs to avoid were: duloxetine, sitagliptin and olmesartan.

Conclusions: A high percentage of polymedicated patients are prescribed at least one drug to avoid. The Primary Care medication avoidance list is a useful tool for identifying inappropriate medication and for the use by Primary Care professionals.

Keywords: Polypharmacy, Primary Health Care, Drug Utilization Review.

RESUMEN

Introduction: La alta prevalencia del uso de medicación inadecuada y sus importantes consecuencias para la salud requieren herramientas específicas y ágiles que ayuden a detectarla y evitarla.

Objetivo de este trabajo fue elaborar un listado de medicamentos a evitar en AP y aplicarlo en pacientes polimedicados de un servicio asistencial de Atención Primaria (AP).

Métodos: En la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos español (BOT-Plus) se comprobó el estado y disponibilidad de cada uno de los 93 medicamentos del Listado Prescribe 2019. Se elaboró el Listado de medicamentos a evitar en AP con aquellos que estaban comercializados en España y se excluyeron los que no estaban financiados y los de uso exclusivo hospitalario.

Con el listado de medicamentos a evitar en AP se hizo un análisis retrospectivo de todos (N=262) los informes de prescripción de polimedicados >10 medicamentos del año 2017 en un servicio asistencial de AP (5 centros de salud). Se realizó análisis de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión; se estimaron (IC 95%) y se utilizó X² o exacta de Fisher para determinar la asociación entre variables y análisis de regresión logística.

Resultados: Se observó una prevalencia de polimedicados de 1,2%, con una media de edad de 71,7 ± 12,4 años y una media de prescripciones de 12 ± 1,7 medicamentos.

El listado de medicamentos a evitar en AP incluyó 45 principios activos. Los fármacos a evitar más usados han sido: duloxetina, sitagliptina y olmesartán. El 50,4% de los polimedicados tenían al menos un medicamento a evitar y una edad media de 68,5±11,8 años. El sexo fue un factor de riesgo de prescripción inadecuada, el hecho de ser mujer incrementa con un OR=1,8 (IC 95%=1,3-3,0) la probabilidad de medicamentos a evitar.

Conclusiones: Un alto porcentaje de pacientes polimedicados tienen prescripto al menos un medicamento a evitar. El listado de medicamentos a evitar en AP es una herramienta útil para identificar la medicación inadecuada y para uso de los profesionales de AP.

Palabras clave: Polifarmacia, Atención Primaria de Salud, Revisión de la Utilización de Medicamentos.

INTRODUCCIÓN

El uso incorrecto de los medicamentos genera frecuentes y graves efectos adversos, incumplimiento terapéutico, duplicidades de dosis o de fármacos, ausencia de tratamiento en enfermedades susceptibles de mejorar con fármacos apropiados, interacciones medicamentosas, uso de medicación inadecuada, etc.¹. Las consecuencias son importantes: mayor morbilidad, mayor frecuencia de hospitalización y de incapacidad funcional, peor calidad de vida y, probablemente, mayor mortalidad de los pacientes^{2,6}.

En general, los pacientes polimedicados y los de más edad tienen un mayor riesgo de recibir un fármaco inadecuado^{7,9}. Además, conviene considerar factores propios del sistema sanitario tales como las inter-

consultas con diferentes especialistas o el uso inadecuado de las guías clínicas por algunos profesionales¹⁰.

Se puede definir medicamento potencialmente inadecuado como aquel cuyo consumo produce un riesgo superior al beneficio clínico potencial esperado, especialmente si hay disponibles otras alternativas terapéuticas más seguras o eficaces⁸.

Promover el uso racional de los medicamentos es el objetivo de la International Society of Drug Bulletins, de la que forma parte Prescribe!¹¹, un organismo francés independiente sin ánimo de lucro, dedicado a la formación e información sobre medicamentos a los profesionales de la salud y, a través de ellos, a los pacientes.

Prescrire elabora anualmente un listado de medicamentos que deben ser evitados debido a que poseen un balance beneficio-riesgo desfavorable en sus indicaciones autorizadas, tanto en Francia como en la UE. Esta evaluación beneficio-riesgo se realiza mediante una búsqueda documental metódica y reproducible, determinación de los criterios de eficacia, clasificación de los datos científicos según su nivel de evidencia, comparación con los tratamientos de referencia y consideración de los efectos adversos y puntos de incertidumbre¹².

Este trabajo ha sido realizado con el objetivo de elaborar un listado de medicamentos a evitar en atención primaria (AP) y aplicarlo en pacientes polimedificados de un Servicio asistencial de AP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Elaboración del listado de medicamentos a evitar en AP

Se elaboró un listado de medicamentos a evitar en AP utilizando como referencia el listado oficial de medicamentos a evitar Prescrire 2019¹². De cada uno de los medicamentos del Prescrire 2019 se comprobó su estado y disponibilidad en la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos español (BOT-Plus). Se excluyeron los principios activos no comercializados en España, los clasificados como de uso exclusivamente hospitalario y los no financiados, porque no se incluían en las prescripciones activas de los pacientes en AP¹³. El listado de medicamentos a evitar en AP se utilizó como herramienta de medida y se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes polimedificados en un servicio de AP con 5 centros de Salud AP en un ámbito de población total = 21.362 tarjetas sanitarias.

Fuente de datos

Se revisaron todas las prescripciones activas de los pacientes polimedificados del último informe facilitado por la Subdirección de Farmacia de la Consellería de Sanidad (Xunta de Galicia) que consideraba polimedificado al paciente con más de 10 medicamentos prescritos durante al menos 6 meses sin interrupción¹⁴.

Tamaño de muestra

Se analizaron todos los pacientes polimedificados del año 2017 en el servicio de AP estudiado, N= 262 pacientes.

Variables a estudio

Se consideraron las siguientes variables: centro de salud, cupo médico, edad, sexo, número total de prescripciones, medicamentos a evitar, principio activo (nombre), grupo terapéutico al que pertenece el medicamento a evitar, número total de medicamentos a evitar.

Período de estudio

La recogida de datos se realizó de abril a julio de 2019, revisando los informes de prescripciones activas de los pacientes polimedificados del año 2017.

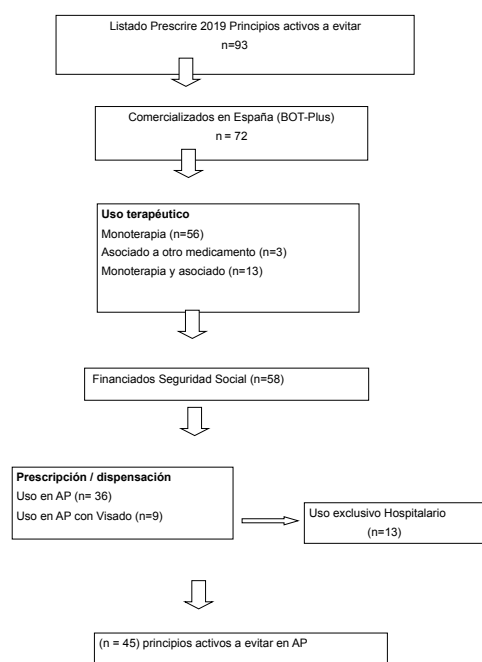
Análisis estadístico

Se realizó distribución de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas (media \pm DT) y se estimaron los intervalos de confianza del 95%. Para determinar la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test o prueba exacta de Fisher. Se determinó el efecto de las variables significativas mediante regresión logística, se obtuvieron los OR con sus IC 95%.

RESULTADOS

Del total de 93 fármacos a evitar incluidos en el listado Prescrire 2019, solamente 72 principios activos (79,12%) se encontraban comercializados en España, sus características generales se muestran en la Figura 1. Tras excluir los principios activos de uso exclusivo hospitalario y los no

Figura 1. Número de principios activos del Listado PRESCRIRE 19 comercializados en España según uso terapéutico, financiación por Seguridad Social y condiciones de uso.



financiados, el listado de medicamentos a evitar en AP, quedó formado por 45 principios activos, de los cuales un 20% precisaban visado previo del farmacéutico de AP. La descripción de dichos principios activos, incluyendo su indicación, beneficios, motivo por lo que se debe evitar y clasificación anatómico terapéutica (ATC) se refleja en la Figura 2 (anexo).

Características de los pacientes polimedificados

El número de pacientes polimedificados durante un año en los 5 centros de salud de AP estudiados ascendió a 262, lo que supuso una prevalencia de 1,2 % sobre el total de población de referencia. La media de edad de los pacientes polimedificados fue de $71,7 \pm 12,4$ años (máximo= 101 años; mínimo= 27 años), el 58% mujeres. El 46,2% de estos pacientes pertenecían a un mismo Centro de Salud.

El número medio de prescripciones ha sido de $12 \pm 1,7$ medicamentos (máximo=22; mínimo=11). No se encontraron diferencias significativas en la media de prescripciones según sexo o edad.

Características de los pacientes con principios activos a evitar

Se detectó un 50,4% de pacientes (132) con al menos un medicamento a evitar, 11,8% pacientes (31) con dos y 1,1% (3) con tres medicamentos a evitar.

La edad media de los pacientes con al menos un medicamento a evitar fue de $68,5 \pm 11,8$ años, significativamente menor ($p = 0,001$) a la edad media de los pacientes polimedificados sin medicamentos a evitar ($74,8 \pm 12,3$ años).

En cuanto al sexo, el porcentaje de medicamentos a evitar observado fue mayor en mujeres (58,4 %) que en hombres (41,6 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,025$). Tras ajustar por edad en un modelo regresión logística se objetivó que el sexo es un factor de riesgo de prescripción de medicamentos a evitar. El hecho de ser mujer incrementa con un OR=1,8 (IC 95%=1,1-3,0) la probabilidad de tener prescrito al menos un medicamento a evitar (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes polimedificados según la prescripción de medicamentos a evitar por grupo de edad y sexo.

	Global 262	Ningún MAE* (n=130)	≥ 1 MAE (n=132)		
	n (%)	n (%)	n (%)	OR (IC. 95%)	OR ajustado (IC. 95%)
Edad					
<65 años	65 (24,8)	22 (16,9)	43 (32,6)	2,37 (1,32-4,26)	2,38 (1,32-4,30)
≥65 años	197 (75,2)	108 (83,1)	89 (67,4)	1	1
Sexo					
Hombre	109 (41,6)	63 (48,5)	46 (34,8)	1	1
Mujer	153 (58,4)	67 (51,5)	86 (65,2)	1,76 (1,07-2,89)	1,77 (1,07-2,93)

(MAE*) Medicamentos a evitar; (OR) Odds Ratio

Principios activos a evitar según áreas clínicas

Se prescribieron en total 26 medicamentos a evitar en AP. La distribución de frecuencias señaló que el más utilizado fue la duloxetina (21 casos, 16%), seguido de la sitagliptina (17 casos, 13%) y en tercer lugar el olmesartán (13 casos, 10%).

El área clínica con mayor frecuencia de medicamentos a evitar fue psiquiatría (27,3%), seguida de cardiología y reumatología, ambas con 24,2%. La distribución de medicamentos a evitar por áreas clínicas según sexo se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución por orden de frecuencia de áreas clínicas y los principios activos a evitar según sexo y grupo de edad.

	Global (n=132)		Hombres (n=46)		Mujeres (n=86)	
	n (%)	(IC.95%)	<65años (n=14)	≥65años (n=32)	<65años (n=29)	≥65años (n=57)
PSIQUIATRÍA	36 (27,3)	19,3 – 35,3	7 (50,0)	3 (9,4)	10 (34,5)	16 (28,1)
Duloxetina	21 (5,8)		2	-	8	11
Escitalopram	8 (4,5)		2	3	-	3
Venlafaxina	4 (0,1)		1	-	1	2
Desvenlafaxina	2 (-)		1	-	1	-
Citalopram	1 (-)		1	-	-	-
CARDIOLOGÍA	32 (24,2)	16,6 – 31,9	5 (35,7)	11 (34,4)	4 (13,8)	12 (21,1)
Olmesartan	13(0,4)		3	2	3	5
Fenofibrato	11(0,3)		1	5	1	4
Ranolazina	3(0,1)		-	2	-	1
Ivabradina	2 (-)		1	-	-	1
Trimetazidina	2 (-)		-	1	-	1
Droneradona	1 (-)		-	1	-	-
REUMATOLOGÍA	32 (24,2)	16,6 – 31,9	2 (14,3)	5 (15,6)	12 (41,4)	13 (22,8)
Glucosamina	11 (0,3)		-	-	6	5
Etoricoxib	9 (0,3)		1	2	2	4
Diclofenaco	4 (0,1)		1	-	1	2
Celecoxib	3 (0,1)		-	2	1	-
Denosumab	2 (-)		-	-	-	2
Diacereina	2 (-)		-	1	1	-
Acetofenaco	1 (-)		-	-	1	-
ENDOCRINO-NUTRICIÓN	24(18,2)	11,2 – 25,1	-	12 (37,5)	1 (3,4)	11 (19,3)
Sitagliptina	17 (0,7)		-	7	1	9
Linagliptina	4 (0,2)		-	3	-	1
Vildagliptina	3 (0,1)		-	2	-	1
NEUROLOGÍA	4 (3,0)	0,8 – 7,6	-	1 (3,1)	1 (3,4)	3 (5,3)
Donepezilo	2 (0,3)		-	-	-	2
Memantina	1 (0,2)		-	-	-	1
Rivastigmina	1 (0,2)		-	1	-	-
GASTRO-ENTEROLOGÍA	2 (1,5)	0,2 – 5,4	-	-	1 (3,4)	1 (1,8)
Domperidona	2 (1)		-	-	1	1

Significación para el contraste χ^2 medicamentos a evitar en áreas clínicas y sexo (p=0,023)

DISCUSIÓN

El listado de medicamentos a evitar comercializados en España que se presenta en este trabajo incluye 72 medicamentos, superior a los 56 fármacos del listado canadiense elaborado por Lexchin en 2017¹⁵. Estas diferencias pueden deberse, entre otros motivos, a la distinta disponibilidad de medicamentos en cada país, a distintas prácticas clínicas o al hecho de pertenecer a diferentes agencias reguladoras de salud¹⁶. Conviene señalar que el listado Prescrire 2019, francés, incluye medicamentos comercializados en toda Europa, mientras que en el listado canadiense se incluyen únicamente fármacos comercializados en Canadá¹⁵.

Debemos destacar que más del 80% de los medicamentos a evitar comercializados en España son de uso en AP, de ahí la importancia de elaborar esta herramienta para los profesionales de AP, con 45 principios activos a evitar y obtener los resultados de su aplicación en una población de pacientes polimedificados.

Los resultados obtenidos reflejan una prevalencia de polimedicación en nuestro servicio de AP de 1,2% (IC 95% = 1,07-1,37), cifra similar al 0,9% (IC 95%=0,70-1,08) que refiere la Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE 2017), en la que también se estudiaron pacientes polimedificados con más de 10 medicamentos, aunque incluyen únicamente a personas ≥ 65 años¹⁷. No hemos podido establecer comparaciones con otros estudios similares porque utilizan criterios distintos para definir la polimedicación o bien porque estudian pacientes especiales y/o grupos de edad muy específicos^{2,18-20}.

El porcentaje de pacientes con medicamentos a evitar que mostramos (50,4%) concuerda con lo publicado en distintos estudios realizados en España (21-51%) y otros países europeos (21-69%) que utilizan como herramienta de medicación inadecuada los criterios STOPP⁵. En EEUU utilizando como herramientas Beers o McLeod describen un porcentaje inferior (25%)^{21,22}. Estas diferencias pueden deberse a las distintas metodologías y herramientas utilizadas^{1,5,8,19}.

Algunos estudios destacan la relación existente entre polimedicación y medicación inapropiada, de modo que ésta es más frecuente cuanto mayor sea el número de fármacos utilizados^{6,18}. Aunque en nuestro estudio encontramos un alto porcentaje de medicamentos a evitar, que sería por tanto medicación inapropiada, no hemos podido establecer esa relación porque solo estudiamos pacientes polimedificados, con más de 10 fármacos.

Por otro lado, la edad (24), el sexo femenino, el número de medicamentos^{6,18} y una pobre percepción de salud son factores asociados de forma independiente con medicación inadecuada^{1,18}. Nuestros resultados señalan un porcentaje significativamente superior de medicamentos a evitar en el sexo femenino. En cambio encontramos que la edad media de los pacientes con medicación a evitar es significativamente menor que la de los pacientes sin medicación a evitar y esta asociación se mantiene tras estratificar por sexo. Probablemente esto se deba a que utilizamos como herramienta el Listado Prescrire que incluye medicamentos usados en cualquier grupo de edad, mientras que Beers y STOPP son de uso en mayores >65 años.

En cuanto a los principios activos de medicamentos a evitar más frecuentes, en la población que hemos estudiado, destacan la duloxetina, la sitagliptina y el olmesartán. Estos datos concuerdan con los ofrecidos por el Observatorio de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que, en sus informes de uso de medicamentos en el ámbito extrahospitalario, señalan un incremento de consumo de estos principios activos desde su comercialización²⁵.

En el caso de la duloxetina, el incremento en su consumo es debido probablemente a su amplio perfil de indicaciones terapéuticas y a las recomendaciones de algunas guías de práctica clínica de nuestro entorno. De hecho, la mayor parte de las guías consultadas recomiendan duloxetina como fármaco de primera elección en dolor asociado a neuropatía diabética y como alternativa a los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en depresión y trastornos de ansiedad generalizada^{26,27}. Sin embargo, los informes publicados por diferentes Comités de evaluación de nuevos medicamentos no lo consideraron fármaco de elección en ninguna de las indicaciones evaluadas, depresión, dolor neuropático o trastorno de ansiedad generalizada²⁸. En cuanto a la sitagliptina, según la guía Fisterra de Diabetes Mellitus tipo 2, es el fármaco de primera elección en el tratamiento pacientes diabéticos con insuficiencia renal (Filtrado Glomerular estimado < 30 ml/min) y es una alternativa de elección a la metformina para pacientes >75 años o frágiles²⁹. En cambio, el informe del Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra, concluyó que no suponía un avance terapéutico frente a las alternativas existentes³⁰.

El tercer principio activo más frecuente fue el olmesartan, en la Guía Fisterra de Hipertensión³¹ se recomiendan como 1ª línea de tratamiento para menores de 55 años o diabéticos, los IECA o ARA II, sin diferencias entre ellos. En cambio, el informe de evaluación de Navarra concluyó que olmesartán no aportaba nada nuevo y que cuando hubiese que utilizar un ARA II (solo cuando exista intolerancia a los IECA), se utilizarán los que hayan demostrado eficacia en ensayos de morbimortalidad³². Además, en relación al olmesartan, desde el 2012 se han notificado efectos adversos graves propios, que no aparecen en otros antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II). Por ello, se ha modificado su ficha técnica recientemente. Resulta llamativo, que estos tres principios activos fuesen calificados por los diferentes Comités evaluadores, como fármacos de nula o baja mejora terapéutica respecto a las alternativas ya existentes y sin embargo, sean de amplio uso en nuestro entorno. Es evidente, que existen factores que influyen en la práctica clínica, pero que no se abordan en este artículo.

En nuestros resultados, las áreas clínicas que destacan con medicación a evitar (psiquiatría, cardiología, endocrino y reumatología-dolor) son áreas que reflejan un perfil de patologías muy prevalentes en AP, como son: depresión, hipertensión, diabetes, etc., datos similares a lo que aportan otros estudios^{2,5}.

Nos parece importante remarcar que el listado que se presenta está dirigido a los profesionales médicos de AP y que los medicamentos a evitar incluidos son para todas las edades, aunque los ancianos son más propensos a sufrir las reacciones adversas debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad y las comorbilidades^{6,16}.

Entre las limitaciones de este estudio destacamos un posible sesgo de selección ya que solamente se incluyen pacientes polimedicados: Esto podría, por un lado, sobreestimar la prevalencia de medicamentos a evitar, pero por el contrario podría infraestimarla, ya que únicamente se incluyen pacientes de centros de salud de AP, se excluyen los ingresados en residencias para mayores. Como fortalezas del trabajo debemos resaltar que se tuvo acceso a una gran población de referencia, la adscrita a 5 centros de salud de AP y que el análisis se basa en documentos oficiales de prescripción fiables.

CONCLUSIONES

El listado de medicamentos a evitar adaptado a AP del listado Prescribir 2019 permitió identificar de forma ágil los pacientes con medicamentos a evitar. Más de la mitad de los pacientes polimedicados tenían al menos un medicamento a evitar para el que existe una alternativa terapéutica.

Se propone como línea futura incorporar en el Programa de Historia clínica informatizada de Atención Primaria "IANUS-AP" una alerta cuando se prescriba uno de los principios activos señalado.

APORTACIÓN A LA LITERATURA CIENTÍFICA

El listado elaborado facilitaría la identificación rápida y sencilla de medicamentos considerados a evitar en AP, y permitiría al médico de AP valorar su deprescripción. Es una propuesta para adecuación terapéutica en atención primaria que incluye a todos los grupos de edad y que por supuesto requeriría de una actualización anual. Los principios activos del listado de medicamentos a evitar en AP se podrían incluir en un sistema de alarma en la propia aplicación de la historia clínica informatizada.

Los resultados de frecuencia de medicación a evitar que se aportan fueron obtenidos usando este listado de medicamentos a evitar en AP en los pacientes polimedicados de todas las edades en un Servicio de Atención Primaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó cumpliendo las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en Lei 14/2007, Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo. Ha sido catalogado por la Agencia Española del medicamento y cuenta con la autorización del Comité de Ética de Investigación de A Coruña-Ferrol Cod: 2017/421.

Figura 2. Anexo 1. Listado de Medicamentos a evitar adaptado en Atención Primaria.

MEDICAMENTO	INDICACIÓN	BENEFICIOS DE EVITARLO	RAZÓN POR LA QUE SE DEBE EVITAR	ALTERNATIVA PROPUESTA POR PRESCRIBIR	CLASIFICACIÓN ATC
1 Aliskireno	Antihipertensivo	No ha demostrado prevenir EVENTOS CARDIOVASCULARES	Efectos adversos cardiovasculares (incluido IM y IC) y muerte cardiovascular	Diuréticos tiazídicos o IECA	C09X (Otros agentes que actúan sobre el SRAA)
2 Bezafibrato	Hipolipemiente	No ha demostrado prevenir eventos cardiovasculares	Efectos adversos cutáneos, hematológicos y renales	Gemfibrozilo es el único que ha demostrado prevenir eventos cardiovasculares (cuando un fibrato está justificado)	C10A (Agentes modificadores de lípidos, monofármacos)
3 Fenofibrato	Hipolipemiente	No ha demostrado prevenir eventos cardiovasculares	Efectos adversos cutáneos, hematológicos y renales	Gemfibrozilo es el único que ha demostrado prevenir eventos cardiovasculares (cuando un fibrato está justificado)	C10A (Agentes modificadores de lípidos, monofármacos)
4 Dronedrona	Antiarrítmico	Menos efectivo que la amiodarona en prevención de la FA recurrente	Efectos adversos hepáticos, pulmonares y cardíacos	Amiodarona es mejor opción	C01B (Antiarrítmicos de la clase I y III)
5 Ivabradina	Antianginoso	No tiene ventajas ni en angina ni insuficiencia cardíaca	Efectos adversos visuales, cardiovasculares (incluido IM), bradicardia potencialmente severa y otras arritmias	En angina: betabloqueantes y CAA tipo amlodipino y verapamilo. En IC: abstenerse de añadir medicamentos al tratamiento ya establecido; otra opción es usar betabloqueante con eficacia probada en mortalidad	C01E (Otros preparados para el corazón)
6 Olmesartan	Antihipertensivo	No es más efectivo que otros ARA2 frente a las complicaciones de la HTA	Enteropatía tipo sru-like con diarrea (potencialmente severa) y pérdida de peso, y posiblemente, incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular		C09C (Bloqueantes del receptor de angiotensina 2)
7 Ranolazina	Antianginoso	Antianginoso con mecanismo poco conocido, provoca efectos adversos desproporcionados frente a su mínima eficacia en reducir la frecuencia de los ataques	Efectos adversos gastrointestinales y trastornos neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del QT y edema periférico		C01E (Otros preparados para el corazón)
8 Trimetazidina	Antianginoso	Propiedades inciertas, se usa en angina a pesar de su modesto efecto sintomático (demostrado principalmente en pruebas de esfuerzo)	Parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia	Betabloqueantes y CAA (amlodipino y verapamilo)	C01E (Otros preparados para el corazón)
9 Mequitazina	Antihistamínico	Eficacia modesta	Prolonga el intervalo QT	Antihistamínicos no sedantes sin actividad anticolinérgica como cetirizina o loratadina	R06A (Antihistamínicos para uso sistémico)
10 Tacrolimus (tópico)	Inmunosupresor	Eficacia apenas difiere de los corticosteroides tópicos	Cáncer de piel y linfoma	Corticosteroides tópicos para tratar los brotes es una mejor opción	D11A (Otros preparados dermatológicos)
11 Alogliptina	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)	Reacciones de hipersensibilidad graves tipo S. Stevens-Johnson, infecciones (tracto urinario, tracto respiratorio superior), pancreatitis, pénfigo bulloso y obstrucción intestinal.	Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
12 Linagliptina	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)	Reacciones de hipersensibilidad graves tipo S. Stevens-Johnson, infecciones (tracto urinario, tracto respiratorio superior), pancreatitis, pénfigo bulloso y obstrucción intestinal.	Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
13 Saxagliptina	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)	Reacciones de hipersensibilidad graves tipo S. Stevens-Johnson, infecciones (tracto urinario, tracto respiratorio superior), pancreatitis, pénfigo bulloso y obstrucción intestinal.	Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
14 Sitagliptina	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)	Reacciones de hipersensibilidad graves tipo S. Stevens-Johnson, infecciones (tracto urinario, tracto respiratorio superior), pancreatitis, pénfigo bulloso y obstrucción intestinal.	Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
15 Vidagliptina	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)	Reacciones de hipersensibilidad graves tipo S. Stevens-Johnson, infecciones (tracto urinario, tracto respiratorio superior), pancreatitis, pénfigo bulloso y obstrucción intestinal.	Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
16 Pioglitazona	Antidiabético	No ha demostrado eficacia en las complicaciones de la diabetes (cardiovasculares, fallo renal, trastornos neurológicos etc...)		Metformina, o sulfonilureas (glibenclámda) o insulina son opciones más razonables	A10B (Hipoglucemiantes excluyendo insulinas)
17 Domperidona	Nauseas, vómito	Eficacia débil frente a náuseas y vómitos y reflujo gastroesofágico	Arritmias ventriculares y muerte súbita	Antiácidos y omeprazol mejor opción en reflujo gastroesofágico. Si está justificado un neuroleptico antiemético, es mejor metoclopramida	A03F (Propulsivos)
18 Tibolona	Terapia hormonal	Hormona esteroide sintética utilizada en terapia hormonal substitutiva	Trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer de ovario	Combinación estrógeno/progestágeno usado a la menor dosis el menor tiempo posible	G03C (Estrógenos)
19 Moxifloxacino	Antibiótico	No es más efectivo que otras fluoroquinolonas	Necrosis epidérmica tóxica, hepatitis fulminante y se ha relacionado con incremento de trastornos cardíacos	Ciprofloxacino o ofloxacino son mejor opción JO1M	JO1M (Quinolonas antibacterianas)
20 Donepezilo	Alzheimer	Eficacia mínima y transitoria	Trastornos cardiovasculares, neuropsiquiátricos, cardíacos y trastornos en la conducción	Es mejor reorganizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo, proporcionar apoyo a cuidadores y familiares	NO6D (Fármacos antidemencia)
21 Galantamina	Alzheimer	Eficacia mínima y transitoria	Trastornos cardiovasculares, neuropsiquiátricos, cardíacos y trastornos en la conducción	Es mejor reorganizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo, proporcionar apoyo a cuidadores y familiares	NO6D (Fármacos antidemencia)
22 Rivastigmina	Alzheimer	Eficacia mínima y transitoria	Trastornos cardiovasculares, neuropsiquiátricos, cardíacos y trastornos en la conducción	Es mejor reorganizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo, proporcionar apoyo a cuidadores y familiares	NO6D (Fármacos antidemencia)
23 Memantina	Alzheimer	Eficacia mínima y transitoria	Trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, confusión, vértigo y dolor de cabeza) así como convulsiones e insuficiencia cardíaca	Es mejor reorganizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo, proporcionar apoyo a cuidadores y familiares	NO6D (Fármacos antidemencia)
24 Flunarizina	Migraña	Como mucho eficacia modesta (previene un ataque cada dos meses)	Trastornos extrapiramidales, cardíacos y ganancia de peso	Propranolol	NO7C (Fármacos contra el vértigo)
25 Tolcapone	Parkinson		Daño hepático potencialmente mortal	Entacapone es la mejor opción cuando otros tratamientos han sido probados	NO4B (Agentes dopaminérgicos)
26 Agomelatina	Antidepresivo	No ha demostrado eficacia más allá de placebo	Hepatitis y pancreatitis, suicidio y agresión, así como trastornos de piel graves incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
27 Duloxetina	Antidepresivo	No ofrece mayor eficacia comparado con otros antidepresivos	Trastornos cardíacos (hipertensión, taquicardia, arritmias, etc.), hepatitis y reacciones de hipersensibilidad cutánea graves tipo S. Stevens-Johnson	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
28 Citalopram	Antidepresivo	No ofrece mayor eficacia comparado con otros antidepresivos	Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes y peor resultado en caso de sobredosis	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
29 Escitalopram	Antidepresivo	No ofrece mayor eficacia comparado con otros antidepresivos	Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes y peor resultado en caso de sobredosis	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
30 Venlafaxina	Antidepresivo	No ofrece mayor eficacia comparado con otros antidepresivos	Trastornos cardíacos (hipertensión, taquicardia, arritmias, prolongación QT etc...) y alto riesgo de parada cardíaca	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
31 Tianeptina	Antidepresivo	No ha demostrado eficacia	Hepatitis, reacciones de piel potencialmente mortales (incluido dermatitis bullosa) y adicción	Elegir un antidepresivo de los de mayor experiencia con un perfil de efectos adversos suficientemente documentado	NO6A (Antidepresivos)
32 Celecoxib	Dolor, inflamación	Otros Aines tienen igual eficacia y menor riesgo	Exceso de eventos cardiovasculares (incluido IM y trombotis) y reacciones de piel	Cuando paracetamol resulte inadecuado, ibuprofeno o naproxeno son las opciones de menor riesgo	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
33 Etoricoxib	Dolor, inflamación	Otros Aines tienen igual eficacia y menor riesgo	Exceso de eventos cardiovasculares (incluido IM y trombotis) y reacciones de piel	Cuando paracetamol resulte inadecuado, ibuprofeno o naproxeno son las opciones de menor riesgo	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
34 Aceclofenaco	Dolor, inflamación	Otros Aines tienen igual eficacia y menor riesgo	Efectos adversos cardiovasculares (incluido IM y IC) y muertes cardiovasculares	Cuando paracetamol resulte inadecuado, ibuprofeno o naproxeno son las opciones de menor riesgo	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
35 Diclofenaco	Dolor, inflamación	Otros Aines tienen igual eficacia y menor riesgo	Efectos adversos cardiovasculares (incluido IM y IC) y muertes cardiovasculares	Cuando paracetamol resulte inadecuado, ibuprofeno o naproxeno son las opciones de menor riesgo	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
36 Piroxicam (sistémico)	Dolor, inflamación	Otros Aines tienen igual eficacia y menor riesgo	Incremento del riesgo gastrointestinal y trastornos cutáneos (incluido necrosis epidérmica tóxica)	Cuando paracetamol resulte inadecuado, ibuprofeno o naproxeno son las opciones de menor riesgo	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
37 Denosumab 60 mg	Osteoporosis	Eficacia modesta en prevención de fracturas osteoporóticas y no eficaz en pérdida ósea en cáncer de próstata	Dolor de espalda, mialosquelético, e infecciones graves (incluido endocarditis)	No hay un tratamiento satisfactorio para la osteoporosis	MO5B (Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización)
38 Diacereína	Osteoartritis	Eficacia no probada más allá de placebo	Trastornos gastrointestinales (incluido hemorragia gastrointestinal y melancosis coli), angioedema y hepatitis	No hay medicamentos eficaces frente al deterioro de la articulación y con un balance beneficio riesgo favorable	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
39 Glucosamina	Osteoartritis	Eficacia no probada más allá de placebo	Reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis	No hay medicamentos eficaces frente al deterioro de la articulación y con un balance beneficio riesgo favorable	MO1A (Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos)
40 Capsaicina	Dolor neuropático	Apenas más eficaz que placebo	Irritación, dolor grave y quemaduras	Alternativa inaceptable aún cuando los analgésicos sistémicos o locales, como lidocaína en parches fallan	NO1B (Anestésicos locales)
41 Metocarbamol	Relajante muscular	Eficacia no probada más allá de placebo	Trastornos gastrointestinales y cutáneos (angioedema)	Un analgésico tipo paracetamol es una mejor opción	MO3B (Otros agentes relajantes de acción central)
42 Estrogénos conjugados	Terapia hormonal	Combinación de estrógeno conjugado y modulador de receptor estrogénico	El riesgo de trombotis y cánceres hormono dependientes no ha sido adecuadamente evaluado	Combinación estrógeno/progestágeno usado a la menor dosis el menor tiempo posible	G03C (Estrógenos)
43 Refumast	Enfermedad pulmonar	No aumenta la supervivencia ni mejora la calidad de vida	Trastornos gastrointestinales, pérdida de peso, trastornos mentales (incluido depresión y suicidio) y posiblemente cánceres	Brocodilatadores y corticoides inhalados, y ocasionalmente oxigenoterapia	RO3D (Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias)
44 Ulipristal	Miomas uterinos	Modulador de receptores de progesterona	Daño hepático que puede requerir de transplantación	Dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU) es la primera opción, alternativa progestágeno oral (ambas opciones son menos arriesgadas)	G03X (Otras hormonas sexuales y moduladores del sistema genital)
45 Trinitrato de glicerilo	Fisura anal	Eficacia no probada más allá de placebo	Dolor de cabeza que puede ser grave	Analgésicos orales como el paracetamol y en ocasiones lidocaína tópica	C05A (Agentes de uso tópico para el tratamiento de hemorroides y fisuras anales)

