

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Macía Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón (A Coruña, España)

EDITORES ASOCIADOS

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

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

EDITOR TÉCNICO

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

COMITÉ EDITORIAL

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

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital 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)

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

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Biblioteconomía, 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 Pérez 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 Arnau 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 Lucas Augusti (Lugo, España)

Dr. Pascual Rubén Valdez
Servicio de Medicina Interna, 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)

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

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

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

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

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

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

Dra Marina García 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)

Dra. 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 Lucas Augusti (Lugo, España)

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

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

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

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano
Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Incluida en Latindex, IME-Biomedicina del CSIC, Dialnet, Dulcinea, Directory of Open Access Journals, ROAD (Directory of Open Access scholarly Resources), WorldCat, Suncat, Miar, Scilit, CiteFactor y Emerging Source Citation Index (ESCI).

Volumen 85 | 4
Octubre-Noviembre-Diciembre 2024



Índice Summary

EDITORIAL

- 2 **Trabajando juntos**
Working together
Barbagelata C // <https://doi.org/10.22546/85/4/1428>
- 4 **Síndrome Antisintetasa: cuando la variedad clínica desafía al diagnóstico**
Antisynthetase syndrome: when clinical variety challenges diagnosis
Ortiz G // <https://doi.org/10.22546/85/4/1427>

ORIGINAL

- 7 **Preeclampsia como factor de riesgo materno para el desarrollo de asma en niños del Hospital Albrecht (2023)**
Preeclampsia as a maternal risk factor for the development of asthma in children at the Albrecht Hospital (2023)
Miñano YX, Ruiz AP // <https://doi.org/10.22546/85/4/205>

ORIGINAL BREVE

- 15 **Síndrome antisintetasa: Serie de casos diagnosticados en un hospital comarcal**
Antisynthetase Syndrome: Series of cases diagnosed in a comarcal hospital
Lasierra I, Caballero JP, Albani MN, Salas J, Estopiñán L, Vallés I // <https://doi.org/10.22546/85/4/1299>

REVISIÓN

- 19 **Infección por *Clostridioides difficile*: Revisión sobre el manejo actual y perspectivas futuras**
Review of the management of Clostridioides difficile infection
Fernández R, de la Fuente J // <https://doi.org/10.22546/85/4/1294>

CASOS CLÍNICOS

- 26 **Carcinoma hepatocelular tras cirugía de Fontan: relato de un caso**
Hepatocellular carcinoma after Fontan procedure: case report
Gorgulho C, Freitas J, Adelino L // <https://doi.org/10.22546/75/4171>
- 29 **Insulinoma: Un diagnóstico infravalorado de hipoglucemia en pacientes de edad avanzada**
Insulinoma: An undervalued diagnosis of hypoglycemia in elderly patients
Gomes P, Rodrigues AI, Mogildea M, Sousa C // <https://doi.org/10.22546/75/4187>
- 32 **Síndrome Sarcoidosis-like en una mujer de 44 años con melanoma estadio avanzado tratada con inhibidores de BRAF y MEK - Reporte de un caso**
Sarcoidosis-like Syndrome in a 44-year-old woman with advanced stage melanoma treated with adjuvant BRAF plus MEK inhibitors - A case report
Sánchez-Cano JG, Jiménez C, Martín-Álvarez H, Ruiz-Muñoz M // <https://doi.org/10.22546/75/4195>
- 34 **Manejo de la hipofisitis inducida por ipilimumab en el carcinoma hepatocelular avanzado: una perspectiva clínica**
Navigating Ipilimumab-induced hypophysitis in advanced hepatocellular carcinoma: A clinical perspective
Afonso LC, Moreira C, Breda F, Presa J // <https://doi.org/10.22546/75/4212>

IMÁGENES EN MEDICINA

- 37 **Granuloma anular: un trastorno poco frecuente asociado al amlodipino**
Granuloma annulare: a rare amlodipine associated disorder
Macedo E, Ferreira N // <https://doi.org/10.22546/85/4/1260>

COMUNICACIONES CONGRESO SOGAMI

- 38 **COMUNICACIONES ORALES**
XL Reunión Anual de la Sociedad Gallega de Medicina Interna
- 42 **COMUNICACIONES PÓSTER**
XL Reunión Anual de la Sociedad Gallega de Medicina Interna

Trabajando juntos

Working together

Cristina Barbagelata López

Presidenta Sociedad Gallega de Medicina Interna, 2024-2026.

