

EDITOR JEFE

Dr. Cristina Macía 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

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

COMITÉ EDITORIAL

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

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital POVISA-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-Infectología, 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)

Dr. 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 Monforte (Monforte 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 Arnao 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 Intensiva, Hospital Vélaz 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)

Dr. 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)

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

Dr. Marina García Macía
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)

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

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte 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
Subsecretaria 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)



Índice Summary

EDITORIAL

- 2 **Terapias emergentes. ¿Nuevas soluciones para viejos problemas?**
Hermida Ameijeiras Á // <https://doi.org/10.22546/68/4073>
- 5 **¿Qué importancia tiene la Medicina Obstétrica? Experiencia personal en Reino Unido**
Muñoz Muñoz C // <https://doi.org/10.22546/68/4094>

ORIGINALES

- 7 **Abandono de la lactancia materna en Galicia: ¿cuándo se produce y por qué?**
Cessation of breastfeeding in Galicia: when is it happening and why?
Candal-Pedreira C, Pérez-Ríos M, Pérez-Franco D, Vila-Farinas A, Santiago-Pérez MI, Rey-Brandariz J, Mourino N, Ruano-Ravina A // <https://doi.org/10.22546/68/2725>
- 13 **Encuesta SEMI sobre la organización y actividad en interconsultas y asistencia compartida**
SEMI survey on the organization and activity in consultation/referral and comanagement
García A, Rubal D, Pérez L, Garrachón F, Meijide H, Montero E // <https://doi.org/10.22546/68/2803>
- 17 **Tuberculosis ocular: un retrato portugués de este problema raro y desafiante**
Ocular Tuberculosis – A Portuguese Portrait of This Rare and Challenging Problem
Gonçalves Lopes K, Luz MI, Gomes MC // <https://doi.org/10.22546/68/3939>
- 22 **Volanesorsén, esperanza terapéutica para el síndrome de quilomicronemia familiar**
Volanesorsén, therapeutic hope for family chylicronemia syndrome
Trigo C, Boente R, Martínez A, De Sas M // <https://doi.org/10.22546/68/2808>

ORIGINAL BREVE

- 26 **Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, entidades en auge**
Systemic autoinflammatory diseases, entities on the rise
González Hidalgo V // <https://doi.org/10.22546/68/4046>

CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

- 34 **Dolor centrotorácico en varón de 58 años con carcinoma escamoso de pulmón en tratamiento con quimioterapia**
Chest pain in 58 years old male with lung squamous carcinoma undergoing chemotherapy
Manglano L, Alejandre A // <https://doi.org/10.22546/68/4093>

CASOS CLÍNICOS

- 37 **Tromboflebitis de presentación inusual**
Unusual thrombophlebitis presentation
Lago-Rodríguez MO, Oblitas CM, Cuenca-Carvajal C // <https://doi.org/10.22546/68/2745>
- 39 **Linfoma primario de base de cráneo presentándose como oftalmoplejía aguda**
Primary skull base lymphoma presenting as acute ophthalmoplegia
Castro J, Torre JA, Álvarez-Calderón Ó, Moreno EY // <https://doi.org/10.22546/68/2751>
- 42 **Otomastoiditis por Corynebacterium amycolatum**
Otomastoiditis caused by Corynebacterium amycolatum
Fernández-González R, Izuzquiza I, Fernández-Rodríguez R // <https://doi.org/10.22546/68/2784>
- 44 **Linfoma pulmonar MALT: reporte de un caso y revisión de la literatura**
Pulmonary Malt Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature
Amado C, Valente T, Ferreira G, Cruz M // <https://doi.org/10.22546/68/2794>

IMÁGENES EN MEDICINA

- 46 **Degeneración hepatocerebral adquirida: una rara complicación neurológica de la cirrosis hepática**
Acquired hepatocerebral degeneration - a rare neurological complication of liver cirrhosis
Medeiros C, Serras R // <https://doi.org/10.22546/68/2766>
- 47 **Colitis ulcerosa por citomegalovirus**
Cytomegalovirus ulcerative colitis
Mendes IA, Baptista MJ // <https://doi.org/10.22546/68/2729>
- 48 **Esquizencefalía: una causa poco común de convulsiones**
Schizencephaly - A rare cause of seizures
Medeiros C, Serras R // <https://doi.org/10.22546/68/2730>
- 49 **Obstrucción aguda de la aorta**
Acute aortic obstruction
Dias A, Medeiros C // <https://doi.org/10.22546/68/2779>

CARTA AL EDITOR

- 50 **Telemedicina y práctica clínica**
Telemedicine and Clinical Practice
Suárez R, Casariego E // <https://doi.org/10.22546/68/2855>

Terapias emergentes. ¿Nuevas soluciones para viejos problemas?

Álvaro Hermida Ameijeiras

Unidad Funcional Multidisciplinar en Enfermedades Raras. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias SEMI (GTEM-SEMI)

A pesar de los ímprobos esfuerzos encaminados a su prevención, la enfermedad cardiovascular continúa siendo hoy la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, con casi 18 millones de vidas perdidas anualmente¹. Por este motivo, urge encontrar nuevas estrategias que limiten su progresión y la de sus principales factores de riesgo (hipertensión arterial, obesidad, diabetes, dislipemias, ...). Precisamente, Cristina Trigo et al. nos ofrecen en el presente número, su experiencia clínica con Volanesorsén², una nueva estrategia en el manejo de la hipertrigliceridemia severa en un paciente con síndrome de quilomicro-nemia familiar. Volanesorsén es un oligonucleótido antisentido que unido al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apolipoproteína C3, evita que se reduzca el aclaramiento de triglicéridos.

Desde la revolución terapéutica en la década de los años 90, que supuso el advenimiento de una estrategia basada en la inhibición enzimática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y bloqueando la síntesis hepática del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), apenas asistimos a algunas otras innovaciones con mayor éxito (como los inhibidores selectivos de la absorción intestinal de colesterol) y otras que no lograron encontrar la eficacia esperada en la reducción del riesgo cardiovascular (ej. torcetrapib). Pero sin duda, es en el momento actual donde nos encontramos ante un escenario fascinante gracias a un conocimiento en profundidad de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y a un mayor desarrollo de las técnicas de medicina molecular y edición génica. Tan solo en el ámbito de las dislipidemias, se abren nuevos horizontes terapéuticos a través de las cadenas RNA interferentes de pequeño tamaño (siRNA) para la inhibición de diferentes proteínas (como la PCSK-9 como inclisiran o la lipoproteína A con olpasiran, entre otras), la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales frente a proteínas diana (como la propia PCSK-9 con alirocumab o evolocumab o frente a la proteína angiopoyetina tipo 3-like, ANGPTL3, con evanicumab) o los ya mencionados oligonucleótidos antisentido con capacidad inhibitoria (como volanesorsén frente a la apolipoproteína C3 o mipomersén frente a la apolipoproteína B entre otras).

Cabe señalar, aún por su obviedad, que ninguna de estas estrategias actuales o futuras, deberían competir o anular el desarrollo de alternativas farmacológicas a las terapias ya disponibles, que resultasen capaces de mejorar su eficacia o minimizar sus riesgos, como ocurre con los que están actualmente en desarrollo a través de la activación del factor de transcripción PPAR- α (ej. Pemafibrato) o los nuevos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ej. Icosapento de etilo).

Pero las aplicaciones de estas nuevas estrategias de tratamiento no se ciñen al ámbito de las dislipidemias, ni tan siquiera al de las enfermedades cardiovasculares. Son múltiples las disciplinas que cuentan con algoritmos de tratamiento actualizados en los que se incluyen la utilización de la inmunoterapia, oligonucleótidos antisentido, siRNA o mismo las terapias de transferencia y edición génica. Así la oncología, la hematología, reumatología, enterología y un largo etcétera cuentan ya con estas alternativas de tratamiento. Más aún, la aplicación de estas nuevas estrategias de innovación terapéutica va mucho más allá del paradigma clásico de causalidad única y nos sitúan por vez primera frente a una verdadera medicina personalizada, rápida, flexible y eficaz. Un magnífico ejemplo de ello, es la experiencia que nos aportaban los investigadores del Hospital pediátrico de Boston, quienes en 2019 publicaron en *New England Journal of Medicine* la experiencia a un año del tratamiento con Milasen[®] (denominado así en honor a la paciente, de nombre Mila Makovec, de ocho años de edad), fármaco diseñado *ex profeso* una vez conocida la variante genética que padecía Mila, diagnosticada de enfermedad de Batten dos años antes, un trastorno neurodegenerativo hereditario que cursa con retinopatía, convulsiones y un deterioro de las capacidades mentales y motoras y sin disponibilidad de tratamiento hasta la fecha. Los investigadores diseñaron entonces (y en tiempo récord de apenas un año y medio) un oligonucleótido antisentido dirigido a bloquear el ARN mensajero "defectuoso" derivado de esa mutación concreta (y única para esa paciente), evitando así los defectos de expresión de la proteína MFSD8 responsables de la enfermedad. El tratamiento no corrigió por completo los síntomas derivados de la enfermedad, pero sí disminuyó

de forma significativa el número de crisis comiciales y mejoró la capacidad cognitiva, sin que se observasen efectos adversos graves³. Podríamos situar este hito, como el nacimiento de una verdadera medicina personalizada, cuya expresión y verdadero potencial clínico está aún por discernir.

Tradicionalmente, el médico internista ha adoptado un papel protagonista frente a los nuevos retos en medicina y las innovaciones terapéuticas. Así quedó patente durante los años de expansión de la pandemia de infección por VIH/SIDA y así ha vuelto a quedar en la actual enfermedad por coronavirus (COVID-19). El ámbito de las enfermedades infecciosas es sin duda, un claro exponente de las nuevas terapias basadas en la medicina molecular. La profilaxis pre y post exposición con vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente a coronavirus, retrovirus, virus influenza o virus Zika entre otros, son buena muestra de ello y una prometedora estrategia para diversas zoonosis, como prometedoras resultan también las técnicas de edición genética CRISPR/Cas9 para el tratamiento de la infección por VIH-1 o las numerosas vacunas en fases avanzadas de investigación clínica con cápsidas virales modificadas genéticamente para la prevención de la malaria por exponer tan solo dos ejemplos ilustrativos, sin olvidarnos de la ventana que se abre en el tratamiento de infecciones por patógenos multirresistentes con estas mismas técnicas.

Más aún, la aplicación de las nuevas terapias emergentes no se circunscribe a las enfermedades infecciosas, sino que son ya una realidad en otras áreas clásicamente ligadas a la actividad del médico internista. Además de la ya mencionada medicina cardiovascular, hoy disponemos de oligonucleótidos antisentido en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (Inotersén), para la cual también disponemos de estrategias basadas en siARN (Patisiran), la misma técnica empleada como profilaxis de las crisis en la porfiria hepática aguda (Givosiran), por ejemplo.

Desde luego, el escenario que nos brindan estas nuevas estrategias de tratamiento resulta apasionante, y una oportunidad única para muchos de nuestros pacientes, pero seguro que al lec-

tor no le habrá pasado inadvertido alguno de los riesgos y barreras en la implementación de las mismas que aún debemos plantear. Para empezar, surge casi de forma refleja el interrogante de ¿quién va a pagar esto? La innovación terapéutica va inexorablemente ligada a una inversión tecnológica y a un riesgo financiero que las grandes compañías biotecnológicas y la industria farmacéutica en general deben devengar. Es el precio del desarrollo en una política de mercado. Nadie podrá negar que los grandes avances en biomedicina han ido en los últimos años de la mano de una apuesta decidida por la investigación y el desarrollo por parte de ambos sectores, público y privado. Pero también somos todos conscientes, de las limitaciones de gasto en un sector sanitario acuciado por un progresivo envejecimiento de la población y el incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Algunas de las herramientas que están encima de la mesa para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario en este escenario, pasan por buscar una mayor eficiencia en el gasto farmacéutico, impulsando aquellas terapias que aportan un verdadero valor añadido, buscar estrategias de riesgos compartidos, las compras de fármacos centralizadas o la reducción de los costes de los procesos de desarrollo y comercialización de los medicamentos. Destacar en este sentido la reciente aprobación en los EE. UU. de la Ley de Modernización 2.0 de la Agencia americana del medicamento (FDA) en diciembre del pasado año 2022, que anula la obligatoriedad de testar en animales de experimentación los nuevos fármacos antes de ser utilizados en ensayos clínicos con humanos y permite utilizar alternativas como los modelos predictivos bioinformáticos o los estudios *in vitro*⁴.

Otro de los grandes retos a los que se enfrenta la medicina de precisión y en íntima relación con el marco fármaco económico es la accesibilidad y, por ende, la equidad. A nadie se le escapa que las prestaciones sanitarias (y los tratamientos farmacológicos son una de ellas, máxime si hablamos de medicamentos de alto impacto económico), no son las mismas en todos los países. Ni siquiera en el nuestro, con una competencia sanitaria descentralizada y diecisiete sistemas de gestión diferentes, podemos garantizar que no vayan a existir desigualdades en salud. Los profesionales de la salud y la ciudadanía en general

precisamos una política sanitaria común que garantice esta equidad en el acceso.

Finalmente, me gustaría recalcar que en lo concerniente a las inevitables controversias éticas que surgen cada vez que se plantea modificar genéticamente un organismo vivo, principalmente si se trata de una modificación en las líneas germinales, las terapias basadas en ARN (siRNA, RNAm y oligonucleótidos antisentido) por su mecanismo de acción, no presentan esas barreras éticas, morales ni tan siquiera religiosas, ya que ni inducen cambios que puedan ser transmisibles a generaciones futuras, ni persigue mejorar rasgos de un individuo. Mención aparte merecen las terapias de transferencia génica o de edición génica, que sí deben estar sujetas a una estricta legislación internacional que garantice un marco de utilización seguro para el paciente y con fines únicamente terapéuticos. En nuestro país, actualmente estas terapias avanzadas deben regirse por lo establecido en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, así como el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

En definitiva, las nuevas terapias emergentes constituyen ya una alternativa real en nuestro arsenal terapéutico, inmerso de forma desigual en las distintas áreas de especialización, pero en cualquier caso, con disponibilidad creciente y es por tanto, una responsabilidad nuestra conocer sus mecanismos de acción, sus indicaciones aprobadas, los regímenes de utilización y perfiles de seguridad. Avanzamos pues, hacia un cambio de paradigma, que junto con la transformación tecnológica y la digitalización constituirán la base de una auténtica medicina personalizada y de la que debemos formar parte como verdaderos agentes del cambio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Curr Diab Rep.* 2019;19(7):44.
2. Trigo C, Boente R, Martínez A, De Sas M. Volanesorsén, esperanza terapéutica para el síndrome de quilomicronemia familiar. *Galic Clin* 2023; 84-1: 22-25
3. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, Black LE, Douville J, Larson A, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med.* 2019 ;381(17):1644-1652.
4. S.5002 - 117th Congress (2021-2022): FDA Modernization Act 2.0, S.5002, 117th Cong. (2022), available from: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>.

¿Qué importancia tiene la Medicina Obstétrica? Experiencia personal en Reino Unido

Cándido Muñoz Muñoz^{1,2}

¹ Centre for Rheumatology, Department of Inflammation, Division of Medicine, University College London, London (UK)

² Systemic Autoimmune Disease Research Unit, Department of Medicine, Vall d'Hebron University Hospital and Universitat Autònoma, Barcelona (Spain)

¿QUÉ ES LA MEDICINA OBSTÉTRICA?

La medicina obstétrica o medicina materna es una rama de la profesión médica que se enfoca en la prevención y el manejo de problemas gestacionales; desde la elaboración de un plan prenatal para aquellas mujeres con patología previa, hasta el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones que pudiesen existir durante el embarazo y el postparto.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA FORMACIÓN EN MEDICINA OBSTÉTRICA?

La morbi-mortalidad gestacional tanto materna como fetal se ha visto incrementada en las últimas décadas¹⁻³. Dos razones de peso que han influido en este problema son: el aumento de la edad materna gestacional y el uso de las técnicas de reproducción asistida.

Blue Cross Blue Shield¹ estudió 1.8 millones de mujeres embarazadas comparando una cohorte del año 2014 con otra del año 2018. Este estudio observó que la cohorte de 2018 presentó: por un lado, un incremento del 31.5% de complicaciones gestacionales tanto maternas como fetales, así como un aumento de un 28.5% de depresión postparto, cuando fueron comparadas con la cohorte de 2014.

Otro estudio publicado recientemente por MBRA-CE² manifestó un aumento de mortalidad materna de hasta 19% con respecto al estudio previo de 2017-2019, siendo las 6 semanas postparto, el período de mayor riesgo para las madres. Por su parte, un estudio americano de la CDC³ (Centros para el control y prevención de enfermedades) observó que 4 de cada 5 muertes maternas se pueden prevenir mediante un reconocimiento precoz de señales de alarma durante el embarazo, así como la obtención de un diagnóstico rápido y preciso.

Es indudable que adquirir conocimientos específicos sobre el manejo de las diferentes complicaciones que pueden acaecer durante el embarazo, será de gran utilidad para nuestro objetivo común: reducir la morbi-mortalidad materna y fetal.

¿DÓNDE PUEDO FORMARME EN MEDICINA OBSTÉTRICA?

Sólo existen 5 países en el mundo donde se puede obtener una titulación de especialista en medicina gestacional o también denominado "obstetric physician". Estos países son: Australia, Canadá, Estados Unidos, Nueva Zelanda y Reino Unido.

Reino Unido es el único país europeo que cuenta con esta formación específica. Son cuatro los centros de referencia en los cuales un médico generalista o internista puede obtener su acreditación como "obstetric physician" tras un período formativo de un año.

Si bien cada centro tiene sus diferencias estructurales/académicas, de forma general, el "residente" adquirirá experiencia principalmente a través de los pases de planta/pacientes ingresados y las consultas combinadas especializadas (consulta de diabetes gestacional, hipertensión y embarazo, patología renal gestacional o autoinmune y embarazo, entre otras). Otra parte importante de esta formación es la asistencia semanal a las reuniones educacionales así como los seminarios multidisciplinares que se llevan a cabo tanto en el propio centro como también de forma telemática con otros centros de referencia. Como en toda formación, un punto crítico es la investigación. Los "residentes" son generalmente invitados a colaborar en trabajos tanto clínicos como de laboratorio.

EXPERIENCIA PERSONAL EN REINO UNIDO

Tras un período formativo en la Maternidad Martín (Rosario, Argentina), volví a University College London Hospital (UCLH) en enero de 2020 para realizar un período formativo en patología médica gestacional al mismo tiempo que iniciaba mi tesis doctoral relacionada con patología de base autoinmune y trombótica y su relación con complicaciones obstétricas.

UCLH es uno de esos 4 únicos centros donde se puede realizar la formación específica en patología gestacional en Europa. Aquí, pude asistir a las diferentes consultas combinadas (reumato-

logía obstétrica, patología trombótica/hemorrágica durante el embarazo, neurología y embarazo o patología renal gestacional) donde además de aprender sobre el manejo de las mismas, reclutaba a los pacientes que formarían parte del estudio final de mi tesis doctoral.

Durante este período, he tenido el placer de aprender de expertos a nivel mundial en complicaciones durante el embarazo. Ellos me han transmitido la importancia no sólo de adquirir conocimiento sobre este sub-área de la medicina, sino también la de investigar para poder avanzar en la comprensión y manejo de estas patologías mejorando la calidad asistencial en esta área tan novedosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blue Cross Blue Shield Association. Trends in Pregnancy and Childbirth Complications in the U.S. June 17, 2020.
2. Knight M, Bunch K, Patel R, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care Core Report - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2018-20. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2022.
3. Kuehn BM. Detailed Maternal Mortality Data Suggest More Than 4 in 5 Pregnancy-Related Deaths in US Are Preventable. JAMA. 2022;328(19):1893–1895.

Abandono de la lactancia materna en Galicia: ¿cuándo se produce y por qué?

Cessation of breastfeeding in Galicia: when is it happening and why?

Cristina Candal-Pedreira¹, Mónica Pérez-Ríos^{1,2,3}, Diana Pérez-Franco¹, Andrea Vila-Farinas¹, María Isolina Santiago-Pérez⁴, Julia Rey-Brandariz¹, Nerea Mourino¹, Alberto Ruano-Ravina^{1,2,3}

¹ Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

² CIBER de Epidemiología y Salud Pública. CIBERESP (España)

³ Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Santiago de Compostela.

⁴ Servicio de Epidemiología. Dirección Xeral de Saúde Pública. Xunta de Galicia.

ABSTRACT

Introduction: International organizations recommend maintaining breastfeeding at least until 6 months after the birth of the child. However, the prevalence of breastfeeding at 6 months in Europe is below the recommendations. The aims of this study are to estimate the prevalence of breastfeeding cessation month by month and to ascertain the reasons associated with the cessation during the first 12 months of life in Galician women.

Methods: The information analysed comes from the Health Risk Behaviour Information System conducted in 2016, which included women who had given birth in the previous 12 months (n = 6436) in Galicia (Spain). The prevalence of breastfeeding cessation was estimated and the age of the child at the time of cessation was collected. The causes of abandonment were classified into 5 global categories and the frequencies were estimated.

Results: A total of 5,177 mothers of 3- to 16-month-old babies were included. At the age of 12 months, 33.8% of the children were still breastfed. The main reason for cessation of breastfeeding was hypogalactia (46.5%), followed by being back to work (24.1%). After birth to 4 months, hypogalactia and health problems were the principal reasons of cessation; between 4 and 7 months after birth, hypogalactia and returning to work or studies were the most important reasons; and after 7 months, rejection by the baby became important.

Conclusion: The cessation of breastfeeding during the first year of life is due mainly to preventable causes. It is necessary to improve maternal health education, both during and after the pregnancy, as well as to develop effective work-life balance measures.

Keywords: breastfeeding, postpartum period, prevalence.

RESUMEN

Introducción: Las organizaciones internacionales recomiendan mantener la lactancia materna (LM) durante los primeros 6 meses de vida. En Europa, la prevalencia de LM a los 6 meses está por debajo de las recomendaciones. Los objetivos son estimar la prevalencia de cese de LM mes a mes y conocer los motivos asociados al abandono de la LM durante el primer año de vida en Galicia.

Metodología: Los datos proceden de la encuesta del Sistema de Información sobre Conductas de Riesgo para la Salud 2016 que incluyó a mujeres que habían dado a luz en los 12 meses previos (n = 6.436) en Galicia (España). Se estimaron las prevalencias de cese de LM en función de la edad del niño. Se clasificaron las causas de abandono en cinco categorías y se estimaron las frecuencias.

Resultados: Se incluyeron a 5.177 madres con niños de 3-16 meses. Al año de vida, el 33,8% de los niños mantenían LM. La razón principal del abandono fue la hipogalactia (46,5%), seguida de la vuelta al trabajo (24,1%). Hasta los 4 meses, la hipogalactia y los problemas de salud fueron los motivos principales; entre los 4-7 meses, la vuelta al trabajo y la hipogalactia; y después de los 7 meses, el rechazo del bebé y la vuelta al trabajo.

Conclusión: El abandono de la LM durante el primer año de vida es principalmente debido a causas prevenibles. Es imprescindible mejorar la educación en salud de las madres, tanto durante como después del embarazo, así como desarrollar medidas de conciliación eficaces.

Palabras clave: lactancia materna, periodo postparto, prevalencia.

INTRODUCCIÓN

La lactancia materna (LM) tiene múltiples beneficios tanto para la madre como para el bebé^{1,2}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva (LME) durante los primeros seis meses de vida y posteriormente, la introducción de alimentos complementarios apropiados para la edad al mismo tiempo que se mantiene la LM hasta los 2 años o más¹.

Según la *World Alliance for Breastfeeding Action* (WABA), el aumento en la prevalencia de la LM puede prevenir a nivel mundial 20.000 muertes maternas y 823.000 muertes infantiles, además del importante impacto económico, ya que se asocia con un ahorro de más de 270 mil millones de euros anuales. A pesar de todos los beneficios que presenta, la prevalencia de LME, tanto en países desarrollados como

en vías de desarrollo, dista de la recomendada por la OMS^{3,4}. Se estima que solo el 36% de lactantes recibe LME hasta los 6 meses de vida, aunque las prevalencias varían en función de la cultura de la madre y la familia^{5,6}. La región europea de la OMS tiene las tasas más bajas de LME a la edad de 6 meses, aproximadamente un 25%, careciendo muchos países de iniciativas para proteger, promover y apoyar la LM⁷.

En España, no existe un sistema oficial de monitorización y seguimiento de la prevalencia de LM. Si bien, la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) recoge información sobre el tipo de LM a las 6 semanas, 3 y 6 meses, lo que nos permite conocer la prevalencia de LME en determinados años. Gracias a ella podemos saber que la LME a los 6

meses ha aumentado 24 puntos porcentuales desde 1995 (15%) hasta 2017 (39%)⁸. La ENSE realizada en 2006 fue la última que estimó la prevalencia de LME en las Comunidades Autónomas (CCAA) de España y según sus datos, esta varía desde un 14,7% en Asturias hasta un 23,9% en las Islas Baleares⁹.

En Galicia, un estudio realizado en el ámbito sanitario en 2013 estimó que el 67,7% de los recién nacidos iniciaban LM en la primera hora tras el parto¹⁰, prevalencia similar a otros estudios realizados en otras CCAA¹¹. Estos estudios observan un descenso acusado en la prevalencia a medida que pasa el tiempo. Por otro lado, otro estudio realizado en Galicia muestra una prevalencia de LM a los 6 meses del 50,3% y al año del 34,6%, similar a las cifras globales europeas, pero lejanas a las recomendaciones de la OMS^{8,12,13}.

Diferentes estudios han observado que en el abandono de la LM influyen factores individuales de la madre como el nivel de estudios, la situación laboral, el consumo de tabaco o alcohol y la presencia de depresión u obesidad, y factores ecológicos como los hábitos culturales, factores relacionados con la comunidad o con los profesionales sanitarios^{12,14}.

En la actualidad, carecemos de estudios poblacionales que analicen y determinen las causas de abandono de LM sentidas por las madres. Conocer cuándo se produce el abandono y las razones asociadas es el primer paso para desarrollar programas o intervenciones orientadas a fomentar el mantenimiento de la LM. Por ello, los objetivos de este estudio son estimar la prevalencia de cese de LM mes a mes y conocer los motivos que se asocian al abandono de la LM durante los primeros 12 meses de vida en Galicia.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el marco del Sistema de Información sobre Conductas de Riesgo de Galicia (SICRI) se realizó en 2016 un estudio transversal cuya población objetivo fueron las mujeres de 18 años y más, residentes en Galicia, que dieron a luz a un hijo vivo entre el 1 de septiembre de 2015 y el 31 de agosto de 2016 (n=18.822) y sus hijos nacidos vivos en ese periodo (n=19.204). La muestra se seleccionó mediante un muestreo bietápico estratificado, tomando como marco de muestreo el registro del Programa de detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en el periodo neonatal. En la primera etapa se seleccionó una muestra aleatoria de madres, estratificada por edad (18-24; 25-29; 30-34; 40 y más) y, en la segunda etapa, se incluyeron los hijos de estas madres, seleccionando aleatoriamente un niño por madre en los casos de parto múltiple.