BIBLIOGRAFÍA

- Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, editores. Polimedición y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica. 1.ª ed. Plasencia: Reprodisseny; 2011.
- Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas Farreras S; Grupo de Estudio Octabaix. [Inappropriate prescription in the community elderly, are we aware of?]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(3):125-30.
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
- Salgueiro E, Elizalde BC, Elola AI, García-Pulido B, Nicieza-García ML, Manso G. [The most common STOPP/START criteria in Spain. A review of the literature]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018; 53(5):274-278.
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.
- Sakr S, Hallit S, Haddad M, Khabbaz LR. Assessment of potentially inappropriate medications in elderly according to Beers 2015 and STOPP criteria and their association with treatment satisfaction. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;78:132-138.
- Martin-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P. [Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(1):2-8.
- Orueta R, Sánchez-Oropesa A, Gómez-Calcerrada RM, Arriola M, Nieto I. Adecuación terapéutica en pacientes crónicos *Rev Clín Med Fam*. 2015; 8(1): 31-47.
- González Pedraza Avilés A, Sanchez Reyes A, González Domínguez R. Factores de riesgo asociados al uso de medicamentos potencialmente inapropiados en ancianos de una clínica de medicina familiar. *Aten Fam*. 2014; 21(3): 69-72.
- Fisterra: portal de salud para médicos y pacientes [Internet]. Madrid: Elsevier; 2002. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso; revisado 16 nov 2014 [consultado 22 oct 2019]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/polimedica-ción-medicación-inapropiada/>
- Towards better patient care: drugs to avoid in 2017. *Prescrire Int*. 2017 Apr; 26(181):108-111.
- Towards better patient care: drugs to avoid in 2019. *Prescrire Int*. 2019 Apr; 28(203):108.
- Nadal Llover M y Cols Jimenez M. Hacia una mejor atención a los pacientes: medicamentos que hay que evitar y posibles alternativas FMC. 2016; 23 (4):231-44.
- Reboredo-García S, Mateo CG, Casal-Llorente C. [Implantation of a program for polymedicated patients within the framework of the Galician Strategy Integrated Chronic Care]. *Aten Primaria*. 2014 Jun; 46 Suppl 3:33-40.
- Lexchin J. Canadian status of "drugs to avoid" in 2017: a descriptive analysis. *CMAJ Open*. 2018 Sep 28;6(3):E430-E435.
- Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, Merle L. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67(12):1291-9.
- Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedenno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):141-150.
- Gavilán Moral E, Morales Suárez-Varela MT, Hoyos Esteban JA, Pérez Suanes AM. [Inappropriate multiple medication and prescribing of drugs immobile elderly patients living in the community]. *Aten Primaria*. 2006; 38(9):476-80.
- Domínguez Sánchez-Migallón P. Aplicación del listado MARC a pacientes polimedificados de un Centro de Salud *Rev Clin Med Fam*. 2017; 10(1): 5-11.
- Arroyo Anié MP, Remírez Simón L, Logroño Aguinaga M. Potenciando la seguridad clínica de nuestros mayores. *Rev Clin Med Fam*. 2017; 10(3): 187-191.
- Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, Abu-Hanna A. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *Plos One*. 2012;7(8):e43617.
- Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1968-75.
- Garjón Parra J. Evaluación y selección de medicamentos. *Farmacéuticos de Atención Primaria FAP*. 2011; 9(3):89-94.
- Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, Real-Gatius J; en representación del grupo de investigación GRETAP. [Potentially inappropriate prescribing in older Spanish population according to STOPP/START criteria (STARTREC study)]. *Aten Primaria*. 2017 Mar;49(3):166-176.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 1999-. Observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS; 2018 Jul 18 [consultado 22 oct 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm>
- Fisterra: portal de salud para médicos y pacientes [Internet]. Madrid: Elsevier; 2002-. Louro González A, Carmen Costa Ribas. Neuropatía diabética; revisado 21 may 2019, [consultado 9 mar 2021]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/neuropatia-diabetica/>
- Fisterra: portal de salud para médicos y pacientes [Internet]. Madrid: Elsevier; 2002-. Louro González A, de las Heras Liñero ME, Atienza Merino G, Triñares Pego Y, Álvarez Ariza M, González García A, et al. Depresión mayor en el adulto: medidas generales y tratamiento farmacológico; revisado 6 ago 2014 [consultado 22 oct 2019]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/depre-sion-mayor-adulto-medidas-generales-tratamiento-farmacologico/>
- Cevime. Ficha Evaluación Medicamentos. Duloxetina marzo 2006. [consultado 12 marzo 2021]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/infor-macion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/D/duloxetina-tag/duloxetina_tag_informe.pdf
- Fisterra: portal de salud para médicos y pacientes [Internet]. Madrid: Elsevier; 2002-. García Soldán FJ, Malo García F, Muiño López-Álvarez XL, Martínez Vidal Á, Plana Pintos R, Modroño Freire M, et al. Diabetes mellitus tipo 2; revisado 28 mar 2017 [consultado 22 oct 2019]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/>
- Bit. Ficha Evaluación Medicamentos. Sitagliptina febrero 2008 [consultado 12 marzo de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2008/FET+2008+2.htm
- Fisterra: portal de salud para médicos y pacientes [Internet]. Madrid: Elsevier; 2002-. Moliner de la Puente JR, Fraguera Muñoz L, González Paradel C, Arnao Sánchez F. Hipertensión arterial; revisado 16 abr 2020 [9 mar 2021]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/>
- Bit. Ficha Evaluación Medicamentos. Olmesartan 2004 [consultado 12 marzo de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2004/FET+2004+4.htm

Disponibilidad en acceso abierto de la producción científica del Servicio Gallego de Salud (Sergas) desde 2014 a 2019

Open access availability of the Galician Health Service (SERGAS) scientific production between 2014 and 2019

Carmen Rodríguez Otero¹, Uxía Gutiérrez Couto^{1,2}, Ana E. Calvo Ferrer¹

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Bibliosaúde (Sergas):

1. Bibliosaúde. Biblioteca virtual del Sistema Público de Salud de Galicia

2. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Bibliosaúde (Sergas)

ABSTRACT

Introduction: This paper studies the open access availability to the Galician Health Service (SERGAS) staff's scientific production between 2014 and 2019, its evolution through the different open access routes and the volumen of publications that could be deposited in the institutional repository.

Methodology: Based on an export from Sophos, (the tool that measures the scientific production of the SERGAS), this paper analyzes the set of publications in which at least one author with SERGAS institutional affiliation. The APIs of Unpaywall, DOAJ and the Find Full Text function of EndNote were used to determine whether the article had a full-text version available.

Results: The SERGAS scientific production between 2014 and 2019, excluding conference contributions, amounts to 7,792 articles. 44.10% of those articles can be classified as real open access (gold, bronze or hybrid), 51.16% are published in journals that allow self-archiving and only 4.75% do not support open access or do not provide information on their access policy. These articles were published in 1,695 different journals, 409 of which follow the gold open access model.

Conclusions: 95% of the articles reviewed would be available to the end user through one of the open access routes and could be deposited in the institutional repository.

Keywords: Open Access Publishing, Biomedical Research, Access to Information, Information Dissemination, Periodicals as Topic

RESUMEN

Introducción: Se estudia la disponibilidad en acceso abierto de la producción científica del personal del Servicio Gallego de Salud (Sergas) de los años 2014 a 2019, su evolución a través de las distintas vías de acceso y qué volumen se podría depositar en el repositorio institucional.

Metodología: A partir de una exportación de Sophos, la herramienta que mide la producción científica del Sergas, se analiza el conjunto de publicaciones en las que participa al menos un autor con filiación institucional del Sergas. Se utilizaron las APIs de Unpaywall, DOAJ y la función Find Full Text de EndNote para determinar si el artículo tenía una versión de texto completo disponible.

Resultados: La producción científica del Sergas de 2014 a 2019, excluidas las comunicaciones a congresos, asciende a 7.792 artículos de los cuales el 44.10% de pueden clasificar como de acceso abierto real (dorado, bronce o híbrido), el 51.16% están publicados en revistas que permiten el auto-archivo y solo un 4.75% no admiten acceso abierto o no ofrecen información sobre su política de acceso. Estos artículos se publicaron en 1.695 revistas diferentes, de las cuales 409 siguen el modelo de acceso abierto dorado.

Conclusiones: El 95% de los artículos revisados pueden estar disponibles para el usuario final por alguna de las vías de acceso abierto y podrían ser depositados en el repositorio institucional.

Palabras-clave: Publicación de Acceso Abierto, Investigación Biomédica, Acceso a la Información, Information Dissemination, Publicaciones Periódicas como Asunto

INTRODUCCIÓN

Los investigadores prefieren publicar en revistas científicas, herramienta tradicional como método de comunicación científica, porque les facilita prestigio, influencia e impacto entre sus pares. A esta preferencia se une desde la década de los 90 del siglo XX la novedad del formato electrónico, que permite la difusión y el acceso con mayor inmediatez, entre otras ventajas¹.

En el actual contexto mundial el movimiento de acceso abierto u "Open Access" (OA) se está abriendo paso como modelo de publicación y difusión de la actividad académica y científica².

"El OA es aquel que permite el libre acceso a los recursos digitales derivados de la producción científica o académica sin barreras económicas o restricciones derivadas de los derechos de copyright sobre los mismos"¹.

Las dos vías tradicionales del OA que han alcanzado mayor desarrollo son: la vía dorada, la publicación de artículos en revistas de acceso abierto, y la vía verde, que consiste en el auto-archivo en repositorios institucionales o temáticos de acceso abierto. Una tercera vía, la platino o diamante, se refiere a revistas libres de cargos para autores y lectores, cuya edición y revisión de alta calidad las realizan pares voluntarios sin compensación económica.

Las revistas de acceso abierto se han adaptado y han crecido en este nuevo entorno digital. En la actualidad las publicaciones científicas en la modalidad de "open access" presentan un crecimiento continuo e imparable, como lo demuestra el número de publicaciones del directorio DOAJ, que alcanza ya los 16.233 títulos³.

En el espectro de tipologías de acceso de las revistas científicas (tabla 1) nos encontramos con dos situaciones:

1. Revistas sin acceso libre, cuyos derechos de copyright han sido cedidos por los autores a la editorial y hay que pagar para acceder a sus contenidos.

2. Revistas con acceso libre, que pueden ofrecer diferentes opciones de accesos:

2.1. Revistas que no son OA pero que permiten el libre acceso a los artículos, una vez ha pasado un período de embargo desde su publicación, pero los autores han cedido el copyright a la editorial. Se las denomina de *acceso bronce*, con lectura en abierto pero sin licencias de reutilización.

2.2. Revistas híbridas, con algunos artículos libres para los lectores, porque el autor o la institución a la que pertenece han pagado los costes del gasto de procesado de los artículos o *Article Processing Charge* (APC) a la editorial para conservar los derechos de distribución.

2.3. Revistas completamente libres de acceso abierto, donde los autores o su institución pagan los APC. Son las denominadas de *acceso dorado*.

2.4. Revistas completamente libres de acceso abierto, donde publicación y acceso son totalmente libres y gratuitos. Tienen algún tipo de mecenazgo institucional o de las sociedades científicas. Clasificadas como de *acceso diamante*.

No hay que confundir free access con *open access*⁴. El primero significa “gratis” y se traduce en que es posible descargar el artículo de la web sin pagar, pero los derechos de copyright pertenecen a la editorial. Por otro lado, OA no transfiere esos derechos de copyright, sino que establece las condiciones de uso mediante la adopción de licencias *Creative Commons* (CC)^{5,6}.

Los financiadores de la investigación están exigiendo cada vez más que la publicación de los resultados de investigación se haga en revistas OA o en revistas que permitan el auto-archivo en repositorios. En este contexto, la opción de auto-archivo es una alternativa válida para cumplir con los mandatos de acceso abierto y además el Servicio Gallego de Salud (Sergas) dispone de un repositorio institucional (RUNA) que ayuda a cumplir con las exigencias de los financiadores de la investigación.

El objetivo de este trabajo es conocer la disponibilidad en acceso abierto de la producción científica del personal del Sergas de los años 2014 a 2019, su evolución a través de las distintas vías de acceso y el volumen que se podría depositar en RUNA el repositorio institucional de la Consellería de Sanidade y Sergas.

METODOLOGÍA

Con el fin de alcanzar el objetivo propuesto se realiza un estudio cuantitativo y descriptivo y se analiza el conjunto de publicaciones en las que participa al menos un autor con filiación institucional del Sergas durante el período 2014 a 2019, para lo que se utilizan como fuentes de datos:

- Sophos, herramienta que recoge y mide la producción científica del Sergas, <http://www.sophos-saude.org/>
- Sherpa Romeo plataforma que recoge las políticas editoriales de las revistas a nivel mundial y las relaciona con la posibilidad de depósito en los repositorios de acceso abierto, <https://v2.sherpa.ac.uk/romeo/>
- Unpaywall, herramienta que permite identificar versiones autorizadas a texto completo de artículos científicos en OA a partir de su identificador de objeto digital (DOI), <https://unpaywall.org/>
- Directory of Open Access Journals (DOAJ), directorio de revistas de acceso libre, científicas y académicas, que cumplen con estándares de alta calidad como la revisión por pares y el control de calidad editorial, <https://doaj.org>

Para la obtención del conjunto de publicaciones del Sergas estudiadas se realiza una exportación de Sophos durante el mes de noviembre de 2020, comprendiendo los artículos en los que participa personal del Sergas en el período 2014-2019 y de los que se excluyeron las comunicaciones a congresos.

Se identificaron las revistas donde fueron publicados los artículos y se utilizaron las fuentes de información antes mencionadas (Sherpa Romeo, Unpaywall y DOAJ) para consultar las políticas de acceso de las revistas.

Se usaron las APIs de Unpaywall, DOAJ y la función “Find Full Text” de EndNote para determinar si el artículo tenía una versión de texto completo disponible; este proceso de obtención de textos completos se realizó desde fuera de cualquier red institucional o académica para evitar recuperar textos completos de revistas suscritas y recuperar únicamente textos completos en acceso libre o gratuito. Para identificar el editor que permite el auto-archivo y calcular el acceso abierto potencial se consultó Sherpa/Romeo. Para el enriquecimiento, depuración y análisis de los datos se utilizaron Openrefine y LibreOffice Calc.

Tabla 1. Tipología de acceso de las revistas científicas

	Acceso	Derechos	Mecenazgo	Costes de Publicación
Diamante	Revistas de acceso libre y gratuito para todos los usuarios desde el momento de su publicación	Los autores conservan los derechos que pueden ceder a los lectores bajo una licencia libre (<i>Creative Commons</i> o similar)	SI (Sociedad científica, institución académica u otras organizaciones sin ánimo de lucro)	Revistas gratuitas para los lectores y sin costes de publicación para los autores o sus instituciones (sin APC)
Dorado	Revistas de acceso libre y gratuito para todos los usuarios desde el momento de su publicación	Los autores conservan los derechos que pueden ceder a los lectores bajo una licencia libre (<i>Creative Commons</i> o similar)	NO (Editor comercial, sociedad científica, institución académica,...etc)	Revistas gratuitas para los lectores, los autores o sus instituciones asumen los costes de publicación (con APC)
Bronce	Revistas restringidas, gratuitas después de un embargo	El editor conserva los derechos, no tienen una licencia abierta explícita	NO (Editor comercial)	Revistas de suscripción, sin costes de publicación para los autores o sus instituciones (sin APC)
Híbrido	Revistas restringidas, bajo suscripción con opción de acceso abierto para algunos artículos	Los autores que pagan por publicar (APC) conservan los derechos que pueden ceder a los lectores bajo una licencia libre (<i>Creative Commons</i> o similar)	NO (Editor comercial)	Revistas de suscripción con opción de pago por publicar, los autores o sus instituciones asumen los costes de publicación (con APC)

El análisis de la disponibilidad de acceso abierto se apoya en la metodología aportada por Miguel, Gómez y Bongiovani (2012)⁷, que definen las categorías acceso abierto real y acceso abierto potencial, considerando de “acceso abierto real” “los artículos publicados en revistas de la vía dorada y que son accesibles en abierto de manera inmediata o con algún tipo de embargo” y de “acceso abierto potencial” “los artículos publicados en revistas que proveen los permisos para alguna forma de auto-archivo, y por tanto los textos completos podrían liberarse en repositorios o sitios web de los autores”.

En este estudio se considera acceso abierto real y se clasifica como vía dorada, híbrida y bronce, cuando:

- los artículos están publicados en revistas incluidas en el directorio DOAJ, se clasifican como dorado.
- los artículos que aunque no estén en DOAJ tienen una licencia Creative Commons (CC) en la base de datos Unpaywall o en la web de la revista, se catalogan como dorado o híbrido si así se indica en la propia publicación o en Unpaywall.
- artículos en los que no aparece la licencia de forma clara, aparecen como artículos sin licencia en Unpaywall, son artículos que pueden consultarse gratuitamente o se encuentran disponibles en los sitios web de las editoriales, se clasifican como bronce.

Para aquellas revistas no incluidas en estas fuentes de información se realizó una búsqueda manual en las webs de los editores para conocer sus políticas editoriales.

El acceso potencial se estimó descartando aquellos registros caracterizados como de acceso abierto real y considerando cualquiera de las vías de archivo que le asigna a cada publicación Sherpa Romeo. Asimismo, se clasifican como acceso abierto potencial los artículos clasificados en Unpaywall como verde, trabajos alojados en repositorios, bien sean versiones finales y publicadas o manuscritos aceptados que pasaron la revisión por pares o peer review.

Aquellas publicaciones que no admiten acceso abierto o no ofrecen información sobre su política de acceso se clasifican como cerradas o sin información (s/i).

Se calculó el volumen y porcentaje de revistas y artículos clasificados en cada grupo (acceso real y acceso potencial).

Se analiza la evolución del conjunto de publicaciones de acuerdo con su disponibilidad de acceso abierto: real, potencial, no admite acceso abierto o sin datos.

RESULTADOS

Disponibilidad en acceso abierto de la producción científica del Sergas

La exportación de la producción científica del Sergas durante el período de 2014 a 2019 realizada en Sophos, excluidas las comunicaciones a congresos, asciende a 7.792 artículos.

De los 7.792, 3.436 (44.10%) se pueden clasificar de acceso abierto real (dorado, bronce o híbrido) y 3.986 (51.16%) de los artículos están publicados en revistas o las que se permite el auto-archivo de acuerdo a Sherpa-Romeo, los podríamos clasificar como de acceso abierto potencial. Solo un 4.75% (370) no admiten acceso abierto o no ofrecen información clara sobre su política de acceso (gráfico 1).

Si analizamos la distribución por área Sanitaria esta proporción observada, prácticamente se repite en todas las áreas sanitarias (gráfico 2), aunque, proporcionalmente, son aquellas con menor producción científica las que presentan un mayor porcentaje de artículos disponibles en acceso abierto real.

Gráfico 1. Evolución del acceso abierto real y potencial.

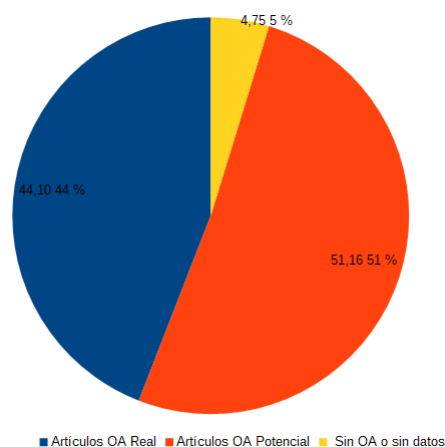
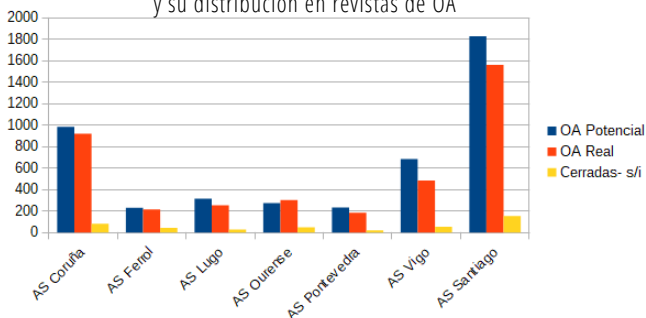


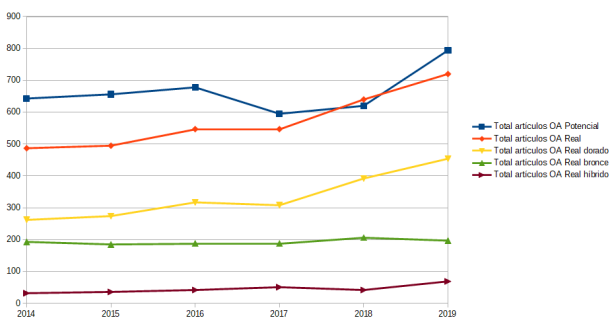
Gráfico 2. Evolución de los artículos disponibles en acceso abierto y su distribución en revistas de OA



Evolución del acceso abierto real y potencial por años

Se observa un crecimiento sostenido de los artículos en acceso abierto en los últimos años, con una media de 572 artículos por año, apreciándose, desde 2017, un incremento de artículos que podemos clasificar como dorados, mientras los que siguen la vía híbrida y bronce se mantienen constantes como puede apreciarse en la figura 1.

Figura 1. Evolución del acceso abierto real y potencial



Clasificación de las revistas

El personal del Sergas publicó sus artículos en 1.695 revistas diferentes, de ellas el 67.38% (n=1.142) son revistas con acceso restringido, que permiten alguna forma de auto-archivo, y por tanto los textos completos podrían liberarse en repositorios o sitios web de los autores, son por tanto de acceso abierto potencial, aunque un porcentaje muy alto de las mismas 95.88% (n=1.096) ofrecen la opción de acceso abierto híbrido.

El 28.89% (n=490) se pueden clasificar como de acceso abierto real diferenciando entre aquellas cuyos artículos se pueden consultar de forma gratuita pero que no cuentan con una licencia identificable y que se pueden calificar como bronce⁸, pertenecen a esta categoría 81 títulos, el 25.62% (n=409) del total de los títulos se encasillan en la vía dorada. Por último, 63 títulos no permiten ningún tipo de auto-archivo o no ofrecen información sobre la política de acceso abierto.

Durante el periodo estudiado el personal del Sergas publicó sus artículos de acceso abierto en revistas clasificadas como doradas e híbridas de forma muy igualada en los primeros años, aunque a partir de 2016 el número de revistas de acceso dorado supera claramente los títulos de acceso híbrido (figura 2).