Es para mí un placer poder dirigirme a todos vosotros como presidenta de nuestra sociedad desde esta revista con una larga trayectoria como publicación de referencia para los profesionales sanitarios en Galicia. En la reunión XL de la SOGAMI en mayo de 2024 inicié mi andadura recogiendo el esfuerzo de los anteriores presidentes con el compromiso firme de trabajar en equipo para fortalecer nuestra especialidad.

Dentro de mis objetivos está el de continuar la modernización de nuestra sociedad, desarrollando la página web como herramienta de contacto e información entre los internistas de Galicia e hilo conductor de nuestra relación con pacientes y medios de comunicación.

Me gustaría implicar a todos los internistas gallegos en el desarrollo de nuestra sociedad. Para ello continuaremos promoviendo actividades y cursos formativos de interés. La Sociedad Gallega de Medicina Interna somos nosotros, tenemos que compartir nuestros problemas y también sus posibles soluciones, para ello trabajamos en el desarrollo de los grupos de trabajo gallegos. Desde éstos a través de la reunión de internistas que comparten un área de interés común quiero incrementar la comunicación que facilite la investigación, el trabajo en grupo y la revisión de la evidencia disponible en cada ámbito con la publicación de artículos de impacto revisados por internistas de Galicia en nuestra web que facilite la puesta al día para todos. Os animo a participar en este proyecto que está dando sus primeros pasos.

Trabajamos en continuar mejorando nuestra visibilidad en la sociedad, aumentando nuestra presencia en los medios de comunicación y también explorando diversos formatos digitales para conectar tanto con pacientes como entre profesionales. Contemplamos diversas iniciativas de comunicación digital que podrían incluir contenidos formativos y divulgativos aprovechando las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías y plataformas.

Continuaré con el esfuerzo de aumentar nuestra representación en el Servicio Gallego de Salud. Persiste un déficit en el número de internistas necesarios en nuestro sistema y problemas

de cobertura especialmente acusados en algunos hospitales centrales y los hospitales comarcales que requieren soluciones estratégicas y colaborativas a través de la estabilidad laboral e incentivos para atraer a los nuevos internistas. Es necesario reducir la sobrecarga y potenciar el trabajo en red entre hospitales de forma que los internistas jóvenes tengan facilidades para desarrollar su trayectoria profesional también en ámbitos específicos de su interés desde cualquier hospital de Galicia para evitar la pérdida de talento joven. Seguiremos trabajando para mejorar las condiciones laborales de los internistas, asegurando un reconocimiento acorde a la complejidad y responsabilidad de nuestra labor.

Insistimos en nuestra colaboración con otras sociedades médicas gallegas en formación, organización de reuniones, elaboración de documentos y guías clínicas. El internista es el especialista más multidisciplinar y por lo tanto mantiene una posición ideal para esta colaboración entre sociedades.

A lo largo del siglo XXI estamos viviendo una nueva revolución con el desarrollo de la Inteligencia Artificial y nosotros debemos jugar un papel en su desarrollo. Puede mejorar la precisión del diagnóstico y personalizar los planes de tratamiento mediante el análisis de grandes conjuntos de datos respaldando la medicina de precisión y permitiendo soluciones sanitarias más personalizadas, apoyarnos en tareas administrativas y ayudarnos en la predicción de la aparición de enfermedades, el éxito del tratamiento y los resultados de los pacientes. Se trata de una herramienta poderosa, pero no reemplazará nuestra experiencia, intuición y trato humano con los pacientes. Nuestro papel es adoptarla, mejorarla y asegurarnos de que realmente beneficie a nuestra especialidad y a nuestros pacientes.

La pandemia COVID supuso un reto sin precedentes para toda la sociedad y especialmente para el sistema sanitario. Los internistas de Galicia supimos estar a la altura, ofreciendo a nuestros pacientes la atención que merecían en momentos de gran incertidumbre. Con esfuerzo, dedicación y trabajo en equipo, no solo superamos aquellos momentos críticos, sino que

hemos conseguido recuperar toda la actividad asistencial previa, continuando con nuestra labor de atención integral al paciente.