La entrevista fue telefónica asistida por ordenador y el cuestionario incluyó preguntas sobre las madres (referidas a los 6 meses anteriores a saber que estaba embarazada, al embarazo, al parto y al momento de la entrevista) y sobre sus hijos (referidas al momento del parto y al momento de la entrevista). Se recogieron variables socio-demográficas, relativas al estado de salud, a las conductas de riesgo y a los estilos de vida. En este estudio se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Características sociodemográficas de la madre: edad, país de nacimiento (España, otro), grado de urbanización (urbano, semiurbano, rural), nivel de estudios (básicos, medios, superiores), situación de

convivencia (en pareja o no), situación laboral (trabaja, en paro, otra) y paridad (primípara o múltipara).

Indicadores del estado de salud: estado de salud autopercebido (muy bueno/bueno, normal, malo/muy malo), tratamiento para dormir y/o depresión (sí, no), estado ponderal (bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad).

Conductas de riesgo y estilos de vida antes del embarazo: cumplimiento de recomendaciones de dieta (comer frutas y verduras a diario, y pescado todas las semanas), realización de algún tipo de actividad física de forma regular (sí, no) y consumo de alcohol (consumir alcohol a diario/ocasionalmente, no consumir) y tabaco (fuma vs. no fuma).

Variables relacionadas con la LM: se preguntó a las madres si su hijo tomaba o había tomado alguna vez LM. A las que declararon que habían dado LM y que lo habían dejado, se les preguntó por la edad del niño cuando dejaron de darle el pecho; la causa o causas por las que abandonaron la LM mediante una pregunta de respuesta espontánea y múltiple, clasificándose en 5 categorías globales: hipogalactia, vuelta al trabajo, el rechazo de la LM por parte del bebé, problemas de salud de la madre y del bebé (problemas de la glándula mamaria, otros problemas de salud de la madre, problemas de salud del bebé y recomendación médica) y decisión propia (agobio/estrés, el niño mordía, por tener otros hijos, falta de apoyo por parte de los profesionales, otros).

Análisis de datos

Se estimaron prevalencias de cese de LM, exclusiva o no, hasta los 12 primeros meses de vida. Para el cálculo de las tasas de abandono de la LM, se aplicó un análisis de supervivencia, estimándose la función de fallo de Kaplan-Meier en cada mes de edad durante el primer año de vida. Se tomó el abandono de la LM como evento, y la edad del niño en el momento del abandono como periodo de seguimiento. Con esta información, para cada edad X desde el nacimiento hasta los 12 meses, se estimó el porcentaje de niños con al menos X meses que ya abandonaran la LM a los X meses. Se estimaron los porcentajes acompañados de intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

El análisis de las causas de abandono de LM se restringió a las madres que habían iniciado lactancia en algún momento, eliminando así a las madres que nunca habían dado lactancia (n=1.225) y a las que dejaron la lactancia cuando el niño tenía más de 1 año (n=32).

Los datos ausentes fueron imputados aplicando un método de imputación múltiple.

Aspectos éticos

Este estudio se realizó siguiendo las normas de buena práctica, de forma que se solicitó y se obtuvo el consentimiento expreso verbal de la mujer en el momento de la encuesta.

RESULTADOS

Se incluyeron 6.436 niños nacidos vivos durante el periodo de estudio de entre 3 y 16 meses en el momento de la entrevista. El 81,8% de las madres iniciaron la LM en el momento del parto, prevalencia que disminuye al 41,3% a los 6 meses y al 23,0% al año de vida.

Se incluyeron 5.177 madres que habían iniciado LM en algún momento, cuyas características principales se incluyen en la Tabla 1. El 6,5% de las madres dejaron la LM tras el primer mes de vida del niño. Hasta los 7 meses de edad, la prevalencia de abandono aumenta aproximadamente 7 puntos porcentuales por mes. Al año de vida, el 66,2% de las madres abandonaron la LM (Figura 1).

El 46,5% de las mujeres gallegas que abandonaron la LM declararon como causa de abandono la hipogalactia o producción insuficiente de leche. La vuelta al trabajo y el rechazo por parte del niño de la LM siguen a la hipogalactia en orden de importancia con un 24,1% y 17,7%, respectivamente. Los problemas de salud, tanto maternos como del bebé, supusieron la causa principal de abandono de LM en el 21,5% de los casos, mientras que el 4,6% de las mujeres, la abandonaron por decisión propia (Tabla 2).

Hasta los 4 meses de vida del niño, la hipogalactia y los problemas de salud de la madre o del niño fueron los motivos que las madres apuntan con más frecuencia como causa de abandono. Entre los 4 y los 7 meses de vida es la vuelta al trabajo o a los estudios la causa más frecuente de abandono de la LM. La hipogalactia sigue siendo relevante como causa de abandono entre estas edades, aunque las prevalencias disminuyen con el aumento de la edad. A partir de los 7 meses, cobra importancia el rechazo por parte del niño de la LM (hasta un 39,6% de las madres lo refieren), si bien siguen siendo muchas madres las que mencionan la vuelta al trabajo como principal causa de abandono (42,7% entre los 7 y 9 meses). La leche insuficiente y los problemas de salud continúan presentes como causas de cese de la LM a estas edades, pero en unos porcentajes menores (Figura 2).

DISCUSIÓN

La prevalencia de la LM disminuye a medida que aumenta la edad del niño; así, mientras que 8 de cada 10 niños gallegos inician la LM en el momento del parto, menos de un 25% la mantiene tras el primer año de vida. Las causas asociadas al abandono son múltiples y varían en función de la edad del niño.

La progresión en el abandono de la LM que se observa en Galicia concuerda con los resultados de diferentes estudios realizados en España y en otros países de la Unión Europea. En cualquiera de estos estudios, el porcentaje de abandono de la LM es superior al 50% en los seis primeros meses de vida del bebé^{7,12,13}.

Al analizar las causas de abandono en función de la edad del niño, el impacto de cada una de ellas en el abandono de la LM cambia. Se identifican 3 momentos temporales en los que la influencia de los motivos de abandono varía en importancia: desde el nacimiento hasta los 4 meses, de los 4 a los 7 meses y de los 7 meses en adelante.

Hasta los 4 meses, en Galicia, la hipogalactia y los problemas de salud de la madre o del niño fueron los motivos más frecuentes para el cese de la LM. Estos resultados coinciden con anteriores estudios^{2,14-16}. La hipogalactia se acentúa durante los primeros cuatro meses tras el nacimiento y, aunque disminuye su relevancia a medida que crece el bebé, su prevalencia continúa siendo considerable hasta los 12 meses. Cabe destacar que, en muchos casos, es la percepción que tienen las madres de que la leche que producen es insuficiente para el bebé

Figura 1. Prevalencia de abandono de la lactancia materna en función de la edad del niño hasta los 12 primeros meses de vida.

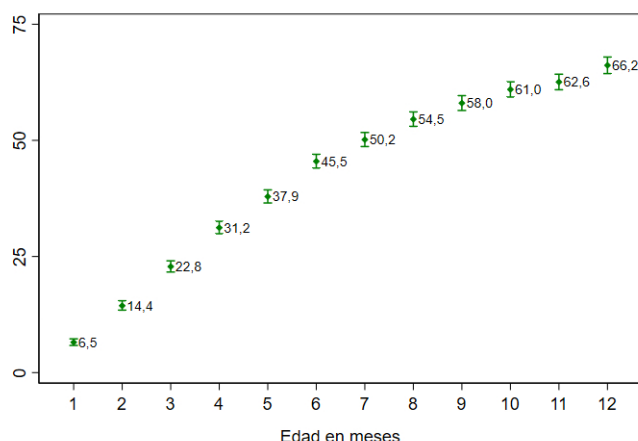
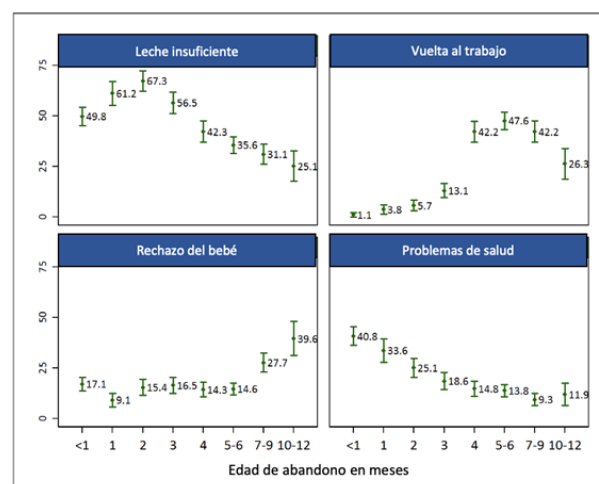


Figura 2. Principales causas de abandono según la edad en meses del niño. En el eje de ordenadas se muestra la tasa de abandono de la lactancia materna en porcentaje. En el eje de abscisas se muestra la edad del niño en meses.



lo que conduce al abandono de la LM y no una hipogalactia "real". Las intervenciones basadas en la autoeficacia durante el periodo perinatal, dirigidas a mujeres que han optado por LM, se asocian con una disminución de esta percepción, así como el asesoramiento de los profesionales sanitarios tras el nacimiento del bebé¹⁷.

Además de la hipogalactia, complicaciones relacionadas con el pecho como la ingurgitación mamaria, el dolor, las grietas en los pezones y la mastitis pueden influir en un destete precoz^{2,15}. Gran parte de estas patologías mamarias se deben a una mala técnica de amamantamiento y, en algunos casos, estas patologías pueden dar lugar a la necesidad de la toma de tratamientos farmacológicos que las madres refieren como causa del cese de la LM. En ocasiones el abandono debido a tratamientos farmacológicos puede ser debido al desconocimiento tanto de las madres como de los profesionales sanitarios, ya que, según las guías de la Sociedad Americana de Pediatría, existen pocas medicaciones que estén contraindicadas durante la lactancia¹⁸. Por lo tanto, las causas asociadas al cese de la LM mencionadas pueden prevenirse. Para ello se debe garantizar que las madres

Tabla 1. Características de las mujeres gallegas de 18 a 50 años en los 6 meses previos al embarazo

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	%	IC95%
Grupo de edad		
18-29	21,3	21,1 - 21,5
30-34	34,1	33,9 - 34,3
35-39	34,7	34,5 - 34,9
40 +	9,9	9,8 - 10,0
País de nacimiento		
España	89,1	88,3 - 89,9
Otro país	10,9	10,1 - 11,7
Grado de urbanización		
Urbano	71,0	69,9 - 72,1
Semiurbano	19,5	18,6 - 20,4
Rural	9,6	8,8 - 10,3
Nivel de estudios		
Básicos	18,8	17,8 - 19,7
Medios	37,1	35,9 - 38,3
Superiores	44,1	42,9 - 45,4
Situación de convivencia		
Vive en pareja	94,7	94,2 - 95,3
No vive en pareja	5,3	4,7 - 5,9
Situación laboral		
Trabaja	71,7	70,6 - 72,9
En paro	18,6	17,6 - 19,6
Inactiva	9,7	9,0 - 10,4
Primípara	57,0	55,8 - 58,3
ESTADO DE SALUD Y ESTILOS DE VIDA	%	IC95%
Estado de salud autopercebido		
Muy bueno	25,1	24,0 - 26,2
Bueno	47,6	46,3 - 48,9
Normal	25,2	24,1 - 26,3
Malo-muy malo	2,1	1,7 - 2,5
Tomaba tratamiento para dormir y/o depresión	5,1	4,6 - 5,7
Estado ponderal		
Bajo peso	4,8	4,3 - 5,4
Peso normal	66,3	65,1 - 67,5
Sobrepeso	21,0	19,9 - 22,0
Obesidad	7,9	7,3 - 8,6
Cumplía recomendaciones de dieta	54,9	53,6 - 56,2
Realizaba actividad física regularmente	34,2	33,0 - 35,5
Consumía alcohol	53,9	52,6 - 55,2
Consumía tabaco	22,8	22,6 - 29,0

Tabla 2. Causas de abandono de la lactancia materna durante los 12 primeros meses de vida.
Prevalencias acompañadas de intervalos de confianza al 95% (IC95%)

MOTIVO DE ABANDONO	%	IC95%	
Hipogalactia	46,5	44,6	48,4
Vuelta al trabajo	24,1	22,5	25,7
Rechazo de la LM por parte de bebé	17,7	16,2	19,1
Problemas de salud madre/bebé	21,5	19,9	23,0
Problemas en el pecho	7,8	6,8	8,8
Problema de salud de la madre	9,4	8,3	10,5
Problema de salud del bebé	5,1	4,2	5,9
Recomendación médica	0,2	0,0	0,3
Decisión propia	4,6	3,8	5,4
Agobio o estrés	0,7	0,4	1,0
El niño mordía	0,5	0,2	0,8
Por tener otros hijos	0,9	0,6	1,3
Falta de apoyo de los profesionales	0,1	0,0	0,3
Otras razones	2,4	1,8	3,0

reciban información sobre las dificultades más frecuentes en las consultas prenatales, clases de preparación al parto o durante la estancia en la planta de maternidad, y dispongan de los recursos adecuados para su manejo, como pueden ser las consultas pediátricas y maternas post-parto o la asistencia a grupos específicos de apoyo a la lactancia. Por otro lado, es de extrema importancia capacitar a todo el personal sanitario en el manejo de la LM, siendo esta una de las 10 estrategias de la OMS para el fomento de la LM¹⁹.

Entre los 4 y los 7 meses de vida son los motivos directamente relacionados con cambios en las circunstancias de vida de la madre la causa más frecuente de abandono de la LM. Entre estos destaca la vuelta al trabajo o a los estudios, lo que provoca un cambio en sus circunstancias que hace que las madres dejen la lactancia. Cabe resaltar que, en España, según el artículo 48 del Estatuto de los Trabajadores²⁰, el permiso de maternidad consta de 16 semanas desde el parto y, por regla general, hasta los 9 meses de edad del niño las madres o los padres pueden disfrutar de 1 hora al día de permiso de lactancia. Sin embargo, a pesar de que las políticas han ido adaptándose cada vez más para facilitar la introducción de la LM en horario laboral, todavía no cumplen las necesidades de las madres que desean dar el pecho. El estrés que esta situación les produce a las madres, al igual que los problemas de salud, son desencadenantes a su vez de la producción de leche insuficiente. Además, las madres sólo pueden disfrutar de esa hora hasta que el bebé cumple 9 meses, a pesar de que la OMS recomienda la LM hasta los 2 años o más^{11,14,21,22}.

El rechazo de la LM por parte del niño cobra mayor importancia a partir de los 7 meses. Generalmente, el rechazo es un episodio transitorio, sin embargo, generan preocupación en la madre y a menudo abandonan la LM por esta causa. Es importante informar a las madres que este rechazo puede estar ocasionado por diferentes motivos como un cambio del sabor de la leche, la aparición de aftas en la cavidad bucal del niño, o dificultad para el enganche del pezón por una subida muy intensa de leche, entre otros. Por lo tanto, la educación sanitaria es clave para evitar el abandono temprano de la LM.

Este estudio presenta limitaciones. Una de ellas tiene que ver con la naturaleza transversal del estudio que puede estar asociado con el sesgo de memoria al preguntar sobre períodos de tiempo previos al parto y durante el primer año del bebé. Además, sería interesante conocer los motivos de abandono de la LM posteriores al año de vida, así como las características de las mujeres que mantuvieron la LM durante un periodo superior al año. Para valorar los resultados obtenidos en este estudio se debe tener en cuenta que la naturaleza transversal de los datos no permite realizar inferencias causales, pero sí aproximar la prevalencia de abandono mes a mes y las razones que apuntan las madres asociadas al cese. Además, se debe tener en cuenta la posible imprecisión temporal, ya que se pregunta por la edad de los niños en meses.

Por otro lado, hay muchas fortalezas en este estudio siendo la más importante el tamaño de la muestra y que la selección de la muestra se haya realizado partiendo de un registro poblacional. Además, la muestra es representativa de la población a estudio ya que se ha seleccionado utilizando un muestreo aleatorio.

Los resultados presentados aquí señalan las principales causas de abandono de la LM y los motivos que llevaron a las madres al abandono. Dichos motivos, en los primeros 12 meses de vida, deben recogerse en la historia clínica de cada mujer, para que los profesionales puedan trabajar de forma interdisciplinar con el fin de actuar más eficientemente a la hora de evitar o resolver dichos problemas. Conociendo estos factores asociados al abandono precoz de la LM y los momentos determinantes en que se producen los mismos, los profesionales sanitarios podrán desarrollar estrategias que ayuden a prevenir y resolver dichas causas si aparecen. Es fundamental la creación de políticas que fomenten y protejan esta práctica con el fin de lograr las prevalencias recomendadas por la OMS, con los consecuentes beneficios que conlleva.

Las prevalencias de LM y las razones asociadas a su abandono deberían reevaluarse periódicamente con el objetivo de observar si las

estrategias desarrolladas realmente son eficaces. Además, con el objetivo de aumentar la prevalencia de LM, debería asegurarse la posibilidad de que las madres puedan asistir a un grupo específico de apoyo a la LM. En la actualidad, la formación de estos grupos es opcional en la mayoría de las Comunidades Autónomas, forzando a las madres a asistir a grupos de asesoramiento de LM privados. Además, en caso de ser posible, se debería facilitar el teletrabajo a las madres lactantes, durante el periodo que dure la LM, así como otras medidas que faciliten la conciliación.

Las razones del abandono de la LM deberían ser valoradas y sometidas a reflexión tanto por los profesionales sanitarios, encargados del cuidado de la mujer durante el embarazo y el puerperio, como por las autoridades sanitarias. Si las autoridades sanitarias consideran que la LM debería prolongarse durante un número determinado de meses, deberían facilitar a las madres poder amamantar al niño con medidas eficaces de conciliación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación para la realización de este estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Los participantes del estudio han dado su consentimiento para participar en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Organización mundial de la salud. Lactancia materna exclusiva. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Guía de Práctica Clínica sobre lactancia materna. España. 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/lactanciaMaterna.htm>
- Alebel A, Tesma C, Temesgen B, Ferede A, Kibret GD. Exclusive breastfeeding practice in Ethiopia and its association with antenatal care and institutional delivery: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J*. 2018; 13: 31.
- Global Status of Breastfeeding. WABA; 2021. Disponible en: <https://waba.org.my/> Consultado el 26 de enero de 2022.
- Ata Yüzügülü D., Aytac N., Akbaba M. Investigation of the factors affecting mother's exclusive breastfeeding for six months. *Turk Pediatr Ars* [Internet] 2018; 53(2): 96–104. DOI: 10.5152/TurkPediatrArs.2018.6262
- Fernández-Cañadas A., Durán Duque M., Hernández López A.B., Muriel Miguel C., Martínez Rodríguez B., Oscoz Prim A, et al. A Comparison of Factors Associated with Cessation of Exclusive Breastfeeding at 3 and 6 Months. *Breastfeeding Medicine* [Internet] 2017; 12(7): 430-435. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28787188>
- Olufunlayo TF., Roberts AA., MacArthur C., Thomas N., Abimbola Odeyemi K., Price M, et al. Improving exclusive breastfeeding in low and middle-income countries: A systematic review. *Matern Child Nutr*. 2019 ;15(3):e12788.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. 2018. Consultado el 26 de junio de 2021 en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Encuesta Nacional de Salud 2006. España, 2008. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
- Vila-Candel R, Soriano-Vidal FJ, Murillo-Llorente M, Pérez-Bermejo M, Castro-Sánchez E. Maintenance of exclusive breastfeeding after three months postpartum: An experience in a health department of a Valencian Community. *Aten Primaria*. 2019;51(2):91–8. DOI: 10.1016/j.aprim.2017.09.002
- Rodríguez-Pérez MJ, Álvarez-Vázquez E, Medina-Pomares J, Velicia-Peñas C, Cal-Conde A, Goicoechea-Castaño A, et al. Prevalencia de lactancia materna en el área sanitaria de vigo, galicia. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 1];91(9):e1–9. Available from: <https://recyt.fecyt.es/index.php/RESP/article/view/74812>
- Boletín Epidemiológico de Galicia. O cese da lactación materna en Galicia no ano 2016. DXSP; 2019. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/5918/BEG%20XXI-1.pdf>
- Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Lactancia Materna en cifras: Tasas de inicio y duración de la lactancia en España y en otros países; 2016. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>
- Chang YS, Glaria AA, Davie P, Beake S, Bick D. Breastfeeding experiences and support for women who are overweight or obese: A mixed-methods systematic review. *Matern Child Nutr*. 2020;16(1):e12865.
- Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;29(9):CD007239.
- Fair FJ, Ford GL, Soltani H. Interventions for supporting the initiation and continuation of breastfeeding among women who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD012099.
- Galipeau R, Baillot A, Trottier A, Lemire L. Effectiveness of interventions on breastfeeding self-efficacy and perceived insufficient milk supply: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2018;14(3):e12607.
- Sachs HC, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Johnson T, Neville K, et al. The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. *Pediatrics* [Internet]. 2013;132(3):e796-809. Disponible en: [/pediatrics/article/132/3/e796/31630/The-Transfer-of-Drugs-and-Therapeutics-Into-Human](https://pediatrics/article/132/3/e796/31630/The-Transfer-of-Drugs-and-Therapeutics-Into-Human)
- World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). (2018). Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised baby-friendly hospital initiative. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272943>
- Real Decreto Legislativo 2/2015, de 23 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores. (Boletín Oficial del Estado, número 255, de 24/10/2015). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/10/23/2/con>
- Real Decreto-ley 6/2019, de 1 de marzo, de medidas urgentes para garantía de la igualdad de trato y de oportunidades entre mujeres y hombres en el empleo y la ocupación. (Boletín Oficial del Estado, número 57, del 8/3/2019).
- Theurich MA, Davanzo R, Busck-Rasmussen M, Díaz-Gómez NM, Brennan C, Kylberg E, et al. Breastfeeding Rates and Programs in Europe: A Survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet]. 2019; 68(3): 400-407. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=30562307>

Encuesta SEMI sobre la organización y actividad en interconsultas y asistencia compartida

SEMI survey on the organization and activity in consultation/referral and comanagement

Ana García¹, David Rubal², Laura Pérez³, Fernando Garrachón⁴, Héctor Meijide⁵, Eduardo Montero⁶, Grupo de Trabajo de Asistencia Compartida y Medicina Hospitalista de la SEMI.

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla.

⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital Quironsalud A Coruña. A Coruña.

⁶ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

ABSTRACT

Background: Currently, there is a lack of information about the activity carried out through consultations or referrals (IC), and even less about comanagement (AC). The Grupo de Trabajo de Asistencia Compartida y Medicina Hospitalista considered update the main organizational characteristics of CI and AC activities in the national territory.

Material and methods: During the months of January and February 2020, SEMI members, regardless of their position, were invited to participate in an anonymous telematic survey to study the CI and AC activity of the internal medicine (IM) departments. A cross-sectional descriptive study was carried out.

Results: A total of 107 hospitals participated in the survey. Shared care (AC) is provided in 75% of the centers, median of services attended with AC per hospital were 2 (0-13). Hip fracture care units predominate. Median number of staff in the IM departments were 13 (2-50), being full-time in IC/AC in 26% of them, developing the activity of IC/AC on a fixed basis in 50% of the cases. The range of patients treated in IC/AC was very wide (0-3500), with a median of 300. 42.4% of the IC/AC units have medical training.

Conclusions: There has been a strong growth of CI/AC units in recent years, with dedicated full-time members and with a growing teaching weight. There is still a lack of knowledge of the basic concepts of CI/AC.

Keywords: Survey, Internal Medicine, Consultation, Comanagement.

RESUMEN

Introducción: Actualmente hay una carencia de información acerca de la actividad realizada a través de las interconsultas (IC), y menos aún sobre la asistencia compartida (AC). El Grupo de Trabajo de Asistencia Compartida y Medicina Hospitalista consideró necesario actualizar las principales características organizativas de las actividades de IC y AC en el territorio nacional.

Material y métodos: Durante los meses de enero y febrero de 2020 se invitó a los miembros de la SEMI, independientemente de su cargo, a participar en una encuesta anónima telemática para conocer la actividad de IC y AC de los servicios de MI. Se realizó un estudio descriptivo transversal.

Resultados: Un total de 107 hospitales participaron en la encuesta. En el 75% de los centros se realiza asistencia compartida, siendo la mediana por hospital de servicios atendidos con AC de 2 (0-13). Predominan las unidades de atención a la fractura de cadera. La mediana de adjuntos en los servicios de MI fue de 13 (2-50), siendo a tiempo completo en IC/AC en el 26% de ellos, desarrollando la actividad de IC/AC de manera fija y no rotatoria en el 50% de los casos. El rango de pacientes atendidos en IC/AC fue muy amplio (0-3500), mediana de 300. El 42,4% tiene formación MIR por la unidad de IC/AC.

Conclusiones: Se está produciendo un fuerte crecimiento de unidades de IC/AC en los últimos años, con miembros dedicados a tiempo completo y con un peso docente creciente. Todavía hay un importante grado de desconocimiento de los conceptos básicos sobre IC/AC.

Palabras clave: Encuesta, Medicina Interna, Interconsulta, Asistencia Compartida.

INTRODUCCIÓN

Disponer de datos sobre lo que hacemos es fundamental para poder progresar en nuestra actividad asistencial y mejorarla. Actualmente hay una carencia casi total de información acerca de la actividad realizada a través de las interconsultas (IC), y menos aún sobre la asistencia compartida (AC). Hasta la fecha, se ha dado a conocer la encuesta SEMI sobre la actividad de los servicios de MI¹, con una muy escasa información sobre las IC, y una pequeña encuesta básica específica sobre las mismas que ofreció resultados interesantes². En los últimos años se han publicado los informes RECALMIN, el último en 2019³, que aporta datos relevantes, pero, como el propio informe señala, con problemas en la comprensión de las definiciones de IC y AC que

hacen tomar sus resultados con cautela. El primer intento importante para obtener información sobre las IC y la AC fue la encuesta realizada por el Grupo de trabajo de Asistencia Compartida y Medicina Hospitalista (GTACMH) publicada en 2016⁴. Dicha encuesta ofreció información interesante, pero poco verosímil en algunos aspectos.

Ante esta falta de información fiable, y para conocer la importante evolución de las IC y la AC en los últimos años, el GTACMH consideró necesario realizar una nueva encuesta. Como consecuencia de los problemas padecidos por los trabajos comentados anteriormente, se planteó hacer un estudio simplemente descriptivo de la situación y

Tabla 1. Preguntas del cuestionario.