Figura 2. Evolución de los artículos disponibles en acceso abierto y su distribución en revistas de O

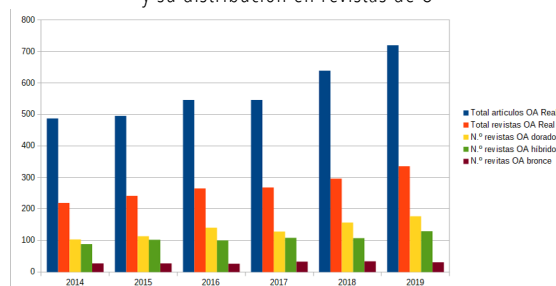


Tabla 2: Ranking de los 30 editores que concentran el 80% de los artículos en acceso abierto real

EDITORES	Nº ARTÍCULOS
Elsevier	572
Springer	202
Wiley	195
BioMed Central	189
Oxford University Press (OUP)	168
Public Library of Science	158
Nature Research	133
Arán ediciones	114
MDPI	96
Sociedade Galega de Medicina Interna	53
Fundación Atención Primaria de Galicia	45
Hindawi	43
Asociación Nacional de Enfermería Dermatológica e Investigación del Deterioro de la Integridad Cutánea (ANEDIDIC)	42
American Society for Microbiology	41
Grupo Aula Médica	41
Medknow Publications	38
Taylor and Francis	36
SAGE Publications	35
Esmon Publicidad, SA	29
Karger	29
Sociedad Española de Quimioterapia	29
Baishideng Publishing Group	28
Dove Medical Press	27
Saned	26
Inspira Network Group	25
Asociación Galega de Saúde Mental	23

Las 1.695 revistas en las que se publicaron los trabajos analizados se distribuyen entre una gran diversidad de editores, incluyendo editores comerciales tradicionales, sociedades científicas y académicas y editoriales emergentes, sin embargo más del 80% de artículos se concentra en 30 editores. Este porcentaje se repite en las publicaciones de acceso abierto, donde las publicaciones en las revistas de editores comercia

Las 1.695 revistas en las que se publicaron los trabajos analizados se distribuyen entre una gran diversidad de editores, incluyendo editores comerciales tradicionales, sociedades científicas y académicas y editoriales emergentes, sin embargo más del 80% de artículos se concentra en 30 editores. Este porcentaje se repite en las publicaciones de acceso abierto, donde las publicaciones en las revistas de editores comerciales tradicionales como Elsevier, Wiley y Springer encabezan los 30 editores con más publicaciones seguido por editoriales de acceso abierto como BioMed Central o Public Library of Science. Merece ser destacado el papel de algunas sociedades científicas como la Sociedad Gallega de Medicina Interna, Fundación Atención Primaria de Galicia o la Asociación Nacional de Enfermería Dermatológica que aparecen entre los 30 editores con más publicaciones en acceso abierto real (véase tabla 2). PLoS One encabeza las revistas de acceso abierto en la que más publican los profesionales del Sergas seguida de Scientific Reports, ambas son consideradas revistas de acceso abierto dorado que cobran por publicar, les siguen Anales de Pediatría, Revista Española de Enfermedades Digestivas y Galicia Clínica, revistas de sociedades científicas

Tabla 3. Ranking de las 30 revistas con más artículos en acceso abierto real

REVISTAS	EDITOR	TIPO*	Nº ARTÍCULOS
PLoS One	Public Library of Science	Dorado	149
Scientific Reports	Nature Research	Dorado	108
Anales de Pediatría	Elsevier	Diamante	105
Revista Española de Enfermedades Digestivas	Arán Ediciones	Dorado	68
Galicia Clínica	Sociedade Galega de Medicina Interna	Diamante	53
Journal of Thoracic Disease	AME Publishing	Bronce	52
Nefrología	Elsevier	Diamante	49
Nutrición Hospitalaria	Arán Ediciones	Dorado	47
Cadernos de Atención Primaria	Fundación Atención Primaria de Galicia	Diamante	45
Enfermería Dermatológica	Asociación Nacional de Enfermería Dermatológica e Investigación del Deterioro de la Integridad Cutánea (ANEDIDIC)	Diamante	42
Farmacia Hospitalaria	Grupo Aula Médica	Diamante	41
Neurología	Elsevier	Diamante	40
Clinical and Experimental Rheumatology	Springer	Híbrido/Bronce	38
Medicine (Baltimore)	Ovid Technologies (Wolters Kluwer)	Dorado	38
Clinical & Translational Oncology	Springer	Híbrido/Bronce	37
Atención Primaria	Elsevier	Dorado	36
Annals of the Rheumatic Diseases	BMJ Publishing Group	Híbrido/Bronce	31
Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Oxford University Press	Híbrido/Bronce	29
Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	Esmon Publicidad, SA	Bronce	29
Revista Española de Quimioterapia	Sociedad Española de Quimioterapia	Diamante	29
Cirugía Cardiovascular	Elsevier	Diamante	27
Emergencias : Revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias	Saned	Bronce	26
Gaceta Sanitaria	Elsevier	Dorado	25
International Journal of Molecular Sciences	MDPI	Dorado	24
SISO SAÚDE: Boletín de la Asociación Galega de Saúde Mental	Asociación Galega de Saúde Mental	Bronce	23
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	American Society for Microbiology	Híbrido/bronce	22
Arthritis Research & Therapy	BioMed Central	Dorado	21
Journal of the American College of Cardiology	Elsevier	Híbrido/bronce	21
Oncotarget	Impact Journals	Dorado	21
European Journal of Heart Failure	Oxford University Press	Híbrido/bronce	20

*tipología de la revista en el momento de realizar el estudio

que no cobran por publicar, y que se podrían clasificar como de acceso abierto diamante. Aunque en este trabajo no se ha hecho una diferenciación exhaustiva entre acceso abierto dorado y diamante, en la figura 4 podemos observar un número no despreciable de revistas de acceso abierto entre las 30 revistas que encabezan el ranking por número de artículos publicados en acceso abierto.

DISCUSIÓN

El crecimiento de los artículos publicados en acceso abierto observado en los últimos años concuerda con la tendencia apuntada por otros estudios a nivel mundial y regional^{8,9}, apreciándose, desde 2017, un incremento de trabajos publicados en OA real especialmente en revistas que siguen la vía dorada mientras las opciones híbrida y bronce se mantienen constantes, esta tendencia también se ha apuntado en otros estudios realizados en España¹⁰ o a escala mundial⁹.

DOAJ es considerada la fuente de datos para extraer información sobre revistas de acceso abierto, sin embargo este directorio de revistas no devuelve una imagen completa de la publicación en acceso abierto dorado¹¹, en nuestra muestra casi un 20% de las publicaciones de acceso dorado no están incluidas en este directorio. Desconocemos las razones por las que no están incluidas, puede ser que los editores desconozcan este directorio, no le den importancia a estar indizadas en DOAJ a pesar de la visibilidad que obtendrían o no cumplan los criterios exigidos por dicho directorio.

La utilización de Unpaywall, que usa los DOI para identificar publicaciones en acceso abierto, constituye una limitación en aquellos artículos sin DOI o publicados en revistas editadas por sociedades científicas o instituciones académicas; en nuestro caso se han identificado manualmente artículos publicados en revistas como Galicia Clínica, Cadenos de Atención Primaria, Enfermería Dermatológica que nos constaba estaban en acceso abierto y que no fueron recuperados por Unpaywall, bien por no tener DOI, no estar dados de alta o no tener una tecnología compatible con esa fuente de información.

Una última limitación de este trabajo es la imposibilidad de definir los tipos de OA como categorías exclusivas, una revista clasificada como bronce puede ser una revista con un periodo de embargo y también puede tener una opción de pago por publicación⁸, además ésta puede cambiar de estado desde el momento en que se extrajeron los datos, especialmente en lo que la clasificación de bronce y OA potencial se refiere.

Este estudio es un primer paso para analizar la publicación en acceso abierto en el Sergas, pudiendo abrirse líneas de investigación que den información sobre la relación citas-acceso abierto, el uso de las licencias creative commons utilizadas por el personal del Sergas, el importe de APCs de los artículos publicados en OA o el análisis de editoriales consideradas depredadoras.

CONCLUSIONES

- Más del 95% de la producción científica del Sergas puede estar disponible de forma abierta para el usuario final en alguna de las vías de acceso abierto, puede ser depositada en el repositorio institucional y cumplir con las exigencias de las agencias financiadoras de disponibilidad en acceso abierto de los estudios financiados.

- Sería recomendable que las revistas editadas por sociedades científicas o instituciones académicas clasificadas como diamante en nuestro estudio, realizasen las mejoras oportunas para aparecer en los índices y plataformas de acceso abierto como DOAJ o Unpaywall lo que aumentaría su visibilidad y difusión.

- A la vista de estos resultados, los bibliotecarios responsables de realizar las suscripciones anuales deberán plantearse incluir en las negociaciones de suscripciones con los editores la posibilidad de autoarchivo de la versión final de los artículos en los repositorios institucionales.

- Este estudio ofrece una oportunidad para que se conozca la expansión de OA entre el personal del Sergas y se diseñen mandatos efectivos de OA a nivel institucional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Blanca Verdía Barbará la corrección de la traducción del resumen.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Arévalo J, Subirats Coll I, Martínez-Conde ML. Informe APEI sobre acceso abierto [Internet]. Gijón: Asociación Profesional de Especialistas en Información (APEI); 2008 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.apei.es/actividades/informe-apei-sobre-acceso-abierto/>
2. Budapest Open Access Initiative [Internet]. Budapest, Hungary: Open Society Institute; 2002 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>
3. DOAJ, Directory of Open Access Journals [Internet]. United Kingdom : Infrastructure Services for Open Access (is4oa); 2020 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doaj.org>
4. Melero R, Abad García MF. Revistas open access: características, modelos económicos y tendencias. *BiD Textos Univ Bibl Doc.* 2008;(20).
5. Marandola PM. El sistema de las Creative Commons. *El Profesional de la Información.* 2005;14(4):285-9.
6. Royo Segarra R. Las licencias Creative Commons como modelo normativo alternativo de protección de la propiedad intelectual: descripción y análisis de su integración en el Derecho español. *Ley Merc.* 2018;(50):6.
7. Miguel S, Gómez N-D, Bongiovani P. Acceso abierto real y potencial a la producción científica de un país. El caso argentino. *El Profesional de la Información.* 2012;21(2):146-53.
8. Piwowar H, Priem J, Larivière V, Alperin JP, Matthias L, Norlander B, et al. The state of OA: a large-scale analysis of the prevalence and impact of Open Access articles. *PeerJ.* 2018;6:e4375.
9. Aguirre-Ligüera N, Maldini J, Fontans E. Acceso abierto a la producción científica de Uruguay: poca historia en 10 años (2009-2018). *PCLP.* 2019;9(1):e079.
10. Baquero-Arribas M, Dorado L, Bernal I. Open Access Routes Dichotomy and Opportunities: Consolidation, Analysis and Trends at the Spanish National Research Council. *Publications.* 2019;7(3):49.
11. Björk B-C. Open access journal publishing in the Nordic countries. *Learned Publishing.* 2019;32(3):227-36.

Uso y seguridad de levosimendan en una unidad de cuidados intermedios: revisión de la experiencia de 3 años

Use and safety of Levosimendan in an Intermediate Care Unit: 3-year experience review

P Salvador¹, AR Amorim Costa¹, J Resende, L Afonso

1. Co-first authorship. Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Vila Nova De Gaia/Espinho, Portugal

ABSTRACT

Introduction: Levosimendan is an inodilator with positive inotropic effect whose demonstration of hemodynamic and clinical benefits has not always been consistent. The most recent meta-analyses show stronger evidence of it, especially in some subgroups. The objective was to evaluate the experience in the use of levosimendan, characterizing the mode of prescription, the target population, clinical benefits and adverse effects.

Materials and Methodologies: All patients who took Levosimendan in an Intermediate Care Unit during three full years were included. General clinical and analytical parameters, co-morbidities and characteristics of hospitalization were obtained, as well as readmissions up to 6 months.

Results: There were 39 events. Thirteen admissions were scheduled. Only 4 patients tolerated the maximum recommended levosimendan speed. All completed 12.5 mg of levosimendan, 10 of which required aminergic support. In-hospital mortality was 15.4%. For all the patients who died, admission was urgent.

Conclusions: No patient with scheduled admission required aminergic support or died during hospitalization. It is not possible to infer whether it would be possible to perform the same dose in a shorter period of time, even because of the small number that tolerated the maximum speed. Results of ongoing studies may help assess safety and propose selection criteria for patients suitable for day hospital administration. Particularly in patients with advanced HF, intermittent and repeated administration, as occurred in this study, is a promising option. However, there are still important gaps, namely which is the ideal cumulative dose and the frequency with which it should be performed.

Keywords: Levosimendan, Heart Failure, Intermediate Care Unit, Cardiotonic Agents, Prognosis

RESUMEN

Introducción: El levosimendan es un sensibilizador de calcio con efecto inotrópico positivo cuya demostración de beneficios hemodinámicos y clínicos no siempre ha sido consistente. Los metanálisis más recientes muestran pruebas más contundentes de ello, especialmente en algunos subgrupos. El objetivo fue evaluar la experiencia en el uso de levosimendan, caracterizando el modo de prescripción, la población, los beneficios clínicos y los efectos adversos.

Materiales y Metodologías: Se incluyeron todos los pacientes que tomaron Levosimendan en una Unidad de Cuidados Intermedios durante tres años. Se obtuvieron parámetros clínicos y analíticos generales, comorbilidades y características de la hospitalización, así como reingresos hasta los 6 meses.

Resultados: Hubo 39 eventos. Se programaron trece ingresos. Solo 4 pacientes toleraron la velocidad máxima recomendada de levosimendan. Todos completaron 12,5 mg de levosimendan, 10 de los cuales requirieron apoyo aminérgico. La mortalidad hospitalaria fue del 15,4%. Para todos los pacientes que fallecieron, el ingreso fue urgente.

Conclusiones: Ningún paciente con ingreso programado requirió apoyo aminérgico ni falleció durante la hospitalización. No es posible inferir si sería posible realizar la misma dosis en un período de tiempo más corto, incluso por el pequeño número que toleró la velocidad máxima. Los resultados de los estudios en curso pueden ayudar a evaluar la seguridad y proponer criterios de selección para pacientes adecuados para la administración en un hospital de día. Particularmente en pacientes con IC avanzada, la administración intermitente y repetida, como ocurrió en este estudio, es una opción prometedora. Sin embargo, existen lagunas importantes, a saber, cuál es la dosis acumulativa ideal y la frecuencia con la que debe realizarse.

Palabras-clave: Levosimendan, Insuficiencia cardíaca, Unidad de cuidados intermedios, Cardiotónicos, Pronóstico

INTRODUCTION

Levosimendan is an inodilator that acts to open potassium channels and to sensitize calcium. It has a positive inotropic effect, without increasing myocardial oxygen consumption, vasodilation and cardioprotection, in addition to having an active metabolite with a long-acting effect^{1,2}.

The hemodynamic and clinical benefits that have been presented in several randomized clinical trials have not consistently translated into an improvement of prognosis in the short/medium term³⁻⁵. However, the most recent meta-analyses point to stronger, albeit limited, evidence in this regard, especially when used in patients with acute decompensated heart failure (HF) under beta-blockers and in patients with advanced HF⁶⁻¹². Intermittent outpatient administration to patients with advanced HF is an area with positive results but still scarce¹⁰, with at least one larger randomized trial underway, aimed at patients in the post-hospitalization period¹³.

Approved in Portugal since 2001, Levosimendan is only administered intravenously and sold in 5mL bottles with a concentration of 2.5mg/mL. The mode of administration, namely the rate of infusion and the use or not of an initial bolus, are hypotheses pointed out as factors of heterogeneity that may have contributed to the disagreement in the results obtained in previous studies.

The aim of the present study was to evaluate the experience in the use of levosimendan, characterizing the mode of prescription, the target population, clinical benefits and adverse effects, as well as readmission and mortality in the short and medium term.

MATERIALS AND METHODOLOGIES

The study included all patients admitted to our Internal Medicine Intermediate Care Unit between January 1, 2017 and December 31, 2019 who were treated with Levosimendan while in this unit. Each hospital stay was defined as a case. No exclusion criteria were defined.

The following clinical and analytical parameters were obtained: age, sex, KATZ Index of Independence in Activities of Daily Living¹⁴ (minimum 0, maximum 6), Charlson co-morbidity index^{15,16} (minimum 0, maximum 33), pathological history, etiology of heart failure, baseline functional stage in the year prior to hospitalization according to the New York Heart Association classification¹⁷, left ventricular ejection fraction (LVEF) as calculated on the most recent echocardiogram, value of the N-terminal fragment of type B natriuretic peptide (NT-ProBNP) in picogram/milliliter in the last year and 6 months after discharge obtained in routine study (excluding hospitalization or urgency related to heart disease), NT-ProBNP value before starting treatment with levosimendan and at discharge date, usual medication prior to hospitalization, follow-up in a specialized heart failure consultation, number of hospitalizations in the previous year, type of hospital admission (urgent or scheduled), origin of hospital admission, length of stay, day of hospital stay on which levosimendan was started, maximum levosimendan perfusion rate (in microgram/kilo/minute), total dose of levosimendan (in milligrams), need and duration of aminergic support, mortality at discharge date, as well as status and readmission at 3 and 6 months after discharge. The results of the KATZ index were divided into 3 categories: A (score 5-6, high autonomy), B (score 3-4, moderate autonomy) and C (score 1-2, impaired autonomy). The diagnosis of severe chronic kidney disease was admitted in those who had an estimated glomerular filtration rate <30 milliliters/minute/1.73m² using the CKD-EPI formula, using the most recent serum creatinine value obtained outside of acute events. The diagnoses of heart failure were divided into 3 categories according to LVEF: preserved, intermediate and reduced to LVEF ≥ 50%, 40-49% and <40%, respectively¹⁸.

Descriptive statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp). For continuous parametric variables, the values are presented with mean ± standard deviation; for nonparametric, the median (interquartile range) is shown. The normality of distribution in continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests, as well as asymmetry and kurtosis. To compare paired nonparametric continuous variables, the Wilcoxon test was used. The p-value considered statistically significant was <0.05 and all tests presented are the result of 2-sided tests.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Centre under the number 111/2020.

RESULTS

During the stipulated period, there were 39 hospitalizations of 30 patients who met the inclusion criteria. Male gender was more prevalent (n = 31, 79.5%), and the mean age was 70 ± 12 years. Almost 90% (n = 34) had a KATZ index in category A. The median Charlson index was 6 (5-7), corresponding to an estimated 10% survival at 10 years. More than half of the patients had at least 1 hospital stay in the previous year (n = 20).

The diagnosis of heart failure was the most frequent isolated pathological history, previously present in all but 2 cases (whose hospitalization was the first presentation). Overall, cardiovascular diseases corresponded to the most common antecedents, and their prevalence, as well as other co-morbidities, is shown in Table 1. This table also shows the frequency of use of drugs in an outpatient setting. The most used diuretics were loop (n = 33). More than ¾ were medicated with beta blocker and ⅔ with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonist (ARA).

The characterization of heart failure is shown in table 2. Ischemic etiology was present in more than 1/3 of the cases (n = 14), with alcoholic

etiology being the second most prevalent (n = 10). About 4 out of 5 cases had a reduced LVEF (n = 31) and half had a NYHA baseline functional stage of 3 (n = 19). The baseline median value of NT-proBNP was 1799 [980-2793] pg/mL, significantly lower than the median value presented before starting levosimendan treatment (p <0.001). Only 7 patients had no previous follow-up in a specialized heart failure consultation.

Table 3 shows the parameters related to hospitalization, including the administration of levosimendan, as well as intra and post-hospital mortality. Only 13 admissions were scheduled, the rest being urgent. All scheduled admissions (plus 6 urgent ones) originated at the outpatient clinic (n = 19). Twelve came from the Emergency Department and the rest were admitted by transferring them from other inpatient services. Most patients (n = 24) started levosimendan within the first 48 hours of hospitalization, although about ¼ only started it after at least 1 week. Only 4 patients tolerated the maximum recommended levosimendan speed (0.20 µg/kg/min) and ⅓ only tolerated 0.05 µg/kg/min. Despite this, all patients completed an ampoule of levosimendan (12.5 mg), although 10 of them required aminergic support, at least partially, during the administration period. No patient with scheduled admission (and only 1 from the outpatient clinic) required aminergic support. The NT-proBNP values at the discharge date were significantly lower than those presented before the start of treatment with levosimendan (p <0.001), but still significantly higher than the baseline values (p = 0.023). However, there were no statistically significant differences between the baseline NT-proBNP values before and after hospitalization (p = 0.605).

In-hospital mortality was 15.4% (n = 6). For all the patients who died, admission had been urgent. During the 30 days after discharge, 2 more patients died, both already being part of the group of scheduled admissions. One of them, the oldest in the study at 92 years old, was admitted to the emergency department, where he died, the day after discharge with a sustained ventricular tachycardia. Another 2 patients were re-admitted within 30 days after discharge. At 6 months after discharge, 23 patients had died (n = 14) or been re-admitted (n = 9) due to heart failure.

DISCUSSION

HF remains the most frequent isolated diagnosis that motivates hospital admission of acute patients¹⁹. Despite the improvement in survival provided by the introduction of prognostic-modifying therapy, patients with HF maintain a substantial risk of death or recurrent decompensation²⁰, and the need for inotropic treatment is not rare. Levosimendan is a therapeutic option approved in Portugal that, despite conflicting results in the past, has accumulated evidence of hemodynamic and clinical benefits¹². It is distinguished from other catecholaminergic inotropes by its 3 mechanisms of action: positive inotropism, vasodilation and cardioprotection. In turn, pharmacokinetics allows hemodynamic and pharmacological actions to be prolonged, due to the presence of its active metabolite. This explains why the cardiovascular effects prevail for days after the end of the infusion²¹.

In the present study, most of the patients evaluated had a high Charlson index, associated with a low probability of survival at 10 years. These data reinforce the prevalence of co-morbidities in these patients, which places even more importance on the development of therapies that can reduce the morbidity and mortality associated with HF. To date, no treatment has shown, with significant evidence, to reduce morbidity and mortality in patients with HF with preserved and intermediate LVEF. Despite this, this group has a high prevalence of elderly and very symptomatic patients, changing the therapeutic objective for the relief of symptoms and improvement of quality of life¹⁸. The population presented here was heterogeneous as to LVEF, but mostly with reduced ejection fraction. Thus, extrapolation regarding the efficacy and safety of this drug, particularly in the population with intermediate or preserved ejection fraction, is limited.

In HF, in an acute or chronic context, elevated levels of natriuretic peptides correlated with a worse prognosis, namely with a higher risk of death, major cardiovascular event, atrial fibrillation or stroke²².

During hospitalization, there was a significant reduction in plasma concentrations of NT-proBNP. Although these did not return to baseline values at the time of discharge, this was achieved during the next 6 months. The use of levosimendan may have contributed, together with the other drugs, namely prognostic modifiers, to this improvement. Given their active metabolite with a prolonged effect over time, patients with scheduled and short hospital stays were discharged after the infusion, but with potential beneficial effects not yet fully accounted for. All patients analyzed underwent the infusion in a level two unit. The perfusion under the Day Hospital regime could allow this drug to be made available to more patients and more frequently. No patient with scheduled admission, which would correspond to an approximation of those who would be candidates for admission to a hospital during the day, needed aminergic support or died during hospitalization. Although these data may point to safety in day hospital administration, it is not possible to infer whether it would be possible to carry out the same dose of levosimendan in a shorter period of time, which would necessarily have to happen. Only 4 patients tolerated the maximum recommended levosimendan speed. However, in our Intermediate Unit there is no urgent need of achieving maximum speed, as it might not have been tried in many patients. We need to see the results of ongoing studies regarding use of levosimendan in a Day Hospital that will probably allow the proposal of selection criteria that make it possible to choose subgroups with an adequate safety profile.

Overall, there was a high rate of in-hospital mortality, particularly in patients whose admission was urgent. However, these data were not entirely unexpected since, particularly in this subgroup, patients with advanced HF whose symptoms remain despite the best tolerated therapy are included. This data suggests the relevance of carrying out studies with the earlier use of this drug, particularly in symptomatic patients. Early administration, in an elective way, could be a tool capable of improving the quality of life of these patients, reducing symptoms and the number of hospitalizations due to acute HF.

One of the concerns with the administration of inotropic therapy is related to its arrhythmogenic potential. One of the limitations of the study, due to its retrospective design, was the impossibility of clarifying, in most cases, the cause of death, as well as the absence of a control group that allowed to compare the extent to which the benefits and complications can be attributed only to the levosimendan.

It would be important to carry out real-world studies, namely, with the subgroups of HF that have shown greater evidence of benefit with levosimendan (exacerbated under beta-blockers and advanced HF), with significantly larger sample sizes and with homogeneous administration methodology. Particularly in patients with advanced HF, intermittent and repeated administration, as occurred in several of the patients in the present study, is an option that looks promising^{10,23}

There are still important gaps to fill, namely which ideal cumulative dose and to identify the frequency with which it should be performed²⁴

Table 1. Descriptive statistics of demography, pathological history and usual medication.

Variables		n (%)
Age (years)	mean ± SD	70 ± 12
Sex (Male)		31 (79,5)
KATZ index (category A)		34 (87,2)
Charlson index	median [IQR]	6 [5-7]
Hospitalizations in the previous year		
0		19 (48,7)
1-2		18 (46,5)
3-4		2 (5,1)
Pathological history		
Heart Failure		37 (94,9)
Acute myocardial infarction		13 (33,3)
Diabetes mellitus		12 (30,8)
Stroke		10 (25,6)
Chronic obstructive pulmonary disease		9 (23,1)
Peripheral artery disease		7 (17,9)
Severe chronic kidney disease		1 (2,6)
Active solid neoplasm		5 (12,8)
Active lymphoma		2 (5,1)
Usual medication		
ACEI/ARB		26 (66,7)
Beta blockers		30 (76,9)
Aldosterone antagonist		17 (43,6)
Nephrilisin Inhibitor		8 (20,5)
iSGLT2		1 (2,6)
Nitrate		17 (43,6)
Ivabradine		7 (17,9)
Loop diuretic		33 (84,6)
Metolazone		4 (10,3)
Triamterene		1 (2,6)

Values presented in n (%) format except when specified. IQR - interquartile range; ARB - angiotensin II receptor blocker; SD - standard deviation; ACEI - Angiotensin converting enzyme inhibitor; iSGLT2 - Renal sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Table 2. Descriptive statistics of variables associated with heart failure.

Heart Failure	n (%) or median [IQR]
Etiology	
Alcoholic	10 (25,6)
Ischemic	10 (25,6)
Ischemic + Valvular	3 (7,7)
Ischemic + Hypertensive	1 (2,6)
Valvular	5 (12,8)
Cardiotoxicity after chemotherapy	5 (12,8)
Viral cardiomyopathy	3 (7,7)
Hereditary	2 (5,1)
LVEF	
≥ 50%	3 (7,7)
40-49%	5 (12,8)
<40%	31 (79,5)
NYHA stage	
1	7 (17,9)
2	12 (30,8)
3	19 (48,7)
4	1 (2,6)
NT-proBNP (baseline)	1799 [980-2793]
Previous specialized heart failure consultation	
Cardiology	15 (38,5)
Cardiology + Internal Medicine	2 (5,1)
Internal medicine	12 (30,8)
Private	3 (7,7)
No follow-up	7 (17,9)

IQR - interquartile range; LVEF - left ventricular ejection fraction; NYHA - New York Heart Association; NT-proBNP - N-terminal fragment of type B natriuretic peptide; NT-proBNP value presented in picogram / milliliter

Table 3. Descriptive statistics of variables associated with hospitalization and prognosis

	n (%) or median [IQR]
Admission	
Urgent	26 (66,7)
Scheduled	13 (33,3)
Origin	
Ambulatory	19 (48,7)
Emergency Service	12 (30,8)
Another internment	8 (20,5)
Total length of stay (days)	5 [2-26]
Length of stay at Intermediate Unit (days)	3 [2-8]
NT-proBNP at start of Levosimendan	14763 [3965-35519]
Time until start of Levosimendan	
<48 hours	24 (61,5)
2-7 days	5 (12,8)
>7 days	10 (25,6)
Maximum levosimendan perfusion rate	
0,05	13 (33,3)
0,08	1 (2,6)
0,10	21 (53,8)
0,20	4 (10,3)
Need for aminergic support	10 (25,6)
Length of aminergic support	
2-3 days	2 (20,0)
4-6 days	7 (70,0)
≥ 7 days	1 (10,0)
NT-proBNP at discharge	4816 [1739-6882]
NT-proBNP baseline after discharge	1088 [635-3242]
In-hospital mortality	6 (15,4)
30-days mortality	8 (20,5)
30-days readmission	2 (6,4)
3-months mortality	11 (28,2)
3 months readmission	5 (17,8)
6-months mortality	14 (35,9)
6 months readmission	9 (36,0)

IQR - interquartile range; NT-proBNP - N-terminal fragment of type B natriuretic peptide; NT-proBNP value presented in picogram / milliliter; maximum infusion rate of Levosimendan presented in microgram / kilo / minute; the percentage calculation of readmissions is adjusted to the total denominator to the number of patients alive at the calculated date

CONCLUSIONS

There is more sustained evidence of the usefulness of levosimendan in some subgroups. When used in a programmed manner (mainly in the subgroup of advanced HF), it presented a good safety profile and very low risk of adverse effects. Its use in this population aims to improve the quality of life, and the high mortality at 6 months was expected. The data obtained favor the possibility of its administration in a day hospital, although there is limited evidence of the tolerance of higher administration speeds, necessary in this context.

CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Centre under the number 111/2020.

REFERENCES

- Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007;115:1218-24.
- Kass DA, Solaro RJC. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation*. 2006;113:305-15.1
- Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360:196-202.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883-91.
- Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95:230-7.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012;40:634-46.
- Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29:1415-25.
- Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *International journal of cardiology*. 2016;209:77-83.
- Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC heart failure*. 2017;4:595-604.
- Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1128-36.
- Cholley B, Levy B, Fellahi JL, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper. *Critical care (London, England)*. 2019;23:385.
- Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:765-72.
- Polzl G, Allipour Birgani S, Comin-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC heart failure*. 2019;6:174-81.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10:20-30.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Schneeweiss S, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Improved comorbidity adjustment for predicting mortality in Medicare populations. *Health Serv Res*. 2003;38:1103-20.
- Criteria Committee NYHA, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis*, 6th edition. Boston 1964.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Siouta N, van Beek K, Preston N, et al. Towards integration of palliative care in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review of European guidelines and pathways. *BMC Palliat Care* 2016;15:18.
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-86.
- Papp Z, Edes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International journal of cardiology* 2012;159:82-7.
- Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin* 2018;14:13-25.
- Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *International journal of cardiology* 2016;202:138-43.
- Metra M, Bettari L, Carubelli V, Cas LD. Old and new intravenous inotropic agents in the treatment of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:97-106.