Perseveramos en el compromiso de los internistas en mejorar la calidad asistencial y la humanización. Apostamos por una Medicina Interna centrada en el paciente, con estrategias que optimicen la coordinación asistencial y favorezcan una atención más cercana, eficiente y humanizada. Somos profundos conocedores de los problemas de salud de la población y asistenciales de la comunidad, así como pilar fundamental de los hospitales y, en estos tiempos de constantes desafíos, nuestra labor es más crucial que nunca.

Nuestra especialidad continúa creciendo y evolucionando, con el desarrollo de unidades específicas en los diferentes hospitales gallegos: enfermedad tromboembólica, enfermedades sistémicas, enfermedades minoritarias, unidades de manejo integral de pacientes con insuficiencia cardíaca, unidades de enlace con urgencias y alta resolución, unidades de crónicos complejos asociadas a hospital de día, asistencia compartida con servicios quirúrgicos entre otras. Estos avances reflejan la capacidad de adaptación y especialización de la Medicina Interna, siempre manteniendo como objetivo primordial brindar al paciente la atención personalizada e integral que merece.

Siento orgullo de ser internista, de cuidar al paciente de forma global beneficiando su salud, del cuidado del anciano y el paciente pluripatológico en todas las facetas de la enfermedad. Ante el envejecimiento actual de la población especialmente en nuestra comunidad donde según el Instituto Gallego de Estadística el 14,17% de la población es mayor de 75 años resulta clave el papel del internista para centrar la asistencia en el paciente y mantener la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.

Somos un colectivo que realiza grandes esfuerzos, con mucha dedicación personal y profesional y entre todos debemos conseguir que no se apague el alma del internista.

Y sobre todo me gustaría contar con todos vosotros, internistas de Galicia, para este estimu-

lante proyecto, por lo que os pido vuestra ayuda y apoyo, y al mismo tiempo me pongo a vuestra disposición entregándoos mi tiempo y mi trabajo. Desde aquí os envío un afectuoso saludo a los miembros de la SOGAMI y a todos los internistas de Galicia.

Síndrome Antisintetasa: cuando la variedad clínica desafía al diagnóstico

Antisynthetase syndrome: when clinical variety challenges diagnosis

Gemma Ortiz Llauradó

Medicina interna. Hospital de Terrassa. Barcelona.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes poco comunes, caracterizadas por inflamación crónica del músculo esquelético y un espectro variable de manifestaciones clínicas extramusculares, incluyendo afectación cutánea y pulmonar. La respuesta variable al tratamiento y el pronóstico diverso representan un reto diagnóstico.

Predominan en mujeres, excepto la miositis por cuerpos de inclusión, más frecuente en hombres. La incidencia anual, variable, es inferior a 20 casos nuevos por millón de habitantes. En España, se estima entre 2.2 y 10.6 casos nuevos por millón de habitantes y año^{1,3}. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando un pico alrededor de los 50 años (Europa y Norteamérica). La presentación clínica es muy variada; aunque la mayoría presenta afectación muscular y debilidad, esta puede estar ausente, manifestándose principalmente por clínica extramuscular. El patrón de autoinmunidad, con autoanticuerpos específicos de MII presentes en un 60% de los pacientes², ayuda a categorizar fenotipos, predecir afectación de órganos y pronóstico. También pueden presentarse autoanticuerpos asociados a miositis, presentes en otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica. Un 20-30% de los pacientes son seronegativos². La histología, identificando infiltrado inflamatorio, contribuye al diagnóstico según localización y distribución en las fibras musculares. En la MII, los factores de mal pronóstico son la edad avanzada, miositis grave, retraso en el tratamiento, afectación cardíaca, pulmonar o gastrointestinal, neoplasia y afectación con anticuerpos antisintetasa.