PREGUNTAS
1) Nombre del hospital
2) Ciudad y provincia
3) Tipo de hospital (público, privado, financiación mixta)
4) Número de camas del hospital
5) Universitario (tiene estudiantes de medicina) (sí/no)
6) Residentes (tiene residentes de Medicina Interna) (sí/no)
7) Número total de adjuntos del servicio de Medicina Interna
8) Cuántos adjuntos se dedican a IC y AC a tiempo completo y cuántos a tiempo parcial
9) Año de creación de la unidad de IC y AC a tiempo completo
10) Las personas que hacen IC y AC son fijas (sí/no)
11) Las personas que hacen IC y AC son siempre las mismas en cada servicio receptor o van rotando
12) Número de pacientes vistos en IC y AC al año
13) Número de servicios en los que se realiza AC
14) Servicios en los que se realiza AC
15) ¿Tiene algún tipo de consulta preoperatoria?
16) ¿Tiene algún tipo de consulta postoperatoria?
17) Unidades especiales dentro de IC y AC (como unidad de cadera, pie diabético) (texto libre)
18) Rotación de residentes por la unidad de IC/AC (sí/no)
19) Especialidad que rota por la unidad de IC/AC
20) ¿Realiza su hospital algún tipo de seguimiento de la actividad asistencial de la unidad de IC/AC?
21) ¿Realizáis algún tipo de registro de vuestra actividad (sí/no)
22) ¿Tenéis algún tipo de protocolo de trabajo (anemia, delirium...) (texto libre)
23) Comentarios (texto libre)

IC: Interconsulta; AC: Asistencia compartida.

sin intención de establecer comparaciones de ningún tipo. Nuestro objetivo fue conocer las principales características organizativas de las actividades de IC y AC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante los meses de enero y febrero de 2020 se invitó a los miembros de la SEMI, independientemente de su cargo, a participar en una encuesta anónima telemática para conocer la actividad de IC y AC de los servicios de MI. En dicha invitación se solicitaba que solo se completara un cuestionario por cada centro. Las preguntas realizadas están reflejadas en la Tabla 1. Los hospitales fueron divididos en 4 grupos según su número de camas: Grupo I (< 200 camas), grupo II (200 -399 camas), grupo III (400 -1000 camas) y grupo IV (> 1000 camas). Se trata de un estudio descriptivo transversal. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas mediante mediana y rango.

RESULTADOS

Se recibieron 144 cuestionarios de 107 hospitales: 81 hospitales enviaron 1 respuesta, 18 hospitales 2 respuestas, 5 hospitales 3 respuestas y 3 hospitales 4 respuestas. El análisis de las respuestas re-

petidas permitió unificarlas en una sola encuesta en 11 hospitales, mientras que en 15 hospitales el grado de discrepancia era tan grande que no fue posible agrupar las respuestas, por lo que, finalmente, sus encuestas no se pudieron incluir en el estudio los 92 centros. En la Tabla 2 se recoge la distribución territorial de los hospitales encuestados.

Atendiendo a las características estructurales de los centros, 35 (38%) eran del grupo I, 25 (27,2%) del grupo II, 25 (27,2%) del grupo III y 7 (7,6%) del grupo IV. La mayor parte de los hospitales encuestados, 72 (78,3%) tenían financiación pública, 12 (13%) privada y 8 (8,7%) mixta. En 63 centros (68%) había docencia pregrado y en 61 (66%) residentes de MI. La mediana de adjuntos en los servicios de MI fue de 13 (2-50); en el grupo I, 8 (2-19), en el grupo II, 13 (5-26), en el grupo III, 20 (9-32) y en el grupo IV, 30 (12-50). Había adjuntos a tiempo completo en 24 hospitales (26%), mediana de 1 (0-9), a tiempo parcial en 44 centros (48%), mediana de 2 (0-26), mientras que en 24 hospitales (26%) se combinaban ambas dedicaciones. De los 67 hospitales (72%) que contestaron sobre la rotación de miembros de la unidad, en 34 (50%) los adjuntos eran fijos, en 25 (37%) rotaban y en 8 (11%) existían ambas posibilidades.

La Figura 1 muestra el año de creación de las diferentes unidades de IC/AC. En dichas unidades, el rango de pacientes atendidos en IC/AC fue muy amplio (0-3500) con una mediana de 300. Por grupos

Tabla 2. Distribución territorial de los centros participantes.

ÁMBITO TERRITORIAL	Nº HOSPITALES
Madrid	17
Cataluña	15
Andalucía	11
Comunidad Valenciana	9
Galicia	8
Asturias, País Vasco	5
Castilla La Mancha, Castilla y León	3
Aragón, Canarias, Cantabria, Extremadura, Murcia, Navarra	2
Islas Baleares, La Rioja, Melilla	1
Argentina	1

de hospitales, grupo I: 120 (0-1302), grupo II: 590 (50-3500), grupo III: 825 (100-2345) y grupo IV: 700 (300-1968). En términos de docencia, en 39 centros (42,4%) rotan residentes por la unidad de IC/AC, procedentes principalmente de MI, 32 (34%), pero también de Medicina de Familia, 13 (14,1%), Traumatología, 6 (6,3%) y otras especialidades, 8 (8,7%). Se documentó algún tipo de seguimiento de la actividad realizada por parte de la Dirección médica en 51 centros (55,4%), si bien buena parte de las propias unidades de IC/AC registran su actividad (70,7%).

La encuesta arrojó que en 69 hospitales (75%) se realiza asistencia compartida, con una mediana por hospital de servicios atendidos con AC de 2 (0-13). El desglose por servicios está recogido en la Tabla 3. Además de la AC en planta de hospitalización convencional, en 18 hospitales (19,6%) se realiza consulta preoperatoria, y en 23 (25%) consulta postoperatoria. Existen unidades que focalizan su atención a determinados procesos dentro de la unidad de IC/AC en 30 centros (32,6%), predominando claramente las unidades de atención a la fractura cadera, si bien se ha reportado la atención a otros procesos como colecistitis aguda, hipertensión gestacional, unidad de pie diabético, cirugía de neoplasia de colon, entre otras. Sólo en 41 hospitales (44,6%) la atención se realiza de forma protocolizada siguiendo algún tipo de vía clínica.

DISCUSIÓN

El nivel de participación en la encuesta ha sido similar al de estudios previos^{1,3,4}, con una representatividad adecuada, respuestas de hospitales de todo el territorio nacional (uno argentino), de todos los tamaños, tanto públicos como privados. En los últimos años está aumentando el interés y la importancia de la actividad de IC/AC, como se muestra en la Figura 1, con la creación de unidades específicas y con el incremento de personas fijas dedicadas a este trabajo con respecto a encuestas previas^{1,4}. Es interesante reseñar que en el 42,4% de las unidades rotan residentes, lo que refuerza la idea de la importancia que está adquiriendo esta actividad y su papel docente.

Aunque el número de adjuntos de los servicios de MI coincide de forma general con el estudio RECALMIN³, es llamativa la diferencia entre hospitales del mismo nivel, con dotaciones aparentemente muy escasas en algunos casos. Asimismo, la variabilidad en el número de pa-

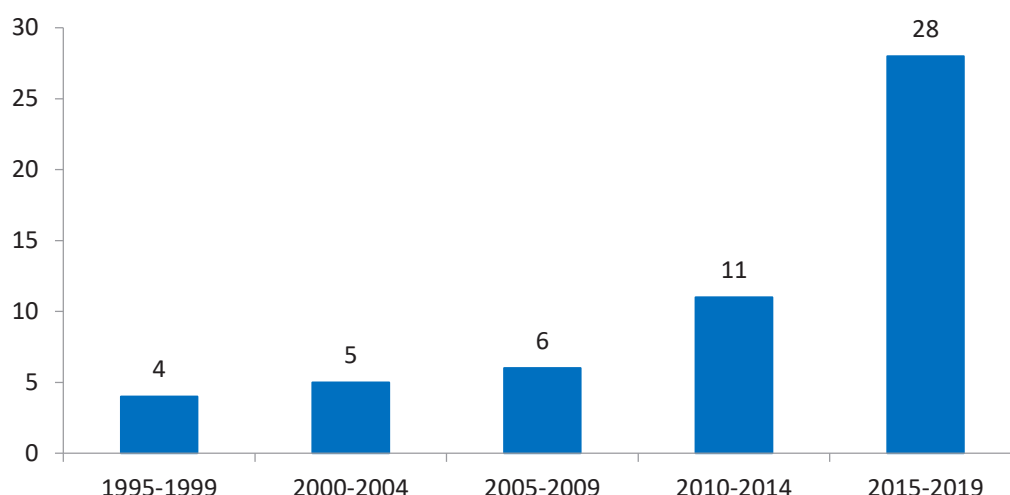
Tabla 3. Servicios con Asistencia Compartida

SERVICIOS CON AC	
Traumatología	64
Neurocirugía	17
Psiquiatría	10
C. General	33
Oncología	17
C. Plástica	8
Urología	29
ORL	16
C. Maxilofacial	7
C. Vascular	26
Gine/Obs	15
C. Cardíaca	5

cientes atendidos, incluso entre hospitales del mismo grupo, es difícil de interpretar. La única explicación razonable es que sean hospitales monográficos. En encuestas anteriores se han producido contestaciones similares^{1,3}, lo que hace pensar en problemas de concepto, como puede ser el contabilizar como una IC nueva cada vez que se va a ver a un paciente, a pesar de existir documentos específicos sobre ellos⁸⁻¹⁰.

El porcentaje de hospitales en los que está implantada la AC (75%), el número de servicios con AC por hospital² y su especialidad son similares a los descritos en el informe RECALMIN³, por lo que parece que se va consolidando esta actividad asistencial. Como era de esperar, las unidades de atención a la fractura de cadera son las más numerosas dentro de la AC. Sin embargo, el número de hospitales en los que se hace algún tipo de consulta pre o postoperatoria es similar al del único estudio disponible⁴, sin avances en este sentido. Este aspecto es fundamental, porque tanto las consultas pre^{5,6} como las postquirúrgicas⁷ hechas por internistas han demostrado la mejora de resultados en salud. Además, solo en la mitad de los centros la dirección hace algún tipo de seguimiento de esta actividad, lo que demuestra un escaso interés institucional por la misma en la actualidad, si bien la gran mayoría de las unidades sí registran, aunque sea de forma elemental,

Figura 1. Año de creación y número de unidades de IC/AC.



su actividad. Esto es importante porque es un requisito indispensable para demostrar su valor.

Este estudio tiene limitaciones. Es posible que muchos de los cuestionarios recibidos sean de hospitales con especial interés en IC/AC, lo que supone un sesgo que puede hacer que los resultados no sean representativos de la realidad del país. Las encuestas previas fueron dirigidas a los jefes de servicio o unidad^{1,3,4} o solo a hospitales terciarios² mientras que esta lo ha sido a todos los miembros de la SEMI, independientemente de su nivel de responsabilidad. Otra posible limitación es que la encuesta, al ser anónima y telemática, haya dado lugar a más errores que si se hubiera hecho personalizada, lo que hubiera permitido subsanar algunos de los errores detectados.

Como conclusiones podemos decir que se está produciendo un fuerte crecimiento de unidades de IC/AC en los últimos años, con miembros dedicados a tiempo completo y con un peso docente creciente. Hay presencia de internistas realizando AC en muchos servicios, especialmente quirúrgicos, de todo tipo de hospitales, pero con poca actividad de consultas externas relacionadas. Asimismo, todavía hay un importante grado de desconocimiento de los conceptos básicos sobre IC/AC y, también en algunos casos, una recogida, rigor y transmisión de información sobre IC/AC muy deficiente, por lo que es de suma importancia disponer de registros fiables de la actividad de IC/AC que se realiza en nuestros hospitales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

ASPECTOS ÉTICOS

Se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación / divulgación para la comunidad científica

BIBLIOGRAFÍA

1. Losa JE, Zapatero A, Barba R, Marco J, Plaza S, Canora J. Encuesta SEMI sobre la oferta asistencial de los internistas en los hospitales del Sistema Público de Salud. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 223-32.
2. Méndez López I, Etxeberria Lekuona D. Organización del trabajo de las interconsultas recibidas desde los servicios quirúrgicos en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 61-3.
3. Registro RECALMIN 2019. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/informe-recalmin2019.pdf> Accedido el 25/5/2021.
4. Marco Martínez J, Montero Ruiz E, Fernández Pérez C, Méndez Bailón M, García Klepzig JL, Garrachón Vallo F. Encuesta nacional sobre la actividad de los internistas en asistencia compartida-interconsultas en los hospitales españoles. *Rev Clin Esp.* 2016; 216: 414-18.
5. Vazirani S, Lankarani-Fard A, Liang LJ, Stelzner M, Asch SM. Perioperative processes and outcomes after implementation of a hospitalist-run preoperative clinic. *J Hosp Med.* 2012; 7: 697-701.
6. Thilen SR, Wijesundera DN, Treggiari MM. Preoperative consultations. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34: 17-33.
7. Schonberger RB, Dai F, Brandt C, Burg MM. Ambulatory medical follow-up in the year after surgery and subsequent survival in a national cohort of Veterans Health Administration surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 671-9.
8. Montero Ruiz E, Monte Secades R. Definiciones de la actividad de Medicina Interna fuera de su propio servicio. *Rev Clin Esp.* 2015;215: 182-5.
9. Monte-Secades R, Montero-Ruiz E, Gil-Díaz A, Castiella-Herrero J. Principios generales de la interconsulta médica en enfermos hospitalizados. *Rev Clin Esp.* 2016; 216: 34-7.
10. Montero Ruiz E, por el Grupo de Trabajo de Asistencia Compartida e Interconsultas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Asistencia compartida (comanagement). *Rev Clin Esp.* 2016; 216: 27-33.

Tuberculosis ocular: un retrato portugués de este problema raro y desafiante

Ocular Tuberculosis – A Portuguese Portrait of This Rare and Challenging Problem

Kelly Gonçalves Lopes¹, Maria Inês Luz², Maria da Conceição Gomes³

¹ *Servicio de Neumología. Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE. Barreiro (Portugal)*

² *Servicio de Neumología. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. Amadora (Portugal)*

³ *Centro Diagnóstico Pneumológico Dr. Ribeiro Sanches. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARS-LVT). Lisboa (Portugal)*

ABSTRACT

Objectives: Although threatening there is not enough awareness for ocular tuberculosis, hence we intend to study and characterize the ocular tuberculosis observed on a Portuguese specialized pulmonology diagnostic center.

Materials and Methodologies: Retrospective study of individuals diagnosed with ocular tuberculosis and followed up from 1st January 2016 until 31th December 2018.

Results: We studied 38 patients with presumed ocular tuberculosis, with mean age 53,315,7 years old, whose 55,3% were females. Only one patient had known immunosuppression, seven patients had history of previous tuberculosis and only two patients reported a known risk contact. None had extraocular disease. All patients had at least one positive immunologic test, either tuberculin skin test (63,2%) or Interferon Gamma Release Assay test (86,8%).

Most patients presented bilateral ocular tuberculosis (44,7%). The standard four-drug regimen was the treatment of choice and corticosteroids were administered to 55,3% patients with no differences in treatment outcomes. The mean length of treatment was 8,6 months and among the patients who completed treatment, 72,4% presented clinical improvement or remission of the ocular manifestations.

Conclusions: Ocular tuberculosis, despite a rare condition, carries a huge burden in health care centers. Delay in starting proper treatment can result in permanent blindness and impairment of life's quality. This condition is probably underdiagnosed and, to our knowledge, there are no recent studies characterizing the latest trend of ocular tuberculosis in Portugal.

Keywords: ocular tuberculosis, tuberculosis, uveitis, mycobacterium, *mycobacterium tuberculosis*.

RESUMEN

Objetivos: Aunque amenazante, no hay suficiente conciencia sobre la tuberculosis ocular, por lo que pretendemos estudiar y caracterizar los casos de tuberculosis ocular observados en un centro portugués de diagnóstico especializado en neumología.

Materiales y Metodologías: Estudio retrospectivo de individuos con tuberculosis ocular seguidos desde 1 de enero de 2016 hasta 31 de diciembre de 2018.

Resultados: Se estudiaron 38 pacientes, con una edad media de 53,3±15,7 años, de los cuales el 55,3% eran mujeres. Solo un paciente tenía inmunosupresión iatrogénica, siete pacientes tenían antecedentes de tuberculosis previa y dos pacientes reportaron un contacto de riesgo conocido. Ninguno tenía enfermedad extraocular. Todos los pacientes tenían al menos una prueba inmunológica positiva, ya sea prueba cutánea de tuberculina (63,2%) o prueba de interferón gamma (86,8%).

La mayoría de los pacientes presentaron patología bilateral (44,7%). El régimen de cuatro fármacos fue el tratamiento de elección y se administraron corticoides al 55,3% de los pacientes sin diferencias en los resultados. La duración del tratamiento fue de 8,6 meses y entre los que completaron tratamiento, 72,4% presentó mejoría clínica o remisión.

Conclusión: La tuberculosis ocular, aunque una condición rara, sobrecarga los centros de salud. El retraso en el inicio del tratamiento puede provocar ceguera y deterioro de la calidad de vida. Esta condición probablemente está subdiagnosticada y, hasta donde sabemos, no hay estudios que caractericen su evolución en Portugal.

Palabras clave: tuberculosis ocular, tuberculosis, uveitis, micobacteria, *mycobacterium tuberculosis*.

INTRODUCTION

Tuberculosis is a worldwide endemic and transmissible disease that, despite the existence of an effective treatment, remains a growing problem and one of the leading causes of sickness and death all around the world, the second after COVID-19 when considering infectious etiology¹.

The annual incidence of tuberculosis in Portugal has been consistently decreasing and since 2017 our country has been considered a country with low incidence of tuberculosis. However, this is not the picture of the whole country and tuberculosis continues to show a higher incidence in some regions, namely in the large urban centers of Oporto and Lisbon, where 25.3 and 23.7 cases per 100,000 inhabitants are reported, respectively². In Portugal, all tuberculosis patients are referred to specialized pulmonology diagnostic centers, according to

their place of residence, for treatment and appropriate surveillance of risk contacts.

Extrapulmonary tuberculosis represents 20-25% of notified tuberculosis cases^{1,3} and a rare organ that may be affected is the eye, often leading to serious impairment in visual acuity and quality of life. The incidence and prevalence of this complex disease is variable, according to both individual risk factors and the tuberculosis burden of the region, ranging between 3.5 and 5.1 %⁴.

In 2017 a Portuguese consensus on the management of diagnosis and treatment of ocular tuberculosis was published⁵, which recommends the screening for tuberculosis in any uveitis of unknown etiology that recurs or not responds to conventional therapy. Moreover, it

Table 1. Ocular tuberculosis proposed classification⁵

Confirmed ocular tuberculosis (both 1 and 2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. At least one clinical sign suggestive of ocular tuberculosis 2. Microbiological confirmation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> from ocular fluids/samples
Probable ocular tuberculosis (1, 2, and 3 together)	<ol style="list-style-type: none"> 1. At least one clinical sign suggestive of ocular tuberculosis (and other etiologies excluded) 2. Evidence of chest X-ray consistent with tuberculosis infection or clinical evidence of extraocular tuberculosis or microbiological confirmation from sputum or extraocular sites 3. At least one of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Documented exposure to tuberculosis b. Immunological evidence tuberculosis infection
Possible ocular tuberculosis (1, 2, and 3 together) or (1 and 4)	<ol style="list-style-type: none"> 1. At least one clinical sign suggestive of ocular tuberculosis (and other etiologies excluded) 2. Chest X-ray not consistent with tuberculosis infection and no clinical evidence of extraocular tuberculosis 3. At least one of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Documented exposure to tuberculosis b. Immunological evidence tuberculosis infection 4. Evidence of chest X-ray consistent with tuberculosis infection or clinical evidence of extraocular tuberculosis but none of the characteristics given in 3

states that when there is suggestive ocular manifestations⁶⁻⁸, together with evidence of tuberculosis exposure, either a positive Tuberculin Skin Test (TST) and/or Interferon gamma release assay (IGRA) test, ocular tuberculosis can be presumed and these patients should be treated for active tuberculosis. They also proposed a classification divided into confirmed ocular tuberculosis, probable ocular tuberculosis or possible ocular tuberculosis, as shown in Table 1^{5,7}. The proposed treatment comprise the standard four drug anti-tuberculosis regimen with Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z) and Ethambutol (E), over a period of 6-9 months and with regular follow-up reviews^{5,9-11}.

Although a threatening disease, there is still not enough awareness for ocular tuberculosis. To better understand the epidemiology of ocular tuberculosis and sensitize health practitioners for this treatable disease, we intend to study and characterize the ocular tuberculosis population observed in a Portuguese specialized pulmonology diagnostic center.

MATERIALS AND METHODOLOGIES

Study Design

We conducted a retrospective study of individuals diagnosed with ocular tuberculosis, referred to and followed up in *Centro de Diagnóstico Pneumológico Dr. Ribeiro Sanches* (CDP-RS) (Lisbon) from 1st January 2016 until 31th December 2018.

Data were collected using their medical records and were documented and processed anonymously.

Setting

Although ocular tuberculosis has been recognized as a growing problem, its prevalence is unclear, since it depends not only upon individual factors but mostly on tuberculosis pervasiveness in each region and studies characterizing these patients' populations are scanty.

In Lisbon district CDP-RS is the diagnostic center of reference for tuberculosis, with an influence area of about 1.400.000 inhabitants. Hence, all cases of suspected ocular tuberculosis are referred to CDP-RS for exclusion of active pulmonary tuberculosis and treatment of ocular tuberculosis as indicated.

Patients and data collection

All patients with ocular tuberculosis evaluated in CDP-RS during the period of study were included and their medical records were assessed and reviewed.

Data included: sex, age, history of prior tuberculosis defined as two or more years before ocular tuberculosis diagnosis, known risk contact with tuberculosis, alterations on chest image, immunologic test results such as TST and/or IGRA (*QuantiFERON-TB Gold test*), location of ocular manifestation and anatomic classification of ocular tuberculosis (according to Standardization of Uveitis Nomenclature working group)¹³, treatment duration and its adverse effects and clinical outcome. All data were processed anonymously and approval by the ethics committee of *Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo* was obtained (6336/CES/2021).

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed using the Microsoft

Corporation (2013), Microsoft Office Excel 2013® software program and Fisher's exact test was performed using IBM SPSS Statistics for Windows v25.0 for statistical association analysis.

Continuous variables were presented as mean and standard deviation (SD), whereas categorical variables were expressed as frequency (percentage).

RESULTS

During the period of study there were 38 patients diagnosed with ocular tuberculosis and evaluated in CDP-RS, which is about 1,8% from the total number of registered cases of tuberculosis in CDP-RS in that period.

The clinical-demographic characteristics of patients with ocular tuberculosis are presented in Table 2. The mean age at time of diagnosis was $53,3 \pm 15,7$ years old (range 16-85) and there was a slightly higher percentage of females (55,3% vs 44,7% males). Screening for HIV was undertaken and none patient was positive for HIV infection. Regarding other comorbidities the most frequent reported were cardiovascular diseases like hypertension (n=13) and dyslipidemia (n=8), but there were also patients with hypothyroidism (n=6), depression (n=6), non-insulin dependent type 2 diabetes (n=4), benign prostatic hypertrophy (n=3), rheumatoid arthritis (n=2), including one patient under biological anti-TNF treatment, and epilepsy (n=1). Seven patients (18,4%) had history of previous tuberculosis, three (7,9%) were previously treated for latent tuberculosis, two (5,3%) had prior Lymph Node tuberculosis and one patient had prior Pulmonary tuberculosis. Of note, one patient was treated for presumed Ocular tuberculosis in the past and presented as a relapse. All of these patients were previously treated with a six months scheme of either HRZE in the cases of active tuberculosis or H in the cases of latent tuberculosis. The time elapsed until developing ocular tuberculosis ranged between 5 years, in the patient with previous ocular tuberculosis, 30 years in the case of previous pulmonary infection, and more than 50 years in the cases of the 2 patients who had had lymph node tuberculosis in their childhood. Among the patients with previous active tuberculosis disease there were no resistances reported.

Only two patients (5,3%) had a known history of risk contact with tuberculosis. All patients were screened for active tuberculosis disease by symptom questionnaire and chest image and none had suggestion of tuberculosis on a location other than ocular tuberculosis.

It was not possible to obtain a confirmed ocular tuberculosis diagnosis in any patient, because of the associated sample collection risk, therefore the majority of ocular tuberculosis diagnosis were possible (76,3%) and in nine cases the diagnosis was probable (23,7%).

None patient presented with a chest radiography suggestive of active pulmonary tuberculosis. However, at time of ocular tuberculosis diagnosis, three patients (7,9%) showed fibrotic changes on chest radiography and nine patients (23,7%) had a chest tomography showing sequels or residual signs of previous infection.

Positive TST was seen in 24 patients (63,2%) and the mean size of induration was $23,2 \pm 9,3$ mm, whilst IGRA test were positive in 33 patients (86,8%) and negative in two patients (5,3%). In three patients

Table 2: Clinical and demographic characteristics of patients with ocular tuberculosis

Sex – n (%)		
Male	17	(44,7)
Female	21	(55,3)
Age – mean \pm SD (years)		
	53,27 \pm 15,72	
Prior tuberculosis – n (%)		
Latent TB	3	(7,9)
Lymph Node	2	(5,3)
Pulmonary	1	(2,6)
Ocular	1	(2,6)
Tuberculosis contact – n (%)		
	2	(5,3)
Tuberculin Skin Test		
Positive TST – n (%)	24	(63,2)
Size of induration – mean \pm SD (mm)	23,2 \pm 9,3	
IGRA – n (%)		
Positive IGRA	33	(86,8)
Negative IGRA	2	(5,3)
Unknown result	3	(7,9)
Ocular tuberculosis classification – n (%)		
Confirmed	0	(0)
Probable	9	(23,7)
Possible	29	(76,3)

SD – standard deviation; TB – Tuberculosis; TST – Tuberculin Skin Test; IGRA – Interferon gamma release assay

it was not possible to access the IGRA result and it was classified as unknown IGRA result.

The ocular manifestations as shown in Table 3 were bilateral in the majority of patients (44,7%). In unilateral cases of disease there was a tendency for right eye ocular tuberculosis, as seen in 31,6% cases, over the left eye, as seen in 23,7% cases. According to SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) working group anatomic classification, 14 patients (36,8%) presented with anterior uveitis, nine presented with posterior uveitis (23,7%) and two with intermediate uveitis (5,3%). Panuveitis was present in 13 patients (34,2%).

All patients were first proposed for a standard initial treatment regime with Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z) and Ethambutol (E), however two patients had to undergo therapeutic change (Table 4). One patient experienced severe liver toxicity with Pyrazinamide and completed the two month initiation phase treatment with HRE, and another patient had hypersensitivity reaction to Rifampicin and had underwent HZE for the first two months of treatment and Isoniazid alone for continuation phase of treatment. The continuation phase for all other patients consisted of the standard regimen with Isoniazid and Rifampicin (HR). Noteworthy, in five patients Ethambutol was discontinued earlier due to concerns with ocular neuropathy. As for the other adverse effects, they were mostly mild and self-limited, such as arthralgia, paresthesia, gastrointestinal symptoms and hyperuricemia. Systemic corticotherapy was administered to 21 patients

Table 3: Ocular manifestations

Laterality of lesions – n (%)		
Bilateral	17	(44,7)
Unilateral – right eye	12	(31,6)
Unilateral – left eye	9	(23,7)
Anatomic Classification* of ocular tuberculosis – n (%)		
Anterior uveitis	14	(36,8)
Intermediate uveitis	2	(5,3)
Posterior uveitis	9	(23,7)
Panuveitis	13	(34,2)

* SUN working group anatomic classification

(55,3%), according to ophthalmologist judgment and taking into account the inflammatory extension of ocular manifestations. Of note, no statistical significance in outcome was found when patients were under corticosteroids ($p=0.525$).

Nine patients (23,7%) dropped out of treatment and the mean duration of treatment was $8,6 \pm 2,1$ months. Among the 29 patients who had completed treatment, the majority (72,4%) presented clinical improvement or remission of the ocular manifestation, five patients had no improvement in their visual acuity probably related to other causes than ocular tuberculosis, namely glaucoma and ocular syphilis, and there was only one case of relapse.