Taponamiento cardiaco: aproximación clínica, diagnóstico y manejo

Cardiac tamponade: clinical approximation, diagnosis and management

Virginia González Hidalgo¹

1. Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres)

ABSTRACT

Pericardial effusion causes an increase of intrapericardial pressure, which produces a compression of the heart and the final consequence is an hemodynamic alteration. Clinically, it can manifest itself in many different ways depending on the speed of onset, and although it is very nonspecific, the most common is to find an elevated heart rate as well as decreased blood pressure and cardiac output. The transthoracic echocardiogram is the diagnostic method of choice, which, in addition to being useful in the diagnosis, can provide data on the patient's hemodynamic status and is a support for the performance of pericardiocentesis. The drainage of this fluid, is the definitive treatment, either by external drainage (pericardiocentesis) or by a surgical approach (pericardial window).

Keywords: Cardiac tamponade, intrapericardial pressure, pericardiocentesis, collapse.

RESUMEN

La acumulación de líquido en el pericardio ocasiona un aumento de la presión intrapericárdica el cual produce una compresión del corazón que tienen como consecuencia final la alteración hemodinámica. Clínicamente puede manifestarse de muy diversas formas en función de la velocidad de instauración, y aunque muy inespecífica, lo más frecuente es encontrar una frecuencia cardiaca elevada y una tensión arterial y un gasto cardíaco disminuidos. El método diagnóstico de elección es el ecocardiograma transtorácico, que además de ser útil en el diagnóstico, puede aportarnos datos del estado hemodinámico del paciente y es un apoyo para la realización de la pericardiocentesis. El tratamiento definitivo es el drenaje de este líquido, ya sea mediante drenaje externo (pericardiocentesis) o por abordaje quirúrgico (ventana pericárdica).

Palabras clave: Taponamiento cardiaco, presión intrapericárdica, pericardiocentesis, colapso.

INTRODUCCIÓN

El taponamiento cardiaco (TCa) es una entidad caracterizada por un estado de inestabilidad hemodinámica secundario al acúmulo de líquido anormalmente elevado en el pericardio. Presenta una frecuencia relativamente baja, aunque con una elevada morbimortalidad. Es importante tenerlo en mente en pacientes inestables clínica y/o hemodinámicamente, e integrar todos los datos obtenidos en la anamnesis, historia clínica y pruebas complementarias. El ecocardiograma es la técnica de imagen que nos permite confirmar el diagnóstico. El tratamiento definitivo es el drenaje de dicho líquido.

REPASO ANATÓMICO

El pericardio es una membrana fibroserosa que envuelve el corazón y su pedículo vascular. Está formado por dos capas, una externa, el pericardio fibroso, y una interna, el pericardio seroso.

El pericardio fibroso es el que presenta mayor resistencia y limita la extensión del pericardio. El seroso, por su parte, consta de dos capas, una externa que se encuentra en estrecho contacto con el pericardio fibroso (capa parietal), y una interna, en contacto con el miocardio (capa visceral). Entre estas dos últimas, se forma un espacio virtual denominado cavidad pericárdica que contiene líquido pericárdico en escasa cuantía, no patológica (15-50 ml).

Entre sus funciones destacan: lubricación para reducir la fricción cardiaca con las estructuras vecinas, ejercer fuerza de restricción de extensión, y actuar como barrera con las estructuras adyacentes y frente a microorganismos que puedan ocasionar infecciones⁸.

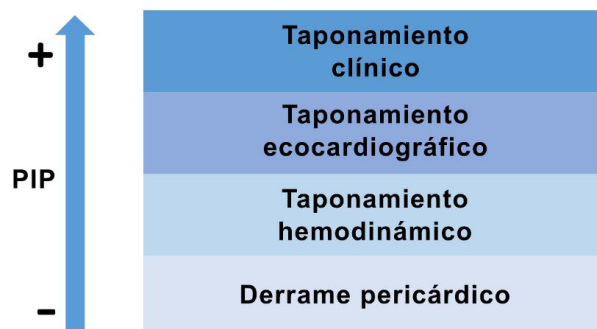
FISIOPATOLOGÍA

Constituye un síndrome clínico y hemodinámico caracterizado por la compresión cardiaca secundaria a un aumento de presión intrapericárdica (PIP) por un aumento de líquido dentro de la

cavidad pericárdica. Puede producirse de forma crónica o aguda y puede comprometer seriamente la vida².

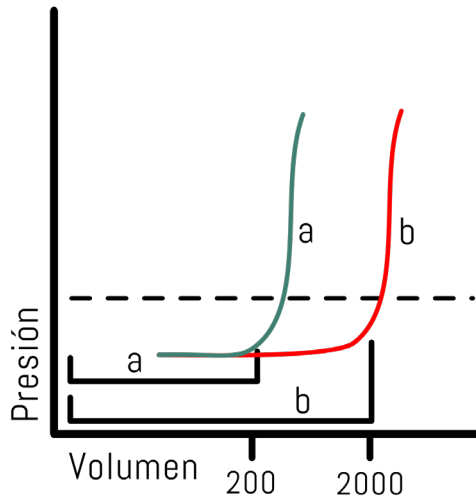
Hasta hace poco, esta entidad se consideraba como un “todo o nada”, es decir, el paciente presentaba TCa o no. Esto se entendía así debido a algunas series experimentales que demostraron que al inyectar líquido dentro del pericardio de animales no aparecía aumento de la PIP hasta llegar a cierto punto, a partir del cual sufría un aumento abrupto. Desde el punto de vista clínico, esto ocurriría en el caso de los taponamientos agudos³. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, la mayoría de TCa son secundarios a patologías crónicas, por lo que este se desarrolla paulatinamente, permitiendo la activación de los mecanismos compensatorios. Estos mecanismos contribuyen a que las alteraciones hemodinámicas acontezcan de forma más progresiva. En este sentido, se desarrolló el denominado concepto de TCa como un *continuum*⁴ Imagen 1.

Figura 1. Imagen que muestra la teoría del continuum. A medida que aumenta la presión intrapericárdica (PIP) aparecen los signos hemodinámicos, los ecocardiográficos y finalmente los clínicos.



La primera anomalía que se produce es la compresión de las cavidades cardíacas como consecuencia del aumento de la PIP. La presión normal intrapericárdica es inferior a la intracardiaca, y pequeños y rápidos cambios en la misma se acompaña de cambios en el mismo grado dentro de la cavidad intracardiaca. Cuando aparece un derrame este efecto no depende del tamaño del mismo, sino de la presión, determinándose la denominada curva presión-volumen (5-7). Figura 2.

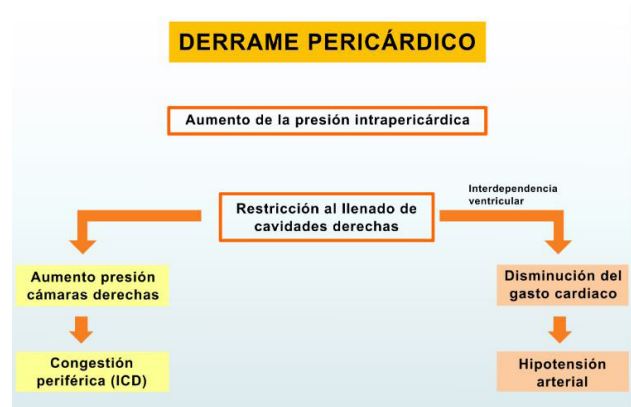
Figura 2. Gráfica que representa la relación presión volumen en el desarrollo de un taponamiento cardíaco.



Al inicio del derrame, el pericardio se distiende adaptándose al aumento del volumen con mínimo aumento de la presión intrapericárdica (PIP), hasta llegar a cierto límite en que no se distiende más y aumenta de forma abrupta la presión (volumen de reserva pericárdica). La curva "a" representa un taponamiento agudo, donde menores volúmenes alcanzan ese límite, ya que a los mecanismos compensadores no les da tiempo a actuar. La curva "b" representa un taponamiento crónico, donde los mecanismos compensatorios permiten acumular hasta dos litros de líquidos antes de producir el taponamiento.

Clínicamente, el compromiso hemodinámico se produce cuando el derrame pericárdico ocasiona una disminución del tamaño las cavidades cardíacas, y consiguientemente, del llenado ventricular. Durante la inspiración se produce un aumento del flujo venoso hacia las cavidades cardíacas derechas, ocasionando el desplazamiento del tabique interventricular hacia las cavidades izquierdas, lo que conlleva una reducción de volumen y gasto cardíacos (GC). A este cambio de volumen del ventrículo que afectan a otro ventrículo se le denomina interdependencia ventricular diastólica^{6,7}. Esta interdependencia es la causa de uno de los signos característicos de esta entidad, el pulso paradójico. Este concepto se refiere al descenso de la presión arterial sistólica en más de 10 mmHg durante la inspiración y es consecuencia en la mayoría de las ocasiones patología pericárdica, sobre todo de TCa, aunque también puede observarse en otras entidades cardíacas no pericárdicas⁸. Pero, esta afectación no se limita a las cavidades derechas, la limitación del llenado de estas cavidades, junto al fenómeno de interdependencia ventricular conlleva a un menor volumen sanguíneo en ventrículo izquierdo, lo que ocasiona una disminución de la tensión arterial y del GC, produciendo una taquicardia refleja compensatoria^{5,6} Imagen 3

Figura 3. Representación esquemática de la fisiopatología del taponamiento cardíaco y su traducción clínica.



ICD: Insuficiencia cardíaca derecha (dentro de esta clínica podemos encontrar ingurgitación yugular, edemas en miembros inferiores, hepatomegalia...)

ETIOLOGÍA

Todo derrame pericárdico puede progresar a taponamiento cardíaco, por tanto, las causas son múltiples. El contexto clínico ayuda a orientar la etiología. Tabla 1

Tabla 1. Principales etiologías del taponamiento cardíaco.

PRINCIPALES CAUSAS DE TAPONAMIENTO CARDIACO	
1. Iatrogénica:	cirugía cardíaca, procedimientos cardiológicos, ventilación mecánica...
2. Traumáticos	
3. Infecciosas:	Víricas (Coxsackievirus, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, influenza, varicela, rubéola, VIH...) bacterianas (Tuberculosis, Streptococcus, Chlamydia, Rickettsia, Haemophilus...) fúngicas (candida, aspergillus...), parásitos (toxoplasma, echinococcus)
4. Neoplasias:	Mama, pulmón cervical...
5. Conectivopatías y enfermedades autoinmunes:	vasculitis, lupus, artritis reumatoide
6. Metabólicas:	uremia, hipotiroidismo, síndrome de hiperestimulación ovárica
7. Cardíacas:	complicación de un infarto, pericarditis, disección de aorta...
8. Farmacológicas:	Procainamida, isoniazida, dantrólono, metisergida, anticoagulantes, trombolíticos, fenitoína, penicilina...

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos son muy inespecíficos y poco sensibles variando en función del tipo y la gravedad del TCa. La taquicardia sinusal es un hallazgo que se observa en casi todos los casos, y se produce como mecanismo el GC cuando las alteraciones hemodinámicas deterioran el llenado cardíaco^{5,12}. En pacientes con taponamiento clínicamente significativo pueden aparecer disnea o dolor torácico. Además, los TCa agudos puede debutar con clínica de shock, con frialdad y cianosis periférica^{5,6}.

En 1935, Claude Beck describió una triada clínica de signos para el TCa, la presencia de hipotensión arterial, ruidos cardíacos apagados e ingurgitación yugular^{10,13}. La hipotensión arterial puede ser relativa o absoluta. Los ruidos apagados son consecuencia de la acumulación de líquido que ocasiona un efecto aislante además de la función cardíaca reducida⁵.

Otro hallazgos son la presencia de presión venosa yugular elevada con un o ausente debido al llenado ventricular limitado, o la presencia de pulso paradójico ya descrito anteriormente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax puede ser normal en muchas ocasiones, aunque en caso de derrames importantes (>200 ml), puede observarse un aumento de la silueta cardiaca que adquiere forma de bota o de tienda de campaña. Sin embargo, al ser una prueba de imagen estática no proporciona información sobre la magnitud y gravedad del mismo^{6,14,15}. En el electrocardiograma lo más frecuente es encontrar taquicardia sinusal y la presencia de voltajes bajos, definidos como voltajes menores de 0.5 milivoltios en las derivaciones de los miembros. Otro hallazgo, menos frecuente, es la alternancia de los voltajes entre complejos QRS. Esta alternancia de los voltajes es la traducción del balanceo cardiaco dentro del líquido pericárdico.

Además de estos hallazgos, también puede poner de manifiesto alteraciones en relación con la patología de base, como es el caso de la pericarditis aguda^{5,12,15,16}.

Aunque la prueba diagnóstica de elección es el ecocardiograma (ver apartado "ecocardiograma transtorácico"), computarizada (TC) Esta tiene una serie de ventajas como permitir descartar un tromboembolismo pulmonar (causa frecuente de hipotensión arterial y disnea), conocer la anatomía del pericardio, que puede orientar hacia la presencia de pericarditis constrictiva en caso de observarse calcificaciones, visualizar estructuras compresivas externas al pericardio. En otras ocasiones, puede aportarnos pistas orientativas hacia el origen del taponamiento, en especial si existen masas tumorales o adenopatías. Asimismo, permite estudiar la distribución del derrame, por lo que puede ser una prueba complementaria indicada en situaciones en que el derrame sea difícilmente valorable por ecocardiografía^{7,9,12}.

El cateterismo cardíaco derecho no es una prueba que se realice de rutina pero puede proporcionar hallazgos importantes en el TCa. Uno de ellos es la presencia de una onda de presión de la aurícula derecha que tiene un descenso disminuido o ausente. Esto es secundario a la igualación de presiones intrapericárdica-intracardiaca que impide la relajación cardíaca. Además, se puede objetivar la equidad de las presiones diastólicas medias de todas las cavidades intracardiacas, así como un aumento de las presiones de las cavidades derechas durante la inspiración y descenso de las izquierdas^{12,15,17,18}.

Ecocardiográficos más característicos y frecuentes que podemos encontrar son:

1. El colapso de las cavidades derechas es el signo ecocardiográfico más frecuente. La presión de la aurícula derecha (AD) durante la sístole es menor que la de la diástole ventricular, siendo su colapso el primer signo ecográfico en observarse durante el desarrollo de un TCa^{9,22}. Su especificidad oscila entre el 50 y el 90% y su sensibilidad llega hasta el 100% en su progresión²³. El colapso del ventrículo derecho (VD) se produce posteriormente, cuando la PIP igual o supera la intracardiaca, lo cual presenta una alta especificidad (75-90%) y una sensibilidad relativamente menor (50-60%)^{22,23}. La duración del colapso se correlaciona con la severidad, siendo el modo M de utilidad para su medición. La ausencia de cualquier colapso de las cámaras derechas tiene un valor predictivo negativo del 90% para el taponamiento cardiaco^{21,22}.

2. La variabilidad del tamaño del ventrículo durante la diástole a lo largo del ciclo respiratorio es útil para valorar la interdependencia ventricular. Durante la inspiración, el llenado del VD aumenta produciendo el desplazamiento del tabique interventricular hacia las cavidades izquierdas, un aumento del tamaño del VD y disminución del ventrículo izquierdo (VI), y durante la espiración ocurre lo contrario. Esto se puede valorar mediante el modo M en un plano paraesternal²¹.

3. La plétora o el colapso de la vena cava inferior (VCI) es otro signo a tener en cuenta. Durante la inspiración aumenta el retorno a la AD. En condiciones de taponamiento, esta no puede acomodarse completamente al aumento de precarga, haciendo que la VCI permanezca dilatada con mínimo colapso inspiratorio (<50%). Este hallazgo podemos encontrarlo en otras entidades como la insuficiencia cardíaca^{21,22,24}.

4. Variabilidad de los flujos transvalvulares mediante ecografía doppler: En condiciones normales, la velocidad a través de las válvulas pulmonar y tricúspide aumentan durante la inspiración y disminuye a través de las aórtica y pulmonar, considerándose normal una variación de hasta el 10%. En el taponamiento cardiaco, las variaciones a través de la válvula mitral durante la inspiración es al menos del 25% y a nivel de la tricúspide durante la espiración, al menos un 40%^{21,22}.

PRUEBAS DE LABORATORIO

A los pacientes con TCa se les debe realizar una serie de estudios de laboratorio con el fin de descartar causas probables. Entre ellas, además de un hemograma y bioquímica con perfil renal e iones, debe realizarse el estudio de la función tiroidea, urea, así como un estudio de inmunidad que incluya ANA, ENA, ANCA o FR. No menos importante es la realización de Quantiferón para descartar tuberculosis, así como serologías para descartar causa infecciosa, entre las que debe incluirse VIH, VHB, VHC, VEB, CMV, Coxsackie virus, Chlamydia entre otras^{2,6,9}.

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es la técnica de elección para el diagnóstico y evaluación del compromiso hemodinámico del TCa. Mediante la ETT los derrames pueden clasificarse en:

- Leves: menos de 1 cm de espacio pericárdico
- Moderados: entre 1 y 2 cm de espacio pericárdico y se corresponde a derrames 250-500 ml.
- Graves: más de 500 cm de espacio pericárdico^{14,19}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante realizar un diagnóstico diferencial en estos pacientes dada la clínica tan inespecífica que presentan, la cual puede confundirnos con otras entidades. Este debe realizarse en función de la cronicidad. En el caso de los TCa agudos, las patologías de las que hay que sospechar además son aquellas que puedan cursar con hipotensión arterial, taquicardia, dolor torácico, ingurgitación yugular o incluso shock, y dentro de ellas se deben incluir el tromboembolismo pulmonar, la disección de aorta o el infarto agudo de miocardio, sobre todo derecho^{5,9,12}.

En cuanto a los TCa crónicos, las entidades a tener en cuenta son aquellas que produzcan clínica de congestión derecha, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la hepatopatía crónica con cirrosis y la pericarditis constrictiva (PC)^{5,6,12}.

La PC y el TCa son patologías pericárdicas que comparten diversas características clínicas y hemodinámicas, pero cuyo tratamiento es diferente. En ocasiones puede llegar a ser difícil diferenciarlas, por lo que es importante conocer las diferencias que pueden ayudarnos a distinguirlas. Una de las diferencias fundamentales radica en la afectación diastólica, en el TCa se ve afectada toda la diástole, mientras que en la PC se conserva la fase inicial de llenado pasivo diastólico. Esto se traduce clínicamente en ondas del pulso diferentes, mientras que en el TCa aparece un descenso y disminuido o ausente, en la PC este descenso se encuentra aumentado debido a ese llenado rápido pasivo conservado. Además, esta alteración diastólica es la que explica en la PC aparezca en la presión diastólica del ventrículo una morfología típica denominada en dip-plateau o raíz cuadrada. A nivel ecocardiográfico, en el TCa lo más frecuente es encontrar alternancia eléctrica y/o voltajes bajos, mientras que en la PC la presencia de alteraciones difusas de la repolarización^{12,25,26,27}. El diagnóstico definitivo en el caso del taponamiento en la mayoría de las ocasiones es ecocardiográfico, mientras que en el caso de la PC el método de elección es la TC^{2,12,25}.

El tratamiento también difiere, en el TCa es de elección el drenaje del derrame, ya sea por pericardiocentesis o por vía quirúrgica, mientras que en el PC es la pericardiectomía y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva^{12,26}.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo del derrame pericárdico se lleva a cabo mediante el drenaje del líquido pericárdico este puede realizarse mediante pericardiocentesis o por abordaje quirúrgico. Esta medida ayuda a reducir la PIP mejorando el estado hemodinámico^{12,15}.

TRATAMIENTO MÉDICO

El estado de hipovolemia que en ocasiones acompaña a estos pacientes puede resultar perjudicial, por lo que puede realizarse una reanimación con líquidos para mantener y/o mejorar el GC hasta la realización del drenaje pericárdico, sin que esta medida sustituya el drenaje pericárdico^{12,10,28}. Es importante establecer el diagnóstico etiológico con el objeto de instaurar tratamiento específico y con ello prevenir recurrencias¹⁵. En este sentido, tiene un papel fundamental el uso de colchicina y antiinflamatorios no esteroideos en aquellos casos de derrames secundarios a patologías inflamatorias (pericarditis, secundarias a enfermedades del tejido conectivo...), ayudando a su resolución en algunos casos^{12,28}.

En el TCa, sobre todo en agudos, está contraindicado el uso de tratamiento deplectivo con diuréticos, ya que estos actúan disminuyendo la precarga, condicionando una diferencia presión intrapericárdica-presión cardíaca aún mayor, que favorece el desarrollo de colapso^{12,10}.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA NO FARMACOLÓGICA

El método de elección para el drenaje es la pericardiocentesis. Se consideran contraindicaciones la disección aórtica, pacientes con coagulopatía no corregida, toma de anticoagulantes, plaquetas < 50.000, derrames anteriores, pequeños y loculados o la presencia de hipertensión pulmonar grave. (18) Las complicaciones secundarias a esta técnica puede ser la perforación del miocardio o de los vasos coronarios, embolias aéreas, neumotórax, arritmias y punción de la cavidad peritoneal o vísceras huecas (29). En otras ocasiones, no es que exista una contraindicación para la realización de una pericardiocentesis, sino que existe una indicación que hace que sea la técnica quirúrgica la de elección. Estas son el sangrado intrapericárdico secundario a un traumatismo o tras un procedimiento (coronariografía), la rotura de la pared ventricular como complicación de un infarto agudo de miocardio, que haya recidiva tras pericardiocentesis previa, que se sospeche la presencia de pericarditis purulenta o exista la necesidad de biopsia pericárdica^{12,18}.

CONCLUSIONES

El taponamiento cardíaco es una entidad a la que puede enfrentarse cualquier facultativo médico con una alta morbimortalidad debido a la gravedad con la que puede llegar a debutar. En ocasiones esta puede representar un reto clínico por su baja sospecha clínica así como por su clínica inespecífica. Conocer cuáles son los factores que pueden predisponer a su desarrollo y tenerla en cuenta en todo paciente con clínica compatible es de vital importancia para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drake, R., Gray, H., Vogl, W. and Mitchell, A. Gray anatomía para estudiantes. Madrid: Elsevier. 2010; pp.154-155.
2. Bolaños Gómez CE. Taponamiento cardíaco. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII. 2016; (618): 165-72.
3. Holt JP. The normal pericardium. Am J Cadiolog. 1970; 26: 455-65.
4. Reddy PS, Curtiss EI, Uretsky BF. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade. Am J Cadiolog. 1990; 66 (20): 1487-91.
5. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med. 2003; 349: 684-90.
6. Appleton C, Gillam L, Koulogiannis K. Cardiac tamponade. Cardiol Clin. 2017; 35 (4): 525-37
7. Fortuño Andrés JR, Alguersuari Cabiscol A, Falcó Fages J, Castañer González E, Bermúdez Bencerrey P. Abordaje radiológico del taponamiento cardíaco. Radiología. 2010; 52(5): 414-24.
8. Van Dam MN, Fitzgerald BM. Pulsus Paradoxus. 2020 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29493917.
9. Ancion A, Robinet S, Lancellotti P. La tamponnade cardiaque. Rev Med Liege. 2018; 73 (5-6):277-82
10. York NL, Kane C, Smith CS. Identification and Management of Acute Cardiac Tamponade. Dimens Crit Care Nurs. 2018; 37 (3):130-4.
11. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. The Am J Cardiol. 2016; 117 (4):664-9.
12. Brian DH. Cardiac Tamponade. Gersh BJ, Hoekstra J, Yeon SB (ed). UpToDate Inc: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-tamponade?search=taponamiento%20cardia%20co&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=
13. Jacob S, Sebastian, JC, Cherian PK, Abraham, A, John, SK. Pericardial effusion impending tamponade: a look beyond Beck's triad. The American Journal of Emergency Medicine. 2009; 27(2): 216-19.
14. Grecu, L. Cardiac Tamponade. International Anesthesiology Clinics. 2012; 50 (2): 59-77
15. Ang KP, Nordin RB, Lee SCY, Lee CY, Lu HT. Diagnostic value of electrocardiogram in cardiac tamponade. Med J Malaysia. 2019; 74(1):51-6.
16. Cheitlin MD, Armstrong F, Aurigemma G, Beller GP, Fredrick FZ, Davis JL et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline updatate for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Uptate the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation. 2003; 108 (9): 1146-62
17. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquívias G, Bogaert J, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36 (42): 2921-64.
18. Schairer JR, Biswas S, Keteyian SJ, Ananthasubramaniam K. A systematic approach to evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. Cardiol Rev. 2011;19 (5): 233-38
19. Sagristá Sauleda J. Diagnóstico y quía terapéutica del paciente con taponamiento cardíaco o constricción pericárdica. Rev Esp Card. 2003; 56 (2):195-205
20. Pérez-Casares A, Cesar S, Brunet-García L, Sanchez-de-Toledo J. Echocardiographic Evaluation of Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade. Front Pediatr. 2017; 24 (5): 79
21. Alerhand S, Carter JM. What echocardiographic findings suggest a pericardial effusion is causing tamponade? The American Journal of Emergency Medicine. 2019; 37 (2): 321-26.
22. Guntheroth WG. Sensibility and soecificity of echocardiographic evidence of tamponade: implications for ventricular interdependence an pulsus paradoxus. Pediat Cardio. 2007; 28 (5): 358-62.
23. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial Effusions: Causes, Diagnosis, and Management. Prog Cardiovasc Dis. 2017;59 (4):380-8.
24. Welch TD, Oh JK. Constrictive Pericarditis. Cardiol Clin. 2017 ;35(4):539-49
25. Miranda WR, Oh JK. Constrictive Pericarditis: A Practical Clinical Approach. Prog Cardiovasc Dis. 2017;59(4):369-79
26. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. Heart. 2018 ;104(9):725-31
27. Flint N, Siegel RJ. Echo-Guided Pericardiocentesis: When and How Should It Be Performed? Curr Cardiol Rep. 2020 ;22 (8): 71
28. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Milinković I, Seferović Mitrović JP, et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. Heart Fail Rev. 2013; 18 (3):255-66

Análisis clínico, epidemiológico y evolutivo del paciente ingresado COVID19 sobre una población mayoritariamente vacunada.

Ignacio Ramil Freán, María Fernandez López, Martín Vidal Vazquez

HM. Modelo A Coruña

La capacidad de predecir la razón de ingresos hospitalarios por COVID-19 en relación con el total de casos activos, fue puesta en duda en Junio 2021. Sobre una población mayoritariamente vacunada, intuir el porcentaje de enfermos que requerirían ingreso hospitalario en relación con la incidencia acumulada (IA), fue una incógnita que poco tardamos en responder. A día de hoy se sigue poniendo en duda la utilidad de la IA como "marcador" de la epidemia, tanto a nivel predictivo de ocupación hospitalaria como para la toma de decisiones ante empeoramientos de la misma. Lo cierto es que, aunque modificado gracias a la buena respuesta de nuestra población ante la vacuna, la IA sigue siendo el único parámetro que permite proyectar con antelación la posible amenaza que el COVID 19 puede suponer para nuestro sistema sanitario.

La principal comorbilidad asociada al ingreso fue la fragilidad clínica (56,25%), definida esta por criterios ya establecidos en otros trabajos! El otra principal enfermedad presente fue la hipertensión arterial (50% de los enfermos ingresados). La obesidad, otro antecedente relacionado con enfermedad grave, solo representó el 6,25% de nuestros enfermos ingresados².

La disnea (75%), la tos (75%) y la fiebre (62,5%) fueron los síntomas más frecuentes. Las mialgias (37,5%) y la Rinitis (12,5%), fueron síntomas que nosotros no relacionamos como de mayor peso en comparativa con otros brotes epidémicos, si bien parece que han sido mas descritos en el enfermo ambulatorio.