Históricamente, "polimiositis (PM)" designaba estas enfermedades. En 1893, se describió un subgrupo con *rash* cutáneo, "dermatomiositis (DM)". No fue hasta 1950 cuando se definió clínicamente PM y DM. Posteriormente, surgieron criterios clasificatorios basados en manifestaciones clínicas, creatina quinasa, electromiogra-

fía e histopatología. En 1990, se describió el síndrome antisintetasa (SAS), nuevo subgrupo con rasgos clínicos distintivos e histopatológicos, y en 2006, la miopatía necrotizante inmunomediada. Actualmente, existen 5 tipos bien definidos de MII: DM, miopatía necrotizante inmunomediada, síndromes de superposición (en el que se incluye el SAS), miositis esporádica por cuerpos de inclusión y PM.

La forma más característica del síndrome de superposición es el SAS. Se caracteriza por autoanticuerpos contra la aminoacil-ARNt sintetasa, enzima central en la biosíntesis de proteínas, la cual cataliza la esterificación de un aminoácido específico con uno de sus ARNt afines para formar un aminoacil ARNt. Existen distintos aminoacil-ARNt sintetasas, según la afectación se definen distintos anticuerpos asociados a SAS. Estos autoanticuerpos pueden ser detectables meses antes de la clínica. Los anticuerpos anti-Jo son los más frecuentes y específicos, presentes en un 20-30% de los pacientes. Aunque se han observado oscilaciones en los títulos de anti-Jo1 con la actividad, persisten positivos en remisión, limitando su utilidad como marcador. Su presencia se investiga mediante ELISA, inmunoprecipitación de ARN o inmunodifusión de Ouchterlony. Van dirigidos contra histidil-ARNt sintetasa. Otros autoanticuerpos relacionados son anti-PL12 (anti-alanil), anti-PL7 (anti-treonil), anti-OJ (anti-isoleucil), anti-EJ (anti-glicil), anti-KS (anti-asparaginil), anti-YRS/Ha (anti-tirosil) y anti-Zo (anti-fenilalil). Aunque su hallazgo es más anecdótico observándose en menos de 4% de los pacientes. La clínica es variable, relacionándose con el patrón de anticuerpos: miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre y/o manos de mecánico. Las manos de mecánico también se asocian a anticuerpos anti-PM-Scl y anti-Mi2. Además, pueden presentar *rash* similar a la DM.

La afectación muscular se manifiesta con debilidad proximal de inicio subagudo. Afectación predominante de cinturas, flexores del cue-

llo y músculos de la orofaringe, preservándose musculatura facial. Las mialgias son poco frecuentes. Las pruebas complementarias muestran elevación de enzimas musculares, patrón miopático en la electromiografía y alteraciones en la RMN. Las biopsias revelan un patrón similar a la DM, pero con mayor número de fibras perifasciculares necróticas. Esta manifestación es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-Jo1, presentes en un 90% y quienes también presentan mayor debilidad.

La afectación pulmonar se manifiesta como neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual o neumonitis organizativa criptogénica, y en casos raros, neumonitis intersticial aguda fulminante. Es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-PL12 y anti-PL7. La afectación pulmonar rara vez precede a la muscular, pero en algunos casos, la miopatía puede ser subclínica o no ocurrir, manifestándose el SAS únicamente por enfermedad pulmonar. Un 50% de los pacientes con anticuerpos anti-PL12 presenta afectación pulmonar sin clínica muscular, además tienen mayor riesgo de recurrencias y peor pronóstico.

La afectación articular es poliarticular y simétrica, y puede ser la forma inicial de la enfermedad. No es erosiva y puede producir luxaciones.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye enfermedades hereditarias (distrofias) ya que pueden cursar con infiltrado inflamatorio en la biopsia, causas metabólicas (como las glucogenosis), enfermedades mitocondriales, trastornos tiroideos, enfermedades parasitarias (toxoplasmosis o triquinosis) y fármacos (estatinas). También es importante diferenciar la elevación de transaminasas de origen muscular y evitar un diagnóstico erróneo de hepatitis.

La biopsia muscular muestra de forma característica áreas de necrosis perifascicular de manera más frecuente que la DM (79% vs 35%)² e infiltrados endomisiales de células T. En algunos casos, se observan agregados nucleares de actina en el microscopio electrónico lo cual no se observa en otras MII.