DISCUSSION

Ocular tuberculosis is a rare extrapulmonary manifestation of tuberculosis and a challenging diagnosis. Since the variable clinical presentation and the difficulty in obtaining tissue samples, the diagnosis is frequently presumptive, which praises ophthalmologists' role to be aware of this hypothesis. That being said, all of our patients were referred by ophthalmologists for chronic inflammatory ocular diseases not responding to treatment and after exclusion of other common etiologies.

To our knowledge, there are no recent published studies characterizing the ocular tuberculosis population in Portugal. The last reports refers to 2011-2013¹² and 2012-2015¹³, lacking studies about the epidemiology of this disease after Portugal had become a low incidence tuberculosis' country.

Albeit some ocular tuberculosis cases may present together with pulmonary tuberculosis¹⁴, our study, similar to other published data^{9, 12-15}, showed that most cases occur in absence of systemic or respiratory manifestations. It must be noted that even though only seven patients had known history of previous tuberculosis and just two patients had known history of risk contact with tuberculosis, all of our studied patients had at least one positive immunologic test for tuberculosis exposure, either TST or IGRA, suggesting that a larger proportion of patient may have had previous unknown contact with the disease.

Apart from one patient who was immunosuppressed due to biological treatment for rheumatoid arthritis, all other patients had no relevant medical conditions that may impair their immune system.

Table 4. Treatment scheme and outcomes of ocular tuberculosis

Treatment regime – n (%)		
HRZE	36	(9,5)
HRE ⁺	1	(2,6)
HZE ⁺⁺	1	(2,6)
Systemic corticotherapy – n (%)		
Completed treatment – n (%)	29	(76,3)
Clinical visual improvement – n (%)	21	(72,4)
Mean duration of treatment (months)	$8,6 \pm 2,1$	

E – Ethambutol; H – Isoniazid; R – Rifampicin; Z – Pyrazinamide

⁺severe liver toxicity with Pyrazinamide; ⁺⁺hypersensitivity reaction to Rifampicin

A small proportion of patients had history of previous tuberculosis many years before and all had completed the 6 months treatment scheme, without any evidence of resistances. The reason for occurrence of a second infection is still unclear, but given the time lapsed and the high incidence of the tuberculosis in Lisbon we presumed they may have experienced a new infection rather than a reactivation of their previous infection.

The gold standard for ocular tuberculosis diagnosis relies on identification of *Mycobacterium tuberculosis* on a tissue sample or ocular fluid¹⁰⁻¹¹, however, the risk of that sample collection procedures and its low sensibility leads to a presumption diagnosis in the majority of cases^{10,16}, reflecting what was seen in our study, where all cases had a presumptive diagnosis.

Noteworthy, the exact mechanisms of disease is still unclear, which may comprise secondary hematogenous spread of *Mycobacterium* through ocular vasculature, or direct inoculation and entry into ocular surface, or even a hypersensitivity reaction to bacteria antigens^{10,17}.

The most common manifestations of ocular tuberculosis includes granulomatous uveitis, choroiditis, retinitis, blepharitis, vitritis and more rarely it may present as mucopurulent conjunctivitis^{4,18}. Our patients presented mainly with anterior uveitis and panuveitis, but we could not clarify which specific form of ocular manifestation included in this anatomic classification they presented, since this specific information is lacking on their medical records. As opposed to other published reports¹⁸, but interestingly similar to other Portuguese results¹²⁻¹³, the ocular manifestations we found were most often bilateral, which may be explained by a potential hematogenous spread causing secondary ocular infection.

The standard four-drug treatment was proposed to all patients which they took for a mean of $8,6 \pm 2,1$ months, as stated by Portuguese consensus⁵ and according to clinical evolution reported by their ophthalmologist. The majority of them had good tolerance to therapy with only minor adverse effects, whereas two patients had to undergo an alternative treatment because of severe liver toxicity and hypersensitivity reaction. Although some authors advocate longer courses of treatment⁹, others state that a minimum of six months treatment comes up with good visual outcomes¹⁹ and the clinical improvement noted in 72,4% patients in our study supports this 6-9 months period of treatment. Another controversial point about ocular tuberculosis treatment is the concomitant use of corticotherapy^{9-11,20}, and whilst some studies support its use others had shown no benefit or

even a major risk of relapse when corticotherapy was used. In our study 55,3% patients underwent systemic corticosteroids along with the anti-tuberculosis drugs, as by ophthalmologist judgment, whose decision criteria we could not retrospectively elucidate because of different ophthalmologic institutions and different ophthalmologists referred the patients. We did not find any differences in outcome when patients were under corticosteroids and there was only one case of relapse in the whole study, therefore, our study could not clearly enlighten whether or not corticosteroids may be beneficial.

What might limit our study is that it comprises a retrospective analysis including only patients from Lisbon district, howsoever, it has the influence of a huge area of population and we believe it may portray the national situation. Another limitation is that all ocular tuberculosis were presumed cases which means we cannot perform microbiology analysis, nevertheless, taking into account the restrictions implied in obtaining a confirmed diagnosis, this may reflect the reality in most centers worldwide. In addition, it must be noted that it was stated that a good response to treatment also supports the diagnosis and we attended a remarkable clinical improvement in most of our patients. It should also be mentioned that all patients were referred from ophthalmologists of outside institutions, which limited the characterization of patient's specific ocular manifestations.

Our study intended to show that ocular tuberculosis, despite being a rare condition, is probably underdiagnosed and carries a huge burden in health care centers, aside from restricting people's quality of life. Likewise, while ocular tuberculosis diagnosis is hard to achieve, the delay in starting proper treatment can result in permanent blindness, which can be distressing for clinicians. For that matter, we consider that the publication of a national consensus was a turning point clarifying diagnosis criteria and guiding management treatment.

Ultimately, we believe it is important to know the latest epidemiologic trend of ocular tuberculosis and by doing that our study may help understand and increase awareness among clinicians about this disease.

CONFLICT OF INTEREST

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

ETHICAL DISCLOSURE

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association and was approved by the Ethics Committee for Health of Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (6336/CES/2021). Nevertheless, all data were processed anonymously.

FUNDING

This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or non-profit sectors.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Accessed on November 13, 2021: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Programa Nacional para a Tuberculose. Tuberculose em Portugal 2018 (dados provisórios). Direção Geral da Saúde SVIG-TB 2019. Accessed on November 18, 2021: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-para-a-tuberculose.aspx>
3. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguegado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17:3–11.
4. Abdisamadov A, Tursunov O. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. *Tuberculosis.* 2020; 124:101963.
5. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(1):31–38.
6. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bamberg P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(4):562–70.
7. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:7–13.
8. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group). Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–16.
9. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):40–6.
10. Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9:2223–7.
11. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis – an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:561–87.
12. Portelinha J, Picoto M, Marques A, Isidro F, Guedes M. Tuberculose ocular presumida. *Oftalmologia.* 2013;37:227–235.
13. Teixeira-Lopes F, Alfarroba S, Dinis A, Gomes MC, Tavares A. Ocular tuberculosis – a closer look to an increasing reality. *Pulmonology.* 2018; 24(5):289–93.
14. Lara LPR, Ocampo Jr V. Prevalence of presumed ocular tuberculosis among pulmonary tuberculosis patients in a tertiary hospital in the Philippines. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3(1):1.
15. Krassas N, Wells J, Bell C, Woodhead M, Jones N. Presumed tuberculosis-associated uveitis: rising incidence and widening criteria for diagnosis in a non-endemic area. *Eye.* 2018; 32: 87–92
16. Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K et al. Diagnosis of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(2):208–216.
17. Agarwal M, Shrivastava A. An update on tubercular uveitis. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2017;8.
18. Shahidatul-Adha M, Zunaina E, Liza-Sharmini AT et al. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia – A case series. *Ann Med Surg.* 2017; 24: 25–30.
19. Manousaridis K, Ong E, Stenton C, Gupta R, Browning AC, Pandit R. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye.* 2013; 27(4):480–6.

Volanesorsén, esperanza terapéutica para el síndrome de quilomicronemia familiar

Volanesorsén, therapeutic hope for family chylomicronemia syndrome

Cristina Trigo Barros, Ruth Boente Varela, Ángel Martínez González, Manuel De Sas Fojón

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Ribera, Hospital POVISA. Vigo.

ABSTRACT

Objective: To reduce severe hypertriglyceridaemia and episodes of pancreatitis in patients with familial chylomicronemia syndrome (FCHS), in whom the response to diet and triglyceride (TG) lowering treatment has not been sufficient.

Method: A 46-year-old woman diagnosed with genetically confirmed FFCS, with heterozygous presence of two variants and very severe elevation of triglycerides (≥ 2000 mg/dL), multiple admissions for acute pancreatitis since the age of 19, with associated side effects such as pancreatoprive Diabetes Mellitus with need for insulin and severe hepatic steatosis with grade I fibrosis diagnosed by liver biopsy. Given the intolerance to fibrates and insufficient response to diet and high doses of ω -3 fatty acids, we started treatment with Volanesorsén.

Result: After 6 admissions for acute pancreatitis from January to April 2020, treatment with Volanesorsén was started on 7 August. Platelets at the start of treatment were $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ and triglycerides 1878 mg/dL. Platelet monitoring was performed every 2 weeks and at all times the figure remained $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$. The treatment was well tolerated and after three months, the targets for continuing Volanesorsén were reached, reducing TG by more than 25% and reaching 624 mg/dL with platelets in the normal range.

Conclusion: Volanesorsén is indicated as an adjunct to diet in adult patients with genetically confirmed FQS at high risk of pancreatitis, in whom the response to diet and triglyceride-lowering treatment has not been sufficient.

Keywords: hypertriglyceridaemia, chylomicronemia, acute pancreatitis.

RESUMEN

Objetivo: Reducción de la hipertrigliceridemia severa y episodios de pancreatitis en pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos (TG) no ha sido suficiente.

Material y método: Mujer de 46 años diagnosticada de SQF confirmado genéticamente, con presencia en heterocigosis de dos variantes y con elevación muy grave de triglicéridos (≥ 2000 mg/dL), múltiples ingresos por pancreatitis agudas desde los 19 años, con efectos colaterales asociados como Diabetes Mellitus pancreatopriva con necesidad de insulina y esteatosis hepática severa con fibrosis grado I diagnosticada por biopsia hepática. Ante la intolerancia a fibratos e insuficiente respuesta a la dieta y altas dosis de ácidos grasos ω -3, iniciamos tratamiento con Volanesorsén.

Resultado: Tras 6 ingresos por pancreatitis aguda desde enero hasta abril de 2020, el 7 de agosto inicia tratamiento con Volanesorsén. Plaquetas al inicio del tratamiento de $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ y triglicéridos 1878 mg/dL. Se realizó una monitorización plaquetaria cada 2 semanas y en todo momento la cifra se mantuvo $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$. El tratamiento fue bien tolerado y tras tres meses, se alcanzan los objetivos para poder continuar con Volanesorsén, reduciendo los TG más del 25% y alcanzando 624 mg/dL con plaquetas en rango de la normalidad.

Conclusión: Volanesorsén está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

Palabras clave: hipertrigliceridemia, quilomicronemia, pancreatitis aguda.

OBJETIVO

La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima implicada en el metabolismo de las lipoproteínas. Es la encargada de hidrolizar triglicéridos que circulan en quilomicrones y en VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), liberando ácidos grasos libres. Para actuar necesita como cofactor a apo C-II.

La deficiencia de LPL o apo C-II se asocia a hipertrigliceridemia grave¹.

La quilomicronemia familiar es un síndrome autosómico recesivo, con elevación grave de los TG (1.000-2.000 mg/dL [11,2-22,4 mmol/l]) o muy graves (≥ 2.000 mg/dl [22,4 mmol/l]), capaces de inducir pancreatitis aguda y que se producen en pacientes con defectos en los genes que codifican la LPL, o en menor frecuencia, otras proteínas necesarias para la función de la LPL como son la apoC-II o apoA-V.

Es una enfermedad rara cuya prevalencia oscila entre 1-9 de cada 1.000.000 de habitantes y el 25% manifiestan síntomas durante el primer año de vida².

Las principales manifestaciones clínicas son dolor e hinchazón abdominal y digestiones lentas. También pueden presentar xantomas (50% de los pacientes), hepatomegalia, esplenomegalia y diabetes tipo 3. Se han descrito también síntomas neurológicos (depresión y pérdida de memoria) y *lipemia retinalis*^{3,5}.

La pancreatitis aguda (PA) es la complicación más grave derivada de las altas cifras de triglicéridos. Es la tercera causa de PA tras el alcohol y la litiasis biliar. La prevalencia de PA secundaria a SQF se estima en un 67%, la mortalidad oscila entre 5-6% y en los pacientes de alto riesgo puede llegar al 30%^{2,4}.

No está claro que la gravedad de la pancreatitis esté directamente relacionada con las cifras de triglicéridos. La actividad de la lipasa pancreática, la eficiencia para eliminar los ácidos grasos séricos y la extensión del daño pancreático subyacente son también importantes. El objetivo del tratamiento de la PA es mantener cifras de TG <500 mg/dL (5.6 mmol/L), para evitar pancreatitis necrotizante con fallo mul-

tiorgánico. El objetivo a largo plazo es prevenir la pancreatitis manteniendo cifras de TG <1.000 mg/dL (11,2 mmol/L), mediante la adherencia estricta a medidas higiénico-dietéticas como es la dieta pobre en grasas (por debajo del 10-15% de las calorías diarias), alimentos ricos en ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y evitar los azúcares. Los fármacos de primera línea son los fibratos y se pueden asociar ácidos grasos ω -3⁵.

En un elevado porcentaje de pacientes con SQF, el tratamiento convencional no consigue controlar los niveles de triglicéridos. Es en estos casos donde se puede utilizar Volanesorsén, siempre que se cumpla al menos una de las siguientes circunstancias: homocigoto confirmado o heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para las mutaciones conocidas con pérdida de función en los genes que causan el tipo 1 (como LPL, APOC2, GPIHBP1 o LMF1); o bien demostrar actividad de LPL en plasma posterior a la administración de heparina \leq 20% de lo normal.

Volanesorsén es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, proteína que regula el metabolismo de los TG y el aclaramiento hepático de los quilomicrones y de otras lipoproteínas ricas en TG. La unión selectiva de Volanesorsén al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apoC-III causa la degradación del ARNm. Esta unión impide que se traduzca la proteína apoC-III, lo que elimina a un inhibidor del aclaramiento de los TG y activa el metabolismo por una vía independiente de las LPL.

Volanesorsén se presenta como 285 mg de solución inyectable (1,5 mL de volumen) en jeringuilla precargada que el propio paciente se inyecta por vía subcutánea. Inicialmente la dosis es semanal y a los 3 meses se reducirá la frecuencia a una dosis cada 2 semanas.

Sin embargo, el tratamiento se suspenderá en pacientes con una reducción de la concentración en suero de TG <25% o si dicha concentración no baja de 22.6 mmol/L, tras 3 meses de tratamiento semanal.

Tras 6 meses de tratamiento, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los TG en suero, y siempre que el número de plaquetas esté dentro del intervalo de lo normal. Si tras 9 meses de tratamiento no se logra reducción adicional significativa de los TG, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son trombocitopenia y reacción en el lugar de inyección.

Antes de iniciar el tratamiento, se hará un recuento plaquetario, con monitorización cada 2 semanas.

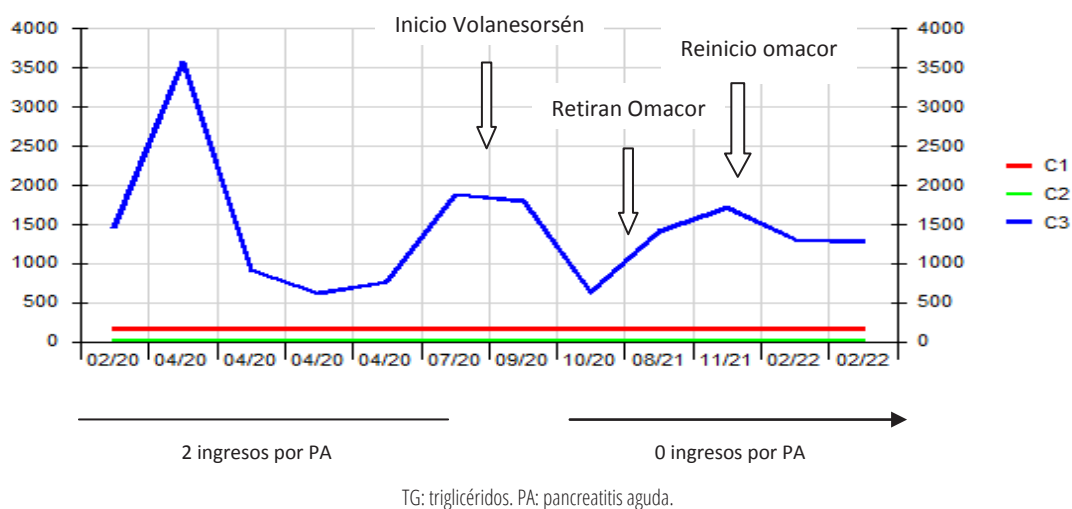
No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal leve a moderada y en grave no hay datos de seguridad ni de eficacia. No hay estudios del uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática pero no se metaboliza por la vía citocromo P450. No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años y, aunque los datos son limitados para mayores de 65 años, no es necesario ajustar la dosis⁵.

MATERIAL Y MÉTODO

Paciente de 46 años diagnosticada de hipertrigliceridemia severa en la infancia. Padre afecto pero sin estudio genético. Hermanos de la paciente sanos.

El primer ingreso por PA es a los 19 años. Desde entonces ingresos de repetición, inicialmente uno al año pero desde 2016 media de 3 episodios/año. La primera valoración por nuestro servicio es en febrero de 2020, tras ingresar por pancreatitis aguda con esteatonecrosis extraglandular secundaria a hipertrigliceridemia severa con triglicéridos de 3573.2 mg/dL. Dado los antecedentes personales de la paciente (Diabetes Mellitus pancreatopriva con necesidad de insulina; esteatosis hepática severa con fibrosis grado I diagnosticada por biopsia hepática; hipertrigliceridemia severa desde la infancia-adolescencia; ineficacia e intolerancia de los fármacos de primera línea) y 5 ingre-

Figura 1. Evolución de cifras de TG previo a inicio de Volanesorsén y relación con episodios de PA.



En 2020 los niveles de TG estaban por encima de 1000 mg/dL salvo durante los episodios de PA que tras ayuno mejoraban. Tras iniciar Volanesorsén los niveles basales de TG descienden y la paciente no tiene nuevos episodios de PA. Los niveles de TG son más bajos cuando se asocia Omacor.

Los resultados de los estudios de laboratorio realizados por PA desde agosto a diciembre de 2019, solicitamos estudio genético detectándose en el gen LPL una variante patogénica c.644 G>A p.(Gly 215Glu) y otra probablemente patogénica c.686A>C p.(Tyr233Ser), mediante secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq™ (Illumina). La variante patogénica se encuentra descrita en las bases de datos clínicas HGMD (CM900162) y ClinVar (ID: 1522) como variante patogénica. Aparece anotada en la base de datos dbSNP (rs118204057) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0,06%). La variante probablemente patogénica no se encuentra descrita en bibliografía ni en las bases de datos clínicas y poblacionales consultadas. Los predictores bioinformáticos (SIFT, MutationTaster y Polyphen-2) estiman que el cambio tiene un efecto patogénico. En la misma posición, también ha sido reportada la variante c.698A>G p.(Tyr233Cys) como patogénica. Basándonos en estos datos la variante se clasifica como Variante Probablemente Patogénica.

Ante estos resultados, pudo ser diagnosticada de Hiperquilomicronemia familiar y se decidió iniciar tratamiento con Volanesorsén en un programa de atención temprana (PAT), ya que en ese momento no estaba aprobado su uso. Se hizo con autorización previa del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), la Comisión de Farmacia y con la propia aceptación de la paciente con firma de consentimiento informado.

El 7 de agosto de 2020 inicia tratamiento con Volanesorsén, previo estudio analítico (función renal normal; no proteinuria; transaminasas hepáticas elevadas; bilirrubina total, directa e indirecta normal; hemograma normal). Las plaquetas al inicio del tratamiento son de $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ y triglicéridos 1878 mg/dL. La dosis inicial de Volanesorsén es de 285 mg, 1.5 mL una vez por semana, con buena tolerancia al fármaco, buen manejo por parte de la paciente y con mejoría clínica evidente, con resolución de la epigastralgia crónica que presentaba tras la ingesta, con tolerancia de alimentos que retirara de su dieta por este motivo (verduras crudas, comidas grasas), desaparición de hinchazón abdominal, pirosis y flatulencias. Se realizó una monitorización plaquetaria cada 2 semanas y en todo momento la

cifra se mantuvo $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$, salvo en enero de 2022 que bajó a $128 \times 10^3/\text{mm}^3$ con recuperación de cifras a la semana. Durante 3 meses se mantuvo la dosis semanal y posteriormente 285 mg cada 2 semanas. Manteniendo actualmente esta dosis.

RESULTADO

Tras inicio de Volanesorsén, la calidad de vida de la paciente ha mejorado considerablemente, con resolución total de la clínica digestiva que presentaba y resolución absoluta de los problemas laborales relacionados con los múltiples ingresos anuales.

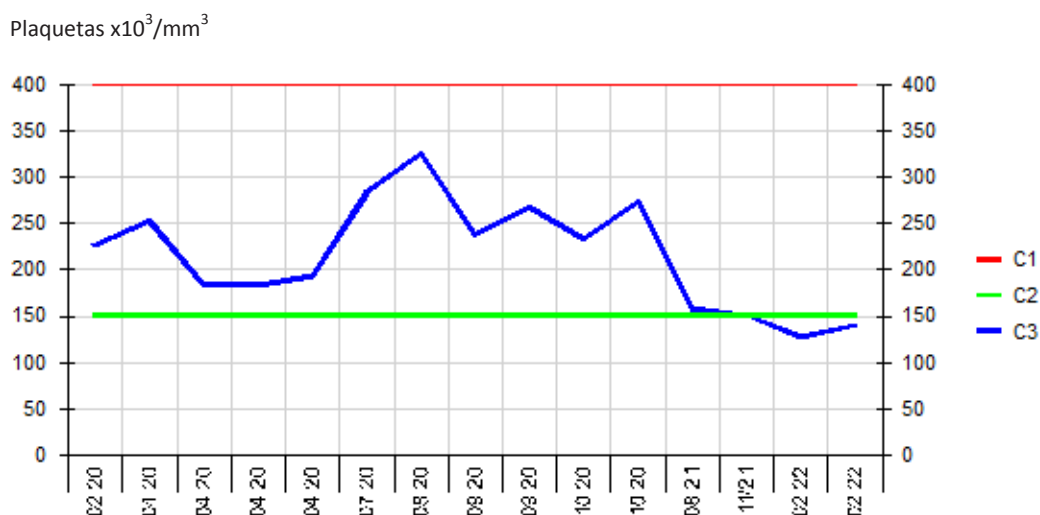
Su perfil glucémico mejoró, necesitando menos unidades de insulina. Antes de empezar el tratamiento estaba con insulina Glargina 32 UI al día con glucemia media estimada de 140 mg/dL y A1C de 7%, con requerimientos actuales de 10 UI al día, A1C de 5.9% y glucemia media estimada de 122.6 mg/dL.

Las transaminasas hepáticas se normalizaron tras el inicio de tratamiento.

Las cifras de triglicéridos mejoraron considerablemente, alcanzando un valor mínimo de 624 mg/dL a los tres meses de inicio de Volanesorsén, con ascensos puntuales de hasta 1878 mg/dL. Este hecho lo asociamos al no uso conjunto con omacor (ácidos grasos ω -3), por problemas en la dispensación de este, no obstante no se han producido nuevos episodios de pancreatitis aguda tras inicio del tratamiento a pesar de esas elevaciones puntuales de triglicéridos. (Figura 1)

En ningún momento presentó proteinuria, deterioro de la función renal o hepática y las plaquetas siempre estuvieron por encima de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$. (Figura 2)

Figura 2. Los niveles de plaquetas se mantienen en todo momento por encima de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$ tras inicio de Volanesorsén.



CONCLUSIÓN

Volanesorsén es un fármaco útil para evitar los episodios de pancreatitis agudas en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente, independientemente del descenso de las cifras de triglicéridos. Se ha observado un mayor descenso de los niveles de triglicéridos cuando se asocian ácidos grasos ω -3.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses ni financiación alguna.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

ASPECTOS ÉTICOS

Los participantes del estudio han dado su consentimiento para participar en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ec-europe – ISBN 978-84-606-8570-8 – 29/11/2021.
2. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):908-19.
3. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia: current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-62.
4. Ficha técnica Waylivra (Volanesorsén) [internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_es.pdf.
5. J.L. Witztum, D. Gaudet, S.D. Freedman, V.J. Alexander, A. Digenio, K.R. Williams, et al. Volanesorsén and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *Bruckert N Engl J Med*. 2019;381:531-42.

Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, entidades en auge: generalidades, principales síndromes monogénicos y aproximación al manejo terapéutico

Systemic autoinflammatory diseases, entities on the rise: basic concepts, main monogenic syndromes and approach to therapeutic management

Virginia González Hidalgo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

ABSTRACT

Systemic autoinflammatory diseases are relatively recent entities caused by dysregulation of the innate immune system. They are mainly caused by monogenic mutations, although there are entities produced by polygenic mutations or of multifactorial origin. Traditionally, they have been classified based on the presence or absence of fever, however, thanks to the advancement of knowledge of their Pathogenic mechanisms and the signaling pathways involved, recently it has been advocated to classify them based on the latter. The three more important groups of monogenic autoinflammatory diseases are type 1 interferonopathies, inflammasomopathies and dysregulation in the nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells [NF-kB] pathway (relapatías). In this review, the main pathways involved, the main syndromes of each of these groups and the therapeutic approach are addressed.

Keywords: Systemic autoinflammatory diseases, inflammasomopathies, NF-kB dysregulation, interferonopathies, genetics.

RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son entidades relativamente recientes ocasionadas por disregulación del sistema inmune innato. Están ocasionadas fundamentalmente por mutaciones monogénicas, aunque existen entidades producidas por mutaciones poligénicas o de origen multifactorial. Tradicionalmente se han clasificado en función de la presencia o ausencia de fiebre, sin embargo, con el avance en el conocimiento de sus mecanismos patogénicos y de las vías de señalización involucradas, recientemente se aboga por clasificarlas en base a esto último, siendo los tres grupos más importantes de entidades autoinflamatorias monogénicas las interferonopatías tipo 1, las inflammasomopatías y las ocasionadas por disregulación en la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas [NF-KB] (relopatías). En la presente revisión se aborda de forma general las principales vías implicadas, los principales síndromes de cada uno de estos grupos y el abordaje terapéutico.

Palabras clave: Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, inflammasomopatías, disregulación NF-kB, interferonopatías, genética.