Tabla 1. Características clínicas, epidemiológicas y evolutivas del paciente COVID19 ingresado en Julio-Agosto (Poblacion mayoritariamente vacunada)

Numero	Sexo	Edad	HTA	Obesidad	Fragilidad	Vacuna	Fiebre	Disnea	Tos	Rinitis	Mialgias	Neumonía	Otros	Ferritina	Ddimero	PCR	Linfocitos	Dexam	AB	ETV	Oxigeno	Uci	Estancia	Exitus	
1	Hombre	53	NO	NO	NO	PF2x	NO	SI	SI	NO	SI	BILATERAL	NO	550	864	138	720	NO	NO	NO	NO	NO	1	NO	
2	Hombre	73	SI	NO	AZZX	NO	SI	SI	SI	NO	SI	BILATERAL	NO	464	691	87	1333	SI	NO	NO	SI	NO	12	NO	
3	Mujer	95	NO	NO	SI	PF2x	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	400	422	22	800	NO	SI	NO	NO	NO	3	NO	
4	Hombre	80	NO	NO	SI	PF2x	SI	SI	SI	NO	NO	BILATERAL	SI	433	740	25	1170	SI	SI	NO	SI	NO	11	SI	
5	Hombre	19	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	PERIFERICO	NO	160	332	70	1233	NO	NO	NO	NO	NO	1	NO	
6	Hombre	91	SI	NO	SI	PF2x	NO	SI	NO	NO	NO	BILATERAL	SI	110	780	82	855	SI	NO	NO	SI	NO	5	NO	
7	Mujer	64	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	223	400	32	640	NO	NO	NO	NO	NO	5	NO	
8	Mujer	91	NO	NO	SI	PF2x	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	1300	920	180	790	SI	SI	NO	SI	NO	16	NO	
9	Hombre	91	SI	NO	SI	PF2x	SI	SI	SI	NO	NO	BILATERAL	NO	556	1100	78	1470	SI	NO	NO	SI	NO	7	NO	
10	Mujer	87	SI	NO	SI	PF2x	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	280	720	55	1361	NO	NO	NO	NO	SI	NO	19	NO
11	Hombre	19	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	PERIFERICO	NO	602	825	85	1860	SI	SI	NO	NO	NO	4	NO	
12	Hombre	82	SI	NO	SI	PF2x	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	220	455	60	1325	NO	NO	NO	NO	NO	12	NO	
13	Hombre	83	SI	NO	SI	PF2x	NO	SI	SI	NO	NO	PERIFERICO	NO	118	266	25	722	SI	NO	NO	SI	NO	4	NO	
14	Hombre	68	NO	NO	AZZX	SI	NO	NO	NO	NO	NO	PERIFERICO	NO	222	406	101	1130	SI	NO	NO	SI	NO	7	NO	
15	Mujer	91	SI	NO	SI	PF2x	SI	SI	SI	NO	NO	UNILOBAR	SI	687	778	60	1020	NO	SI	NO	SI	NO	9	NO	
16	Hombre	51	NO	NO	AZZX	SI	SI	SI	SI	SI	SI	BILATERAL	NO	850	660	75	952	SI	NO	NO	SI	NO	8	NO	

A finales del pasado mes de Junio y sobre una situación de estabilidad epidemiológica, se volvió a registrar un empeoramiento exponencial de las infecciones en la comunidad coincidiendo con un incremento de la interacción social y de la movilidad en la población juvenil. El impacto que se intuía sobre la hospitalización era bajo, tendiendo a los grupos de nuestra población más vulnerable completamente vacunados. Pronto se comprobó que las altas tasas de incidencia de estos grupos acabarían afectando a todos los grupos de edad. Los pacientes más vulnerables volverían a ocupar nuestras camas, aunque en un porcentaje mucho menor que en anteriores olas previas a la vacunación.

A continuación detallaremos las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas del total de ingresos COVID-19 admitidos en el hospital HM Modelo del área sanitaria de A Coruña, durante los meses de Julio y Agosto de 2021.

Un total de 16 pacientes han sido ingresados con infección SARS CV2 en las camas del servicio de Medicina Interna de HM Modelo, con una estancia media de 7.68 días y una mediana de 7 (Tabla 1). La edad media de los enfermos fue de 64 años. Todos los enfermos a excepción de 3 estaban correctamente vacunados. 2 de estos 3 pacientes no vacunados, no tenían acceso a la vacuna en el momento del ingreso por criterio de edad en el momento de la infección.

El otro paciente rechazó de forma voluntaria recibir la vacuna que le correspondía. Los 13 enfermos restantes (81,25%) estaban correctamente vacunados con pautas completas y maduras. La edad media de los enfermos ingresados vacunados fue de 81,23 años, su estancia fue de 9,15 días. Solo falleció un enfermo de nuestra serie, en contexto de Neumonía COVID 19 y respuesta hiperinmune secundaria. Estaba correctamente vacunado (Arn-m).

Correspondencia: nachoramil@gmail.com

Cómo citar este artículo: Ramil Freán I, Fernandez López M, Vidal Vazquez M

Análisis clínico, epidemiológico y evolutivo del paciente ingresado COVID19 sobre una población mayoritariamente vacunada. Galicia Clin 2022; 83-1: 26-27

Recibido: 03/09/2021; Aceptado: 29/10/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2650>

Del total de pacientes ingresados el 68,75% tenían neumonía radiológica documentada, un 50% de estos con patrón bilateral. Un 62,5% requirieron oxigenoterapia durante su hospitalización y un 56,25% recibieron tratamiento con Dexametasona a dosis ajustadas por peso. Un 31% de los enfermos requirió de antibioterapia concomitante, siendo la causa más frecuente para la indicación de la misma el presentar infección concomitante no relacionada con Covid19 o bien esputo purulento.

En cuanto a los marcadores Biológicos, no encontramos relación directa con niveles muy elevados de PCR (62,5mg/L de media) ni con niveles muy elevados de Ferritina (357,48 mcg/L de media). El marcador biológico de mayor relacionado con enfermedad grave más presente en nuestra serie es la linfopenia, con un valor medio de 1039 cel/ml^{3,4}.

Ningún enfermo presentó Enfermedad tromboembólica venosa durante el ingreso, con un valor medio del nivel del D-Dimero de 601,4). Solo un enfermo falleció y ningún enfermo precisó de ingreso en UCI.

Como conclusión tras la revisión de esta serie, podemos definir los siguientes grupos de pacientes en esta ola de verano 2021, sobre una población mayoritariamente vacunada.

El primer grupo y de mayor peso, el de los enfermos ancianos y frágiles. Es el grupo de pacientes que más carga hospitalaria nos ha generado, con una mortalidad ampliamente reducida gracias a la vacunación. No registramos ningún inmunodeprimido farmacológico o con enfermedad concomitante que condicione inmunosupresión como único factor aislado.

El segundo grupo, el de jóvenes no vacunados por no disponer de acceso a la vacuna en el momento de la explosión epidémica. Perfil de buen pronóstico, con una estancia media de 3,5 días y con un impacto muy bajo en la carga hospitalaria en relación con el total de activos. Se espera que este grupo sea anecdótico ante futuros empeoramientos una vez completen sus respectivas pautas de vacunación.

Un tercer grupo también residual de enfermos bien vacunados y aparentemente inmunocompetentes.

Un último grupo de enfermos no vacunados de forma voluntaria, de edad avanzada y por tanto de peor riesgo evolutivo, altamente expuestos según avance la epidemia y desaparezcan de forma progresiva las medidas no farmacológicas de contención.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Gomez Pavon I, Martin Lesende J.J, Baztan Regato, F Formiga, A Segura, et al. Prevención de la dependencia en las personas mayores. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007; 42: 15-56.
2. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal KGM. BMJ. 2020;369: m1328.
3. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021; 31(1): 1-10.
4. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, Zhao W, Tanveer F, Szpunar SM, Saravolatz L. Predictors for Severe COVID-19 Infection. Clin Infect Dis. 2020; 71(8): 1962-1968.

La cuestión está en el síndrome general (y la pérdida de visión).

The question is the general syndrome (and the vision loss)

Isabel Izuzquiza-Avanzini¹, Lucía Barrera-López²

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

²Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

ABSTRACT

We present the case of a man who refers weight loss, asthenia, and rectal bleeding. After the initial tests a rectal ulcer was found through a colonoscopy. After that, he consulted for acute loss of vision, with findings in the ophthalmological explorations compatible with bilateral posterior uveitis. We propose the differential diagnosis of the rectal ulcer in one hand and of the bilateral posterior uveitis in the other, with the aim of reaching a diagnosis which involves both alterations.

Keywords: General syndrome, vision loss, rectal ulcer.

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre que consulta por pérdida de peso, astenia y rectorragia. En los estudios iniciales se objetivó una úlcera rectal en la colonoscopia realizada. Posteriormente presenta pérdida de visión brusca, con hallazgos en la exploración oftalmológica compatibles con uveítis posterior bilateral. Se plantea el diagnóstico diferencial por un lado de la úlcera rectal y por otro de la uveítis posterior bilateral para llegar a un diagnóstico que aúne ambas alteraciones.

Palabras clave: Síndrome general, pérdida de visión, úlcera rectal.

CASO CLÍNICO

Varón de 61 años que acudió a consulta de Medicina Interna por pérdida de peso.

Era natural de Boiro (A Coruña) y no refería alergias ni hábitos tóxicos. Tampoco había realizado viajes recientes, consumía tanto agua del grifo como embotellada, manifestaba relaciones sexuales de riesgo esporádicas y tenía como mascotas un gato, un perro y una tortuga. Entre sus antecedentes personales destacaba un infarto agudo de miocardio con bloqueo de rama izquierda del haz de His en 2013 (estenosis grave en segmento proximal de la obtusa marginal tratada con stent convencional), precisando reingreso en marzo de 2014 por angina inestable, objetivándose estenosis significativa del stent que no se revascularizó por buen flujo distal. Se efectuó ecocardiograma transtorácico, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (50%). También refería un síndrome ansioso-depresivo. Como tratamiento habitual tomaba ácido acetilsalicílico, pantoprazol, carvedilol, atorvastatina, sertralina, clonazepam y zolpidem.

El 3 de septiembre de 2020 relataba cuadro de pérdida de peso y apetito, además de cansancio de ocho meses de evolución. A lo previo se añadía cambio en el ritmo deposicional desde hacía 3 meses (con tendencia al estreñimiento) y rectorragia, que el propio paciente relacionó con hemorroides.

En la exploración física inicial no se evidenciaron hallazgos destacados. Como pruebas complementarias se solicitaron análisis de sangre (leucocitos 10570/ μ L -con fórmula normal-, Hb 12.1 g/dL, plaquetas 423000/ μ L, VSG 24, función renal e iones en rango, GGT 523, FAL 830, ferrocínica normal), serologías negativas de VIH, VHB y VHC, una TC de abdomen sin hallazgos a destacar (salvo divertículos aislados en colon descendente y sigma proximal).

A la espera de completar estudios, asistió a Urgencias por disminución de la agudeza visual bilateral y miodesopsias de aparición aguda. Oftalmología describió la presencia de vitritis (uveítis posterior) e infiltrados retinianos en ambos ojos. En la agudeza visual de lejos, en el ojo derecho contaba dedos a 20 cm y en el izquierdo; 0,05 (ambos sin mejoría con estenopeco), por lo que se planteó vitrectomía diagnóstica y terapéutica.

También se hizo una colonoscopia, donde resultaba llamativa una úlcera a nivel de recto inferior, de aspecto maligno, que se extendía desde margen anal hasta 3 cm de este, ocupando un tercio de circunferencia. Se tomaron biopsias y se remitió de nuevo al paciente para filiar el cuadro descrito.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como primera aproximación, se trata de un cuadro de síndrome general y una úlcera rectal de aspecto maligno en el estudio endoscópico. Además, de manera aguda el paciente desarrolla una uveítis posterior bilateral. Dentro de los antecedentes epidemiológicos, destacaremos el de relaciones sexuales de riesgo. En base a lo referido, articularemos el diagnóstico diferencial (Tabla 1).

Tabla 1: Diagnóstico diferencial inicial de la úlcera rectal

Úlceras rectales
Solitaria
Neoplasia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Infecciones virales
Enfermedades de transmisión sexual

La úlcera rectal solitaria es una entidad asociada a estreñimiento crónico y que no asocia síntomas generales, por lo que se rechazaría como causante del cuadro.

En cuanto a la neoplasia, a favor está la presencia del síndrome general y la descripción macroscópica de la úlcera. Sin embargo, la asociación con uveítis sería excepcional y además en la TC no se describe afectación loco-regional ni metástasis, por lo que también se podría desechar esta opción.

Por otro lado, la enfermedad inflamatoria intestinal sí se asocia con uveítis, además de con la colangitis esclerosante primaria (CEP), lo que podría explicar la presencia de colestasis de nuestro caso. Sin embargo, se ha de resaltar que la historia clínica no menciona dolor abdominal, diarrea ni productos patológicos en heces, el aspecto de la úlcera no es inflamatorio y el curso de la enfermedad referido tampoco haría sospechar esta patología.

Infecciones víricas como citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein Barr (VEB) pueden cursar con úlceras rectales en pacientes inmunocomprometidos, pero dado que el paciente es inmunocompetente, parece también razonable rechazar esta opción.

Por último, se centrará la hipótesis en las infecciones de transmisión sexual (ITS). El virus del herpes simple (VHS) es la causa más frecuente de lesiones ulceradas dentro de este subgrupo y estas son dolorosas, acompañadas de vesículas, adenopatías y fiebre. Por otro lado, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* causan úlceras que clínicamente cursan con proctitis. *Neisseria gonorrhoeae* se asocia a lesiones exudativas y sistémicamente se relaciona con artralgias; *Chlamydia trachomatis* cursa característicamente con grandes adenopatías (bubones). Dado que en nuestro caso la úlcera se describe como indolora sin asociar tenesmo, exudados ni adenopatías, estas opciones nos parecerían improbables. Por último, una entidad que nos parecería a priori relevante y que no descartaríamos sería la lúes ("gran simuladora"), ya que *Treponema pallidum* puede provocar úlceras rectales indoloras y uveítis.

A continuación, realizaremos el diagnóstico diferencial de la uveítis posterior bilateral, que se trata de una inflamación de la retina o sus vasos y/o de la coroides (Tabla 2).

Tabla 2: Diagnóstico diferencial inicial de la uveítis posterior bilateral

Uveítis posterior bilateral		
Enfermedades oftalmológicas		
Síndrome de enmascaramiento neoplásico		
Enfermedades autoinmunes	sistémicas	/
Infecciones		

Numerosas son las enfermedades oftalmológicas que pueden causar uveítis posterior y bilateral (corioidopatías, epiteliopatías o retinopatías, entre otras) pero de manera aislada no explicarían el cuadro del paciente.

Los síndromes de enmascaramiento neoplásicos son procesos que simulan una uveítis, siendo el más frecuente el linfoma de células B, debiendo sospecharse con uveítis crónica y refractaria. Ante la ausencia de enfermedad tumoral en las pruebas de imagen, podríamos descartar razonablemente esta opción.

Diversas enfermedades autoinmunes sistémicas/autoinflamatorias pueden cursar con esta clínica, aunque suelen ser típicamente anteriores. La ausencia de otros síntomas característicos (artritis/artralgias, serositis, afectación dermatológica, pulmonar, renal o vascular) hace poco probable que nos hallemos ante una enfermedad de este grupo (sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociadas a ANCA, entre muchas otras). Como ya se ha mencionado, la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a uveítis y CEP, pero el curso clínico tampoco es sugestivo.

Por último, cabe destacar el antecedente de relaciones sexuales de riesgo, la ingesta de agua de fuentes del entorno y los animales de compañía (gato, perro y tortuga).

Toxoplasma sp. es la causa infecciosa más frecuente de uveítis posterior y tiene como hospedador principal a los gatos, pero la afectación ocular mayoritaria es unilateral. En contra de esta entidad, tendríamos la ausencia de fiebre y adenopatías que orienten a primoinfección y la ausencia de inmunosupresión para pensar en una reactivación. La enfermedad por arañazo de gato, causada por *Bartonella henselae*, suele cursar con adenopatías locorregionales, fiebre y artralgias, si bien la afectación ocular se ha descrito en un 10% de los casos y suele ser unilateral². La toxocariasis, causada por el parásito intestinal *Toxocara canis*, cuyo hospedador principal es el perro, provoca afectación también típicamente en un solo ojo. En la presentación clásica, asocia fiebre, hepatoesplenomegalia, eosinofilia y afectación pulmonar, ausentes en nuestro caso. El cuadro tampoco orientaría a enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*) por la falta de artralgias, adenopatías, diarrea o proceso sugestivo de malabsorción. En el grupo de las enfermedades víricas, la coriorretinitis herpética, si bien encajaría por el antecedente de relaciones sexuales de riesgo, no sería compatible con la ausencia de lesiones típicas en la exploración oftalmológica. El CMV causa uveítis posterior en pacientes inmunodeprimidos (siendo la infección ocular más frecuente en pacientes con SIDA)². El virus varicela zóster (VZV) provoca lesiones unilaterales y con afectación cutánea y el VEB lesiones dolorosas asociadas a un síndrome mononucleósico.

Dentro de las micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis* ha sido tradicionalmente la causa más frecuente esta afectación ocular dada su afinidad por tejidos bien oxigenados como los pulmones y la coroides. Por otra parte, en el grupo de micobacterias no tuberculosas, mencionaremos al *M. chelonae* por ser la que causa afectación ocular más típicamente³. Esta micobacteria ubicua en la naturaleza (suelo, agua, polvo), debe su nombre a que el primer aislamiento se realizó en una tortuga (*Chelona corticata*). La presencia de pequeños nódulos inespecíficos en tórax y bazo, con el síndrome constitucional, podrían hacer pensar en esta hipótesis diagnóstica, aunque sería excepcional y la escasa presencia de enfermedad granulomatosa no acabaría de encajar en nuestro caso.

Para finalizar, habría que volver a pensar en la sífilis. *Treponema pallidum* puede cursar con afectación ocular en forma de uveítis posterior bilateral durante los estadios secundario y terciario. Además de encajar con el antecedente epidemiológico, explicaría tanto la presencia de una úlcera rectal indolora (proctitis sífilítica), como la colestasis y el síndrome general⁴.

Por lo tanto, la principal hipótesis diagnóstica es que se trataría de una enfermedad infecciosa de transmisión sexual y por ello se debería solicitar una serología luética. No obstante, no se podría eludir del todo la poco probable, aunque posible, etiología por micobacterias (dado que el paciente tiene una tortuga como mascota), por lo que quedaría pendiente descartar la presencia de granulomas en las muestras recogidas.

RESOLUCIÓN

Cerrando el caso, el paciente había acudido previamente a un oftalmólogo extramuros, donde se le pautó prednisona en pauta descendente (con empeoramiento clínico) y colirio con base de dexametasona.

Tras vitrectomía efectuada por Oftalmología, se obtuvieron muestras de humor vítreo no diluido (enviado a Anatomía Patológica/Microbiología) y diluido.

Se completaron estudios analíticos, revelando 11670 leucocitos/ μ L, hemoglobina 13.7 g/dL, plaquetas 207000/ μ L, VSG 37, GGT 203, FAL 106, FR 15,2 UI/mL, ANA 1/80 patrón citoplasmático (con resto de estudio de autoanticuerpos negativos).

La biopsia de lesión rectal mostró un área de ulceración con mínimo fragmento de epitelio glandular, sin evidencia de malignidad y el estudio de humor vítreo tuvo una anatomía patológica sin malignidad, con inmunofenotipo sin evidencia de infiltración por linfoma no Hodgkin.

Se exploró de nuevo al paciente, objetivando además unas lesiones palmo-plantares descamativas, tipo pápulas hiperqueratósicas.

El estudio serológico arrojó un resultado para *Treponema pallidum* IgG positivo, RPR 1/32, anticuerpos totales EIA positivos y la PCR en humor vítreo (PCR), también positiva para esta espiroqueta.

Ante el juicio clínico de uveítis sífilítica (equivalente a neurolúes), se decidió ingreso en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela para tratamiento intravenoso con penicilina G benzatina 4 MU cada 4 horas durante 2 semanas, logrando la desaparición de lesiones cutáneas y la úlcera rectal. Se completó estudio con líquido cefalorraquídeo (claro, no xantocrómico, 29 células, 8% monocitos/macrófagos, 92% linfocitos, 0.32 proteínas, cultivo negativo) y despistaje de ITS (incluyendo VIH). El estudio oftalmológico cifró la agudeza visual el 18 de noviembre de 2020 en ojo derecho de 0.6 +1 (con estenopeico 0.8 difícil) y el ojo izquierdo 0.3 (estenopeico 0.6), quedando pendiente de realizar cirugía en el ojo (también afecto) contralateral.

Como mensajes para recordar, esta entidad es una infección de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Puede presentarse como sífilis precoz (primaria, secundaria, latente temprana), tardía (terciaria, latente tardía) o neurosífilis (en cualquier momento del transcurso de la enfermedad).

Se debe solicitar siempre en embarazo, contactos sexuales reconocidos, pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, hombres que mantengan relaciones sexuales con hombres o personas que reconozcan relaciones sexuales de riesgo. En cuanto a los estudios, resaltar que las pruebas serológicas pueden no ser concluyentes si existe inmunosupresión o enfermedad precoz, por la presencia de falsos negativos. Las pruebas treponémicas son más específicas y se mantienen positivas de por vida. Estas son FTA-ABS, MHA-TP, TPPA, TP-EIA y CIA. También cabe mencionar que las pruebas no treponémicas (RPR, VDRL, TRUST) presentan un número no desdeñable de falsos positivos en contexto de otras entidades. Los métodos de detección directa de este microorganismo son la microscopía óptica de campo oscuro y la inmunofluorescencia directa. Al igual que se ha mostrado en este caso, es relevante solicitar la PCR en muestras biológicas de tejidos afectados. La realización de punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo es necesario para diagnóstico definitivo de neurosífilis, aunque repetir la prueba con el fin de monitorizar resultados, aún hoy en día es una opción controvertida^{5,6}.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los tutores de los residentes Beatriz Suárez Rodríguez y Ignacio Novo Veleiro por la supervisión y correcciones realizadas al caso clínico y a la discusión del mismo.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Suárez Cabrera M. Uveitis: a challenge for internist. *An Med Interna*. 2008;25(3):141-148.
2. Pérez de Arcelus M, Salinas A, García Layana A. Retinal manifestations of infectious diseases. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31 Suppl 3:57-68.
3. Kheir WJ, Sheheitli H, Abdul Fattah M, Hamam RN. Nontuberculous Mycobacterial Ocular Infections: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2015;2015:164989.
4. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382(9):845-854.
5. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-1557.
6. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17073.

Parálisis de Bell y enfermedad por Coronavirus 2019: dos casos y revisión de la literatura

Bell's palsy and Coronavirus disease 2019: two cases and literature review

Luciana Faria, Andreia Mandim, Fani Ribeiro, Rita Moça

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde (CHPVC), Portugal

ABSTRACT

Since the first description of the new Coronavirus disease 19 (COVID 19), the number of associated manifestations described in literature have increase exponentially. The spread of virus to extrapulmonary tissues, especially to central and peripheral nervous system, concerns the physicians and suspicious of disease even in the absence of respiratory symptoms had a major impact preventing it's spread. The authors report two cases of Bell's palsy in patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), describing the clinical manifestations, evolution and treatments. Both patients had a mild course of COVID 19, without respiratory symptoms reported and complete resolution of facial palsy. The authors postulate an association between isolated facial palsy and SARS-CoV-2 infection reviewing the reported cases in literature and the mechanism of neuroinvasion. The authors highlights the importance of suspecting SARS-CoV-2 infection when a patient presents with isolated facial palsy.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2, Bell's palsy, steroids

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although this virus mainly affects the lungs, other symptoms have been described. Neurological manifestations are almost resumed to olfactory and gustatory dysfunction, but other cranial nerves might be affected.

We report two cases of mild COVID-19 infections complicated with Bell's palsy.

CASES REPORT

CASE 1

A 57 year-old healthy man, presented to the emergency department (ED) with an 1 hour of right palpebral ptosis onset. He was otherwise asymptomatic, no history of facial trauma, preceding infection or other triggers were reported. On physical examination there were no other neurological deficits besides a complete right facial palsy (House-Brackman score of IV). Non oral or cutaneous lesions were seen neither ear discharge. The cerebral computer tomography (CT) was normal and the diagnose of Bell's palsy as made. He was on prophylactic isolation for a week due to direct contact with a son infected with COVID-19. A throat swab was performed and the result of real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (PCR) was positive for SARS-CoV-2. The patient was discharged with a 5 days course of 60mg prednisolone, 7 days of valaciclovir 1g tid and initiated a rehabilitation program. He recovered completely after 1 month.

CASE 2

A 40 year-old woman, without known diseases, presented to ED with a 24 hours history of incomplete closure of right eye and flattening of nasolabial fold within 16 days after COVID-19 diagnosis. She reported anosmia since the diagnosis but there were no other symptoms like fever, rhinorrhea, headache or shortness of breath. On physical examination she presented right-side facial weakness, with flattening of forehead's skin and nasolabial fold droop, suggesting right peripheral facial paralysis (House-Brackman score of IV). The remaining clinical and neurological examination was unremarkable, and the patient was discharged with 60mg prednisolone for 5 days, 1g of valaciclovir tid for 7 days and a rehabilitation program. She recovered completely after 2 weeks.

DISCUSSION

The two cases described by the authors represent a mild course of COVID-19 with peripheral neurological impairment.

Since SARS-CoV-2 outbreak in 2019, the spectrum of reported symptoms has been increasing exponentially and COVID-19 is no longer considered merely a respiratory disease. Regarding to neurological manifestations there has been describing nonspecific symptoms such as headache and dizziness, to more specific related with central or peripheral involvement such as encephalitis, stroke and polyneuropathy¹. Considering the involvement of cranial nerves, olfactory and gustatory dysfunctions were the most frequent described, with a recent study reporting a prevalence as high as 85.6% to smell and 88% to taste disorders². Only a few case reports showed an association between facial palsy and COVID-19 infection^{3,4,5,6,7,8,9,10}.

The authors found some similarities with the reported cases. All patients had COVID-19 diagnosis based on positive SARS-CoV-2 RNA PCR on nasal swabs. Only one of the cases had been associated with severe COVID-19 course, related to myocarditis requiring intensive care admission, with the remaining associated with mild course⁴.

While the current studies report SARS-CoV-2 as a neurotropic virus, the exact mechanism of neuroinvasion is a matter of debate. Some authors propose an invasion via olfactory epithelium¹.

This epithelium expresses the angiotensin-converting enzyme 2 receptor (ACE2), where the spikes of the virus binds, reaching the brain tissue through a retrograde transfer via axon. Here the virus could have access to facial nerve causing direct lesion. Another theory suggests a hematogenous spread, with the virus attaching to ACE2 receptor on capillary endothelium, damaging the blood-brain barrier and entering the brain. In fact, this neurotropism was confirmed after the isolation of the virus in cerebrospinal fluid. Other theory is based on indirect damage related to a postinfectious immune-mediated response. Although this immune response has been described as a “cytokine storm” with systemic effects, the authors postulated a more local effect with predilection to facial nerve^{1,2}. This uncertainty about the exact underlying mechanism may explain the different time gap between symptoms onsets and the diagnosis of COVID-19. In some cases, these are simultaneous^{3,5,6,7}, but in others the symptoms appear after the laboratorial diagnose, varying between 2 to 28 days^{6,9}. In presented cases, the time between the onset of palsy and the diagnosis of COVID-19 could only be established in the second case, where a swab was positive 16 days before the presentation. On first case the COVID-19 diagnosis was concomitant with appearance of symptoms, but the infection might have occurred one week before due to high risk contact with his son. For treatment, the use of steroids in Bell’s palsy, before COVID-19, have consistent support in literature, but in association with COVID-19 only case reports describe its use^{5,6,8,10}. The use of antiviral is controversial on isolated Bell’s palsy and there is no evidence of its use when associated with COVID-19. Our cases had complete resolution of palsy. On literature, three reported cases had completed resolution without treatment^{4,5,9}.

Facial palsy can have a negative impact on personal and social well-being so further research is needed to identify its pathogenesis and establish the best treatment for patients with Bell’s palsy associated with COVID-19 disease.

The cases reported and the consistent evidence of neurotropism of SARS-CoV-2 in literature highlights the importance of its suspicion in patients with an acute neurological condition, even in absence of respiratory symptoms. Appropriated measures of personal protection and social distancing should not be dismissed in these situations.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Frontiers in neurology*. 2020;11.
2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease. (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2251–61.
3. Gutiérrez-Ortiz C, M^oendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology Epub*. 2020; 95(5):e601-e605.
4. Dahl EH, Mosevoll K A, Cramariuc D, Vedeler CA, & Blomberg B. COVID-19 myocarditis and postinfection Bell’s palsy. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(1):e240095.
5. Neo W.L, Ng JCF, & Iyer NG. The great pretender—Bell’s palsy secondary to SARS-CoV-2?. *Clinical Case Reports*. 2021;9.3:1175-1177.
6. Lima MA, Silva M, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, et al. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *Journal of neurovirology*. 2021;26(6):941–944
7. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell’s palsy: a case report. *Research Square*. 2020.
8. Bastola A, Sah R, Nepal G, Gajurel BP, Rajbhandari SK, Chalise BS, et al. Bell’s palsy as a possible neurological complication of COVID-19: A case report. *Clinical Case Reports*. 2021; 9(2):747-750.
9. Casas E, Barbosa A, García ER, Cebrián J, Pérez CD, de la Fuente E, et al. Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19. *Revista de neurología*. 2020;71(1):40-41.
10. Goh Y, Beh DL, Makmur A, Somani J, Chan AC. Pearls and Oysters: Facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology*. 2020.