Según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2017 para las miopatías inflamatorias idiopáticas,

el diagnóstico de SAS se apoya en un sistema de puntuación que incluye características clínicas (debilidad muscular, manifestaciones cutáneas), pruebas de laboratorio (anticuerpos, enzimas musculares) y hallazgos de la biopsia muscular. La presencia de anticuerpos antisintetasa tiene un peso significativo en la puntuación. Es importante destacar que estos criterios son de clasificación y no de diagnóstico.

Aunque las MII se asocian a neoplasias, esta asociación es baja en el SAS.

El tratamiento con glucocorticoides puede ser eficaz para la afectación muscular, pero suele requerir terapia combinada con inmunosupresores, especialmente para la afectación pulmonar. En casos de SAS refractario al tratamiento convencional, se están utilizando terapias biológicas como el rituximab y el tocilizumab. En la actualidad existe un campo de investigación en que se están ensayando nuevas terapias, se han reportado casos aislados de pacientes con resultados prometedores con terapia CAR-T⁶. No existe un consenso sobre el esquema de tratamiento.

En conclusión, la MII supone un reto diagnóstico por su presentación heterogénea y potencial gravedad, especialmente el SAS. Tal y como apuntan Lasierra Lavilla *et al.* en su artículo *Síndrome antisintetasa: serie de casos diagnósticos en un hospital comarcal*, las manifestaciones clínicas del SAS son variadas y no siempre están presentes al inicio. La miositis y la enfermedad pulmonar intersticial son las manifestaciones más frecuentes y severas, pero no siempre coexisten. Los casos clínicos presentados ilustran la diversidad de fenotipos, la importancia de la detección de anticuerpos y subrayan la necesidad de un enfoque individualizado en el manejo. El tratamiento temprano y agresivo, especialmente en la enfermedad pulmonar intersticial o en casos de miositis ausente, es crucial para mejorar el pronóstico. Se requieren más investigaciones para refinar los protocolos de tratamiento y desarrollar terapias dirigidas. La colaboración interdisciplinaria es fundamental para el manejo óptimo de estos pacientes, permitiendo así mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V.P, Pilkington C et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955–1964
2. Lundberg I, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021. 7: 86
3. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda J.C, Grau-Junyent J.M. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 816–828
4. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4(5):197-206.
5. Macías Fernández I, Pérez Venegas JJ y García Pérez S. Síndrome antisintetasa. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:28-33
6. Pecher A.C, Hensen L, Klein R et al. CD19-Targeting CAR T Cells for Myositis and Interstitial Lung Disease Associated With Antisynthetase Syndrome. *JAMA.* 2023;329(24):2154-2162

Preeclampsia como factor de riesgo materno para el desarrollo de asma en niños del Hospital Albrecht (2023)

Preeclampsia as a maternal risk factor for the development of asthma in children at the Albrecht Hospital (2023)

Yoriley Xiomara Miñano Terry¹, Ángel Pedro Ruiz Méndez²

¹ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo (Perú)

² Médico especialista en Pediatría. Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo (Perú)

ABSTRACT

Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways that affects both adults and children, which is characterized by narrow airways, due to the presence of edema, bronchospasm and increased secretion of mucus, which generates obstruction to the flow of air.

Objective: Determine the relationship between maternal history of preeclampsia and the development of asthma in children.

Material and method: An analytical, observational, retrospective case-control study was carried out, where the medical records of 729 children were analyzed meeting the selection criteria. Two groups were included: children with a diagnosis of asthma and without a diagnosis of asthma and its probable association with a maternal history of preeclampsia, who attended the Albrecht Hospital in Trujillo during the years 2016 to 2019. To study the association of the variables of the aforementioned groups, the Chi square test was used with a significance level of 95% (p value <0.05).

Results: The frequency of children diagnosed with asthma and who had a maternal history of preeclampsia was 19.4% compared to 3.7% of those who did not have asthma. The association between the maternal history of preeclampsia and the development of asthma in the offspring of these mothers was statistically significant (p <0.000: OR 5.454, 95% CI: 2.884 10.315), so it was determined that children with a maternal history of preeclampsia are 5.454 times more likely to develop asthma in the future. In the multivariate analysis, it was found that male sex, age, family history of asthma and type of delivery were significant.

Conclusion: The maternal history of preeclampsia is a risk factor for the development of asthma in children at the Albrecht Hospital.