INTRODUCCIÓN

La inmunidad humana está compuesta por el sistema inmune innato y el adaptativo. El sistema inmune innato, constituido por macrófagos, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y linfocitos *Natural Killer* conforman la primera línea de defensa^{1,2,3}. Actúa reconociendo agentes extraños o patógenos infecciosos mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones celulares asociados a daño (DAMP)^{3,4,5}.

Los PRR se clasifican en función de su localización. En la membrana celular encontramos los receptores tipo *Toll* (TLR), los receptores de lectina tipo C (CLR) y los receptores para los compuestos de glicosilación avanzada (RAGE)^{1,4,5}. Por otro lado, encontramos las moléculas de señalización citosólica, que incluyen el gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), el gen asociado a diferenciación de melanoma (MDA)-5, probable ARN helicasa dependiente de ATP DHX58 (LGP2), la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), la proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR), proteínas del dominio de oligomerización de

unión a nucleótidos (NOD1 y NOD2) así como receptores similares a NOD (NLRP)^{1,2,4,5}. Esta es la base sobre la que se sustenta la activación del sistema inmune innato y la patogenia de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (EAS).

REVISIÓN

1.-CONCEPTO DE EAS Y PRINCIPALES DIFERENCIAS CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

El concepto de EAS fue propuesto por primera vez en 1999 e incluye un grupo heterogéneo de entidades hereditarias causadas por disregulación del sistema inmune innato que conlleva a un estado de inflamación sistémica en ausencia de un desencadenante infeccioso^{1,3,6,7}. A diferencia de las enfermedades autoinmunes (EA), dada la ausencia de participación del sistema inmune adaptativo, carecen

Tabla 1. Principales diferencias entre las entidades autoinmunes y las entidades autoinflamatorias

	ENTIDADES AUTOINMUNES	ENTIDADES AUTOINFLAMATORIAS
Inmunidad involucrada	Adaptativa	Innata
Autoanticuerpos	Presentes	Ausentes o a títulos bajos
Comorbilidades	Aterosclerosis e infecciones	Amiloidosis
Genética	Predominio de poligénicas	Predominio de monogénicas

de positividad para autoanticuerpos y de antígenos reactivos específicos de células T^{7,8}. Las principales diferencias con las EA podemos encontrarlas en la Tabla 1.

Las EAS tienen una fuerte base genética, siendo en su mayoría entidades monogénicas (una única mutación) aunque también pueden ser poligénicas o multifactoriales con influencia del medio ambiente y de la epigenética^{1,3}. Desde la primera descripción de las EAS, más de 30 genes causantes han sido descubiertos y asociados a estas, cifra que sigue en aumento gracias a los avances en genética que se están experimentando en los últimos años.^{1,6,9}

Dependiendo del mecanismo patogénico, es decir, la vía del sistema inmune innato en la que subyace la mutación y su consecuente disregulación, podemos clasificar estas entidades principalmente en inflamomasopatías, interferonopatías y trastornos de la activación de la vía factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF-kB) (recientemente denominadas relopáticas), aunque existen otros menos frecuentes y conocidos.^{1,3,10}

2.- VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADAS EN LA PATOGÉNESIS DE LAS EAS MONOGENICAS, PRINCIPALES ENTIDADES Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

2.1.- INFLAMASOMOPATÍAS

2.1.1.- Vía de activación de los inflamomas

El mecanismo patogénico más frecuente y conocido de las EAS está mediado por la activación inapropiadamente excesiva de los inflamomas^{10,11}. Estos son complejos proteicos intracitoplasmáticos, a través de los cuales, el sistema inmune innato responde interactuando con DAMP o PAMP, desencadenando un conjunto de reacciones que como consecuencia producen un estado altamente proinflamatorio.^{11,12,13,14}

Entre sus componentes encontramos:

-Proteína de andamiaje o proteína sensora (PRR): Determina el tipo de inflamoma y desencadena la activación de este por medio de su unión a DAMP/PAMP. Dentro de ellas, las que se han asociado a la formación de inflamomas son los miembros de la familia de proteínas que contienen repeticiones ricas en leucina (NLR) NLRP1, NLRP3, NLRC4 y NLRP12, la ausencia de melanoma (AIM)2, la familia de receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) y la pirina.^{3,12,14,15,16,17}

- Una molécula enlazadora o adaptadora asociada a apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC) C-terminal que permite la activación de la caspasa 1.^{11,15,16,18}

-La caspasa 1 o enzima convertidora del IL-1. La caspasa 1 produce su activación autocatalítica mediante la escisión de las citosinas proinflamatorias pro-IL-1B y pro-IL-18 en sus formas biológicamente activas IL-1B e IL-18 respectivamente. Además escinde la gasdermina D (GSDMD) que actúa formando poros en la membrana celular produciendo la liberación de las interleucinas activas y un proceso denominado piroptosis (forma inflamatoria de muerte celular).^{13,14,16,18,19}

La Imagen 1 representa la vía de activación de los inflamomas.

Las inflamomasopatías están causadas por mutaciones en genes que se encuentra en alguna de estas estructuras, y se clasifican en función de la parte de la vía afectada. Las principales inflamomasopatías, sus mecanismos patogénicos así como sus principales características se recogen en la Tabla 2.

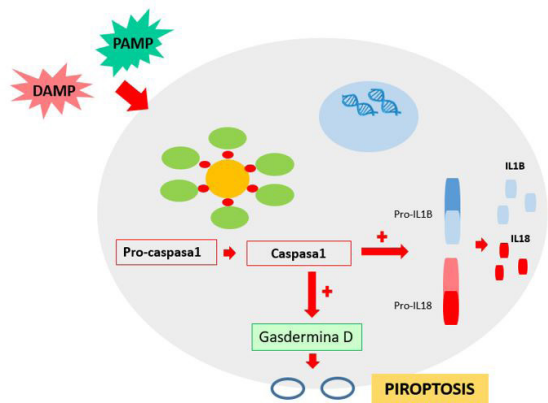
2.1.2.- Principales entidades en función del inflamoma alterado

Inflamoma pirina

Fiebre Mediterránea Familiar (FMF): Se trata de la entidad autoinflamatoria monogénica más frecuente, producida por una mutación de ganancia de función (GOF) en el gen MEFV, localizado en el cromosoma 16 y con un patrón de herencia autosómico dominante (AD)^{3,9,17,20,21,22}. Clínicamente se comporta por brotes recurrentes y autolimitados (48-72 horas) de inflamación que se caracterizan por fiebre acompañada de serositis (peritoneo, pleura, orquitis y/o pericardio), manifestaciones musculoesqueléticas como poliartralgias o artritis, y afectación cutánea (lesión cutánea similar a la erisipela)^{3,5,6,9,17,20,23}. Durante estos brotes suelen elevarse en sangre periférica reactantes de fase aguda^{11,17,21}. En términos de morbi-mortalidad la complicación más frecuente es la amiloidosis secundaria al estado de inflamación crónica, con predilección por la afectación renal^{5,9}. El tratamiento de elección es la colchicina, que suele tener una alta tasa de efectividad, y previene y reduce los ataques y el riesgo de amiloidosis, fármaco que puede emplearse durante el embarazo y la lactancia^{3,17,20}. Durante los ataques agudos, el uso de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) puede ser útil para el control sintomatológico de la enfermedad⁹. En casos de refractariedad o intolerancia, cada vez son más los datos que sugieren la efectividad de los inhibidores de la IL-1 (anti-IL1). En general se prefiere Canakinumab sobre Anakinra, debido a su eficacia y posología^{5,9,11,20}. Los corticoides están indicados solamente en el caso de migraña febril, que es una complicación vasculítica muy infrecuente⁹.

Autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (PAAND): Producida por una mutación en el gen MEFV con patrón de herencia AD^{11,20,21,23}. Descrita por primera vez en 2016, se manifiesta por brotes caracterizados por episodios febriles prolongados, acom-

Imagen 1. Vía de activación del inflammasoma



DAMP: Patrones celulares asociados a daño; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; IL: interleucina

pañados de afectación musculoesquelética (mialgias, miositis, artralgias) y dermatosis neutrofílica severa (pioderma gangrenoso, acné pustuloso e hidradenitis supurativa)^{5,11,13,17,21,23}. Se ha demostrado eficacia y rápido control con el empleo de anti-IL1, aunque, en casos de resistencia a esta terapia, se ha descrito respuesta favorable al uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como Adalimumab o Infliximab.^{11,21}

Síndrome de la hipergammaglobulinemia D (HIDS): Esta entidad, con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR), está causada por una mutación de GOF en el gen MVK, localizado en el cromosoma 12, que codifica la enzima mevalonato quinasa, la cual participa en la vía de síntesis del colesterol. Esta mutación produce una disminución (no anulación) de su actividad^{3,6,9,13,20}. Suele comenzar en el periodo neonatal y clínicamente se caracteriza por ataques periódicos cada 4-8 semanas con una duración en torno a una semana, con presencia de fiebre asociada a signos locales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y lesiones cutáneas (aftas orales, exantema cutáneo, rash maculopapular)^{3,5,6,17,20,23}. Además, los niños con este síndrome pueden presentar complicaciones como retraso en el crecimiento o afectación neurológica severa^{11,17}. Los brotes pueden estar desencadenados por estrés, infecciones o vacunaciones^{3,6,20,21}. La mayoría de pacientes presentan anomalías como la elevación de la Inmunoglobulina-D, la cual se encuentra asociada hasta en la mitad de los casos a elevación concomitante de Inmunoglobulina-A, aunque no es considerado un hallazgo específico para el diagnóstico, dado que pueden encontrarse elevadas durante los brotes de otras EAS^{6,20,21,22,23}. Por el contrario, la determinación urinaria del ácido mevalónico durante las crisis sí que presenta utilidad para su diagnóstico^{11,15,21,22}. Desde el punto de vista terapéutico, el uso de AINE, corticoides o colchicina no suele ser útil. La reciente identificación de la participación del inflammasoma en la patogenia de esta entidad y la producción de IL-1 ha permitido el empleo de anti-IL-1 con resultados esperanzadores, tanto en respuesta completa como en remisión parcial, especialmente Canakinumab administrado de forma continua, aunque a veces pueden requerir dosis elevadas para ser efectivos^{6,9,11,15,17,21,23}.

Síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA): Se debe a una mutación de GOF en el gen PSTPIP1, localizado en el cromosoma 15, con un patrón de herencia AD^{3,15,21}. Las primeras manifestaciones que acontecen son las articulares, siendo su forma habitual de presentación una monoartritis recurrente, con predominio por grandes articulaciones, destructiva y con líquido sinovial puru-

El inflammasoma está compuesto por una proteína de andamiaje (círculo naranja), una proteína enlazadora (círculo rojo + círculo verde) que contiene un dominio de activación de caspasa (ASC) (círculo verde) que permite que la caspasa se active (paso de pro-caspasa a caspasa). Esta caspasa activada produce, por un lado, la escisión de las pro-IL1B y pro-IL18 a sus formas activas IL-1B e IL-18 respectivamente; y por otro lado, la activación de la gasdermina D que forma poros en la membrana celular, produciendo el proceso de muerte celular denominado piroptosis.

lento y estéril. Posteriormente suele aparecer la afectación cutánea, caracterizada por pioderma gangrenoso, acné quístico o hidradenitis supurativa^{3,5,6,11}. Clásicamente el tratamiento ha sido la colchicina, sin embargo, desde la introducción del uso de nuevos biológicos, se ha demostrado buena respuesta a los anti-IL-1 o anti-TNF, aunque pueden requerir en ocasiones terapias a dosis altas, o incluso combinadas.^{6,11,15,21}

Inflammasoma de criopirina (NLRP3)

Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS): Se trata de un conjunto de síndromes producidos por mutaciones de GOF en NLRP3, con patrón de herencia AD, y que están constituidos por tres síndromes con características clínicas superpuestas, pero con diferentes grados de severidad^{3,6,9,15,21,24}. Estos son, en orden creciente de gravedad, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID), también conocido como síndrome neurológico, cutáneo y articular crónico infantil (CINCA)^{19,22,24}. FCAS se caracteriza por la aparición de urticaria tras la exposición al frío, que puede acompañarse de febrícula, rash urticariforme, abdominalgia, conjuntivitis y artromialgias^{3,6,22,23}. En el MWS, que representa el grado de severidad intermedio, a la clínica anterior se le asocia, en torno a la tercera década de la vida, complicaciones características como amiloidosis renal e hipoacusia neurosensorial^{3,6,17,23}. El grado máximo de severidad de este conjunto de síndromes viene determinado por NOMID/CINCA, que añade a la clínica compartida, la característica triada clínica de afectación articular, neurológica (meningitis crónica aséptica, papiledema, convulsiones) y cutánea.^{6,9,22,23}

Pacientes con características clínicas similares en los que no se objetiva la mutación en NLRP3, pueden estar causadas por mosaicismos somáticos o por mutaciones en genes con funciones relacionadas como NLRC4 o NLRP12.^{21,22}

El pilar terapéutico fundamental es el empleo de anti-IL-1, que responde a los tres fenotipos. Mientras que estos parecen no tener influencia positiva sobre la afectación articular y ósea establecida, sí que parece que su administración pueda reducir el riesgo de desarrollo e incluso mejorar la afectación óptica, neurológica y la amiloidosis.^{6,9,11,15,21,23}

Síndrome de Majeed: Se produce por una mutación en el gen LPIN2 con patrón de herencia AR. Las características clínicas incluyen lesiones osteolíticas estériles, anemia diseritropoyética congénita y der-

Tabla 2. Principales inflamomas involucrados en la producción de enfermedades autoinflamatorias, entidades más frecuentes que incluyen y sus principales características

INFLAMASOMA	ENTIDAD	GEN MUTADO	TIPO DE MUTACIÓN	PATRÓN DE HERENCIA	CLÍNICA
PIRINA	FMF	MEFV	GOF	AD	Brotos (48-72 semanas) de fiebre, serositis, afectación musculoesquelética y/o cutánea.
	PAAND	MEFV	LOF	AD	Fiebre, afectación musculoesquelética, dermatosis neutrofílica (pioderma gangrenoso, acné pustuloso, hidradenitis supurativa)
	HIDS	MVK	GOF	AR	Fiebre, clínica gastrointestinal, hepatoesplenomegalia, artralgia, linfadenopatía y lesiones cutáneas. Complicaciones como retraso del crecimiento o afectación neurológica severa.
	PAPA	PSTPIP1	GOF	AD	Monoartritis recurrente, destructiva y con líquido sinovial purulento y afectación dermatológica (pioderma gangrenoso, acné o hidradenitis supurativa)
NLRP3	CAPS	NLRP3	GOF	AD	De menos a más severidad: FCAS: Episodios desencadenados por frío de urticaria, febrícula, abdominalgia, conjuntivitis y afectación cutánea MWS: A lo anterior se asocian complicaciones como amiloidosis renal e hipoacusia neurosensorial NOMID: A lo anterior se asocia una triada característica: afectación articular, neurológica (meningitis aséptica crónica, papiledema, convulsiones) y cutánea. Además puede aparecer complicaciones como rasgos dismórficos.
	Majeed	LPIN2	GOF	AR	Lesiones osteolíticas estériles, anemia diseritropoyética y dermatosis neutrofílica.
NLRC4	FCAS-4	NLRC4	GOF	AD	Brotos de Urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre en ausencia de afectación visceral
	AIFEC	NLRC4	GOF	AD	Enterocolitis, síndrome de activación macrofágica, inflamación sistémica
NLRP12	FCAS-2	NLRP12	D	AD	Brotos de Urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre
NLRP1	MSPC	NLRP1	GOF	AD	Queratomas múltiples en palmas y plantas
	FKLC	NLRP1	D	D	Pápulas hiperqueratóticas distribuidas por tronco y extremidades siguiendo un patrón lineal y/o reticular
	NAIAD	NLRP1	D	D	Artritis y disqueratosis

GOF: Ganancia de función; LOF: pérdida de función; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; FMF: Fiebre Mediterránea Familiar; PAAND: Autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica; HIDS: Síndrome de hipergammaglobulinemia D; PAPA: Síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné. CAPS: Síndromes periódicos asociados a criopirina; FCAS: Síndrome autoinflamatorio familiar por frío; MWS: Síndrome de Muckle-Wells; NOMID: trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal; AIFEC: Autoinflamación con enterocolitis infantil; MSPC: Carcinoma palmoplantar autocurativo múltiple; FKLC: Queratosis liquenoide crónica familiar; NAIAD: autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis. D: desconocido.

matosis neutrofílica. Aunque los corticoides a dosis altas pueden ser útiles, estos pacientes suelen responder a anti-IL-1.^{11,15,17}

Inflamomaso NLRC4

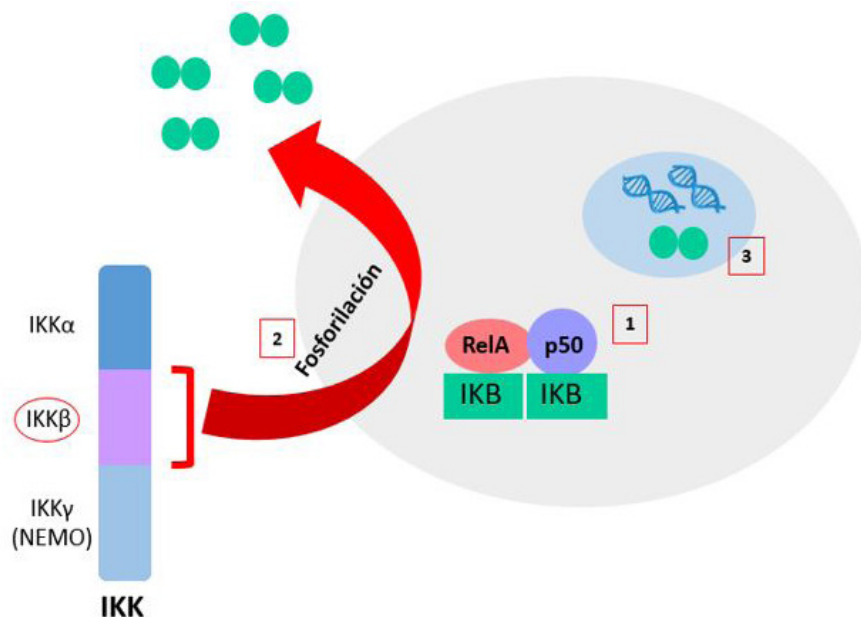
La afectación autoinflamatoria producida por mutaciones en este inflamomaso se divide en dos fenotipos fundamentales. Un fenotipo severo, conocido con el nombre de autoinflamación con enterocolitis infantil (AIFEC), que además suele asociar un síndrome de activación macrofágica e inflamación multisistémica. El fenotipo moderado, relacionado con el síndrome autoinflamatorio familiar al frío (FCAS4) se manifiesta como urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre en ausencia de afectación visceral. En ambas entidades acontece una elevación importante de IL-18.^{11,13,17,19,21,23}

Inflamomaso NLRP12

Las variantes patogénicas producidas por mutaciones en NLRP12 dan entidades clínicas muy similares a las FCAS producidas por el inflamomaso NLRP3, presentando un patrón de herencia AD. Es por ello que a esta entidad se le denomina síndrome autoinflamatorio familiar por frío 2 (FCAS2). A pesar de que la estructura y los patrones de expresión celular entre NLRP3 y NLRP12 son similares, existen diferencias, como el hecho de que este último activa además la vía NF-κB, de ahí la falta de respuesta al tratamiento anti-IL-1 que suelen presentar.^{11,17,19,20,21,23}

Inflamomaso NLRP1

Son entidades recientes, descritas por primera vez en 2017. NLRP1

Imagen 2. Vía de activación canónica del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B)

IKB actúa reclutando e inhibiendo a RelA y p50 en el citoplasma celular (1). La activación de esta acontece cuando IKK (en concreto la subunidad B) fosforila estas proteínas inhibidoras produciendo dímeros (2), que finalmente son translocadas al núcleo donde se produce la transcripción de genes diana (3).

IKK: Complejo inhibidor de kappa B quinasa; IKB: proteínas inhibidoras de NF κ B

se expresa principalmente en queratinocitos, por lo que su mutación va a producir entidades que se van a manifestar principalmente en la piel. Entre ellas, destacan el carcinoma palmoplantar autocrativo múltiple (MSPC), la queratosis liquenoide crónica familiar (FKLC) y la autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis (NAIAD).^{13,17,19,24}

2.2. RELOPATIAS

2.2.1.-Vía de activación NF- κ B

NF- κ B es un factor de transcripción que desempeña un papel importante en el sistema inmunitario. La familia NF- κ B está formada por cinco proteínas que regulan positiva o negativamente la expresión de genes, estos son: RelA, RelB, c-Rel, NFKB1-p105/p50 y NFKB2-p100/p52^{25,26,27,28}. Las tres primeras (RelA, RelB, c-Rel) contienen dominios de activación transcripcional para la activación genética, mientras que las dos últimas para inhibirlas mediante dos rutas de señalización, conocidas como vía canónica (clásica) y vía no canónica (alternativa), en las que sus protagonistas principales son NFKB1 y NFKB2 respectivamente.^{26,27,29} La vía clásica incluye NFKB1 y se encarga de mediar un amplio espectro de respuestas inflamatorias. En la vía alternativa, la piedra angular es NFKB2, encargándose fundamentalmente de la maduración y supervivencia de las células B, el desarrollo de los órganos linfoides secundarios, la activación de las células dendríticas y el metabolismo óseo.^{28,29,30}

En la activación de la vía clásica entran a formar parte dos complejos proteicos fundamentales^{7,28}:

1. Complejo inhibidor de kappa B quinasa (IKK), que a su vez está integrado por:
 - * Subunidad reguladora NF- κ B modificadora esencial (MENO, también llamado IKK γ)
 - * Dos quinasas: IKK α y IKK β
2. Proteínas IKB: inhibidores de NF- κ B

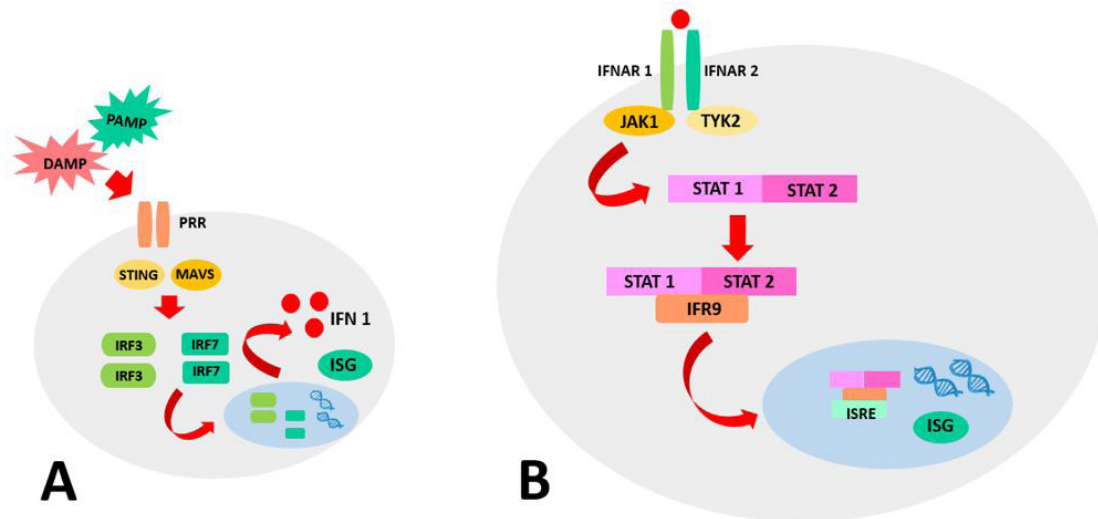
En condiciones fisiológicas, RelA y p50 pasan al citoplasma celular al ser secuestradas por IKB7. El evento fundamental para la activación de la vía clásica es la fosforilación inducida por IKK (llevada a cabo en esta vía por la subunidad IKK β), produciendo la degradación de IKB por mediante su ubiquitinación, formando dímeros que son translocados al núcleo para producir la transcripción del gen objetivo^{7,10,15,31,32} (Imagen 2).

Los receptores TNF, las proteínas sensoras, el proceso de ubiquitinación y las proteínas inhibidoras están estrechamente relacionadas con esta vía, por lo que defectos producidos en este proceso, sobre todo, producidas por mutaciones de pérdida de función, son las causantes de un grupo de enfermedades autoinflamatorias denominadas relopáticas.^{3,10,15,19}

2.2.2.-Principales entidades

Síndrome periódico asociado al receptor 1 de TNF (TRAPS): Se produce como consecuencia de una mutación en el gen TNFRSF1A, que codifica el receptor de la superfamilia TNF1, localizado en el cromosoma 12 y que se transmite de forma AD^{3,9,20}. Desde el punto de vista clínico debuta en la edad pediátrica (menores de 10 años) y presenta episodios autoinflamatorios prolongados (1-4 semanas), que recurren cada 3-4 semanas. Las dos manifestaciones más características son el edema periorbitario y las lesiones pseudocelulíticas en miembros inferiores y tronco. Otros signos y síntomas son fiebre, artromialgias, abdominalgia y conjuntivitis^{3,6,9,11,17,20,23}. Respecto al tratamiento, el empleo de colchicina no es efectivo, al contrario de lo que ocurre con los corticoides, mostrando efectividad en la prevención de los ataques y la reducción de la severidad y duración de los brotes, sin embargo, pueden precisar dosis muy elevadas durante un tiempo prolongado. El empleo de anti-IL1 y anti-TNF ha mostrado eficacia y beneficio, demostrándose superioridad de los anti-IL1 respecto a anti-TNF. Dentro de estos últimos, el único que ha mostrado eficacia es Etanercept, pues Adalimumab e Infliximab han demostrado reacciones paradójicas.^{6,9,11,17,20}

Imagen 3. Mecanismo de producción del IFN 1 (A) y cascada de señalización del IFN 1 (B)



A: La unión de DAMP/PAMP a PRR activa STING y MAVS, los cuales mediante su fosforilación produce dímeros de IRF3 e IRF7 que tras su paso al núcleo produce y libera IFN e ISG.

B: IFN1 se une a IFNAR produciendo la fosforilación de JAK1 y TYK2, produciendo la activación de STAT1 y STAT2, que forman heterodímeros y se unen a IRF9, formando el complejo denominado Factor 3 del gen que regula IFN. Este, tras su paso al núcleo celular, produce la liberación de ISG4.

DAMP: Patrones celulares asociados a daño; PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos; IFN: Interferón; PRR: Receptor de reconocimiento de patrones; STING: Gen estimulador de interferón; MAVS: proteína de señalización antiviral mitocondrial; IRF: factores de respuesta a IFN; IFNAR: Receptor de interferón tipo 1; JAK1: Janus quinasa 1; TYK2: tirosin quinasa 2; STAT: activadores de transcripción; ISRE: elementos de respuesta estimulada por IFN; ISG: gen estimulado por IFN; IRF9: factor regulador de IFN 9.

Haploinsuficiencia de A20 (HA20): Esta entidad, cuyo patrón de herencia es AD, se produce por una mutación LOF en el gen TNFAIP3 que codifica A20, enzima que actúa como regulador negativo, produciendo un incremento de la vía de señalización NF-Kb^{10,11,20,21}. Su traducción clínica consiste en fiebre recurrente con inflamación sistémica, afectación gastrointestinal, artromialgias, uveítis y afectación cutánea (aftas orogenitales, abscesos, foliculitis)^{3,23,30}. A veces se asocian entidades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto o la diabetes mellitus tipo 1^{10,11}. Su tratamiento puede basarse en el empleo de corticoides, colchicina, metotrexato o talidomida, aunque, en casos de refractariedad pueden emplearse anti-TNF o anti-IL6¹¹.

Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2): Entidad AR producida por una mutación de LOF en ADA2, localizado en el cromosoma 22, que actúa como factor de crecimiento de la línea mieloide promoviendo su diferenciación hacia macrófagos^{9,11,17,20}. A nivel clínico presenta tres manifestaciones cardinales: inflamación vascular, manifestaciones hematológicas (pancitopenia, hipogammaglobulinemia o linfoproliferación) e inmunodeficiencia. Respecto a la afectación vasculítica destaca la cutánea (livedo reticularis o racemosa, úlceras, Raynaud, vasculitis leucocitoclástica) y la neurológica (accidentes isquémicos cerebrovasculares o hemorragias intracraneales)^{3,9,17,20,21,23}. La piedra angular del tratamiento es el empleo de anti-TNF, que ha demostrado eficacia en el control de la inflamación y la reducción de la actividad vasculítica, sin embargo, no ha demostrado beneficios en pacientes con inmunodeficiencias o manifestaciones hematológicas.^{9,11,23}

Síndrome de Blau: Afección AD producida por una mutación GOF en NOD2 (también denominado dominio de reclutamiento de caspasa

que contiene la proteína 15 [CARD15])^{3,6,17}. Suele tener un inicio previo a los 5 años, y se caracteriza por la presencia de un exantema cutáneo eritemato-papular, que suele ser la manifestación inicial, uveítis granulomatosa y poliartritis simétrica con marcada tenosinovitis. Es una entidad con buena respuesta a anti-TNF.^{3,11,17,21}

Haploinsuficiencia ReA: Entidad AD causada por mutación en el gen RelA, cuya función es mantener la integridad de las mucosas, de ahí que su traducción clínica sea úlceras mucosas, abdominalgia, vómitos y diarrea. El tratamiento efectivo son los corticoides y los anti-TNF.¹¹

Deficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC): Producidas por deleciones que afectan a una de sus proteínas componentes, la ubiquitina ligasa 1 IRP2 oxidada con hemo (HOIL-1) o la proteína que interactúa con HOIL-1 (HOIP). Clínicamente se manifiesta como un estado de inflamación sistémica y episodios de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales (abdominalgia, vómitos, diarrea), linfadenopatía, infecciones frecuentes y amilopectinosis.^{11,30}

Deficiencia de OTU deubiquitinasa con especificidad de enlace lineal (OTULIN): Se produce por una mutación de LOF en OTULIN, comportándose clínicamente mediante ataques periódicos y recurrentes de fiebre, inflamación sistémica, dermatosis neutrofílica, retraso del crecimiento, lipodistrofia o paniculitis.^{10,15,17,30}

A este grupo de EAS se están incluyendo entidades de reciente descubrimiento, entre las que destacan el síndrome de vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático (VEXAS), descrito por primera vez en 2020, con un comportamiento progre-

sivo que unen condiciones reumatológicas y hematológicas^{20,33}, y el síndrome ROSAH, descrito en 2022, como causa de una mutación en ALPK1, caracterizándose clínicamente por distrofia retiniana, edema del nervio óptico, esplenomegalia, anhidrosis y cefalea.³⁴

2.3.- INTERFERONOPATÍAS TIPO 1

2.3.3.- Vía de señalización del interferón

El interferón (IFN) es un tipo de citoquina inflamatoria con importantes propiedades biológicas involucradas en la inhibición del crecimiento y la multiplicación celular, así como de otras actividades inmunomoduladoras^{35,36,37}. Existen tres tipos de IFN: el IFN-I, que participa en la respuesta del sistema inmune innato a los antígenos virales, el IFN-II, que actúa fundamentalmente a nivel del sistema inmune adaptativo, y el IFN-III.^{36,38}

IFN-I está integrado por el IFN-alfa (compuesto por 13 isoformas), IFN-beta, IFN-épsilon, IFN-kappa e IFN-omega^{7,15,36,38,39}. Estas son secretadas en la mayoría de las células del organismo en respuesta a la activación de los PRR^{7,36,39} tras lo cual se producen el estimulador de genes de IFN (STING) y la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), cuya activación conduce a la fosforilación de los factores de respuesta a INF 3 o 7 (IRF3/7), los cuales forman dímeros que pasan al núcleo celular desencadenando la producción de IFN y un subconjunto de gen estimulado por IFN (ISG).^{38,39}

El IFN-I actúa mediante su unión al receptor heterodimérico de interferón tipo 1 (IFNAR), el cual está formado por la subunidad 1 (IFNAR1) y la subunidad 2 (IFNAR2)^{38,40,41,42}. Tras esta unión, se produce la fosforilación y activación de la Janus quinasa 1 (JAK1) y de la tirosina quinasa 2 (TYK2) (que en estado de inactivación se encuentran unidas a la parte citoplasmática de IFNAR dándole estabilidad), las cuales, conducen a la activación consecuente de los activadores de transcripción 1 y 2 (STAT1 y STAT2), que forman heterodímeros^{35,38,39,40,41,42}. Estos se unen posteriormente al factor regulador de IFN 9 (IRF9) formando el denominado Factor 3 del gen que regula IFN (ISGF3), que tras su translocación al núcleo se une a elementos de respuesta estimulada por IFN (ISRE) formando y liberando ISD^{7,10,38,39,41,42} que actúan controlando las infecciones virales, bacterianas y parasitarias dirigiéndose a los principales puntos de su ciclo vital, aunque también tiene funciones en la homeostasis celular y la regulación de señalización de activación de esta vía^{41,42} (Imagen 3).

Las interferonopatías surgen cuando estas vías están comprometidas en ausencia de infección, y sucede de cuatro maneras principales³⁷:

- **Mutaciones que producen una activación autónoma de las vías de los sensores.** Destaca la Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI)³⁷. Se produce por una mutación de GOF en el gen de la proteína transmembrana 173 (TMEM173) que codifica STING, con un patrón de transmisión AD^{3,7,11,43}. La piel y los pulmones son los principales órganos afectados. A nivel cutáneo pueden aparecer telangiectasias faciales, úlceras digitales, perforación del tabique nasal o livedo reticularis^{3,7,10,36}. A nivel pulmonar lo característico es una afectación intersticial fibrosante y adenopatías paratraqueales y/o hiliares, siendo esta la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes^{3,11,36,43}. Otras manifestaciones incluyen miositis, artritis o infecciones recurrentes.^{10,37}

- **Incapacidad de degradar los ácidos nucleicos.** Destaca el síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)³⁷. AGS representa una familia de condiciones con manifestaciones clínicas similares, las cuales se han asociado a siete mutaciones en genes diferentes que ha llevado a la identificación de siete subgrupos^{3,19}. Las mutaciones son en la exonucleasa del ADN 3'-5' [TREX1] (AGS1), subunidad B de la ribonucleasa H2 [RNASEH2B] (AGS2), subunidad C de la ribonucleasa H2 [RNASEH2C] (AGS3), subunidad A de la ribonucleasa H2 [RNASEH2A] (AGS4), dominio SAM y HD que contiene desoxinucleósido trifosfato trifosfohidrolasa 1 [SAMHD1] (AGS5), denosina desaminasa que actúa sobre el ARN 1 [ADAR1] (AGS6), proteína 1 que contiene el dominio helicasa C inducido por IFN sensor de ARN intracelular [IFIH1] (AGS7). Todos los subgrupos comparten manifestaciones neurológicas severas como encefalopatía neonatal, calcificaciones de los ganglios basales, espasticidad, distonías, atrofia cerebral progresiva, microcefalia y/o retraso en el crecimiento^{7,11,37,44}. Los síntomas neurológicos aparecen durante el primer año, y se han descrito dos formas. Una de inicio precoz, en la que los sujetos desarrollan graves secuelas neurológicas como tetraparesia, hipotonía del tronco o signos piramidales, y una de inicio tardío, que aparece tras unos meses de desarrollo normal con progresión más lenta, síntomas más larvados y supervivencia más prolongada^{3,11,36}. Las manifestaciones extraneurológicas están presente hasta en la mitad de los casos, destacando la afectación cutánea, la hepatoesplenomegalia, la hipertransaminasemia, la fiebre o la trombocitopenia.^{3,36,37,44}

- **Disfunción del proteosoma.** Destaca la dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE). Producida por una mutación LOF en el gen PSMB8, se manifiesta clínicamente como fiebre persistente, lesiones cutáneas (anulares, eritematosas, purpúricas) y paniculitis neutrofílica que conlleva a lipodistrofia. Además, otros síntomas y signos son meningitis linfocítica aséptica, artromialgias, miopatía, hepatoesplenomegalia, inflamación ocular y parotídea.^{7,10,11,24,37,40}

- **Regulación defectuosa de la señalización del IFN.** La deficiencia de peptidasa 18 específica de ubiquitina (USP18) produce un síndrome que se asemeja a la infección TORCH, denominado pseudo-TORCH que incluyen microcefalia, calcificaciones de los ganglios basales y deterioro neurocognitivo.^{7,37}

Los pacientes afectados por alguna interferonopatía, tradicionalmente han sido tratados con inmunosupresores clásico como corticoides o metotrexato a dosis elevadas con una efectividad limitada y una alta tasa de efectos secundarios. Así mismo, anti-IL1 o anti-TNF han mostrado refractariedad. Dada la implicación de la vía JAK/STAT en su mecanismo producción, los inhibidores JAK, como el baricitinib, son el pilar del tratamiento actualmente. Además de este, existen dos fármacos (sifalimumab y anifrolumab) que actúan sobre algún eslabón de esta vía y que se encuentran actualmente en fases 2 y 3.^{1,7,35,39}

CONCLUSIONES

Las EAS constituyen un grupo de enfermedades recientes y en ciernes, con una base patogénica donde la genética tiene un papel importante, de ahí que estas entidades pongan de manifiesto su rele-

vancia clínica creciente. Por otro lado, su afectación multisistémica y su similitud a las EA hacen de vital importancia un abordaje multisistémico y multidisciplinar de las mismas, así como darlas a conocer para incluirlas dentro de los diagnósticos diferenciales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020 ;109:102421.
2. Kaur BP, Secord E. Innate Immunity. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):905-11.
3. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360.
4. Faenza I, Blalock WL. Innate Immunity: A Balance between Disease and Adaption to Stress. *Biomolecules.* 2022;12(5):737.
5. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentjevich I. The P2Y6 Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019 ;10:1745.
6. Aróstegui J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin.* 2011; 7(1):45-50
7. Yu ZX, Song HM. Toward a better understanding of type I interferonopathies: a brief summary, update and beyond. *World J Pediatr.* 2020;16(1):44-51.
8. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L et al . Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30.
9. Kul Cinar O, Putland A, Wynne K, Eleftheriou D, Brogan PA. Hereditary Systemic Autoinflammatory Diseases: Therapeutic Stratification. *Front Pediatr.* 2022;10:867679.
10. Başaran Ö, Bilginer Y, Özen S. Rare Autoinflammatory Diseases. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57(1):18-25.
11. Figueras-Nart I, Mascará JM Jr, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
12. Poli MC. New autoinflammatory diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(6):837847.
13. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7):40.
14. Angosto-Bazarra D, Molina-López C, Peñín-Franch A, Hurtado-Navarro L, Pelegrín P. Techniques to Study Inflammasome Activation and Inhibition by Small Molecules. *Molecules.* 2021;26(6):1704.
15. Manna R, Rigante D. The everchanging framework of autoinflammation. *Intern Emerg Med.* 2021;16(7):1759-70.
16. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328.
17. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e25-e48.
18. Spalinger MR, Schwarzfischer M, Scharl M. The Role of Protein Tyrosine Phosphatases in Inflammasome Activation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5481.
19. Masumoto J, Zhou W, Morikawa S, Hosokawa S, Taguchi H, Yamamoto T, Kurata M, Kaneko N. Molecular biology of autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):33.
20. Betrans A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E et al . Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774.
21. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-37.
22. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020;50(2):151-64.
23. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(4):101529.
24. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;120:1-44.
25. Kuehn HS, Bernasconi A, Niemela JE, Almejun MB, Gallego WAF, Goel S, et al. A Nonsense N-Terminus NFKB2 Mutation Leading to Haploinsufficiency in a Patient with a Predominantly Antibody Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40(8):1093-101.
26. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 ;1(6):a001651.
27. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):812-24.
28. Rius-Pérez S, Pérez S, Martí-Andrés P, Monsalve M, Sastre J. Nuclear Factor Kappa B Signaling Complexes in Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(3):145-65.
29. Lindsley AW, Qian Y, Valencia CA, Shah K, Zhang K, Assa'ad A. Combined immune deficiency in a patient with a novel NFKB2 mutation. *J Clin Immunol.* 2014;34(8):910-5.
30. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 ;20(7):39.
31. Mitchell JP, Carmody RJ. NF-kB and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018;335:41-84.
32. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43.
33. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-94.
34. Kozycski CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P et al ; Undiagnosed Diseases Network. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF-kB-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1453-1464.
35. Hoffman HM, Broderick L. JAK inhibitors in autoinflammation. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2760-62.
36. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr.* 2021;9:631329.
37. Melki I, Frémond ML. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(7):32.
38. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(2):248-72.
39. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(7):38.
40. Martínez-Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol.* 2018 ;55:97-105.
41. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:513-45.
42. Peña-Lopez BO, Romero-Bohórquez AR, Rincón-Orozco B. Importancia de los interferones tipo I en la respuesta inmune antiviral contra el Virus del Papiloma Humano. *Salud UIS.* 2021;e21034.
43. Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol.* 2018 ;55:97-105.
44. Ng CS, Kato H, Fujita T. Fueling Type I Interferonopathies: Regulation and Function of Type I Interferon Antiviral Responses. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(7):383-392.

Dolor centrotorácico en varón de 58 años con carcinoma escamoso de pulmón en tratamiento con quimioterapia

Chest pain in 58 years old male with lung squamous carcinoma undergoing chemotherapy

Lorena Manglano Martínez, Álvaro Alejandro de Oña

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Valencia

ABSTRACT

58 years old male, with a history of lung squamous carcinoma undergoing chemotherapy, is admitted to the Internal Medicine ward due to chest pain that radiate to the cervical area and increases with ingestion. The pain is accompanied by low-grade fever, nausea, and general malaise. Differential diagnoses are ruled out by performing various complementary tests. Various differential diagnoses are ruled out by performing various complementary tests. Finally, a diagnosis is made.

Keyword: chest pain, chemotherapy, immunocompromised patient.

RESUMEN

Varón de 58 años con carcinoma escamoso de pulmón en tratamiento con quimioterapia, que ingresa en el servicio de Medicina Interna por dolor centrotorácico que irradia a la zona cervical y aumenta con la ingesta. Se acompaña de febrícula, náuseas y malestar general. Diversos diagnósticos diferenciales son descartados mediante la realización de diversas pruebas complementarias, llegándose finalmente a un diagnóstico.

Palabras clave: dolor torácico, quimioterapia, paciente inmunodeprimido.

CASO CLÍNICO

Varón de 58 años, alérgico a betalactámicos, fumador activo, con antecedentes personales de espondilitis anquilosante, espondiloartritis psoriásica y carcinoma escamoso de pulmón en tratamiento quimioterápico en segundo ciclo de carboplatino y vinorelbina, pendiente del inicio de radioterapia. Acude a Urgencias por dolor centrotorácico de irradiación a zona cervical de dos días de evolución, acompañado de disnea de moderados esfuerzos, diaforesis, náuseas, febrícula ocasional y malestar general. El paciente niega palpitaciones, síncope u otra sintomatología. El dolor no aumenta con la inspiración, sí con la ingesta.

En la exploración física presenta una temperatura de 37°C, tensión arterial 108/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 126 latidos por minuto, con una saturación de oxígeno del 100% a aire ambiente. La auscultación cardiopulmonar, así como la exploración abdominal y neurológica no evidencia alteraciones. No presenta edema en miembros inferiores ni lesiones en piel.

En la analítica de sangre de Urgencias destaca una proteína C reactiva de 223.76 mg/L, creatinina 1.51 mg/dL, GGT 114 UI/L, bilirrubina total 1.6 mg/dL, LDH 292 UI/L, proBNP 1006.44 pg/mL, troponina de alta sensibilidad 161.14 ng/L, dímero D 1200 ng/dL, leucocitos en rango y gasometría venosa sin alteraciones.

Ante el caso planteado de un varón de 58 años inmunodeprimido con dolor centrotorácico, se decide ingreso en Medicina Interna para completar el estudio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se centra en las distintas patologías que puedan desencadenar dolor centrotorácico. Esto nos ofrece un am-

plio abanico de posibilidades, suponiendo un gran reto diagnóstico ya que las posibles causas pueden ser desde patologías relativamente benignas hasta situaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente^{1,2}.

Ante un dolor centrotorácico se debe descartar un síndrome coronario agudo (SCA), solicitando un electrocardiograma y analítica de sangre con marcadores de daño miocárdico². En el caso que nos incumbe, el dolor no impresiona de características isquémicas. Tampoco de características pleuríticas, sin embargo, habría que incluir la pericarditis aguda como parte del diagnóstico diferencial inicial.

Ante la disnea que presenta el paciente, se podría plantear la posibilidad de descartarse un tromboembolismo pulmonar (TEP) mediante un angioTAC de arterias pulmonares, así como un neumotórax a tensión, para esto último solicitaríamos una radiografía de tórax. Ésta también podría ayudar al diagnóstico de neumonía como otro posible diagnóstico³.

También debería tenerse en cuenta la patología gastrointestinal como posible origen del dolor torácico, tanto de origen biliar como pancreático o esofágico. Para descartar los dos primero deberíamos guiarnos por los parámetros analíticos, y solicitar más pruebas complementarias de acuerdo con ellos. En cuanto al origen esofágico, si se sospechase, estaría indicada la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) para tomar muestra de las lesiones si las hubiera⁴.

Debería, así mismo, descartarse un posible origen psiquiátrico del dolor torácico⁵.

Tras haber expuesto las posibilidades diagnósticas, las características del dolor torácico, sobre todo el hecho de que se relacionase con la ingesta, se orienta el caso hacia un origen gastrointestinal.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Pruebas realizadas durante el ingreso

Pese a que, como se ha comentado, la clínica del paciente orienta más hacia una causa gastrointestinal, debemos descartar el origen cardiopulmonar debido a su potencial morbimortalidad. En primer lugar, se descarta SCA por normalidad electrocardiográfica y mediante seriación de troponinas. Además, se realiza un cateterismo que no presenta alteraciones en las arterias coronarias. Mediante ecocardiograma se evidencia una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

La radiografía de tórax no muestra cambios respecto a las radiografías previas, sin apreciarse alteraciones mediastínicas. De esta manera se descarta tanto el neumotórax a tensión, como un derrame pleural o una neumonía. Tampoco se aprecian fracturas costales.

Durante el ingreso, se solicita un angioTAC de arterias pulmonares que descarta TEP, derrame pleural y pericárdico.

Por otro lado, el paciente no presenta antecedentes psiquiátricos. Mediante la anamnesis no se apreciaron datos que hiciesen sospechar de un trastorno psiquiátrico que pudiera haber desencadenado el dolor.

Ante la posibilidad de espasmo esofágico, se decide administrar diltiazem, con mejoría leve.

En el caso de nuestro paciente, al sexto día del ingreso el dolor no remite, disminuyendo la ingesta por molestias. Además, continúa con febrícula. Se aprecian en paladar y región interna de mejilla lesiones blancas compatibles con candidiasis oral, por lo que se inicia fluconazol. Ante estos nuevos hallazgos en la exploración física y teniendo en cuenta que nuestro paciente está inmunodeprimido por el tratamiento con quimioterapia, debemos de plantearnos en el diagnóstico diferencial una esofagitis. Por lo tanto, se solicita una EDA que objetiva pequeñas lesiones eritematosas redondeadas menores de 5 mm en la mucosa del tercio proximal; y en tercio medio y distal mucosa congestiva con pequeños depósitos blanquecinos. Se toman biopsias bajo la sospecha de esofagitis infecciosa, para descartar origen fúngico (candidiasis esofágica) o viral. Se solicitan a su vez serologías, que resultan positivas frente a IgG de citomegalovirus (CMV) y IgG frente a virus de Epstein-Barr, siendo el resto de la serología infecciosa negativa. El estudio microbiológico de la biopsia revela, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), carga viral positiva para CMV. La PCR de Herpes simple 1 y 2 resulta negativa, así como el cultivo de hongos y el estudio de micobacterias mediante la tinción de Ziehl-Neelsen.

Diagnóstico

Los antecedentes del paciente, su clínica, evolución y los resultados de las exploraciones complementarias constituyen pruebas suficientes para afirmar que el diagnóstico es compatible con esofagitis infecciosa por CMV.

Evolución

Ante el diagnóstico de esofagitis por CMV, se inicia tratamiento con 425 mg de ganciclovir intravenoso cada 12 horas, resolviéndose la clínica. Como complicación, el paciente comienza con un cuadro de diarrea que se pone en contexto farmacológico. Tras ajuste de la do-

Tabla 1. Causas de dolor torácico⁶

ORIGEN CARDÍACO
Enfermedad coronaria
Taponamiento cardíaco
Disección aórtica
Aneurisma aórtico
Miocarditis
Pericarditis
Miocardopatía de Takotsubo
ORIGEN PULMONAR
Pleuritis
Neumonía
Tromboembolismo pulmonar
Neumotórax a tensión
ORIGEN GASTROINTESTINAL
Origen biliar: colangitis, colecistitis, coledocolitiasis, cólico biliar
Origen esofágico: esofagitis, espasmo esofágico, reflujo, rotura o perforación esofágica
Pancreatitis
Úlcera péptica (perforante o no perforante)
ORIGEN EN LA PARED TORÁCICA
Patologías en la columna
Costocondritis
Fibrositis
Herpes Zoster
Dolor neuropático
Fractura costal
Artritis esternoclavicular
ORIGEN PSIQUIÁTRICO
Trastornos afectivos
Trastornos de ansiedad
Trastorno somatomorfo
Trastornos del pensamiento

sis de ganciclovir el cuadro diarreico se resuelve, permitiendo hacer el séptimo día de tratamiento antiviral secuencia oral a valganciclovir 900 mg, un comprimido cada 12 horas, hasta revisión en consultas externas.

El paciente presenta una gran mejoría tras el tratamiento antiviral por lo que es dado de alta, con control posterior en la consulta de Enfermedades Infecciosas.

CONCLUSIONES

Ante un dolor torácico hay que tener en cuenta la esofagitis como parte del diagnóstico diferencial⁷, con especial atención a la causada por CMV, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, en quienes puede

producirse su reactivación o reinfección con mayor probabilidad de morbimortalidad⁸.

Es por ello que la infección por CMV debería considerarse una potencial complicación del tratamiento con quimioterapia. De esta manera se facilitarían un pronto diagnóstico con EDA y toma de biopsias, un tratamiento antiviral precoz y con ello una disminución de la morbimortalidad asociada^{7,9}.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975. El paciente ha firmado consentimiento informado para participar en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adolph E, Ince H, Chatterjee T, Nienaber CA. Extra-cardiac chest pain. *Herz*. 2004;29(6):582-8.
2. Ruigómez A, Massó-González EL, Johansson S, Wallander MA, García-Rodríguez LA. Chest pain without established ischaemic heart disease in primary care patients: associated comorbidities and mortality. *Br J Gen Pract*. 2009;59(560):78-86.
3. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. *Respir Med*. 2007;101(7):1537-42.
4. Chaemsupaphan T, Limsrivilai J, Thongdee C, Sudcharoen A, Pongpaibul A, Pausawasdi N, et al. Patient characteristics, clinical manifestations, prognosis, and factors associated with gastrointestinal cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):22.
5. Eslick GD, Coulshed DS, Talley NJ. Diagnosis and treatment of noncardiac chest pain. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(10):463-72.
6. Svavarsdóttir AE, Jónasson MR, Gudmundsson GH, Fjeldsted K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 1996;42:1122-8.
7. Li L, Chakinala RC. Cytomegalovirus Esophagitis. *StatPearls* [Internet]. 2022 [Consultado 16 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556110/>
8. Schlick K, Grundbichler M, Auberger J, Kern JM, Hell M, Hohla F, et al. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:45.
9. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, Hsu CM, Ho YP, Lin CJ, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):392-9.

Tromboflebitis de presentación inusual

Unusual thrombophlebitis presentation

Sandra Cunha¹, Tiago C.L. Macedo¹, Andreia Pereira², Ana Leon-Mota¹

¹ Unidade de Saúde Familiar. Trevim Sol (Portugal)

² Unidade de Saúde Familiar. Serra da Lousã (Portugal)

ABSTRACT

Mondor's disease is a superficial thrombophlebitis of the thoracic wall. In most cases the aetiology is unknown, although some risk factors have been described. It is a rare, benign condition, with spontaneous resolution occurring in 6 weeks to 6 months, and no treatment apart from observation is required. Raising awareness of the existence of Mondor's disease is important for its diagnosis.

Keywords: Thrombophlebitis, Mondor's Disease, Breast.

Palabras clave: Tromboflebitis, Enfermedad de Mondor, Mama.

INTRODUCTION

Mondor's Disease is a rare benign breast condition, characterized by thrombophlebitis of the superficial veins of the thoracoabdominal wall¹. We report a case of a female patient diagnosed with Mondor's Disease. The case highlights the importance of understanding the epidemiology, etiology, pathophysiology, symptomatology, diagnosis, management, and prognosis of MD, as an association with breast cancer has been reported¹.

CASE REPORT

A 35-year-old Caucasian woman presented with a 3-day history of breast pain and linear induration on self-examination. She denied other signs, symptoms or a history of trauma. The patient had no chronic medication, and was a non-smoker and non-drinker. She reported personal history of previous thrombophlebitis but no history of breast surgery or family history of breast cancer or known thrombophilia.

A physical examination revealed a tender subcutaneous linear cord-like induration of the upper outer quadrant of the breast with a slight skin retraction with mobilization of the upper extremity (Figure 1), without other chest wall alterations. No palpable axillary, supraclavicular or laterocervical adenopathies. This unique change is consistent with the clinical finding of Mondor's disease and an ultrasonography was performed confirming the diagnosis.

She was treated conservatively, with nonsteroidal inflammatory drugs and maintained clinical surveillance. Improvement was seen in both clinical findings and symptoms over the course of a few weeks. The patient was referred to the Hematology Service for complementary study.

DISCUSSION

Mondor's disease was first reported by Fagge in 1869 and subsequently characterized by the French surgeon Henry Mondor in 1993^{1,3}.

Studies report incidence ranges from 0,5% to 0,8%, with usual age of presentation between 30 and 60 years and gender-related differences, with women affected three times more than men^{1,2}. However the incidence may be underrated since most of the studies included symptomatic patients, and most of asymptomatic patients refrain from seeking medical attention¹.

The etiology is unclear, although it has been associated with traumatic injuries or breast surgical intervention such as infection, rheumatic arthritis, breast biopsy, mammoplasties, mastectomies, and rarely with breast cancer³.