Bisalbuminemia en un paciente con adenocarcinoma de colon-caso clínico

Bisalbuminemia in a patient with colon adenocarcinoma-clinical case

Francisco Gomes, Mariana Almeida, Ruth Feio, Bruno Bonito, Carina Ramalho

Serviço de Medicina interna do Centro Hospitalar do Barreiro-Montijo, Portugal

ABSTRACT

Bisalbuminemia is a rare congenital or acquired disorder of serum proteins, characterized by the presence in the same individual of two types of proteins, with bicuspid patterns on the electrophoretic graphic. We present the case of an independent 70 year-old woman with no relevant medical history or taking regular medication. She was admitted due to symptomatic microcytic and hypochromic anemia (Hb 7.7g / dL). Protein electrophoretic study revealed bisalbuminemia. The colonoscopy revealed an ulcerated, vegetating, stenosing lesion in the ascending colon. Biopsy results were compatible with colon adenocarcinoma. Hereditary bisalbuminemia is generally not pathologically significant, unlike acquired, which may be associated with exposure to high doses of beta-lactam antibiotics, ruptured pancreatic cyst and multiple myeloma. To this date the pathophysiology of bisalbuminemia associated with colon adenocarcinoma remains without explanation.

Keywords: Bisalbuminemia, adenocarcinoma, colon.

RESUMEN

La bisalbuminemia es una anomalía congénita o adquirida, rara, de las proteínas séricas, caracterizada por la presencia en un mismo individuo de dos tipos de proteínas, con patrones bicúspides en el gráfico electroforético. Describimos el caso de una mujer de 70 años autónoma. Sin antecedentes personales conocidos y sin tratamiento ambulatorio. Ingresada para estudio de una anemia microcítica e hipocrómica sintomática (Hb 7,7g/dL). El estudio electroforético de proteínas reveló bisalbuminemia. La colonoscopia total reveló una lesión ulcerada, vegetante, estenosante en el colon ascendente, cuyo resultado de biopsia fue compatible con adenocarcinoma de colon. La bisalbuminemia hereditaria generalmente no tiene importancia patológica, a diferencia de la adquirida, que puede estar asociada con la exposición a altas dosis de antibióticos betalactámicos, rotura de quiste pancreático y mieloma múltiple. La fisiopatología de la bisalbuminemia asociada con el adenocarcinoma de colon continúa sin explicación.

Palabras clave: Bisalbuminemia, adenocarcinoma, colon.

INTRODUCCIÓN

La albúmina es la proteína principal en la circulación corporal y juega un papel importante en el mantenimiento de la presión oncótica intravascular y en el transporte de muchas sustancias endógenas y exógenas. Su concentración plasmática puede variar en numerosos cambios fisiológicos o patológicos.

La bisalbuminemia es una anomalía congénita o adquirida de las proteínas séricas, caracterizada por la presencia en un mismo individuo de dos tipos de proteínas con patrón bicúspide en la tabla electroforética. Scheuulen lo describe por primera vez en 1955. Hay dos formas de bisalbuminemia: hereditaria y adquirida.

CASO CLÍNICO

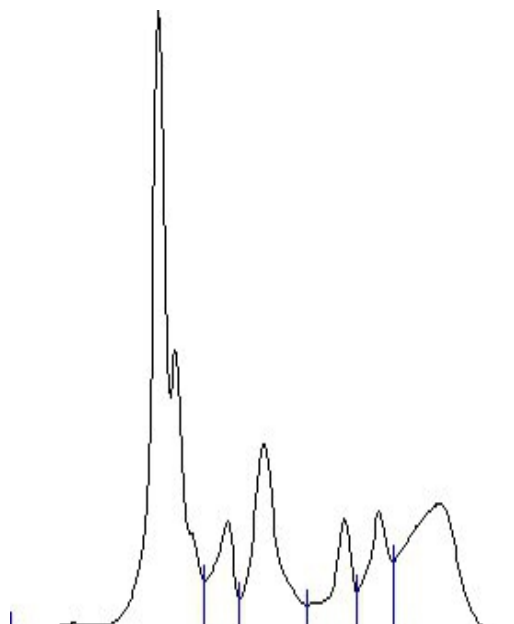
Mujer, 70 años, autónoma. Sin antecedentes personales conocidos, sin tratamiento ambulatorio. Recurrió al Servicio de Urgencias (SU) por lipotimia. A su llegada se encontraba consciente orientada en el tiempo y el espacio e persona, taquicárdica (FC:110lpm), hipertensa (TA 179/120mmHg). Palidez mucocutánea. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen anodino. Edema de miembros inferiores. En la evaluación analítica, hemoglobina 7.7g/dl, hematocrito 23%, sin otros cambios en el hemograma. Radiografía de tórax sin alteraciones. Fue hospitalizada para un estudio de anemia sintomática. Durante la hospitalización se realizó un estudio electroforético de las proteínas que reveló bisalbuminemia, sin cambios sugerentes de gammapatía monoclonal (Figura 1). Transaminasas, amilasa, lipasa, alfafetoproteína normales. Exámenes endoscópicos: Endoscopia digestiva alta sin alteraciones. Colonoscopia total: Lesión vegetativa estenosante ulce-

rada, imposible de superar en el colon ascendente cuyo resultado de anatomía patológica es compatible con un adenocarcinoma de colon. El TC de abdomen y pelvis realizado para la estadificación sin lesión a distancia.

DISCUSIÓN

La bisalbuminemia es una anomalía congénita o adquirida de las proteínas séricas, rara, caracterizada por la presencia en un mismo individuo de dos tipos de proteínas con patrón bicúspide en la gráfica electroforética¹. Descrito por primera vez por Scheuulen en 1955². La bisalbuminemia hereditaria generalmente no tiene importancia patológica y es relativamente rara, con transmisión autosómica codominante con una prevalencia de 1: 1000 a 1:10 000 en la mayoría de las poblaciones^{1,4}. En Europa, predominan las variantes de tipo lento. Se han identificado 125 variantes de albúmina. La alteración genética responsable es una mutación puntual en el gen de la albúmina humana⁴. En individuos heterocigotos, ambos tipos de albúmina se expresan en cantidades aproximadamente iguales, lo que refleja una expresión idéntica de los dos alelos que controlarán la biosíntesis de cada mitad de la cantidad total de albúmina. En los homocigotos, la banda correspondiente a la albúmina variante es exclusiva, pero su movilidad es diferente, más lenta o más rápida que la albúmina normal^{1,4}. El estudio a la familia de nuestra paciente nos permitió excluir el carácter hereditario de la bisalbuminemia.

Figura 1. Bisalbuminemia encontrada en el paciente



Electroforesis de proteínas	Resultado	Valor de referencia
Albúmina	43,4	% 55,8-66,1
Alfa 1	6,8	% 2,9-4,9
Alfa 2	15,2	% 7,1-11,8
Beta 1	7,0	% 4,7-7,2
Beta 2	7,7	% 3,2-6,5
Gamma	19,9	% 11,1-18,8
Relación	0,8	

La bisalbuminemia adquirida es el resultado de cambios estructurales en una porción de la albúmina circulante, por suma o resta de material que puede estar asociado con: exposición a altas dosis de antibióticos betalactámicos, al unirse al antibiótico albúmina con un anillo betalactámico; ruptura de quiste pancreático por proteólisis limitada de la albúmina por enzimas pancreáticas y Mieloma múltiple debido a la unión a la albúmina de determinadas inmunoglobulinas monoclonales. Ninguna de estas causas puede aceptarse en el caso que se presenta (ausencia de tratamiento con antibióticos betalactámicos, ausencia de anomalía pancreática y ausencia de gammapatía monoclonal). Además, otros mecanismos que pueden explicar la bisalbuminemia adquirida descrita en la literatura incluye la interferencia con la alfa-fetoproteína en muy alta concentración debido a su migración electroforética muy cercana al área de la albúmina. Sin embargo, en el caso en cuestión, la concentración de alfa-fetoproteína es normal.

También se han descrito casos raros de bisalbuminemia transitoria en individuos adultos con síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus^{3,6,7}. Estas patologías fueron excluidas en nuestra paciente. El mecanismo fisiopatológico de la bisalbuminemia en el caso descrito permanece sin explicación.

CONCLUSIÓN

Llamamos la atención respecto a una entidad inusual, que en algunas situaciones puede apuntar a la enfermedad de base y dar una pista para el diagnóstico diferencial. La bisalbuminemia asociada con el adenocarcinoma de colon permanece sin explicación. Se enfatiza la importancia de su investigación científica en el futuro, dada la escasez de artículos sobre el caso denunciado.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Blanca Verdía Barbará la corrección de la traducción del resumen.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético

BIBLIOGRAFÍA

- Bach-Ngohou K, Schmitt S, Le Carrer D, Masson D, Denis M. Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin.* 2005; 63: 127-34.
- Forzy G, Friedlander C, Khalil A, Filoche B. Bisalbuminemia y pancreatitis *Pres Med.* 2004;33: 869-70.
- Ouzzif Z, Derouiche M. Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. *Ann Biol Clin.* 2002; 60: 707-10.
- Kurnit DM, Philipp BW, Bruns GA. Confirmación de la asignación de mapeo de albúmina de suero humano al cromosoma 4 usando un gen de albúmina humana clonado. *Gen de células citogenéticas.* 1982; 34: 282-88.
- Boujelbene A, Hellara I, Neffati F, Najjar MF. Falsa bisalbuminemia e hiperalfa-fetoproteinemia. *Gastroen Clin Biol.* 2010; 34: 636-8.
- Ejaz AA, Krishna M, Wasiluk A, Knight JD. Bisalbuminemia en la enfermedad renal crónica. *Clin Exp Nephrol.* 2004; 8: 270-3.
- Ahmad J, Khan AS, Siddiqui MA, Tewari SG, Khan Reino Unido. Bisalbuminemia en el síndrome nefrótico (reporte de un caso). *Jpn J Med.* 1984; 23: 45-7.

Síndrome de platinea-ortodeoxia en una señora mayor: un desafío diagnóstico

Platypnea-orthodeoxia syndrome in an old lady – a clinical challenge

Pedro Manuel Oliveira¹, Maria Ana Canelas¹, Pedro Teixeira², Rita Costa¹, Pedro Salvador¹, Sofia Pereira¹

¹Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal

²Serviço de Cardiologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal

ABSTRACT

Introduction: Platypnea-orthodeoxia syndrome (POS) is a rare disorder characterized by dyspnoea and oxygen desaturation in the upright position which improves in the supine position.

Clinical case: 84 years old woman with hypertension and Parkinson disease. She came to the emergency department complaining of dyspnoea. At admission she was polypneic (35 bpm), spO₂ 80%, 157/108mmHg, 115bpm, afebrile, normal pulmonary auscultation and without peripheral oedema. Oxygen supplementation was started with lack of response. The patient, which at first was lying in the bed with the headboard at 45°, recovered the peripheral oxygen saturation to 96-97% when the bed was placed at 0°. Diagnostic tests were performed, excluding cardiac myocardial infarction, pulmonary embolism and pneumonia. Transthoracic echocardiogram revealed an aneurysmatic interauricular septum with transoesophageal echocardiogram showing an interauricular communication ostium secundum type with a septal aneurysm that led to a right to left shunt. The anatomical and clinical features did not allowed percutaneous or surgical closure. After a group discussion we decided for palliative care.

Discussion: POS due to a septal aneurysm with right-to-left shunt is a rare and difficult diagnose because it requires a detailed medical examination and exclusion of any other possible diseases. Besides that, it is a very rare presentation in such an old person.

Keywords: Dyspnea, Shunt, Patent Foramen Ovale

RESUMEN

Introducción: El síndrome de platipnea-ortodesoxia (SPO) es un trastorno poco común caracterizado por disnea y desaturación de oxígeno en posición erguida que mejora en posición supina.

Caso clínico: mujer de 84 años con hipertensión y enfermedad de Parkinson. Acudió al servicio de urgencias quejándose de disnea. Al ingreso se encontraba taquipneica (35cpm), spO₂ 80%, 157/108mmHg, 115bpm, apirética, auscultación pulmonar normal y sin edema periférico. La suplementación con oxígeno se inició con ausencia de respuesta. La paciente, que al principio estaba acostada en la cama con el cabecero a 45°, recuperó la saturación de oxígeno periférico al 96-97% cuando la cama se colocó a 0°. Se realizaron pruebas diagnósticas, excluyendo infarto de miocardio, embolia pulmonar y neumonía. El ecocardiograma transtorácico reveló un septo interauricular aneurismático con ecocardiograma transesofágico que mostraba comunicación interauricular tipo *ostium secundum* con aneurisma septal que conducía a un shunt de derecha a izquierda. Las características anatómicas y clínicas no permitieron el cierre percutáneo o quirúrgico. Después de una discusión en grupo, nos decidimos por los cuidados paliativos.

Discusión: El SPO por aneurisma septal con derivación de derecha a izquierda es un diagnóstico raro y difícil porque requiere un examen médico detallado y la exclusión de cualquier otra posible enfermedad. Además de eso, es una presentación muy rara en una persona tan mayor.

Palabras clave: Dyspnea, Shunt, Patent Foramen Ovale

INTRODUCTION

The *platypnea-orthodeoxia syndrome* (POS) is a clinical condition first described in 1949⁴ and characterized by dyspnoea in the upright position (*platypnea*), associated with oxygen desaturation (*orthodeoxia*); these abnormalities improve or disappear when the patient is placed in the supine position¹. This syndrome is most often due to an interatrial right-to-left shunt associated with 1) an aneurysmatic interauricular septum 2) other atrial septal defects or 3) a patent *foramen ovale*^{1,2}. It can also be due to pulmonary arteriovenous shunts or ventilation/perfusion mismatch in the lungs².

Since 1949 only a few cases were reported, which makes it a rare condition. Reviewing the scientific publications in 2015 only 228 patients were ever identified with this syndrome¹². However, it is possible that the numbers are underestimated². Clinical criteria to diagnose POS have been proposed²: 1) existence of an interatrial communication; 2) a right-to-left shunt; 3) no pulmonary hypertension or elevation of the right atrial pressure; 4) orthodeoxia (sat.O₂<90% or paO₂<60 mmHg in the upright position that normalize in the supine position); 5) platypnea; 6) treatment is based on the closure of the interatrial defect, with resolution of symptoms. So it is important to perform a blood gas analysis preferably in the upright and supine position and compare results; however the diagnosis demands a transesophageal echocardiogram⁷ where the atrial wall defect can be directly seen.

The treatment through percutaneous approach is preferred because it is effective and has a lower morbidity^{5,6}. Sometimes open heart surgery is necessary.

CLINICAL CASE

We describe the case of an 84-year-old woman, katz D, no cognitive impairment, with hypertension and Parkinson disease. She came to the emergency department (ED) complaining of sudden dyspnoea starting three days before; she denied cough or sputum emission, fever, orthopnea, nocturnal paroxysmal dyspnoea, peripheral oedema or any other complaints. At admission she was agitated, polypneic (respiratory rate of 35 breaths per minute) with ineffective breathing, peripheral oxygen saturation (spO₂) without O₂ supplementation of 80%, hemodynamic stable (blood pressure 157/108 mmHg; heart rate 115 beats per minute), feverless (36.1°C), with normal pulmonary and cardiac auscultation and without peripheral oedema. Oxygen supplementation was immediately placed with no response; even with high concentration mask (HCM) and FiO₂ of nearly 90% the spO₂ did not exceeded 86%. During the medical examination we noticed that the patient, which at first was lying in bed with the headboard at 45°, recovered the peripheral oxygen saturation to 96-97% when the bed was placed at 0°. Some complementary diagnostic tests were performed: a blood gas analysis with FiO₂ 21% revealed pH 7.46, pO₂ 50.3, pCO₂ 32.6, HCO₃-24.7, Lactate 1.2, O₂ saturation 81%; electrocardiogram with sinus tachycardia; blood test without any anomaly (including normal troponin and d-dimers); thoracic x-ray appearing a very discreet pulmonary oedema. With these results we decided to do a computed tomography pulmonary angiogram that excluded pulmonary embolism or any

sign of pulmonary parenchymal infiltrates suggestive of infection. A transthoracic echocardiogram was done in the emergency room and revealed a poorly filled right ventricle and an aneurysmatic interauricular septum (figure 1); an agitated saline bubble test was performed, revealing a right-left shunt. Considering these results, we diagnosed a likely platypnea-orthodeoxia syndrome. Then the patient was submitted to a transoesophageal echocardiogram for a better description of the shunt which showed an interauricular communication ostium secundum type with an associated septal aneurysm that led to a bidirectional but predominantly right to left shunt (figure 2). The anatomical features did not allowed a percutaneous closure and the clinical condition and fragility of the patient made it impossible to perform a cardiothoracic surgery to repair the cardiac shunt. After a very intense group discussion we decided for palliative care and the patient ended up dying in a short time.

Figure 1. Transthoracic echocardiogram revealing a poorly filled right ventricle and an aneurysmatic interauricular septum.

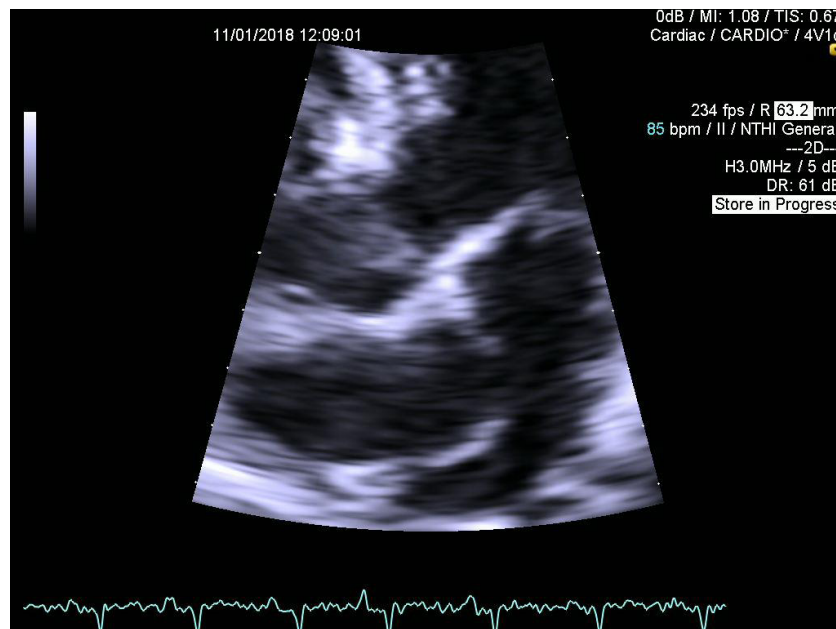
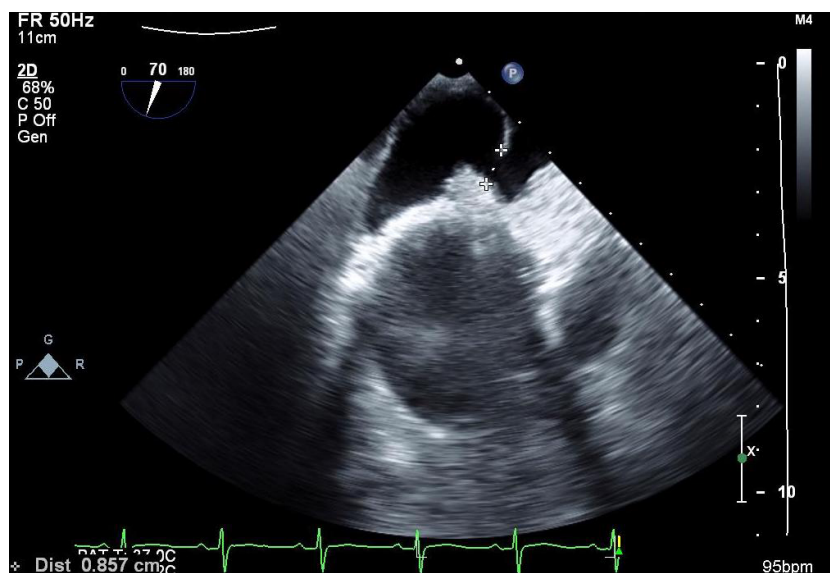


Figure 2. Transesophageal echocardiogram revealing an interauricular communication ostium secundum type with an associated septal aneurysm with bidirectional but predominantly right to left shunt.



DISCUSSION

We described a clinical case of an 84 years patient with good cognitive function and few diseases but an important functional limitation. She presented to our ED very uncomfortable, with some findings that worried us. It was possible to rapidly get the correct diagnosis through a good physical examination. In fact, after excluding other diseases like acute heart failure, myocardial infarction, pulmonary thromboembolism or pneumonia, it was the physical examination that led us to the correct diagnose. We noticed that our patient presented oxygen desaturation and dyspnoea in the upright position that did not respond to oxygen supplementation and that improved in the supine position. First a transthoracic and then a transoesophageal echocardiogram led us to this difficult diagnose: *platypnea-orthodeoxia syndrome* (POS).

As stated before, this syndrome is probably underdiagnosed² as it requires a high clinical suspicion. However simple tests like a blood gas analysis in the upright and supine positions or a good physical examination can lead us to the right diagnose⁸; the transoesophageal echocardiogram is readily available, relatively easy to perform and has a good sensibility⁷.

The platypnea seen in this condition normally is due to a right-to-left shunt through an interatrial septum defect¹ in the absence of pulmonary hypertension. Interatrial defects are relatively common; for example, *patent foramen ovale* is seen in 20-34% of the general population⁹ and it is usually asymptomatic because the communication only opens when the intrathoracic pressure rises. POS is a different situation because there is a continuous communication and deoxygenated blood goes from right to left atrium in certain body positions; this communication is due to, for example, an aneurysmatic defect. It is not well known why this shunt only appears in some body positions; in POS there is not pulmonary hypertension, but the upright position allows that some anatomic changes occur and make the blood go from right to left side¹⁰. Besides all of this, an aneurysmatic defect which only appears at the age of 84 years is very uncommon.

When in the presence of POS, it is indicated to close the interatrial communication⁹. Percutaneous closure is a safe and effective way to perform it¹¹ especially for *ostium secundum* type communications with appropriate morphology¹³. When this type of procedure is not possible or appropriate, surgical closure must be done¹³.

In the described case it was not possible to perform a percutaneous closure because the morphology was not adequate. Surgical closure was considered as an alternative treatment; however, a multidisciplinary team considered that anatomical features did not allowed this approach. The patient ended up in palliative care as this was the best option considering all the clinical data.

Platypnea-orthodeoxia syndrome (POS) is a rare syndrome especially with the clinical presentation that we described before. In fact it is not common that an 84 years old woman develops acute symptoms of POS, demonstrating that probably this was due an aneurysmatic rupture of a previously normal interatrial septum. Unfortunately it was not possible to perform any type of treatment to the patient but it was possible to ensure her a good death.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

BIBLIOGRAPHY

- Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: Etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;47(1):64-66.
- Rodrigues P, Palma P, Sousa-Pereira L. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in Review: Defining a New Disease? *Cardiology.* 2012;123(1):15-23
- Angelini M, Lambro G, Montepietra S, Riccardi M, Zanferrari C, Bortone E. Unexplained dyspnea in an old patient with recurrent stroke: platypnea-orthodeoxia syndrome and evidence of patent foramen ovale. *Neurol Sci.* 2010;31(1):93-4
- Burchell HB, Helmholtz HF Jr, Wood EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypotension. *Am J Physiol.* 1949;159:563-564.
- Rao PS, Palacios IF, Bach RG, Bitar SR, Sideris EB. Platypnea-orthodeoxia: management by transcatheter buttoned device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 54:77-82.
- Delgado G, Inglessis I, Martin-Herrero F, et al. Management of platypnea-orthodeoxia syndrome by transcatheter closure of atrial communication: hemodynamic characteristics, clinical and echocardiographic outcome. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:578-582.
- Herregods MC, Timmermans C, Frans E, Decramer M, Daenen W, De Geest H. Diagnostic Value of Transesophageal Echocardiography in Platypnea. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993;6(6):624-7
- Seward JB, Hayes DL, Smith HC, Williams DE, Rosenow EC, Reeder GS et al. Platypnea-Orthodeoxia: Clinical Profile, Diagnostic Workup, Management, and Report of Seven Cases. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(4):221-31
- Giblett JP, Abdul-Samad O, Shapiro LM, Rana BS, Calvert PA. Patent Foramen Ovale Closure in 2019. *Interv Cardiol.* 2019;14(1):34-41.
- Ptaszek LM, Saldana F, Palacios IF, Wu SM. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in Two Previously Healthy Adults: A Case-based Review 2009. *Clinical Medicine Cardiology*, 3, CMC.S2326.
- Shah AH, Osten M, Leventhal A, Bach Y, Yoo D, Mansour D et al. Percutaneous Intervention to Treat Platypnea-Orthodeoxia Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(18):1928-1938.
- Faustino M, Soares AO, Rodrigues F, Anjos R, Freitas A, Gil VM. Pseudoembolia Pulmonar – Um Caso de Hipoxemia Associada a Shunt Direito-esquerdo. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:1.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008;118:e714-833.

Hipocortisolismo hipofisario por sobrecarga férrica en un paciente con Anemia de Blackfan-Diamond

Pituitary hypocortisolism due to iron overload in a patient with Blackfan-Diamond anemia

Olaia Díaz Trastoy, Nuria Vázquez Temprano, Paula Sánchez Sobrino

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

ABSTRACT

Iron overload in the context of a Blackfan-Diamond anemia is a extremely uncommon cause of central adrenal insufficiency. We report a patient with Blackfan-Diamond anemia diagnosis during his childhood. Ten years later, as a consequence of iron overload caused by repeated transfusions, he developed central hypocortisolism. Blackfan-Diamond anemia is a hereditary syndrome characterized by erythroid aplasia, predisposition to hematologic and solid organ malignancies and congenital abnormalities.

Endocrine complications of Blackfan-Diamond anemia are reported in the literature and highly variable. Hypocortisolism is considered as an uncommon complication (0.7-4 %). Therefore, in a patient with repeated transfusions, we must considerer in a possible ACTH deficiency in the context of hemochromatosis due to iron overload.

Keywords: Blackfan-Diamond anemia, hypocortisolism, iron overload, adrenocortical insufficiency

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia adrenal se clasifica en primaria y secundaria. La insuficiencia adrenal secundaria (IAS) se caracteriza por una hipofunción del eje adrenal debida a un déficit de secreción de corticotropina (ACTH) o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la consecuente liberación insuficiente de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La causa más frecuente es la suspensión de un tratamiento prolongado con corticoides, pudiendo desencadenar una crisis adrenal, cuadro potencialmente mortal. Las causas de insuficiencia adrenal secundaria en la infancia pueden ser congénitas (generalmente en el contexto de déficits múltiples de hormonas hipofisarias) o adquiridas, generalmente por lesiones intracraneales¹.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años diagnosticado a los 5 meses de edad de Anemia de Blackfan-Diamond (DBA). Como manifestaciones propias de la enfermedad presentaba: paladar ojival, paladar hendido y pulgares trifalángicos. Además, padecía una epilepsia parcial de la infancia. Tras el diagnóstico de la DBA se inició tratamiento con prednisona con buena respuesta y descenso progresivo de dosis hasta una cifra de mantenimiento de 2,5 mg/día, obteniendo valores estables de Hb entre 9-11 g/dl. A los 8 años presentó un cuadro de anemización grave sin respuesta al aumento de corticoides, iniciándose régimen transfusional con frecuencia mensual y con tratamiento quelante de hierro concomitante: deferasirox 250 mg diarios. El tratamiento corticoideo se suspendió dos años después.

A los 8 años es remitido a Consultas de Endocrinología por talla baja (talla 125 cm, percentil inferior a 3) que inicialmente se relacionó con la gravedad de la patología de base, descartándose déficit de GH mediante el test de clonidina (contraindicación de test de hipoglucemia por la epilepsia). Tanto la anemia de Blackfan-Diamond como el tratamiento esteroideo crónico justificaban la talla baja. La resonancia magnética (RM) cerebral excluyó patología intracraneal.

RESUMEN

Las causas de insuficiencia adrenal de origen central son múltiples, siendo la sobrecarga férrica en el seno de una anemia de Blackfan-Diamond extremadamente infrecuente. Se presenta el caso de un paciente de 15 años diagnosticado de anemia de Blackfan-Diamond en la infancia que desarrolla hipocortisolismo de origen central como consecuencia de la sobrecarga férrica por transfusiones de repetición como tratamiento de soporte de la anemia. La anemia de Blackfan-Diamond es un síndrome hereditario caracterizado por una aplasia eritroide que conlleva un recuento reducido de glóbulos rojos, anomalías congénitas y predisposición a neoplasias hematológicas y de órganos sólidos. La prevalencia de las complicaciones endocrinas reportadas en la literatura secundarias a esta patología es muy variable siendo el hipocortisolismo muy poco frecuente (0,7-4 %). Por ello, ante un paciente con transfusiones de repetición, debemos tener en cuenta el posible déficit de ACTH en el contexto de una hemocromatosis por sobrecarga férrica.

Palabras clave: anemia Blackfan-Diamond, hipocortisolismo, sobrecarga férrica, insuficiencia adrenal

A los 14 años comenzó con clínica de astenia, somnolencia e hipotensión arterial. No se objetivó hiperpigmentación. Se solicitó cortisol basal (8:00 am), obteniéndose un valor de 4,4 mcg/dL (5-25) con una ACTH inapropiadamente normal, descartándose interferencias farmacológicas (suspensión de glucocorticoides 5 años antes, en 2014). El resto de los datos de laboratorio eran normales (tabla 1). Ante las cifras de cortisol basal indeterminadas se realizó test dinámico (estímulo con 250 mcg de ACTH recombinante) que confirmó la presencia de hipocortisolismo. Los valores de ferritina eran muy elevados (>800 ng/ml) y la cuantificación estimada de hierro intrahepático por resonancia magnética nuclear fue de 231.631771 micromol Fe/g lo que indicaba alta sobrecarga. Estos datos confirmaron nuestra sospecha de déficit de ACTH debido a sobrecarga férrica por transfusiones de repetición.