Keywords: Preeclampsia, asthma, children.

RESUMEN

El asma es una enfermedad común crónica inflamatoria de las vías respiratorias que afecta tanto a adultos como niños, que se caracteriza por vías respiratorias estrechas, debido a la presencia de edema, broncoespasmo y aumento en la secreción de moco lo que genera obstrucción al flujo de aire por la vía aérea.

Objetivo: Determinar la relación entre el antecedente materno de preeclampsia y el desarrollo de asma en niños.

Material y método: Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, donde se analizaron las historias clínicas de 729 niños cumpliendo los criterios de selección. Se incluyeron 2 grupos: niños con diagnóstico de asma y sin diagnóstico de asma y su probable asociación con el antecedente materno de preeclampsia, que acudieron al Hospital Albrecht de Trujillo durante los años 2016 al 2019. Para el estudio de la asociación de las variables de los grupos mencionados se usó la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia del 95% (valor p <0,05).

Resultados: La frecuencia de niños con diagnóstico de asma y que presentaron el antecedente materno de preeclampsia fue del 19,4% en comparación con el 3,7% de los que no tuvieron asma. La asociación entre el antecedente materno de preeclampsia y el desarrollo de asma en la descendencia de estas madres fue estadísticamente significativa (p <0,000: OR 5,454, IC 95%: 2.884 10.315), por lo que se determinó que los niños con antecedente materno de preeclampsia tienen 5,454 veces de probabilidad de desarrollar asma en un futuro. En el análisis multivariante, se observó que el sexo masculino, la edad, los antecedentes familiares de asma y el tipo de parto eran significativos.

Conclusión: El antecedente materno de preeclampsia es un factor de riesgo para el desarrollo de asma en niños en el Hospital Albrecht.

Palabras claves: Preeclampsia, asma, niños.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad común crónica inflamatoria de las vías respiratorias que afecta tanto a adultos como niños, que se caracteriza por vías respiratorias estrechas, debido a la presencia de edema, broncoespasmo y aumento en la secreción de moco lo que genera obstrucción al flujo de aire por la vía aérea.¹

En niños afecta del 12-17% a la edad de 6-7 años y a nivel mundial a 300 millones de personas, con una prevalencia mayor en países desarrollados². Su inicio de presentación es más frecuente durante la

infancia; sin embargo, puede presentarse en cualquier edad, antes de la pubertad la prevalencia es mayor en los niños que en las niñas, pero esto cambia después de esta etapa presentándose en un 20% en las mujeres. Esto se explica debida que las vías respiratorias de los niños son de menor tamaño en relación al tamaño de los pulmones que las niñas, invirtiéndose en la adolescencia.³

Existen dos fases que se desarrollan en la fisiopatología del asma, la temprana y la tardía. En la primera se da la secreción de IgE por las

células plasmáticas inducida tras la sensibilización a los factores ambientales antes mencionados; estos Ac IgE se unen a los mastocitos que en consecuencia liberan citocinas, leucotrienos, histamina y prostaglandinas; además estas células generan la contracción de la musculatura lisa provocando hiperreactividad bronquial. Posteriormente en la fase tardía la presencia de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y las células T auxiliares y de memoria en los pulmones generan broncoconstricción y causan inflamación. Como resultado la inflamación y la broncoconstricción ocasionan obstrucción intermitente del flujo de aire aumentando el trabajo respiratorio.⁴

La remodelación se produce por la transición de las células epiteliales a mesenquimatosas, lo que aumenta el contenido de músculo liso, esto es beneficiado por los eosinófilos que liberación TGF- β y citocinas por interacciones de los mastocitos. Finalmente conduce a fibrosis, hipersecreción de moco, lesión de células epiteliales, hipertrofia del músculo liso y angiogénesis.¹

La etiología del asma aún no se comprende bien, pero parece ser multifactorial. Dentro de ellos tenemos la genética, la exposición a alérgenos interiores (ácaro de polvo doméstico, ratones, cucarachas, caspa de animales y hongos), exposición a microbiomas, virus como el virus respiratorio sincitial respiratorio (VRS) y rinovirus, exposición al humo de tabaco, contaminación del aire y el género como se discutió anteriormente.^{5,6}