Though, typically Mondor's disease is located to the thoracoabdominal wall, various locations have been described (penis, axilla)⁴. Typical symptoms include pain and skin retraction at the site of the affected vase and appearance of a palpable thickened fibrotic cord-like induration in the subcutaneous tissues².

It is an uncommon condition, benign and self-limited disease², that resolves spontaneously in two to ten weeks from onset, without any specific treatment³. Usually, patients are treated conservatively and symptomatic with anti-inflammatory and analgesic drugs for pain. Antibiotics and anticoagulants are not indicated.



Figure 1. Photograph showing a transverse cutaneous furrow on the external quadrant of a breast, an expression of Mondor's disease.

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. Shetty MK, Watson AB. Mondor's disease of the breast: sonographic and mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 177(4):893-6.
2. Fauz RA, Hidalgo RT, Fauz RS. Mondor's disease: mammography and ultrasound findings. *Radiol Bras.* 2005; 38(2).
3. Catania S, Zurrida S, Veronesi P, Galimberti V, Bono A, Pluchinotta A. Mondor's Disease and Breast Cancer. *Cancer.* 1992; 69(9): 2267-70
4. Masayuki A, Shimizu T. Mondor's Disease: A Review of the Literature. *Intern Med.* 2018; 57(18):2607-12.

Linfoma primario de base de cráneo presentándose como oftalmoplejia aguda

Primary skull base lymphoma presenting as acute ophthalmoplegia

Julián Castro Castro¹, José Antonio Torre Eiriz², Óscar Álvarez-Calderón Iglesias², Eros Yamel Moreno Morales³

¹ Servicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense (España)

² Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense (España)

³ Servicio de Neurofisiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense (España)

ABSTRACT

Primary Skull base lymphoma (PSBL) represents a rare manifestation of extranodal lymphoma. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma such as diffuse large B-cell lymphoma, constitute the most commonly encountered subtype of PSBL. We report the case of a 70-year-old woman with acute diplopia and ptosis of the right eye. Neurological examination showed palsy of right III, IV and VI cranial nerves. Brain imaging studies showed a lesion showed invading the floor of the sella turcica, both cavernous sinuses, the clivus and part of the sphenoid sinus. The patient underwent endonasal endoscopic resection of the lesion. The histological diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma. No systemic disease was found on staging the patient.

Keywords: Large B-cell lymphoma, primary central nervous system lymphoma, cranial nerve, sellar lesion, endoscopic endonasal surgery, magnetic resonance imaging.

RESUMEN

El linfoma primario de base de cráneo (LPBC) representa una variante poco frecuente del linfoma extranodal. Los linfomas no-Hodgkin agresivos, tales como el linfoma difuso de células grandes B son el subtipo más frecuente que se presentan como LPBC. Describimos el caso de una paciente mujer de 70 años que acude a nuestro centro con una clínica aguda de diplopía y posterior ptosis del ojo derecho. En la exploración neurológica se constató parálisis de III, IV y VI pares derechos. Los estudios de imagen cerebral mostraron una lesión que invadía el suelo de la silla turca, ambos senos cavernosos, el clivus y parte del seno esfenoidal. Se realizó una exéresis endoscópica endonasal de la lesión. El examen histológico de la lesión fue compatible con un linfoma difuso de células grandes B. No se constató enfermedad sistémica en los estudios de extensión.

Palabras clave: Linfoma de células grande B, linfoma primario del sistema nervioso central, nervio craneal, lesión sellar, cirugía endoscópica endonasal, imagen de resonancia magnética.

INTRODUCCIÓN

De manera poco frecuente, algunos subtipos de linfomas se pueden presentar en localizaciones extranodales, tales como el hueso; y de manera aun más excepcional pueden debutar con enfermedad limitada a la base del cráneo.

En este contexto los linfomas primarios de base de cráneo (LPBC) suelen generar confusión con otras patologías dadas sus manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen inespecíficos¹.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años sin enfermedades a destacar ni tratamientos. Antecedente de cirugía de hernia discal lumbar y colecistectomía. Acudió a urgencias por cuadro de varios días de evolución de diplopía binocular, con caída del párpado derecho desde 3 días antes. A la exploración neurológica presentaba parálisis de III, IV y VI pares derechos, midriasis no reactiva media derecha. Resto de pares craneales normales y buen nivel de alerta. No describía cefalea o algias craneales.

En la tomografía computarizada (TC) craneal realizada en urgencias (Figura 1A), se identificó una masa con realce homogéneo, con invasión y expansión de silla turca, clivus, ambos senos cavernosos y seno esfenoidal.

Se realizó estudio analítico completo y eje hipofisario. Como único dato a destacar presentaba nivel de prolactina elevado de 30,6 ng/ml, T4L de 0,59 ng/dl con TSH de 0,37 mUI/ml. Resto del estudio dentro de valores normales.

En el estudio con TC de extensión no se hallaron lesiones a destacar en otras localizaciones.

La resonancia magnética cerebral (RM) (Figura 1B) mostró una masa de 35 mm de diámetro aproximado que sugería por su comportamiento radiológico un macroadenoma hipofisario invasivo y con menor probabilidad un cordoma de clivus.

Se inició tratamiento con dexametasona a dosis de 6 mg cada 6 horas desde el día del ingreso, sin objetivarse mejoría clínica.

Ante estos hallazgos se realizó un abordaje endoscópico endonasal expandido a ambos senos cavernosos, con exéresis casi completa de la lesión excepto parte de la porción que infiltraba el seno cavernoso derecho (Figura 2A).

La evolución postoperatoria fue favorable y la paciente mostraba a la semana de la intervención mínima ptosis de párpado derecho y dilatación de pupila derecha, con el resto de la motilidad ocular normal.

Figura 1: Imagen de TC sin contraste (1A), mostrando lesión centrada en la base de cráneo, con invasión ósea y afectando a silla turca, ambos senos cavernosos, clivus, y seno esfenoidal. (1B) Imagen de RM en secuencia T1 con contraste donde se aprecia la misma lesión, con realce intenso homogéneo.

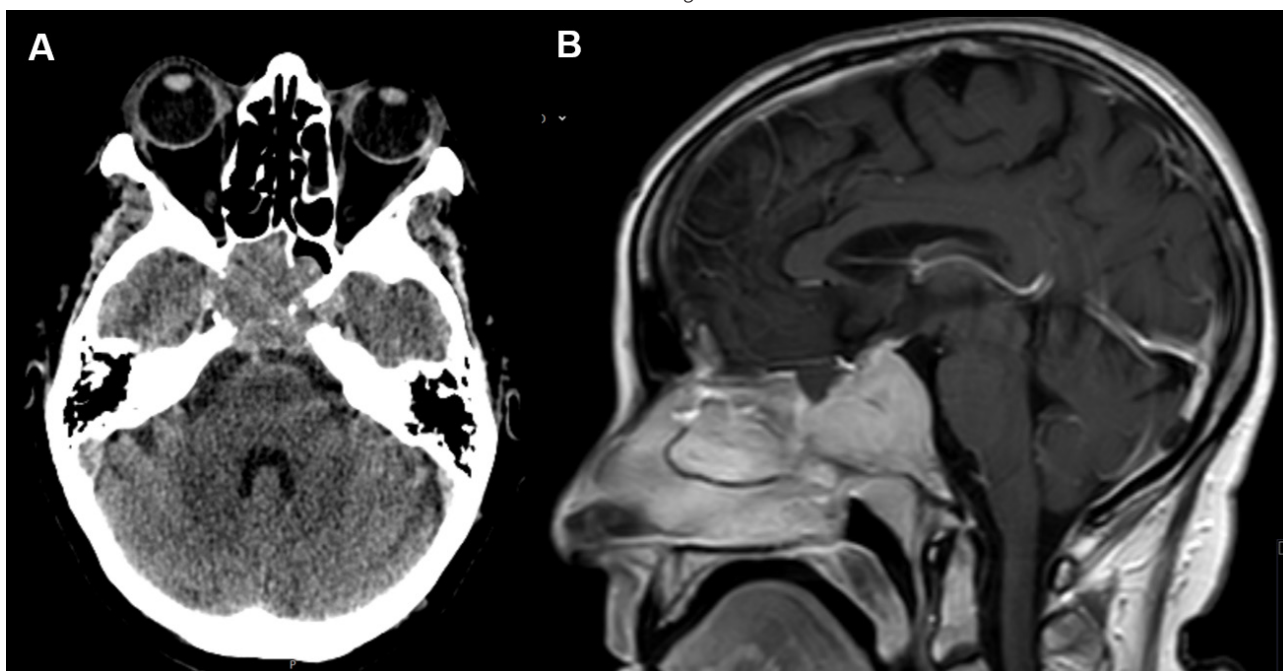
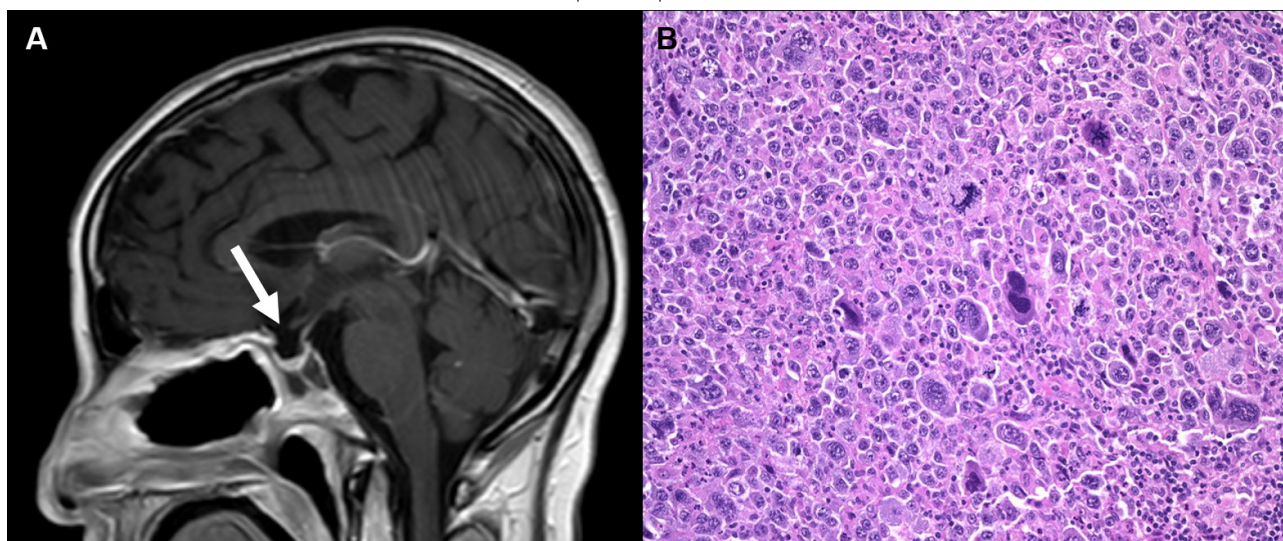


Figura 2. Imagen de RM en secuencia T1 con contraste (2A) mostrando la exéresis de la lesión. Estudio de anatomía patológica (2B), mostrando células linfoides teñidas con hematoxilina-eosina, de núcleos redondos, de tamaño intermedio, cromatina fina, nucléolo pequeño, poco citoplasma.



El estudio de anatomía patológica (Figura 2B) fue compatible con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), con inmunofenotipo positivo para CD10, CD20, Pax5, bcl-6, bcl-2 y Mum1.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) primario óseo constituye el 1-2% del total de los linfomas malignos del adulto. El tipo histológico más frecuente es el linfoma difuso de célula grande B, suponiendo el 30-40% de los LNH óseos primarios. Los LPBC son lesiones muy poco frecuentes, con menos de 40 casos descritos en la literatura².

El diagnóstico es sencillo en pacientes con una historia previa de linfoma o en casos con afectación ganglionar, sin embargo, los LPBC presentan un reto diagnóstico por su tendencia a imitar a otras patologías de la base del cráneo³.

En la literatura se describe una edad media al diagnóstico de los LPBC de 60 años, siendo el linfoma difuso de células grande B el subtipo histológico más frecuente, seguido del folicular y el de la zona marginal. Los síntomas más frecuentes incluyen la diplopía, la hiperestesia trigeminal, cefalea y la paresia facial⁴. No es raro que la clínica se establezca de manera abrupta, pero los síntomas suelen mejorar con el tratamiento esteroideo, a diferencia de lo que ocurrió con nuestra

paciente. A nivel de neuroimagen suelen comportarse como lesiones hiposeñal en secuencia T1, iso o hiperseñal en secuencias T2 con realce intenso e irregular con gadolinio. Suelen restringir la difusión en secuencias DWI con valores bajos de señal en secuencias ADC⁴.

El tratamiento suele basarse en los protocolos de quimioterapia R-CHOP (anticuerpo monoclonal rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona). En algunos pacientes está indicado el tratamiento de radioterapia asociado a la quimioterapia. La cirugía está indicada para la toma de muestras para estudio histológico y no con finalidad resectiva⁵.

ABREVIATURAS

LNH: linfoma no Hodgkin.
 LPBC: linfoma primario de base de cráneo.
 LDCCGB: linfoma difuso de células grande B
 TC: tomografía computarizada
 RM: resonancia magnética
 DWI: Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging. Imágenes en difusión de resonancia.
 ADC: coeficiente de difusión aparente

BIBLIOGRAFÍA

1. Marinelli JP, Modzeski MC, Lane JJ, Van Gompel JJ, Stokken JK, Thanarajasingam G, et al. Primary Skull Base Lymphoma: Manifestations and Clinical Outcomes of a Great Imitator. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 159: 643-64.
2. Pesce A, Acqui M, Cimatti M, Caruso R, Wierzbicki V, Raco A. Primary Lymphomas of the Skull Base from a Neurosurgical Perspective: Review of the Literature and Personal Experience. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2017; 78: 60-66.
3. Hans FJ, Reinges MH, Nolte K, Reipke P, Krings T. Primary lymphoma of the skull base. *Neuroradiology.* 2005; 47: 539-42.
4. Liu Yang, Wen Li, Min Chen. Primary non-Hodgkin lymphoma of lateral skull base mimicking a trigeminal schwannoma: case report *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 10091-4.
5. Meng X, Zhou S, Wan J. Primary Lymphoma of the Skull Base in the Chinese: Clinical, Radiological, Pathological, and Therapeutic Experience in a Series of 8 Patients. *World Neurosurg.* 2019; 123: 171-179.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975. El paciente ha firmado consentimiento informado para participar en el estudio.

Otomastoiditis por *Corynebacterium amycolatum*

Otomastoiditis caused by *Corynebacterium amycolatum*

Raquel Fernández-González¹, Isabel Izuzquiza Avanzini¹, Ricardo Fernández-Rodríguez²

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Ourense (España)

² Servicio de Medicina Interna. Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario de Ourense (España)

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 33 años que ingresó por otomastoiditis complicada tras manipulación quirúrgica con aislamiento de *Corynebacterium amycolatum*, un microorganismo que está cobrando interés por su papel como patógeno en los últimos años. El interés del caso radica en lo infrecuente del mismo, ya que no se han descrito en la literatura revisada casos de otomastoiditis por esta bacteria. En el caso se describe cómo se llegó al diagnóstico y el manejo que se realizó, así como una revisión de la literatura publicada hasta el momento de infecciones por *C. amycolatum*.

Consideramos de interés el caso, así como la revisión realizada, ya que es una entidad poco conocida y revisada previamente, por lo que este documento puede aportar información sobre la misma.

Keywords: otomastoiditis, *Corynebacterium amycolatum*.

Palabras Clave: otomastoiditis, *Corynebacterium amycolatum*.

El género *Corynebacterium* es un grupo heterogéneo que engloba hasta 43 especies, algunas con reconocida patogenicidad como *C. diphtheriae* (causante de la difteria), *C. urealyticum* y *C. jeikeium*. Otras especies, como *C. amycolatum*, hasta ahora conocidas por formar parte de la flora normal de piel y mucosas, están cobrando interés por su capacidad para producir infecciones. A continuación presentamos un caso de otomastoiditis complicada por *C. amycolatum*.

Varón de 33 años que acude por dolor en la región temporal derecha, ingresa por otomastoiditis derecha complicada. Se inicia tratamiento con meropenem y se realiza intervención quirúrgica: antrotomía ampliada con miringotomía y colocación de drenaje transtimpánico. En los cultivos de exudado ótico y muestras quirúrgicas se aislaron *Prebottella intermedia* y *Providencia rettgeri*. Se completó tratamiento con piperacilina-tazobactam 4g/0.5g/8h iv 4 semanas, siendo dado de alta con evolución favorable. Un mes después comienza con dolor preauricular derecho y otorrea purulenta; en la TC se observan signos de osteomielitis en hueso temporal y miositis en el músculo temporal (Fig 1). En muestras de exudado ótico hay crecimiento de numerosas colonias de *Corynebacterium amycolatum*, sensible sólo a linezolid, eritromicina y vancomicina; sin otros gérmenes aislados. Se añade vancomicina 1g/iv/12h al tratamiento con meropenem ig/8h iv iniciado 48h antes. Es intervenido una semana después, realizándose limpieza del músculo temporal, exéresis del hueso temporal osteomielítico, y cobertura con colgajo de defecto en *tegmen tympani*. Los cultivos de las muestras quirúrgicas fueron negativos. Se mantiene igual antibioterapia intravenosa 14 días postcirugía, seguida de tratamiento con linezolid 600 mg/12h vo, ocho semanas, con favorable evolución clínica y radiológica. Durante un seguimiento de un año el paciente permanece asintomático.

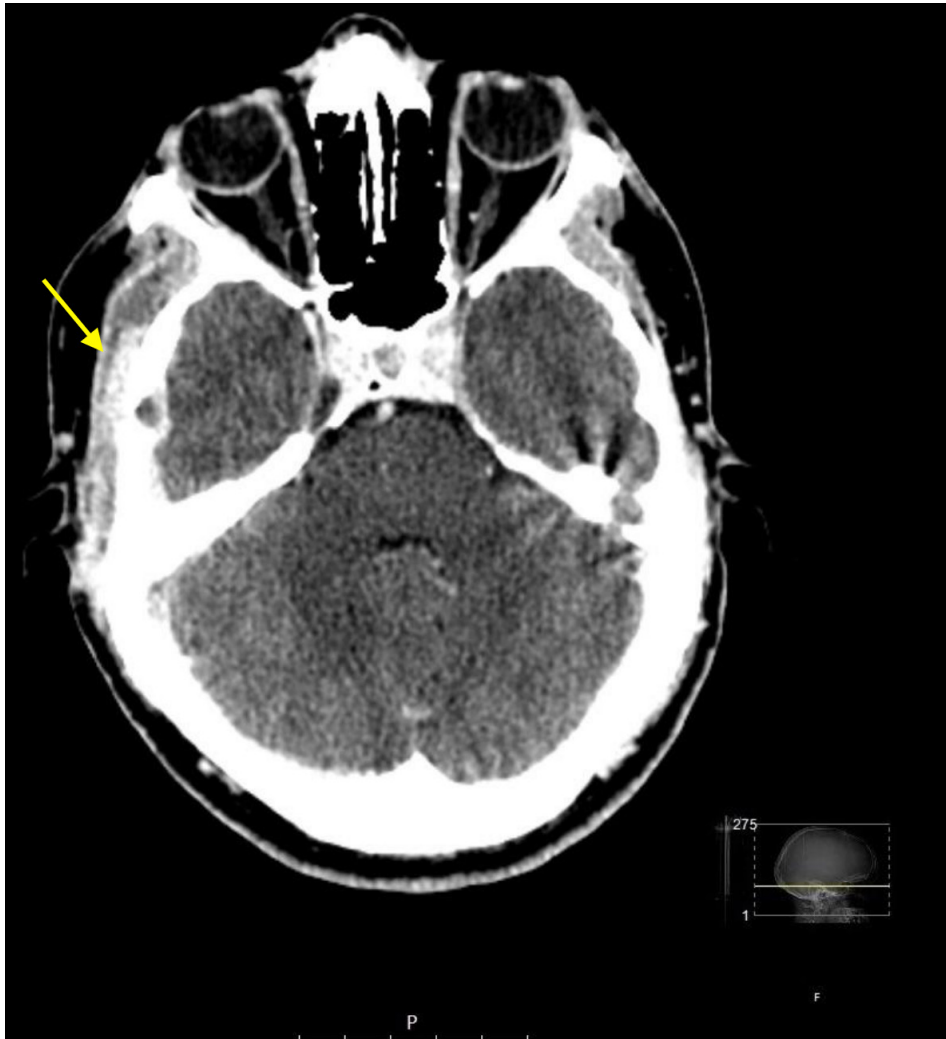
Las especies del género *Corynebacterium* se dividen por su capacidad fermentativa y su condición lipofílica. Son bacilos grampositivos anaerobios facultativos. *C. amycolatum* fue descrito por primera vez en 1988; su nombre se debe a la ausencia de ácidos micólicos en su pared celular. Se trata de una corynebacteria no lipofílica y con capacidad fermentadora, que forma parte de la flora comensal de piel y mucosas^{1,2}. Su papel como agente patógeno se refiere por primera

vez en 1988 en la infección de un electrodo de cardioversión. Desde entonces se han descrito infrecuentes casos de bacteriemia, sepsis, endocarditis, meningitis, artritis e infecciones urinarias; en su mayoría en pacientes inmunosuprimidos^{3,4}. Recientemente se ha publicado una revisión de aislamientos de *C. amycolatum* en exudado ótico⁴ en la que se advierte de su verdadero potencial como causante de infecciones del oído, especialmente cuando es el único microorganismo aislado y con crecimiento de abundantes colonias, más aún en pacientes inmunodeprimidos o con cirugías previas. Nuestro paciente tenía otorrea con cirugía reciente y con único aislamiento de *C. amycolatum* en numerosas colonias.

C. amycolatum tiene un comportamiento bioquímico similar a otras especies del género *Corynebacterium* como *C. xerosis*, *C. striatum* y *C. minutissimum* con las que puede ser confundido. *C. amycolatum* forma, en medio agar-sangre, colonias blanquecinas con un peculiar aspecto pulverulento, al igual que las de *C. xerosis*^{3,5}. Algunos autores apuntan que un alto porcentaje de aislamientos identificados como *C. xerosis*, corresponden en realidad a *C. amycolatum*, lo que contribuiría a infravalorar el poder patógeno de éste⁵. Es importante reconocer la patogenicidad de *C. amycolatum* ya que tiene con frecuencia resistencia a múltiples antibióticos: fluoroquinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, y B-lactámicos incluidos carbapenemes, pero en general permanece con sensibilidad a vancomicina, linezolid y tigeciclina. Este patrón de resistencias a antimicrobianos lo diferencia de *C. xerosis*⁵. Nuestro paciente tenía una severa otomastoiditis complicada con osteomielitis del hueso temporal y miositis del músculo temporal. La evolución fue a la curación con el tratamiento que incluía vancomicina seguida de tratamiento prolongado con linezolid, atendiendo al estudio de resistencias.

C. amycolatum está siendo reconocido cada vez más como verdadero patógeno en humanos y puede causar severas infecciones en pacientes inmunodeprimidos y/o instrumentalizados. El caso que presentamos es muy infrecuente: una otomastoiditis complicada con afectación ósea y muscular. Es fundamental un tratamiento antibiótico correcto dado el patrón de multiresistencias de este microorganismo.

Figura 1. TC donde presenta signos de proceso infeccioso, datos de osteomielitis con adelgazamiento y áreas de radiolucencia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Funke G, Von Graevenitz A, Clarridge III JE, Bernard KA. Clinical Microbiology of Coryneform Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 125-159
2. Soriano F, Zapardiel J, Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 208-214.
3. Oteo J, Aracil B, Alós JJ, Gómez-Garcés JL. Bacteriemias significativas por *Corynebacterium amycolatum*: un patógeno emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19: 103-106
4. Mallika Sengupta, P. Nina, V. Balaji, Shalini Anadan. *Corynebacterium amycolatum*: An unexpected pathogen in the ear. *Journal of Clinical and Diagnosis Research.* 2015; 9(12): 1-3
5. Esteban J, Nieto E, Calvo R, Fernández-Robals R, Valero-Guillén PL, Soriano F. Microbiological characterization and clinical significance of *Corynebacterium amycolatum* strains. *Eur J Clin Microbiol Dis.* 1999; 18: 518-521.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975. El paciente ha firmado consentimiento informado para participar en el estudio.

Linfoma pulmonar MALT: reporte de un caso y revisión de la literatura

Pulmonary Malt Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature

Carolina Amado¹, Tiago Valente¹, Gisela Ferreira², Margarida Cruz¹

¹ Internal Medicine Department. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro (Portugal)

² Hematology Department. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro (Portugal)

ABSTRACT

Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (pMALToma) is an extranodal low-grade B-cell lymphoma which originates from bronchial and/or parenchyma MALT. The authors report a case of an 81-year-old female with incidental finding of multiple bilateral pulmonary consolidations. After being submitted to an extensive workup, the diagnosis of pMALToma was finally established. The authors intend to highlight this rare entity and its challenging workup. It is characterized by non-specific clinical manifestations and diverse imaging findings frequently leading to the need to perform more invasive techniques for a final diagnosis.

Keywords: Mucosa-associated Lymphoid Tissue, Pulmonary Lymphoma, Neoplastic disease.

INTRODUCTION

Pulmonary MALT lymphoma (pMALToma), although rare, represents more than 70% of primary pulmonary lymphoma cases¹ and 0.5%-1.0% of all primary lung cancers^{2,3}. It is characterized by a clonal lymphoid proliferation affecting the parenchyma and/or bronchi of one or both lungs without detectable extra-pulmonary involvement until 3 months after the diagnosis².

The disease is slow growing, affecting patients in their fifth and sixth decades of life, with no gender predominance⁴, and with a chronic inflammatory or infectious background².

PATIENT AND OBSERVATION

The authors present the case of an 81-year-old female non-smoker, with previous relevant history of unstratified chronic pulmonary disease, cardiac failure, and multiple cardiovascular risk factors. She was evaluated weeks after being hospitalized due to decompensated cardiac failure in the setting of an Influenza A respiratory infection. In between, the patient performed a lung CT due to undetermined pulmonary disease showing multiple and bilateral pulmonary consolidations, the largest sized 2x2.3 cm (fig.1 - A). The patient was asymptomatic: no fever, cough, lymphadenopathy, night sweats nor weight loss. Blood analysis showed neither infection nor positive autoimmunity parameters. Hematologic parameters, lactate dehydrogenase, renal/liver function tests and HIV/HCV/HBV serologies were normal. A new high resolution lung CT showed stable disease (fig.1 - B). The patient was then submitted to a flexible bronchoscopy which revealed a diffuse hyperemia at the bronchial mucosa with no other relevant endoscopic abnormalities. A CT-guided trans-bronchial mucosa needle biopsy was performed and allowed the identification of small lymphocytic proliferation, centroblasts with plasmocitoid differentiation, positive to CD20 and BCL-2, with Ki-67 of 20%, in keeping with a MALT lymphoma. Bone marrow aspirate and biopsy were negative for lymphoma involvement and abdominal and pelvic CT showed no relevant findings. After the establishment of the diagnosis of pMALToma, the patient underwent 4 cycles of rituximab over one month with toler-

ability. She presented partial response on control TCAR, and a new therapeutic strategy is on hold.