DISCUSIÓN

Las causas de insuficiencia adrenal de origen central son múltiples siendo la sobrecarga férrica en el seno de una DBA extremadamente infrecuente. La DBA es un síndrome hereditario raro caracterizado por una aplasia eritroide congénita que lleva a un recuento reducido de glóbulos rojos, anomalías congénitas y una predisposición a neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, a menudo en edades mucho más jóvenes que las observadas en la población general². Su incidencia está entre 1/100,000-1/200,000 y es uniforme en todas las etnias y en ambos sexos. El tratamiento generalmente implica una terapia con glucocorticoides a largo plazo a la dosis mínima requerida para mantener niveles aceptables de hemoglobina. La duración del tratamiento es variable y poco predecible, ya que algunos pacientes desarrollan refractariedad a los glucocorticoides y otros remisión eventual². Un 40 % es dependiente de transfusiones periódicas que se administran cada 3-4 semanas.

Tabla 1. Datos de laboratorio más relevantes

Determinaciones de laboratorio	Paciente	Valores de referencia
ACTH (pg/mL)	23,09	9-52
Cortisol basal (mcg/dL)	5,5	5-25
Cortisol tras ACTH (pg/mL)	14,8	>18
FSH (mU/mL)	7,8	1,27-19,26
LH (mU/mL)	2,8	1,24-8,62
Testosterona (ng/mL)	2,85	1,75-7,81
GH (pg/mL)	0,8	0-5
IGF-I (ng/mL)	239,8	102-520
TSH (μU/mL)	1,82	0,34-5,6
Ferritina	901	20-250
Hb (g/dL)	7,2	13-16
Glucosa (mg/dL)	91	75-110

Curiosamente, alrededor del 20 % de los pacientes entran en remisión, sin requerir ni glucocorticoides ni transfusiones durante más de 6 meses. El trasplante de precursores hematopoyéticos se considera en pacientes seleccionados³. Las complicaciones endocrinas aparecen en más de la mitad de los pacientes y la mayoría se relacionan con el uso crónico de glucocorticoides o las transfusiones recurrentes y la sobrecarga de hierro secundaria a las mismas³, especialmente en ausencia de una terapia quelante adecuada⁵. La prevalencia de las complicaciones endocrinas reportadas en la literatura es muy variable: talla baja 36-68 %, hipogonadismo 18-72 %, pubertad retrasada 43-77 %, amenorrea 40-54 %, osteoporosis 36-81 %, diabetes mellitus 5-15 %, hipotiroidismo 6-50 %, hipoparatiroidismo 3-10 % e hipocortisolismo 0,7-4 %⁵. La insuficiencia adrenal por exceso de hierro puede ser primaria (afectación de las glándulas adrenales) o secundaria (afectación hipofisaria). A nivel hipofisario el hierro preferiblemente se deposita en las células gonadotrópicas y lactotrópicas, pero solo en una minoría de células tirotrópicas, corticotrópicas o somatotrópicas⁶. En una serie de 25 pacientes con anemia aplásica con hemocromatosis asociada a transfusión, 22 pacientes tenían al menos una anomalía endocrina y 12 tenían más de una⁶. Por ello, debemos tener en cuenta el posible déficit de ACTH en aquellos pacientes con hemocromatosis por sobrecarga férrica debida a transfusiones repetidas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Blanca Verdía Barbará la corrección de la traducción del resumen.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no ha recibido financiación externa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético.

GLOSARIO

ACTH: hormona adrenocorticotropa

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DBA: Anemia de Blackfan – Diamond

GH: hormona de crecimiento

Hb: hemoglobina

IgG: inmunoglobulina G

RM: resonancia magnética

BIBLIOGRAFÍA

- Patti G, Guzzetti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:425-44.
- Muir C, Dodds A, Samaras K. Mid-life extra-haematopoietic manifestations of Diamond–Blackfan anaemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017: 16-0141.
- Lahoti A, Harris YT, Speiser PW, Atsidaftos E et al. Endocrine Dysfunction in Diamond-Blackfan Anemia (DBA): A Report from the DBA Registry (DBAR). *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):306–312.
- Mascarenhas M, Rawnsley V, Balen A. Iron overload directly affecting the ovaries in a patient with Diamond–Blackfan anaemia: a case report. *Hum Fertil (Camb).* 2018;21(4):294-8.
- Ong CK, Lim SL, Tan WC, Ong EE et al. Endocrine complications in transfusion dependent thalassaemia in Penang Hospital. *Med J Malaysia.* 2008;63(2):109-12.
- Kim MK, Lee JW, Baek KH, Song KH et al. Endocrinopathies in transfusion-associated iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):271-7.

Un caso de Sarcoidosis Multisistémica peculiar

Sarcoidosis – an unusual multisystemic disease.

Ana Gorgulho¹, Ana Paula Antunes¹, Carolina Sequeira¹, Anabela Salgueiro Marques²

¹Hospital de Cascais, Portugal

²CUF, Portugal

ABSTRACT

Sarcoidosis is a chronic multisystemic disease of unknown etiology, characterized by the formation of non-caseous granulomas, most commonly with lung, intrathoracic lymph node, skin and ocular involvement. We present the case of a 69-year-old male with hyperthyroidism due to a toxic nodule who underwent a thyroidectomy but kept losing weight. Afterwards he developed photopsias, hepatosplenomegaly and pancytopenia. Exams revealed non-caseous granulomatous involvement of thyroid, eye, liver and bone marrow. Corticosteroid therapy was initiated with overall improvement but the patient developed hypercortisolism and hyperglycemia and did not tolerate steroid tapering. Azathioprine was started, allowing improvement with low dose steroids.

This case illustrates an infrequent case of sarcoidosis with exclusive extra-thoracic disease, highlighting the rare bone marrow and thyroid involvement causing an unspecific presentation.

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a chronic, inflammatory, multisystemic disease of unknown etiology. It is characterized by the formation of non-caseous granulomas, most commonly in the lungs, intra-thoracic lymph nodes, skin and eye but it can affect virtually any organ. Isolated extra-thoracic involvement is rare and can make the diagnosis more difficult¹⁻³.

In most patients, prognosis is excellent with most remaining asymptomatic or going into remission without consequences. Less than 5% of patients die from sarcoidosis¹. Evidence based guidelines for treatment are lacking for most of the presentations. There is no cure and treatment is based mainly on corticosteroids^{4,5}.

We describe one patient with an atypical sarcoidosis presentation with extra-thoracic involvement only.

CASE REPORT

A 69-year-old Caucasian man, with no relevant personal or familiar history besides a previously diagnosed hyperthyroidism, lost 20% of his weight within a year, in spite of treatment with thiamazole. Thyroid scintigraphy showed a toxic nodule so a partial thyroidectomy was performed. Thyroid histology reported nodular hyperplasia, with an inflammatory lymphohistiocytic reaction with multinucleated giant cells, secondary to colloid extravasation. After the surgery, he continued to lose weight. The patient developed photopsias and in clinical re-evaluation he presented hepatosplenomegaly on examination. He denied night sweats, fever, myalgia, anorexia and respiratory symptoms. Laboratorial tests revealed pancytopenia, renal dysfunction, high velocity sedimentation rate (VSR), beta2-microglobulin, and high angiotensin-converting-enzyme (ACE) value (Table 1).

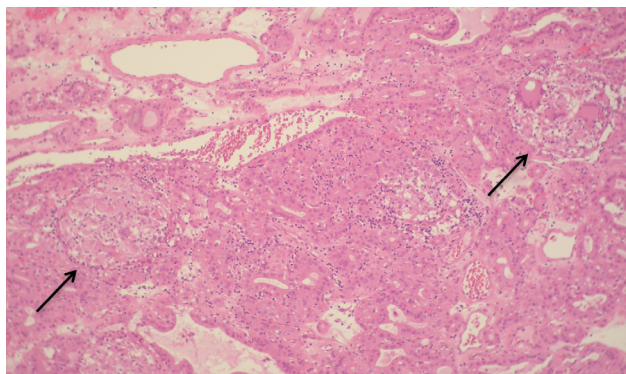
The chest radiography and computed tomography were unremarkable. An ocular angiography was performed revealing a granulomatous chorioiditis.

Thyroid histology was reviewed, identifying thyroid involvement with non-caseous granulomatous inflammation, consistent with thyroid sarcoidosis (Image 1).

Table 1. Laboratory tests before and after the onset of systemic corticoid therapy.

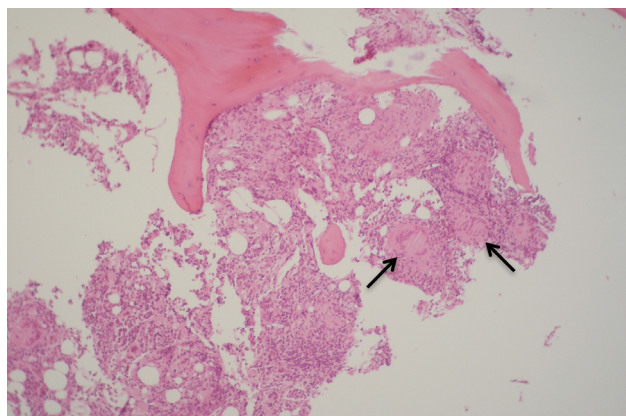
	1 month before therapy	Onset therapy with prednisolone	After 1 week of prednisolone	After 4 weeks	Reference Values
Hemoglobin	11.2	9.0	10.5	13.7	13.5 – 17.5 g/dL
Leucocytes	2170	1380	4590	6790	4000-10 000 $\times 10^9$ /L
Eosinophils	70	3	20	50	<0.50 $\times 10^9$ /L
Platelets	122 000	82 000	156 000	140 000	150 000 - 400 000 $\times 10^9$ /L
VSR	31	50	-	13	<20 mm/h
Beta2-microglobulin	19.75	-	-	-	0.9-2 mg/L
C reactive protein	0.87	1.78	-	-	<0.60 mg/dL
Creatinine	-	3.28	-	1.46	0.70-1.30 mg/dL
Calcium	-	10.3	-	9.2	8.5-10.1 mg/dL
Aspartate aminotransferase	40	40	-	17	15-37 UI/L
Alanine aminotransferase	42	42	-	33	16-63 UI/L
Alkaline Phosphatase	130	130	-	-	46-116 UI/L
Rheumatoid Factor	-	6.5	-	-	<18 UI/mL
ACE	114	114	-	28.2	20-70 U/L
Interferon gamma release assays (IGRA)	-	Negative	-	-	

Figure 1. Histopathological examination of thyroid tissue (H&E stain, magnification 100x), showing epithelioid granulomas (black arrows).



Due to pancytopenia progression, a myelogram and bone biopsy were performed, also showing a bone marrow granulomatous inflammatory process. (Figure 2)

Figure 2. Histopathological examination of bone marrow tissue (H&E stain, magnification 100x), showing epithelioid granulomas (black arrows).



Liver biopsy also exhibited a granulomatous hepatitis, with epithelioid granulomas.

Infectious causes for granulomatous diseases, such as Q-fever, Epstein Barr-virus, Cytomegalovirus, Human Immunodeficiency Virus, tuberculosis and brucellosis were excluded, as well as autoimmune causes (with negative anti-nuclear [ANA], anti-SSA, anti-SSB and anti-neutrophil cytoplasmic [ANCA] antibodies and negative rheumatoid factor). Assuming the diagnosis of sarcoidosis, the patient started corticosteroid therapy, with prednisolone. After only one week of treatment we could see a clinical improvement in photopsias (with choroidal infiltrates reduction) and analytically in pancytopenia and renal function (see Table 1).

A slow and progressive reduction on corticosteroids dose was initiated: the patient was on prednisolone 40mg for a month and 30 mg for another month but the patient started showing steroids side effects with hyperglycemia and signs of hypercortisolism. The dose was reduced for 5 mg/day over the third month and at this point the abdominal ultrasound no longer displayed hepatosplenomegaly; on ophthalmologic examination there was only atrophy of the choroid lesions and myelogram and bone biopsy were normal, with no granulomas found. The patient did not tolerate the corticosteroid dose reduction, with worsening pancytopenia and fatigue. Considering the inability to taper corticosteroids and the steroids side effects, azathioprine 2mg/kg/day was started which allowed us to maintain 5mg of prednisolone with resolution of pancytopenia and symptoms, and normal myelogram and bone marrow biopsy.

DISCUSSION

The main feature of sarcoidosis is granulomatous inflammation, with non-caseous granuloma formation. More than 90% of the patients have pulmonary involvement (hilar lymphadenopathy and/or pulmonary infiltrates)¹. Extra-thoracic organs most frequently involved are the skin (macules, papules and plaques), eye and liver/spleen, but isolated extra-pulmonary manifestations are rare^{1,2}.

Our patient has its peculiarities; he is an elder man, with atypical presentation, with multiple organ involvement and no intra-thoracic manifestations, in addition to the rare involvement of the thyroid, the bone marrow and posterior eye segment.

We consider that the hyperthyroidism was the first sarcoidosis manifestation, although not recognized at that point, allowing the progression of the disease to its multi-organ involvement.

Sarcoidosis of the thyroid gland is very infrequent and not many reports are available, but multiple presentations have been described, such as hyperthyroidism, hypothyroidism (and subclinical forms of both), goiter or even granulomas mimicking nodules/tumours⁶.

This situation is so unusual that the granulomatous inflammation was only noticed in the histology review, with given importance to the rest of the patient's context.

Continued weight loss with pancytopenia led to the finding of bone marrow granulomas that is not a common finding either. A Spanish review of 40 cases of bone marrow granulomas concluded that 50% were of infectious etiology with tuberculosis being the most frequent infection (20%), followed by brucellosis, typhoid fever and kala-azar⁷.

In that same study only 5% of the granulomas were sarcoidosis. In patients with bone marrow granulomas is imperative to exclude infectious diseases but sarcoidosis should not be overlooked.

Ocular sarcoidosis involvement is frequent (25-80% of patients) and any segment can be affected, but the most common is to find anterior segment uveitis¹. Our patient had a more infrequent posterior-segment involvement (choroiditis).

Hepatic sarcoidosis is frequently asymptomatic, therefore believed to be underestimated. Hepatomegaly is found in 5-15% of patients and elevated serum aminotransferases in just over 10%, but histologic evidence of disease is present in 75% of hepatic biopsies performed on sarcoidosis patients. Nearly 60% of patients with hepatic involvement have constitutional symptoms such as fever, anorexia and weight loss, as well as night sweats¹.

Diagnosis is based on clinical and radiologic findings supported by histologic evidence of non-caseous granulomas in one or more organs, after exclusion of other granulomatous diseases. Our patient had a compatible clinical picture, but did not present the usual thoracic radiological findings suggestive of sarcoidosis, so the demonstration of non-caseous granulomas in the multiple organs involved, with negative tests for infectious and autoimmune causes, was determinant for the diagnosis. Laboratory evaluation is often not helpful, nevertheless peripheral lymphopenia, elevated beta2-microglobulin and hypercalcemia point to sarcoidosis. Elevated ACE (synthesized in granulomas) is classically associated with sarcoidosis (also seen in our patient) but it has low specificity and sensitivity and is considered to be a poor therapeutic guide^{1,3}.

Early diagnosis and management can prevent future complications. Treatment is widely accepted if organ function is threatened¹. Corticosteroids remain the cornerstone of treatment, with the most common dosage for induction being 0.5 mg/kg ideal body weight (usually 20 to 40 mg/day), for 1-3 month and further step-by-step decrease⁴. Patients should be reassessed every 4 to 12 week intervals

for evidence of symptomatic worsening or development of glucocorticoid-related adverse effects.

Steroid-sparing therapies such as methotrexate, azathioprine, leflunomide or mycophenolate mofetil may be considered in patients with persistent symptoms, inability to taper steroids or intolerable side effects⁴.

In conclusion, this case highlights the everyday challenges of the internist to understand and diagnose complex multisystemic diseases, such as the enigmatic sarcoidosis that may present itself in “mysterious” ways. Increased suspicion is needed to faster diagnose this entity provide adequate treatment in a timely manner.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-65.
2. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1885-9.
3. Giovinale M, Fonnesu C, Soriano A, et al. Atypical sarcoidosis: case reports and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;13 Suppl 1:37-44.
4. Valeyre D, Jey F, Nunes H. Current Medical Therapy for Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:523-31.
5. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med*. 2015;3:813-22.
6. Muzaffar TH, Al-Ansari JM, Al-Humrani H. Brief review of sarcoidosis of the thyroid gland. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2009;1:2.
7. Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM, et al. Significance of granulomas in bone marrow: a study of 40 cases. *Eur J Haematol*. 1988;41:12-6.

Síndrome de Evans — presentación atípica de un linfoma raro

Evans syndrome – atypical presentation of a rare lymphoma

Catarina Teles Neto, Marta Valentim, Filipa Pedro, Pedro Luís, Ana Gameiro, Luís Siopa

Hospital Distrital de Santarém (Internal Medicine DepartmentA; Pathology DepartmentB)

ABSTRACT

Evans Syndrome is a rare autoimmune condition characterized by two or more cytopenias, usually autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura. It can be primary/idiopathic or secondary to other diseases. Authors describe an Evans syndrome case due to a splenic marginal zone lymphoma, a rare non-Hodgkin lymphoma.

Keywords: Evans syndrome; splenic marginal zone lymphoma, marginal zone lymphoma

INTRODUCTION

Evans Syndrome (ES) is a rare autoimmune condition characterized by two or more cytopenias, occurring simultaneously or sequentially, autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) and immune thrombocytopenic purpura (ITP), and in 15% of cases also immune neutropenia¹. ES is diagnosed in under 5% of all patients with AIHA or ITP and is more prevalent in female gender². It can be primary/idiopathic or secondary, mostly to autoimmune, neoplastic, or infectious diseases.

CASE REPORT

We present an 81-year-old female without any relevant medical background or regular medication, admitted due to a severe bicytopenia – anaemia (haemoglobin 5,7g/dl) and thrombocytopenia (72000/ul) – identified after complaints of asthenia, anorexia, and unquantified weight loss for 2 months. Clinically, she was emaciated, with discoloured skin and mucous membranes, slightly jaundiced, had a non-painful 2cm splenomegaly and no palpable lymphadenopathies. There was no history or evidence of haemorrhagic blood dyscrasia.

Blood tests (table 1) revealed haemolytic anaemia of autoimmune characteristics, namely, positive direct anti-globulin test, reticulocytosis, increased indirect bilirubin and LDH and decreased haptoglobin. These tests were performed before any transfusion support. Peripheral blood smear described anisocytosis and poikilocytosis, without platelet aggregates and without other morphological changes. Coagulation and liver tests were within reference values. Leukogram was normal and procalcitonin was negative. Infectious (table 1) and iatrogenic causes were excluded. Protein electrophoresis and serum immunofixation showed a small IgM monoclonal peak. A complementary autoimmune study (table 1) showed no alterations. Although controversial, search for antiplatelet antibodies was positive.

Because of the immune characteristics of the anaemia steroids were promptly initiated at admission (prednisolone 1mg/kg/day). Since the patient was so symptomatic it was decided, alongside the Immunohaemotherapy department, to also provide a red blood cells transfusion which had poor analytical retort.

After two weeks of steroids there was no significant haemoglobin or platelets improvement. In the meanwhile, cranial-caudal CT scan showed a homogenous splenomegaly of about 18cm, with no evidence of neof ormation or lymphadenopathies. Upper and lower digestive endoscopies with blind biopsies showed no changes and Helicobacter pylori was negative.

Peripheral blood immunophenotyping result was suggestive of a B-cell non-Hodgkin lymphoma, marginal zone type (MZL) (table 1). Bone biopsy using immunohistochemistry confirmed extensive medullary infiltration by MZL (figures 1 and 2). Splenic marginal zone lymphoma was assumed, and rituximab was started after Haematology specialist evaluation. Unfortunately, after only two weeks of treatment with rituximab she died in the set of respiratory sepsis.

Table 1. Blood tests

BLOOD TESTS					
Haemoglobin (g/dl)	5,4	Prothrombin time (s)	12,7	Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	121
Haematocrit (%)	17,8	INR	1,07	Direct antiglobulin test	Positive
Average globular volume (fl)	94,7	Iron (ug/dl)	35	Antiplatelet antibody	Positive
Average globular haemoglobin (pg)	28,7	Transferrin (mg/dl)	75	IgG (mg/dl)	563
Reticulocyte (%)	2,6	Total iron binding capacity (ug/dl)	105	IgA (mg/dl)	45
Leukocyte (/ul)	6500	Ferritin (ng/ml)	734	IgM (mg/dl)	217
Neutrophils (/ul)	4000	B12 vitamin (pg/ml)	150	Kappa light chains (mg/dl)	435
Lymphocyte (/ul)	1800	Folate (ng/ml)	3,4	Lambda light chains (mg/dl)	<78,9
Monocyte (/ul)	600	Haptoglobin (mg/dl)	<10	Serum immunofixation	IgM band
Eosinophile (/ul)	0	Total bilirubin (mg/dl)	5,9	Protein electrophoresis	- 2,0 - albumin (g/dl)
Basophile (/ul)	0	Direct bilirubin (mg/dl)	1,8	- alfa1-globulin (g/dl)	- 0,33
Platelets (/ul)	72000	Lactate dehydrogenase (U/L)	587	- alfa2-globulin (g/dl)	- 0,43
				- beta-globulin (g/dl)	- 2,92
				- gama-globulin (g/dl)	- 0,60
Infectious panel					
HIV-1 and HIV-2			Negatives		
HBs Ag			Negative		
Anti-HBc ab			Negative		
Anti-HCV ab			Negative		
CMV IgG			Negative		
CMV IgM			Negative		
EBV IgG			Negative		
EBV IgM			Negative		
Autoimmunity panel					
ANA			Negative		
dsDNA			Negative		
Lupic anticoagulante			Negative		
IgG Anti-cardiolipin ab			Negative		
IgM Anti-cardiolipin ab			Negative		
IgG Anti-B2-glicoprotein-I ab			Negative		
IgM Anti-B2-glicoprotein-I ab			Negative		
Peripheral blood immunophenotyping					
Pathological B lymphocyte population, monoclonal, kappa +, 0,4% of total cellularity (CD19+, CD20+ strong and homogeneous, CD5-, CD23-, CD79b+, CD31+ weak, CD305-, CD103-, CD10-/+, CD22+, CD11c-, CD45+, CD38-, CD200-/+, CD43- IgM-, CD27+, CD81+, CD25+)					
Conclusion: immunophenotype suggestive of B cell NHL, marginal zone type					

Figure 1. Bone marrow with intense hypercellularity due to extensive infiltration (about 70% of nucleated cells) by small to medium lymphoid cells, with an irregular nucleus and chromatin granularity (A: HE x40; B: HE x100).

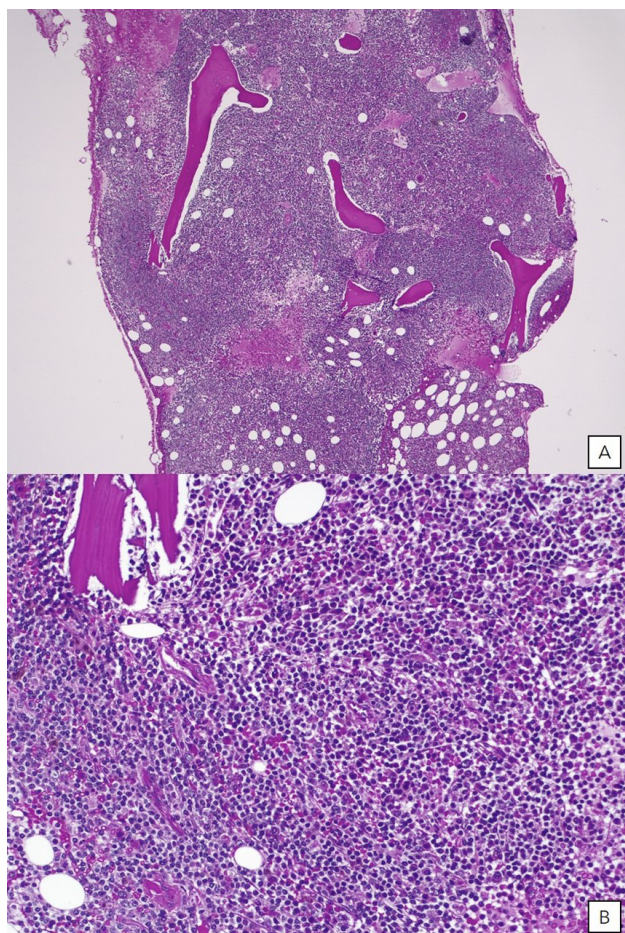
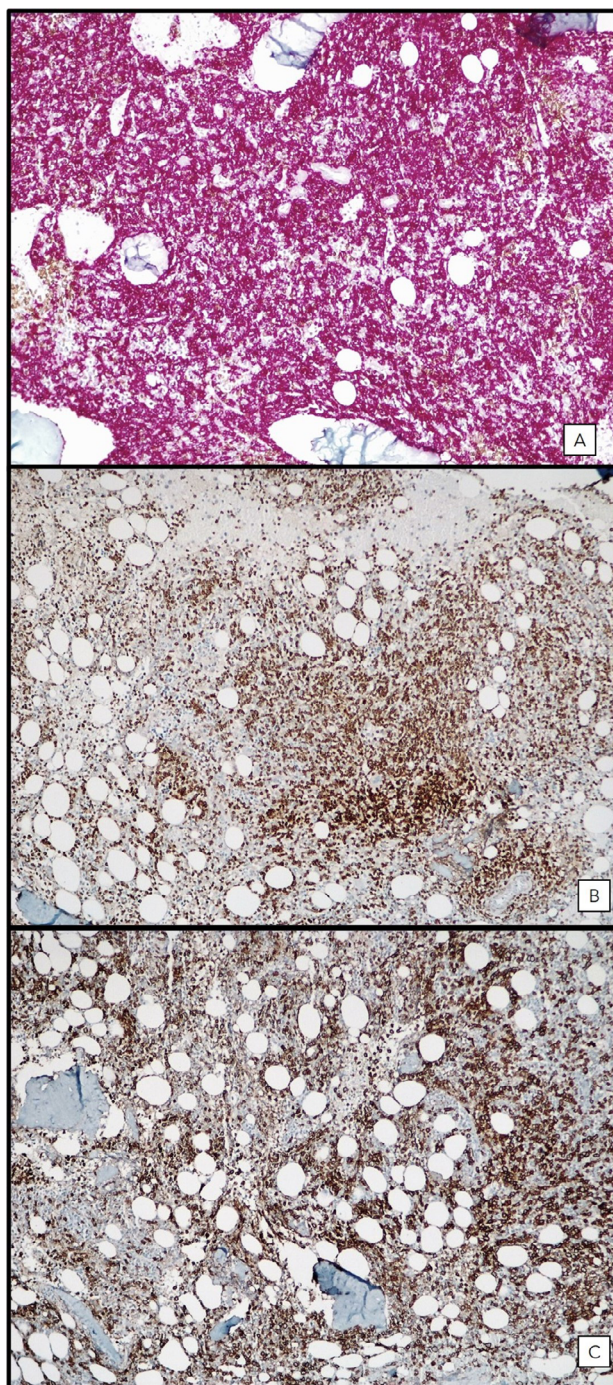


Figure 2. Immunohistochemical profile (A: CD20 + and CD3 +; B: bcl-2 +; C: CD43 +).



DISCUSSION

MZL represents about 5-15% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL)³ and according to World Health Organization, they are categorized as mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), splenic and ganglionic MZL. Splenic MZL is rare, accounting for 20% of all MZL and less than 1% of all NHL^{3,4}. Average age at diagnosis is 69 years old and is slightly more frequent in males⁵.

Splenic MZL diagnosis can be made without a splenic biopsy, as in our patient, using the combination of peripheral blood immunophenotyping and histology, and immunohistochemical analysis of bone biopsy^{3,5}. Our patient had peripheral blood and bone marrow involvement, present in 95% of splenic MZL^{6,7}.

Usually, this lymphoma has an indolent behaviour, but in advanced stages, signs and symptoms related to splenomegaly can occur. Only 25% of patients have B symptoms and increased LDH at diagnosis, as seen in this case report^{4,8}.

Our patient presented with a severe new onset bicytopenia since she had normal blood tests from about 1,5 years ago. AIHA diagnosis was made based on the haemolytic characteristics and positive direct anti-globulin test. ITP diagnosis relied on the exclusion of alternative disorders. Drug-induced thrombocytopenia, infections, liver disease and microangiopathic processes were excluded as previously described. Positive antiplatelet antibodies were present, but they are not necessary in order to establish diagnosis. In 20% of cases, splenic MZL is associated with autoimmune manifestations such as AIHA and ITP however, combination of AIHA and ITP (ES) at presentation, as described in this case, is rare^{3,8}.