Durante los últimos años hay más evidencia de que los factores maternos como el tabaquismo, las alergias y las complicaciones maternas están involucradas en el desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas y alérgicas.⁷ La vida intrauterina es un periodo importante para el desarrollo fisiológico del sistema respiratorio, Ying Ma, MD en su estudio sobre lo mencionando anteriormente encontró que la hipertensión gestacional, la anemia y la diabetes durante el embarazo estaban asociadas al desarrollo de asma en la infancia.⁸

Se tiene conocimiento de que las citoquinas maternas durante el embarazo se relaciona a las citoquinas de sus hijos al año de vida. En las enfermedades atópicas existe un desequilibrio entre el balance de los LTH1/LTH2 habiendo un mayor predominio de las citoquinas por parte de los LTH2, lo que sugiere una relación entre las citoquinas maternas alteradas y el desarrollo de las enfermedades atópicas en su descendencia.⁹

Conlan N *et al.* realizó una revisión sistemática y metaanálisis sobre la asociación de los trastornos hipertensivos en el embarazo (THE) relacionado al asma, eccema y alergias en la descendencia, encontrando que de todos los THE la preeclampsia incrementa el riesgo de asma en los hijos, no encontrándose lo mismo con los otros THE.¹⁰

La preeclampsia es una de las complicaciones maternas durante el embarazo que genera alta morbilidad y mortalidad tanto materna como prenatal pues complica cerca del 3,0% de los embarazos, además se menciona que el inicio temprano de ésta tiene tasas más elevadas de efectos adversos en el parto, ya que las placentas preclámpticas de inicio temprano pierden su capacidad para responder adecuadamente a las variaciones en la tensión de oxígeno.¹¹

La OMS menciona que la preeclampsia es la segunda causa de muerte a nivel mundial representado el 14%, mientras que en el Perú la incidencia va del 10% dependiendo de la región con una mortalidad

materna del 22%.^{12,13} Esta se define como aquel trastorno hipertensivo que surge después de las 20 semanas de embarazo y que, de progresar, puede generar endoteliosis glomerular y aumento de la permeabilidad vascular lo que lleva a la aparición de proteinuria característica de esta afección, sumado a otras alteraciones sistémicas.¹⁴

La explicación de ésta se basa en la falla en la regulación de la desidia materna con la trofoblástica del feto, que ocasiona la disminución a la tolerancia inmunológica del feto, generando inflamación, disminución de los LT reguladores y de las citoquinas que van en contra de la inflamación (IL-4 y IL-10), causada por un aumento en el equilibrio T-helper 1 (Th1)/T-helper 2 (Th2).¹⁵

Por otra parte, la preeclampsia se asocia con un entorno materno y fetal anti-angiogénico que afecta directamente al desarrollo pulmonar, disminuyendo la función pulmonar, mayor riesgo de asma y sibilancias. En un estudio de corte se encontró en la sangre de cordón fetal mayor cantidad de tirosina quinasa tipo 1 (sFlt-1) y niveles bajos del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario, generando reducción de la alveolarización y anomalías persistentes de las estructuras vasculares pulmonares.¹⁶

Además se ha visto que la preeclampsia, sobre todo la de inicio temprano, se asocia con trabajo de parto prematuro, restricción de crecimiento fetal y bajo peso al nacer, los factores prenatales que también están asociados con el desarrollo de asma en los niños.^{5,11}

Los estudios que busquen la asociación entre la preeclampsia o los trastornos hipertensivos durante el embarazo son escasos, como ya se ha mencionado la literatura refiere que los niños de las madres que presentaron hipertensión antes o durante el embarazo presentaron posteriormente disminución de la función pulmonar, así como sibilancias tempranas y asma infantil a la edad de los 6 años, esto es respaldado por Dimitrios P *et al.* que encontró 14% mayor de diagnóstico de asma en niños cuyas madres presentaron hipertensión inducida por el embarazo, independientemente de varios factores de confusión.¹⁷