DISCUSSION

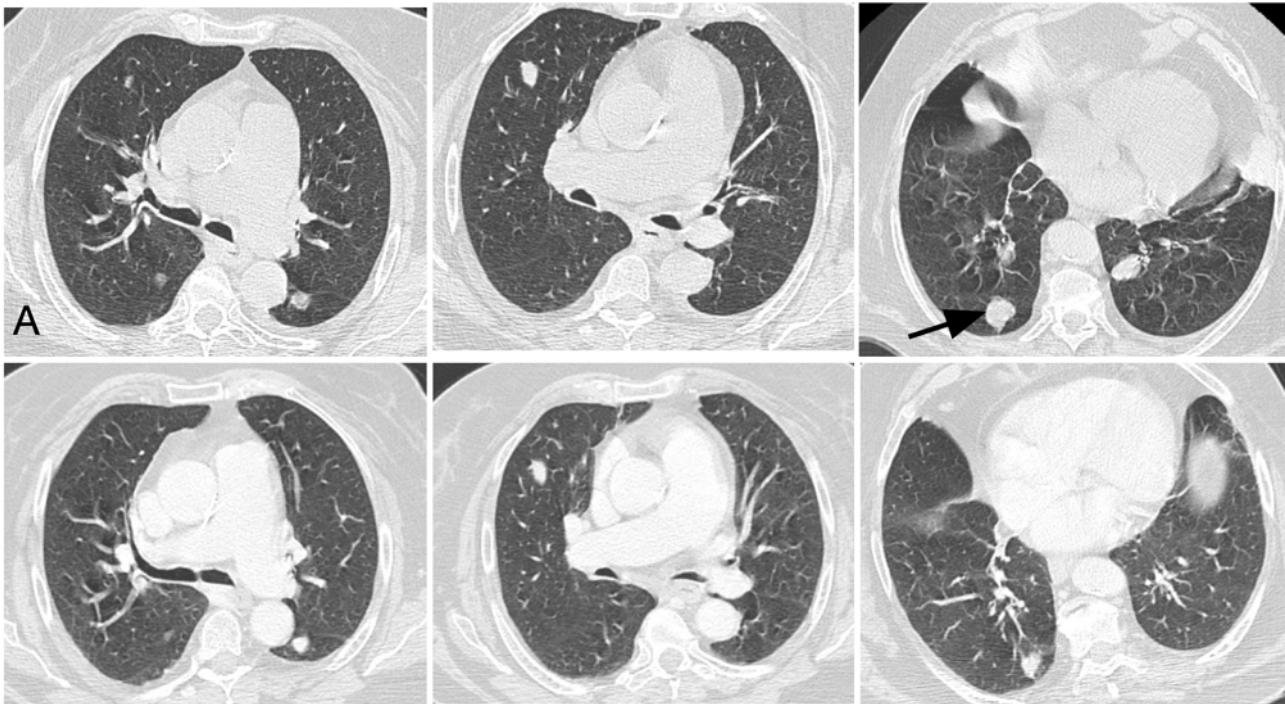
Despite being rare, pMALToma is the most common type of primary pulmonary lymphoma¹ resulting from the uncontrolled proliferation of the mucosal B-cell lymphocytes². Its prevalence among patients with chronic immune system stimulation supports the belief that MALT lymphoma is not a normal constituent of the lung⁵ and it may result from the chronic antigen stimulation with eventual replication errors^{1,2,4-5}. Nonetheless a causative antigen associated with pMALToma is yet to be found^{1,2,4}. An European study found a possible relation with *Achromobacter xylosoxidans*, but more studies are necessary to prove the casual association^{3,4}. Disorders such as systemic lupus erythematosus or Sjogren's syndrome are recognized risk factors for developing pMALToma⁴. However, neither of those two were diagnosed during the patient's workup and bacterial.

Signs and symptoms are unspecific, with more than 50% of the patients clinically asymptomatic at the diagnosis², as in the presented case report. Occasionally patients may present with cough, mild dyspnoea, chest pain and rarely hemoptysis⁵.

Directed Investigations are usually initiated after abnormal findings on chest X-ray or CT¹. CT is more sensitive than standard radiography. It has demonstrated that most MALT lesions are multiple bilateral nodules (>60-70% of cases) with air bronchograms and no topographic predominance^{2,4}. Other rare findings may appear on CT images leading to a easier misdiagnosis³. Hilar and mediastinal lymphadenopathy is present in 30% of patients and pleural effusions are seen in 10% of cases. Although underutilized, PET-CT may help the diagnosis².

Tissue biopsy with posterior histopathologic examination and immunohistochemical staining is the gold standard for diagnosis^{4,5}, and it should be done using minimally invasive techniques, such as bron-

Figure 1. A - Sections of lung HRCT showing multiple and bilateral pulmonary consolidations, the largest sized 2x2.3 cm (arrow). B - Sections of lung HRCT showing stable disease comparing with A.



choscopy and/or CT-guided needle biopsy. No specific immunohistochemical marker has been identified, however MALT lymphoma are usually positive for CD20 and BCL-2, as presented in the case⁵.

Most patients have a favorable prognosis^{4,6} with a 5-year survival rate over 84%^{3,5}. Due to the low incidence of the disease, there is no evidence-based therapeutic strategy based on randomized clinical trials^{2,5}. Watchful waiting can be an adequate initial approach in many patients because of its indolent nature^{3,4,6}. Radiotherapy and surgery are the preferred option for treatment of localized disease. Systemic therapies with chemo- or immunotherapy are preferred in symptomatic systemic disease or with overt progression, deep invasion, bulky disease, impending organ damage or patient's preference⁶. Although rituximab-chlorambucil has been used as the first choice (level of recommendation I A)⁶, rituximab alone can obtain a 70% response in MALT lymphoma⁷.

pMALToma is a rare indolent disease with a highly variable clinical and imagiological presentation and unknown pathophysiology. There are no international recommendations guiding the therapeutic approach, therefore treatment is based on expert opinion, with chemo- or immunotherapy being the proposed approach in symptomatic systemic disease or with overt progression, deep invasion, bulky disease, impending organ damage or patient preference.

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. Raphaël Borie, Marie Wislez, Martine Antoine, Jacques Cadranel. Lymphoproliferative Disorders of the Lung. *Respiration*. 2017;94(2):157-175.
2. Carlos Couto, Vera Martins, Vicência Ribeiro, Cristina Rodrigues, Joana Nogueira, Ana Oliveira, Jorge Roldão Vieira. Primary Pulmonary MALT Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Biomed Hub*. 2019;4:502488.
3. Lin Wang, Guanzhi Ye, Zhonghe Liu, Lin Shi, Cheng Zhan, Jie Gu et al. Clinical Characteristics, diagnosis, treatment, and prognostic factors of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue-derived lymphoma. *Cancer Medicine*. 2019;8:7660-7668.
4. Raphaël Borie, Marie Wislez, Martine Antoine, Christian Copie-Bergman, Catherine Thiebtemont, Jacques Cadranel. Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Revisited. *European Respiratory Journal*. 2016;47:1244-1260
5. Khushali Jhaveri, Derek J Dimas, Abhay Vakil, Salim Surani. Primary Pulmonary Involvement in Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cureus*. 2019;11(7): e5110.
6. E. Zucca et al. Marginal Zone Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines of diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31:1
7. Annarita Conconi, Giovanni Martinelli, Catherine Thiebtemont, Andrés JM Ferreri, Liliana Devizzi, Pedro Peccatori et al. Clinical Activity of Rituximab in Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of MALT Type. *Blood*. 2003;102:2741–2745.

Degeneración hepatocerebral adquirida: una rara complicación neurológica de la cirrosis hepática

Acquired hepatocerebral degeneration - a rare neurological complication of liver cirrhosis

Catarina Medeiros, Rita Serras Jorge

Centro Hospitalar do Médio Tejo (Portugal)

Keywords: Hepatocerebral degeneration; liver cirrhosis; manganese.

Palabras clave: Degeneración hepatocerebral; cirrosis hepática; manganeso.

We reported a 64-years-old woman with medical history of hepatic cirrhosis caused by Hepatitis B and Hepatitis C virus, Child-Pugh Score 8 (Class B), with portal hypertension, ascites suppressed with diuretics, esophageal varices grade II and hypertensive gastropathy, that presents with seven months history of subacute-onset hand tremor and postural imbalance. Neurological examination showed bilateral extreme nystagmus, rest and kinetic hand tremor, doubtful Romberg test and slightly enlarged base gait. Dosage of ammonia was normal. Others causes of neurological disease in cirrhotic patient has discharged. MRI showed homogenously increased T1 signal within the basal ganglia (nucleus pallidus), with normal T2-weighted, associated to manganese accumulation. The diagnose of Acquired hepatocerebral degeneration was made. The patient was forwarded to pre-transplant appointment and Neurology. After pre-transplant appointment the patient was not considered as a transplant candidate and was discharged. The patient was assessed in the Neurology appointment and was decided to maintain medication with propranolol 40 mg twice a day. At this date the patient was three years of the diagnose of acquired hepatocerebral degeneration without worsening of the neurological symptoms.

Acquired hepatocerebral degeneration is a rare and debilitating neurological syndrome, characterized by movement disorders and cognitive impairment in cirrhosis or portosystemic shunts^{1,2}. Bilateral hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted sequences, with normal T2-weighted are the most common abnormal finding³. It is a consequence of manganese deposition in nucleus ganglia³. Medical treatments are not effective². Liver transplantation showed good outcomes².

CONFLICT OF INTEREST

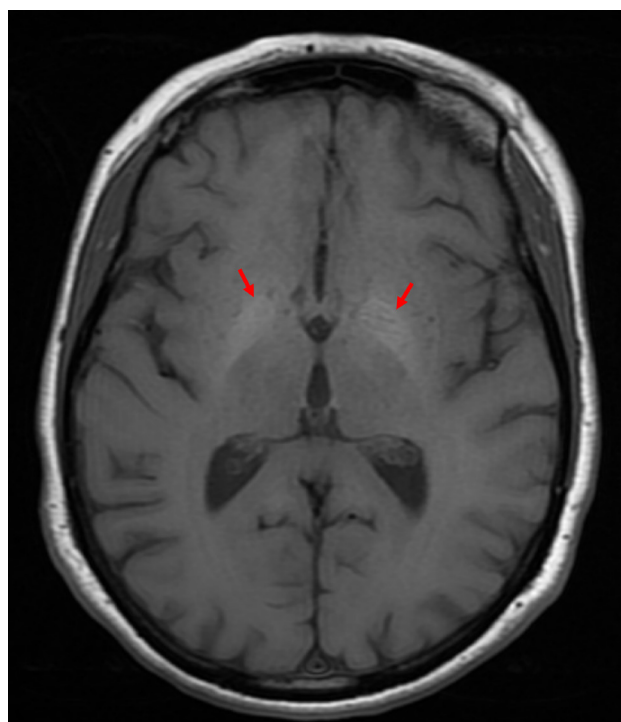
The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

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. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2015;44(5):449–61.
2. Shin H-W, Park HK. Recent Updates on Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:463.
3. Maffeo E, Montuschi A, Stura G, Giordana MT. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neuro Sci*. 2014;35(4):523–30.

Correspondencia: catarinafernandesmedeiros@gmail.com

Cómo citar este artículo: Medeiros C, Serras R

Degeneración hepatocerebral adquirida: una rara complicación neurológica de la cirrosis hepática. *Galicía Clin* 2023; 84-1: 46

Recibido: 20/01/2022 ; Aceptado: 23/02/2022 // <https://doi.org/10.22546/68/2766>

Colitis ulcerosa por citomegalovirus

Cytomegalovirus ulcerative colitis

Inês de Almeida Mendes¹, Maria João Baptista²

¹ Internal Medicine Resident. Beatriz Ângelo Hospital. Loures. Lisbon (Portugal)

² Internal Medicine Assistant. Beatriz Ângelo Hospital. Loures. Lisbon (Portugal)

Cytomegalovirus (CMV) infection in immunocompetent patients is generally asymptomatic, can become latent and reactivate later in situations of immunosuppression.

We present the case of a 77-year-old male with a medical history of end-stage renal disease (not yet on dialysis), type 2 diabetes and heart failure. He presented to the emergency room with a two-day history of profuse watery diarrhea, without blood or mucus. He denied fever and had recently completed 7 days of antibiotic therapy with amoxicillin-clavulanic acid for a cystitis.

On admission, his vitals were normal (BP 115/73mmHg, HR 87ppm, TT 36.8°C). Laboratory testing revealed leukocytosis (18,36x10⁹) and elevated CRP (23.49mg/dL). *Clostridium difficile* infection was ruled out and stool cultures were negative. Blood screening for *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Typhi* H/O and *Paratyphi A/B* were negative. HIV screening was also negative, as well as HBsAg and HCV DNA. He went under colonoscopy, that showed swollen and hyperemic mucosa with deep ulcers and mucous bridges (segmental colitis). Immunohistochemical stains for *cytomegalovirus* in the biopsy and blood serologies for *cytomegalovirus* (IgM and IgG) were positive. He was treated with ganciclovir and at four-week follow-up there was a clear improvement.

CMV usually has exuberant manifestations in immunocompromised patients (eg. HIV, corticotherapy). It's less common in immunocompetent patients but usually these patients have comorbidities that can affect immune function (pregnancy, renal disease, diabetes, malignancy). The diagnosis of cytomegalovirus colitis is made through histology, requiring a biopsy that shows an owl's eye appearance (inclusion bodies), which is highly specific for cytomegalovirus infection.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

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

Correspondencia: inesamendes@gmail.com

Cómo citar este artículo: Mendes IA, Baptista MJ

Colitis ulcerosa por citomegalovirus. Galicia Clin 2023; 84-1: 47

Recibido: 08/12/2021 ; Aceptado: 08/03/2022 // <https://doi.org/10.22546/68/2729>

Figure 1. Punched-out ulcerations with pseudomembrane formations (arrow)

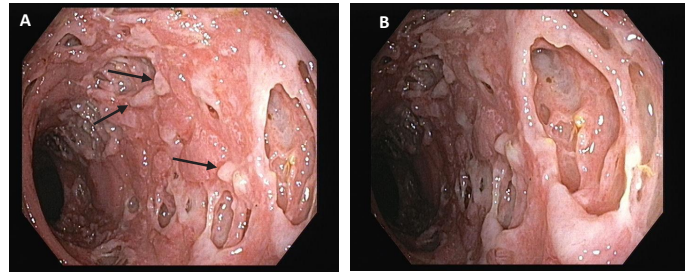


Figure 2. Cobblestone-like appearance

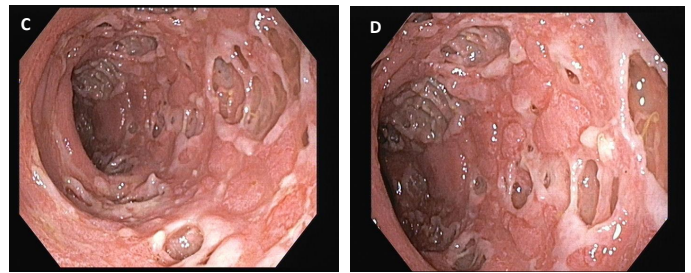
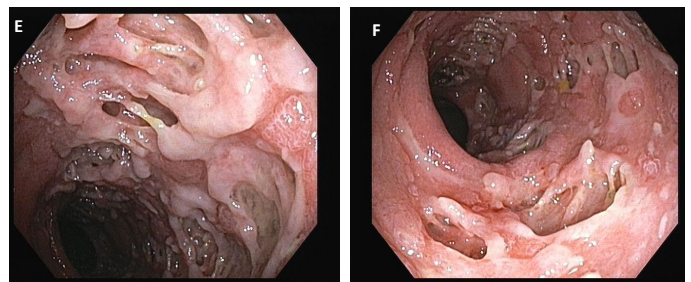


Figure 3. Deep ulcerations and mucous bridges (segmental colitis)



REFERENCES

1. Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and Management of CMV Colitis. Current Infectious Disease Reports. 2019;21(2):5.
2. Goodman AL, Murray CD, Watkins J, Griffiths PD, Webster DP. CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:13–18.
3. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, Ha YE et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. Clin. Infect. Dis. 2015;15;60(6):e20-6.

Esquizencefalia: una causa poco común de convulsiones

Schizencephaly - A rare cause of seizures

Catarina Medeiros, Rita Serras Jorge

Centro Hospitalar Médio Tejo (Portugal)

CASE REPORT

We presented a case of a 50-year-old female, with history of dyslipidaemia and arterial hypertension, medicated with statin and two antihypertensive drugs, without childhood diseases, that came to the emergency department with altered mental state, compatible with post ictal period. Blood tests didn't have any changes. Brain TC-scan showed enlargement of the circulation of the cerebrospinal fluid and reduction of the brain volume not compatible with the age group. Brain magnetic resonance showed malformative syndrome involving the cerebral cortex, open-lip schizencephaly in the left frontal-parietal cerebral hemisphere in communication with the silvic ditch and schizencephalic tent, involving the inner face of the occipital lobe equally on the left, hypoplasia of the left cerebellar hemisphere and ventriculomegaly with colpocephaly configurations lateral ventricles without signs of hydrocephalus. Levetiracetam 500 mg twice a day were initiated with good evolution, already with two years without seizures.

Schizencephaly is a rare congenital central nervous system malformation^{1,2}, characterized by the presence of a gap in the brain extending from the surface of the pia mater to the cerebral ventricles^{1,3}. This malformation could be unilateral or bilateral¹. Type I (closed-lip) could be asymptomatic or diagnosed only as an adult, with epileptic seizures and mild motor deficits¹. Type II (open lip) is more severe, with epilepsy, varying degrees of paralysis and mental retardation. Treatment is conservative, with rehabilitation and antiepileptic drugs^{1,3}.

Figure 1. Brain MRI Axial T1 (left), T2 (right)

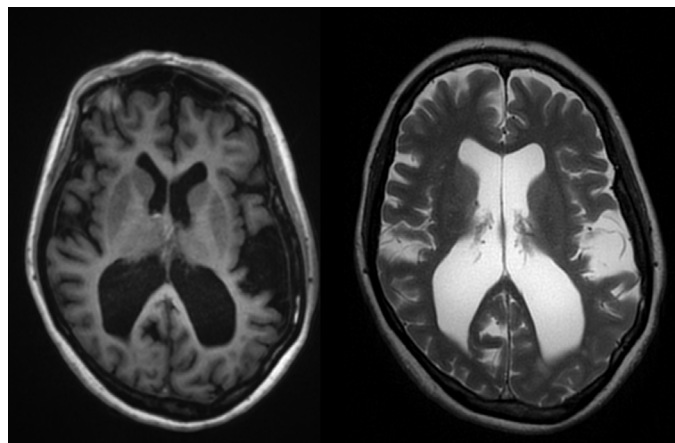
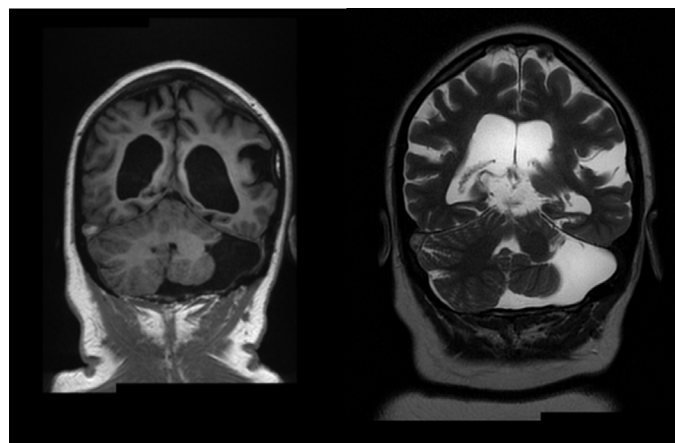


Figure 2. Brain MRI Coronal T1 (left), T2 (right)



CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

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

BIBLIOGRAPHY

1. Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, Wyrobek L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly-diagnosics and clinical dilemmas. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(4):551–6.
2. Griffiths PD. Schizencephaly revisited. *Neuroradiology.* 2018;60(9):945–60.
3. Okunlola AI, Olowoyo P, Okunlola CK, Babalola OF. Adult-Onset Seizure Disorder Secondary to Schizencephaly. *Asian J Neurosurg.* 2020;15(1):159–61.

Correspondencia: catarinafernandesmedeiros@gmail.com

Cómo citar este artículo: Medeiros C, Serras R

Esquizencefalia: una causa poco común de convulsiones. *Galicía Clin* 2023; 84-1: 48

Recibido: 13/12/2021 ; Aceptado: 06/04/2022 // <https://doi.org/10.22546/68/2730>

Obstrucción aguda de la aorta

Acute aortic obstruction

Alexandra Dias, Catarina Medeiros

Centro Hospitalar do Médio Tejo (Portugal)

A 72-year-old male with alcohol and smoking habits and without other relevant medical history, admitted to the Emergency Department, due to abdominal pain in the lower quadrants and vomiting, with 24 hours of evolution, without other complaints. On examination he presented tachycardia, polypnea, cloudy, with perfusion time longer than 2 seconds and absence of femoral pulses. Blood tests showed metabolic acidemia with hypoxemia and hyperlacticaemia, acute kidney injury and elevated D-dimers. Thoraco-abdominopelvic CT revealed: "Diffuse calcified aortic atheromatosis without opacification of the aorta from the thoracoabdominal transition to the external iliacs" (Figure 1).

The diagnosis of acute obstruction of the thoracic aorta was made and the Vascular Surgery of a tertiary hospital was contacted for surgical treatment. Before proceeding to the transfer of the patient, orotracheal intubation was performed. There, they made an exploratory laparotomy, with construction of a bypass with a prosthesis between the distal descending thoracic aorta, superior mesenteric artery and left common femoral artery. However, despite the measures instituted, the patient died.

Acute aortic obstruction is a rare event^{1,2} and potentially life threatening.² In the presence of sudden pain, pallor, absence of pulse and paresthesia of the lower limbs, the differential diagnosis with this clinical entity should be kept in mind.¹

The most common etiologies are large emboli, saddle on the aortic bifurcation and thrombosis of the native artery in an atherosclerotic aorta.² Revascularization by itself does not ensure a good outcome in patients.² Therefore, a rapid diagnosis and early surgical intervention are decisive in the prognosis of the patient and in the reduction of morbidity and mortality.¹

Figure 1



CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

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

BIBLIOGRAPHY

1. Filipe Antunes L, Baptista A, Varino J, Mendes C, Anadeto G, et al. Embolia Aórtica, a Importância Do Exame Físico-A Propósito de Um Caso Clínico. *Angiol Cir Vasc*. 2012; 8(4):173-176.
2. Grip O, Wanhainen A, Björck M. Temporal Trends and Management of Acute Aortic Occlusion: A 21 Year Experience. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;58(5):690-696.

Correspondencia: alexandraddias@gmail.com

Cómo citar este artículo: Dias A, Medeiros C

Obstrucción aguda de la aorta. *Galicia Clin* 2023; 84-1: 49

Recibido: 04/02/2022 ; Aceptado: 07/03/2022 // <https://doi.org/10.22546/68/2779>

Telemedicina y práctica clínica

Telemedicine and Clinical Practice

Roi Suárez Gil, Emilio Casariego Vales

Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti. Lugo (España)

Recientemente se han publicado en esta revista dos interesantes editoriales acerca de la relación entre telemedicina y nuestra práctica clínica^{1,2}. En ambas se reflexiona acerca de la relación entre una práctica centrada en el paciente y el uso de la telemedicina, en expansión tras la pandemia COVID. Se señala que esta rápida implantación en el uso de esta herramienta puede hacer perder el foco en lo realmente importante de nuestra práctica clínica diaria: Una atención individualizada y cuyo eje sea el enfermo.

En nuestra experiencia la telemedicina es un arma más de nuestro arsenal clínico, como lo puede ser la historia clínica electrónica o la ecografía. Se trata de una herramienta altamente flexible y útil, que permite realizar a distancia gran cantidad de actos médicos que hasta su aplicación suponían, en ocasiones, desplazamientos innecesarios³. Existen múltiples ejemplos, la mayoría de los mismos antes de la pandemia: desde las consultas telefónicas a la telemonitorización, pasando por proyectos de teledermatología, teleictus, teleradiología^{4,5}... La aparición de la COVID y el intento por disminuir la exposición de los pacientes únicamente ha puesto de manifiesto lo ampliamente aplicable que es esta herramienta. Es extremadamente flexible, adaptándose sin problemas a múltiples especialidades médicas, a patologías agudas y crónicas, a práctica clínica habitual o grandes pandemias, en ciudades o en ambientes rurales y con escasos medios... Pero se trata de una herramienta más. Y como tal sus aplicaciones concretas y distintas formas deben contar con el clínico en su desarrollo, debe formarse al personal (facultativos y no facultativos) en su uso, su aplicación o sus limitaciones y deben adecuarse a las capacidades y circunstancias del paciente, que no debe dejar de ser el centro de la atención. Por otra parte, aún existen lagunas legales para su uso y aplicación⁶. Sería preciso que la legislación se adecúe a los avances tecnológicos y a las necesidades de nuestros pacientes.

Coincidimos, por tanto, con el Dr Garrido y el Dr Moreno en sus reflexiones acerca de la telemedicina y los pacientes en que ellos deben seguir siendo el centro de atención. Pero esto no debería ser ni un punto negativo ni un freno a la telemedicina ya que las barreras, como la brecha digital o la negativa de algunos de nuestros compañeros, son superables. Es una cuestión de adaptarse a las circunstancias y nuevas oportunidades: formemos adecuadamente al personal sanitario y expliquemos para qué y para qué no es útil la telemedicina en este momento; elijamos qué pacientes o patologías no pueden beneficiarse de este modelo en su estado actual y hagamos una práctica clínica tradicional con ellos. Debemos aplicar las nuevas tecnologías de la información u otras tecnologías que puedan aparecer en el futuro si son beneficiosas para nuestros pacientes y para el desarrollo de la profesión sin perder de vista la atención individualizada y la visión integral del enfermo que caracteriza a nuestra especialidad.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido patrocinio para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no incluye pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Díaz J. La telemedicina, la brecha digital y los pacientes. *Galicia Clínica*. 2022;83:4-5
2. Garrido Sanjuán JA. La bioética como faro en la instauración de la telemedicina. Tratando de evitar una medicina distante. *Galicia Clínica*. 2021;82:214-215
3. Casariego-Vales, E.; Blanco-López, R.; Rosón-Calvo, B.; Suárez-Gil, R.; Santos-Guerra, F.; Dobao-Feijoo, M.J.; Ares-Rico, R.; Bal-Alvaredo, M.; on behalf of the TELEA-COVID Lugo Comanagement Team. Efficacy of Telemedicine and Telemonitoring in At-Home Monitoring of Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2893.
4. Lee JJ, English JC 3rd. Teledermatology: A Review and Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):253-260
5. Hanna TN, Steenburg SD, Rosenkrantz AB, Pyatt RS Jr, Duszak R Jr, Friedberg EB. Emerging Challenges and Opportunities in the Evolution of Teleradiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(6):1411-1416
6. Gil Membrado C, Barrios V, Cosín-Sales J, Gámez JM. Telemedicina, ética y derecho en tiempos de COVID-19. Una mirada hacia el futuro [Telemedicine, ethics, and law in times of COVID-19. A look towards the future]. *Rev Clin Esp*. 2021;221(7):408-410.