ES diagnosis implies the presence of AIHA and ITP and, rarely, association of immune neutropenia. True incidence in unidentified, but it

is known to occur in less than 5% of all patients with AIHA and ITP and to be more prevalent in females^{1,2,10}. Primary ES is an exclusion diagnosis and secondary ES has been associated with diseases such as systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid antibody syndrome, Sjögren's syndrome, chronic lymphocytic leukaemia, NHL, hepatitis C, among others^{1,9}. ES first-line treatment is prednisolone (1-2mg/kg/day) however, in secondary ES like in our case, treatment aimed at the underlying disease is paramount. Recommendations for splenic MZL treatment are symptomatic splenomegaly, cytopenias, systemic symptoms or disease progression^{3,6}. Our patient had multiple treatment indications. Rituximab alone or with chemotherapy are the preferable choices. In this case, rituximab was particularly indicated due to ES, allowing to control the underlying disease and have a faster resolution of immune cytopenias^{3,6}.

About one third of patients with splenic MZL present with monoclonal

gammopathy, usually IgM and at low levels (<2g/dl), as described in our patient; presence of this paraprotein seems to be related to advanced disease and bone marrow invasion, and is associated with a worse prognosis^{3,9,11}.

CONCLUSION

ES is rare but is believed to be underdiagnosed and, as such, in presence of a new onset anaemia and thrombocytopenia, simultaneous or sequential, this diagnostic hypothesis must be considered. Primary ES is an exclusion diagnosis, and it is much more frequent to occur associated with another disease, usually autoimmune, infectious, or lymphoproliferative, and that is why it is necessary to carry out a detailed complementary study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Shaikh, H., & Mewawalla, P. Evans Syndrome. StatPearls.
2. Jaime-Pérez, J. C., Aguilar-Calderón, P. E., Salazar-Cavazos, L., and Gómez-Almaguer, D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med.* 2018; 9, 171-184.
3. Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., Johnson, P. W., Ponzoni, M., Raderer, M., Ladetto, M. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Journal of Annals of Oncology.* 2020; 31(1), 17-29.
4. Santos, T. S., Tavares, R. S., & Farias, D. L. (2017). Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. *Rev Bras Hemat Hemoter.* 2017; 39(2), 146-154.
5. Juárez-Salcedo, L. M., & Castillo, J. J.. Lymphoplasmacytic Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2019; 33(4), 639-656.
6. Arcaini, L., Rossi, D., & Paulli, M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*, 2016; 127(17), 2072-2081.
7. Matutes, E., Oscier, D., Montalban, C., Berger, F., Callet-Bauchu, E., Dogan, A., Piris, M. A.. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008; 22(3), 487-495.
8. Suriar, J., Aye, M., Musadiq, M. M., & Cabot, J. S. Splenic marginal zone lymphoma with autoimmune hemolytic anemia. *Journal of Medicine and Therapeutics.* 2018; 2(1), 1-5.
9. Audoin, J., Le Tourneau, A., Molina, T., Camilleri-Broët, S., Adida, C., Comperat, E., et al. Diebold, J. Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol.* 2003; 122(3), 404-412.
10. Hansen, D. L., Möller, S., Andersen, K., Gaist, D., & Frederiksen, H. (2019). Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am J Hematol.* 2019; 94(10), 1081-1090.
11. Asatiani, E., Cohen, P., Ozdemirli, M., Kessler, C. M., Mavromatis, B., & Cheson, B. D. Monoclonal Gammopathy in Extranodal Marginal Zone Lymphoma (ENMZL) Correlates With Advanced Disease and Bone Marrow Involvement. *Am J Hematol.* 2004; 77, 144-146.

Un diagnóstico ocular complicado

A Challenging Ocular Diagnosis

CASE REPORT

A 71-year-old man was admitted in the emergency department due to an epistaxis that had lasted for 30 minutes. He mentioned multiple similar previous episodes, together with recurring temporal headaches during the previous month and partial loss of vision. On physical examination, the patient was hemodynamically stable, afebrile, and had a right exophthalmos. Aminocaproic acid was started due to the persistence of the hemorrhage. Analytically, are highlighted hemoglobin 11.3 g/dL, 52×10^3 platelets/uL, INR 1.2, erythrocyte sedimentation rate 78mm/1h, and C reactive protein 44.5 g/dL. Head computed tomography (head CT) was performed, which revealed a mass of soft tissues in the right orbit with an invasion of the underlying structures (Figure 1 and 2). After performing a biopsy of the retroocular mass and excluding the diagnosis of multiple myeloma, the diagnosis of extramedullary plasmacytoma was made.

Extramedullary plasmacytoma is a rare neoplasm, corresponding to 3% of malignant plasmacyte neoplasms and 1% of all neoplasms of the head and neck¹. Most of these lesions appear on the wall of the upper respiratory tract. The location in the orbit is uncommon, with less than 60 cases described in the literature². The cases described include plasmacytomas located in the orbit, conjunctiva, and iris, the majority in the context of multiple myeloma³. It mainly affects male individuals (ratio 3: 1), with an average age between 55 and 60 years¹. Symptoms are related to the location of the neoplasm.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

Figure 1. Head CT showing a soft tissue mass in the right orbit with invasion of the underlying structures.

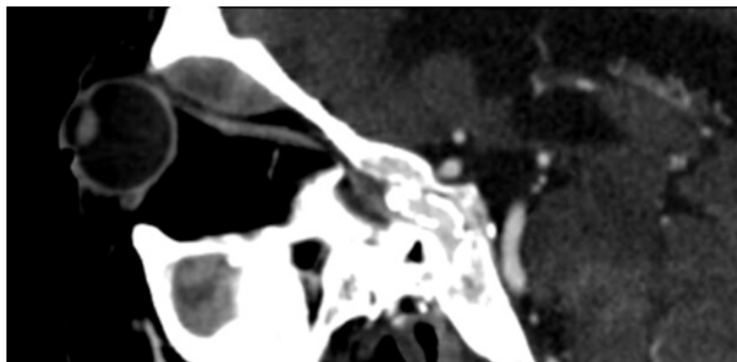
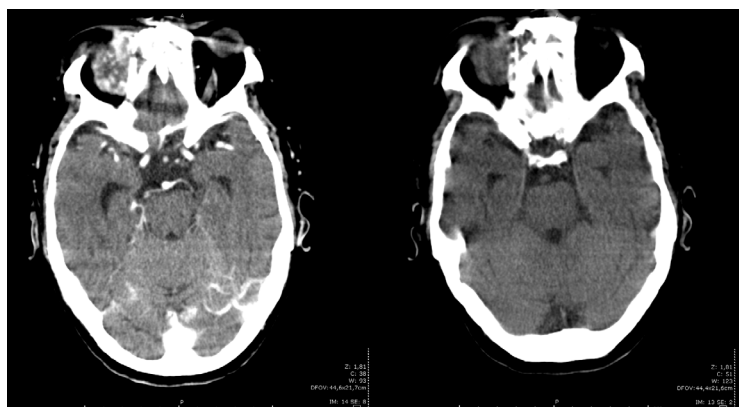


Figure 2. Head CT displaying bone destruction on the roof of the right orbit.



REFERENCES

1. Dores G, Landgren O, McGlynn K, Curtis R, Linet M, Devesa S. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*. 2009; 144(1):86-94.
2. Uceda-Montañés A, Blanco G, Saornil MA, Gonzalez C, Sarasa JL, Cuevas J. Extramedullary plasmacytoma of the orbit. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78(5):601-3.
3. Wang SY, Lee MB, George A, Wang SB, Blackwell J, Moran S et al. Five cases of orbital extramedullary plasmacytoma: diagnosis and management of an aggressive malignancy. *Orbit*. 2019; 38(3):218-225.

Keywords: exophthalmos, orbital neoplasm, plasmacyte neoplasm

Palabras clave: exoftalmos, neoplasia orbitaria, neoplasia de plasmocitos

Joana Antunes¹, Filipa Batista²

¹ *Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Coimbra, Portugal.*

² *Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Coimbra, Portugal.*

Correspondencia: joanadasantunes@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Antunes J, Batista F. Un diagnóstico ocular complicado. *Gaceta Clin* 2022; 83-1: 50

Recibido: 08/01/2021 ; Aceptado: 11/05/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2445>

Edema asimétrico de miembros inferiores — del historial al diagnóstico

Asymmetric lower limb oedema – from history to diagnosis

CASE REPORT

We present a case of a 79-year-old woman with history of rectal adenocarcinoma, previously submitted to an anterior resection in 2014. In June 2019, she was admitted in the Emergency Department complaining of exuberant oedema of the left lower limb and progressive onset prostration. At admission, she was responsive to painful stimuli, hypotensive and showed marked left lower limb swelling with crepitation to palpation. The arterial blood gas analysis evidenced metabolic acidosis and hyperlactacidemia. Analytical results included elevation of systemic inflammatory markers and acute kidney injury AKIN 3. ECG and transthoracic echocardiogram showed no alterations. Thoracic, abdominal, pelvic, and left lower limb CT images documented an intestinal suture dehiscence and a gas collection located anteriorly to the sacrum, as well as soft tissue emphysema in the left thigh, extending from the abdominal wall to the left knee, involving the subcutaneous cellular tissue and multiple muscular compartments. After a multidisciplinary-team meeting, it was decided to institute conservative treatment measures. The patient progressed to multiorgan failure and died shortly after.

Suture dehiscence and consequent intestinal content leakage is the main cause of death after colon surgery¹. The most frequent complications are haemorrhage, ileus, and septic shock². Signs and symptoms usually appear between the third day up to several weeks after surgery and its differential diagnosis with other post-operative infections may be challenging when only based on clinical evaluation! The presentation of asymmetrical lower limb oedema and post-operative timing could have been confounding factors in this case. With this, the importance of a thorough clinical and past medical history taking is evidently rooted in an internist's daily practice.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

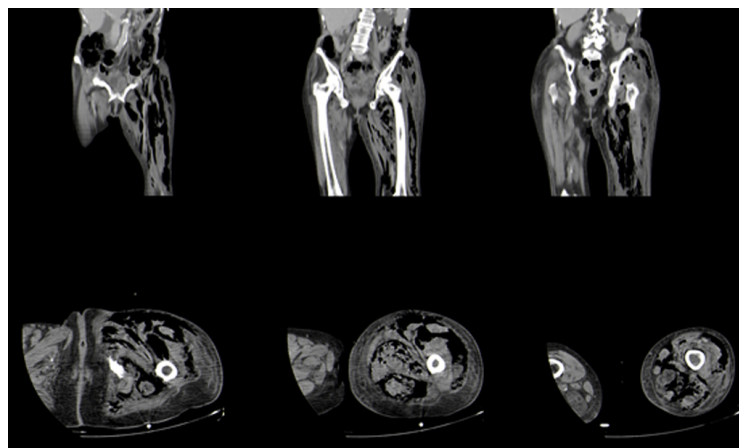
SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

Figure 1. Head CT showing a soft tissue mass in the right orbit with invasion of the underlying structures (arrows).



REFERENCES

1. Tutone SO, Hill AG, Anastomotic Leak After Colonic Resection, *Diseases of Colon & Rectum*. 2019; 62: 9-11.
2. Midura EF, Hanseman D, Davis B, Atkinson S, Abbott D, Shah SA, Paquette IM, Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leak After Colectomy, *Diseases of Colon & Rectum*. 2015; 58: 333-8.

Catarina Couto, Gisela Evaristo Vasconcelos

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Portugal

Correspondencia: 73209@chts.min-saude.pt

Cómo citar este artículo: Couto C, Evaristo Vasconcelos G

Edema asimétrico de miembros inferiores — del historial al diagnóstico. *Galicia Clin* 2022; 83-1: 51

Recibido: 11/01/2021 ; Aceptado: 21/02/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2455>

Neurocisticercose no esperada

Unexpected neurocysticercosis

CASE REPORT

Cysticercosis is caused by the larval stage of the tapeworm *Taenia solium*. Approximately 50 million people worldwide are estimated to have cysticercosis infection, which is endemic in many regions of Central and South America, sub-Saharan Africa, India, and Asia. In those areas it's an important cause of adult-onset seizures¹.

We present a case of a 30-year-old male patient, born in Cabo Verde, with background history of epilepsy, low therapeutic adherence and sporadic consumption of cannabinoids and alcohol; he was admitted in the emergency room with seizure. On physical examination, he had somnolence and tongue bite; neurological examination was normal, and he was hemodynamically stable. Laboratory tests showed rhabdomyolysis (CK 1111U/L) and a positive test for cannabinoids. To exclude other causes of seizures, a CT scan was made and showed multiple intraparenchymal micronodular calcifications (Figure I), which could be nonviable calcified lesions of cysticercosis. Besides that, it was also present a cystic image compatible with a viable cysticercus in vesicular phase (Figure II). There were excluded HIV, syphilis and ocular cysticercosis. An MRI confirmed the data from the CT scan. The patient was medicated with albendazole, with a favourable outcome. Intraparenchymal neurocysticercosis is the most common form of cysticercosis; it occurs in more than sixty percent of cases. Onset of symptoms usually occurs three to five years following infection, but it can occur more than thirty years following infection²⁻³. Our patient had viable and degenerating cysts on neuroimaging, so the antiparasitic regimen of choice was albendazole, such as recommended: This patient had a known background of epilepsy and multiple risk factors for seizures, however he didn't have prior description of neuroimaging. This discover could point to the origin of the disease and to a probable epidemiologic context in the childhood. However, the viable cyst points us to a more recent infection, which could had taken place in some travel to its origin country. This case shows us a less common but possible cause of seizures. By reminding it and its neuroimaging aspects we could do more accurate diagnostics.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

Figure 1. CT scan: multiple intraparenchymal micronodular calcifications.

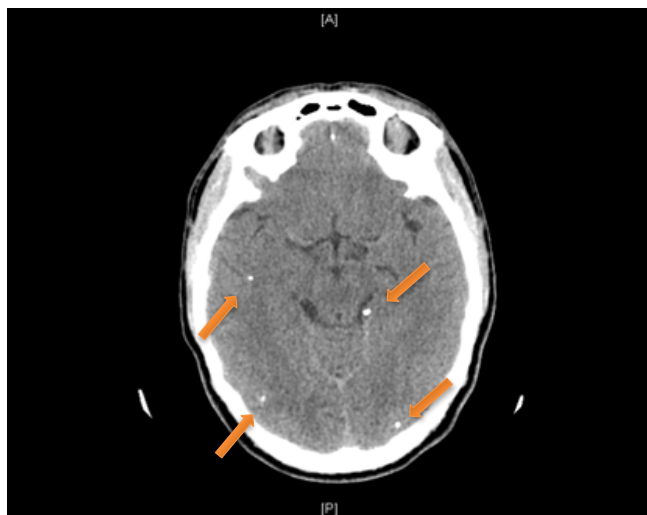


Figure 2. CT scan: viable cysticercus in vesicular phase.



REFERENCES

1. White AC. Cysticercosis: Epidemiology, transmission, and prevention. UpToDate. [internet] 2017. Available in: <https://www.uptodate.com/contents/cysticercosis-epidemiology-transmission-and-prevention/print>.
2. Gripper B, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease – a review. Acta Tropica. 2017; 166: 218–224.
3. García HH, Nash TE, Brutto O. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. Lancet Neurol. 2014; 13(12): 1202–1215.

Keywords: cysticercosis; seizures; *taenia*.

Joana Raquel Monteiro¹, João Crespo Santos²

¹Serviço de Medicina

²Hospital de Santo André

Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

Correspondencia: joanamonteiro.fmc@gmail.com

Cómo citar este artículo: Monteiro JR, Santos JC

Neurocisticercose no esperada. Galicia Clin 2022; 83-1: 52

Recibido: 12/01/2021 ; Aceptado: 10/05/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2456>

Signos de Leser-trélat en un carcinoma de células en anillo de sello

Leser-trelat sign in a signet-ring cell carcinoma

CASE REPORT

Leser-Trélat sign is defined by the sudden appearance with a rapid increased in number and size of multiple seborrheic hyperkeratosis, associated to a neoplasm, mostly from the gastrointestinal tract¹⁻³.

Male, 80 years old, with systemic hypertension, type-2 diabetes *mellitus*, cerebrovascular disease, chronic kidney disease and prostate adenocarcinoma operated 15 years ago. He is admitted due to a 1-year clinical picture characterized by weight loss, painful right hypochondrium, nausea and vomiting. Physical revealed, in addition to painful right hypochondrium, multiple hyperkeratotic lesions spread over his trunk and back, a paraneoplastic sign known as Leser-Trélat. He had an outpatient ultrasound scan with multiple hypoechoic liver nodular lesions.

Blood tests revealed mild anemia (Hb 11,4g/dl), cytocholesteriasis (AST 54U/L; ALT 79U/L; FA 227U/L; GGT 720U/L; total bilirubin 0,5mg/dl) and an extremely high CEA (2627ng/ml). Thoraco-abdominopelvic CT had evidence of multiple diffuse metastasis (lymph nodes, lung, adrenal glands and liver), but no primary tumour was found. After his digestive tract endoscopic exams showed no alterations, he underwent a liver lesion biopsy that confirmed infiltration by well-differentiated carcinoma, with mucus lakes and numerous "signet ring" cells, whose immunohistochemical profile was compatible with gastrointestinal tract origin (positive for cytokeratins 7 and 20, CDX2 and S100P).

This case emphasizes the importance of a thorough objective examination, since it was possible to make a presumptive diagnosis upon admission only by observing the patient's skin. Although endoscopic examinations were innocent, Leser-Trélat sign associated with liver biopsy results and CEA are strongly suggestive of gastrointestinal origin³.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Sardon C, Dempsey T. The Leser-Trélat sign. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12):918
2. Chakradeo K, Narsinghpura K, Ekladios A. Sign of Leser-Trélat. *BMJ Case Reports*. 2016; 2016:bcr2016215316
3. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2009;15(35):4372-79.

Catarina Teles Neto, Marta Valentim

Hospital Distrital de Santarém, EPE

Correspondencia: catarinamoreiraneito@gmail.com

Cómo citar este artículo: MTeles Neto C, Valentim M

Signos de Leser-trélat en un carcinoma de células en anillo de sello. *Galicia Clin* 2022; 83-1: 53

Recibido: 14/01/2021 ; Aceptado: 01/03/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2462>

Figure 1. Multiple hyperkeratotic lesions, distributing on trunk and dorsal region, a paraneoplastic sign knowing as Leser-Trélat



Dermatitis bullosa como efecto secundario a pembrolizumab

Bullous dermatitis as an adverse reaction to pembrolizumab

CASE REPORT

A 48-year old woman, with a pT3b nodular melanoma of the thigh, diagnosed on 12/2017 remained under surveillance in the dermatology and oncology department. During a medical oncology appointment on 03/2018, a mass was palpated in the left inguinal region, and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) was performed, which revealed a left inguinal conglomerate 24x33mm in size with a standardized uptake value (SUV) of 13; left iliac and pelvic lymph node conglomerate 15mm in size with an SUV of 10. She underwent surgery on 05/2018 with wide excision margins and left iliac-inguinal lymph node dissection, with a histological result of wild type melanoma infiltration, N2 disease. It was considered stage IV disease and immunotherapy with pembrolizumab every 3 weeks was initiated on 07/2018, which was well-tolerated. Re-evaluation PET CT in January and June 2019, showed a complete response to therapy, with no evidence of disease. During an oncology appointment in October 2019, the patient presented with an exuberant rash and blisters with some areas of epidermal detachment on the limbs, chest and back (Figure 1). This adverse event was categorized as bullous dermatitis grade 3: the treatment was discontinued and dexamethasone was initiated: 4mg/8h for 5 days, then 4/12h for 5 days, and then 4mg per day for 10 days. The patient exhibited a gradual improvement in the lesions and full resolution of the skin adverse event (Figure 2). Pembrolizumab was re-initiated 12 weeks after, and the patient continued to show a complete response to therapy, as observed using PET-CT.

Adverse immunotherapy reactions may result when the immune system is activated, leading to an attack on normal organ and tissue function¹⁻². They can affect virtually any organ system, with dermatological, gastrointestinal, and endocrine-related events, being the most commonly encountered³⁻⁴. They may occur at any time during treatment³, with most adverse events occurring during the first few doses². Skin adverse events include rashes; itching, blisters; peeling skin or skin sores; painful sores; or ulcers in mouth, nose, throat or genital area. Among cutaneous side effects, severe skin reactions such as bullous dermatitis can occur in $\geq 1/100$ patients⁵⁻⁶.

There are only 26 reports of the occurrence of bullous dermatitis, with only 3 female patients between 18 and 64 years of age. Only 5 from the 26 have recovered currently. This case highlights the importance of recognizing adverse side effects of immunotherapy including less frequent ones and rapid interventions that can lead to a full recovery.

Adverse immunotherapy reactions are common and can affect virtually any organ system, with dermatological reactions, being some of the most commonly encountered. Bullous dermatitis can occur with anti-programmed cell death-1 treatment, although it is not amongst the common skin effects, it is a clinical entity that needs an accurate clinician judgement. The ideal approach is treatment discontinuation and the use of corticosteroids, with the possibility of immunotherapy reintroduction after condition resolution.

Figure 1. Bullous dermatitis on patient's right arm caused by Pembrolizumab

Figure 2. Patient's right arm after corticotherapy and treatment suspension, 12 weeks after bullous dermatitis diagnose.



CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473-86
2. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-75
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74
4. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2018;55(4):489-502
5. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65
6. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):957-64
7. European Medicines Agency. [1995-2020]. EudraVigilance- European database of suspected adverse drug reaction reports. Retrieved from <http://www.adrreports.eu/en/index.html>

Alícia da Silva Oliveira, Emílio Macias Bravo

Hospital Espírito Santo Évora, Portugal

Correspondencia: aliciagsoliveira@gmail.com

Cómo citar este artículo: Da Silva Oliveira A, Macias Bravo E. Dermatitis bullosa como efecto secundario a pembrolizumab. *Galicía Clin* 2022; 83-1: 54. Recibido: 16/01/2021; Aceptado: 14/02/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2467>

¿Qué esconde la alopecia? Alopecia universalis como síntoma de inicio de un paciente seropositivo al VIH

What is hidden by alopecia? Alopecia universalis as an onset symptom of an HIV seropositive patient

CASE REPORT

Acute and symptomatic HIV infection can be associated to a wide range of symptoms. Up to 90% of HIV-seropositive patients have dermatologic manifestations during their illness course. Seborrheic dermatitis is the most common cutaneous eruption associated to HIV-1 and pruritus is also a usual symptom, sometimes in earlier stages of the disease^{1,2}. With regard to hair changes, the most typical in these patients are lengthening of the eyelashes and scalp hair loss³. Alopecia areata (AA) is a nonscarring hair loss which has been reported as a rare symptom in HIV-seropositive patients^{2,9}. A less common variant in these patients is alopecia universalis, which consists on a total body hair loss⁹.

We present a clinical case of a 37-year-old man, caucasian, with medical history of allergic rhinitis, without any regular medication, who presented to the Emergency Room due to angioedema and pruritic rash two weeks after taking nonsteroidal anti-inflammatory drug and amoxicillin-clavulanate because of a zygomatic bone fracture. He had face, neck, arms and legs oedema and itch lesions on his arms and legs. Neck ultrasonography demonstrated a soft tissue oedema. Laboratory examination revealed high white blood cells count ($11600 \times 10^{12}/L$) and eosinophilia (1500 cells/ μL). He was medicated with prednisolone and hydroxyzine with mild oedema improvement.

The patient was referred to the Internal Medicine appointment. He mentioned a predominantly nocturnal pruritic rash and non-quantified weight loss. Physical examination revealed patchy bald spots on the scalp associated to sparse hair in the whole body, itch lesions on his arms and legs, erythematous pruritic papules at his trunk, seborrheic dermatitis on his face and painless axillary and inguinal lymphadenopathy. Laboratory findings showed even higher white blood cells count ($14500 \times 10^{12}/L$) associated to eosinophilia (3000 cells/ μL). Antineutrophil cytoplasmic antibodies and specific IgE to penicillin and amoxicillin were normal. Serologic testing for syphilis was negative, as well as hepatitis B and C serologies. However, HIV-1 serology was positive, with a CD4 lymphocyte count of 505 cells/mm³, CD4/CD8 ratio of 0,2[†] and viral load of 12700×10^3 copies/mL. Antiretroviral resistance test was negative and the patient didn't have the HLA B*5701 allele. In three months, patient's alopecia progressed to alopecia *universalis* simultaneously with a decrease in CD4 lymphocyte count (201 cells/mm³) and CD4/CD8 ratio (0,18), and an increase of the viral load (18200×10^3 copies/mL). He started treatment with emtricitabine / rilpivirine / tenofovir (200mg/25mg/245mg daily). In less than one month he noticed hair growth and appetite increase. Two more months after treatment started, he was already asymptomatic. CD4 lymphocyte count increased to 304 cells/mm³, CD4/CD8 ratio was 0,27 and viral load was almost undetectable ($0,049 \times 10^3$ copies/mL).

Figure 1. Scalp showing diffuse alopecia, previous to the treatment



There are several skin manifestations in HIV-seropositive patients, which are not only associated to the terminal stage but can also be seen in the earlier stages of the disease¹.

Seborrheic dermatitis, that our patient had, is one of the most common cutaneous symptoms in HIV-1 patients, being reported in 20 to 40% of them. Besides that, our patient also had pruritus, which is another common complaint, especially in the earlier stages^{1,2}. A cause for this pruritus could be eosinophilic folliculitis, which is a unique HIV-1 condition that could justify our patient pruritus and peripheral eosinophilia, although he had CD4 lymphocyte count higher than 300/mm³ at diagnosis, when he had more pruritus complaints. We would need a biopsy specimen of the scalp to confirm it.

On the other hand, AA in HIV-seropositive patients is not common⁹, and alopecia universalis is an even rarer symptom. AA is an autoimmune disorder that targets hair follicles, conditioning a nonscarring hair loss, with a worldwide incidence of around 2%. It can be caused by genetic predisposition and environmental factors⁹. Barcaui *et al*⁷ showed that alopecia related to HIV-1 infection is the result of a hair cycle disruption. According to this data, there is a higher proportion of telogen follicles with apoptotic follicular stem cells, mainly with less CD4 lymphocytes count at late disease stages. Besides that, there was an architectural disorder of the perifollicular collagen bundles. They even suggested that this apoptosis is caused by virus proteins which interact with cell-cycle.

After treatment start, our patient's CD4 lymphocyte count increased and viral load decreased, associated to hair regrowth and alopecia improvement. Thus, this is in agreement with what Stewart *et al*⁶ showed in their study: when the patient's CD4 lymphocyte count and CD4/CD8 ratio was low, the patient had active hair loss and after treatment there was an increase of this ratio and CD4 lymphocyte count simultaneously with hair regrowth. For this reason, we can conclude that alopecia universalis recovery is probably correlated to patient's immune system improvement.

To our knowledge, this is the first case of alopecia universalis in HIV-positive patients reported in Portugal.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

SOURCE OF FUNDING

There was no funding.

ETHICAL ASPECTS

The patient signed a written informed consent.

REFERENCES

1. Tschachler E, Bergstresser PR, Singl G. HIV-related skin diseases. *Lancet*. 1996; 348:659-63
2. Gaurkar S, Parmar K, Shah B. Sequential development of psoriasis, alopecia universalis, and vitiligo vulgaris in a human immunodeficiency virus seropositive patient: A unique case report. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2014; 35(2):167-169
3. Smith KJ, Skelton HG, DeRusso D, Sperling L, Yeager J, Wagner KF, et al. Clinical and histopathologic features of hair loss in patients with HIV-1 infection. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(1):63-8
4. Lafeuillade A, Quilichini R, Chaffanjon P, Dhiver C, Gastaut JA. Alopecia universalis in a homosexual man seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990; 3 (10):1019
5. Ostlere LS, Langtry JA, Staughton RC, Samrasinghe PL. Alopecia universalis in a patient seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27(4):630-1
6. Stewart MI, Smoller BR. Alopecia universalis in an HIV-positive patient: possible insight into pathogenesis. *J Cutan Pathol*. 1993; 20(2):180-3
7. Barcaui C, Silva AM, Sotto M, Genser B. Stem cell apoptosis in HIV-1 alopecia. *J Cutan Pathol*. 2006; 33(10):667-671
8. Grossman MC, Cohen PR, Grossman ME. Acquired eyelash trichomegaly and alopecia areata in a Human Immunodeficiency Virus-infected patient. *Dermatology*. 1996; 193:52-53
9. Darwin E, Hirt P, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez J. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment conditions. *Int J Trichology*. 2018; 10(2):51-60

Keywords: HIV, alopecia *universalis*

Marta Nobre Pereira¹, Ana Pimenta de Castro²

¹*Pulmonology Department, Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Faro, Portugal*

²*Internal Medicine Department, Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Faro, Portugal*

Correspondencia: marta.nobrep@gmail.com

Cómo citar este artículo: Nobre Pereira M, Pimenta de Castro A

¿Qué esconde la alopecia? Alopecia universalis como síntoma de inicio de un paciente seropositivo al VIH. *Galicía Clin* 2022; 83-1: 56-57

Recibido: 21/01/2021 ; Aceptado: 14/02/2021 // <https://doi.org/10.22546/64/2468>