Xiaoqin L *et al.* (2015) realizaron un estudio observacional de caso y controles con el objetivo de determinar si la preeclampsia era un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la descendencia. Se identificaron todos los fetos únicos vivos que nacieron en Dinamarca de 1993 y 2007 (N=923.533) y se determinó la aparición de preeclampsia durante el embarazo. Se identificaron un total de 115.522 casos de asma durante 1996–2010, cada caso se emparejó con una muestra aleatoria de 10 personas del mismo sexo. La TIR general de asma para las expuestas a la preeclampsia materna fue de 1,19 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,15-1,24). Las RRI para el asma según la preeclampsia de aparición temprana y tardía fueron 1,88 (IC del 95%: 1,67-2,11) y 1,14 (IC del 95%: 1,10-1,19) respectivamente. Por lo que se concluyó que la preeclampsia de inicio temprano en el embarazo se asoció con un mayor riesgo de asma en la descendencia.¹¹

Ma Y *et al.* (2023) llevaron a cabo un estudio caso control de cohorte retrospectiva con el fin de determinar las asociaciones entre las complicaciones maternas durante el embarazo y el asma infantil. Estudiaron a 166.172 niños en edad escolar de 6 a 12 años desde setiembre del 2017 a junio del 2018 en Guangzhou, China. Los datos de hipertensión gestacional, anemia y diabetes gestacional se tomaron de los registros médicos. El diagnóstico de asma se obtuvo de la aplicación

de un cuestionario. Se obtuvieron resultados de hipertensión gestacional, diabetes gestacional y anemia de OR 1,48 (IC del 95%: 1,37-1,60), 1,71 (IC 95%: 1,65-1,78) y 1,34 (IC 95%: 1,26-1,45), respectivamente. Concluyéndose que la hipertensión gestacional, la diabetes y la anemia durante el embarazo se asociaron con asma infantil.⁸

Li P *et al.* (2021) hicieron una revisión sistemática y metaanálisis para determinar la asociación entre los trastornos hipertensivos en el embarazo y el mayor riesgo de asma en la descendencia, realizando una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE, la Biblioteca Cochrane y Web of Science utilizando una estrategia de búsqueda detallada desde el inicio de la base de datos hasta el 17 de enero de 2020, incluyeron estudios de caso y controles, cohortes y transversales. Se encontraron 10 estudios de cohorte que involucraron 6.270.430 participantes. Según la escala de Newcastle Ottawa, la calidad metodológica general fue buena pues 8 estudios tuvieron calidad alta y 2 estudios calidad moderada. Después de controlar los posibles factores de confusión, los THE se asociaron con un posible aumento del riesgo de asma en la descendencia, con un OR ajustado combinado (ORa) de 1,19 (IC del 95%: 1,12-1,26). Determinando así que los THE están asociados a un mayor riesgo de asma infantil.¹⁸

Mirzakhani H *et al.* (2019) realizaron un estudio de cohorte para estudiar si el desarrollo de preeclampsia entre mujeres embarazadas con asma se asoció con un mayor riesgo de asma infantil en el VDAART (The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial). Se incluyó un total de 806 mujeres embarazadas y sus hijos con alto riesgo de asma o atopia, que fueron seguidas desde la inscripción en VDAART (10 a 18 semanas de gestación) hasta el tercer cumpleaños del niño. La principal variable de riesgo de interés fue una variable ordenada de cuatro niveles definida para cada madre, con valores sin asma sin preeclampsia, sin asma con preeclampsia, con asma sin preeclampsia y con asma con preeclampsia durante el embarazo. Donde se obtuvo la incidencia de asma en niños de 3 años del 9,90% (44/445), 17,95% (7/39), 22,11% (65/294) y 32,14% (9/28) entre los nacidos de madres sin asma y sin preeclampsia, madres sin asma con preeclampsia, madres con asma sin preeclampsia y madres con asma con preeclampsia, respectivamente. Finalizando así que la preeclampsia se asocia con un mayor riesgo de asma infantil en los primeros años de vida en niños menores de 3 años por encima del asociado solo con el asma materna.¹⁴

Zhang GQ *et al.* (2018) realizaron un estudio de cohorte de un ensayo controlado aleatorio para investigar las asociaciones de la presión arterial materna en múltiples momentos durante el embarazo, la hipertensión gestacional y la preeclampsia con el riesgo de asma en los hijos entre los 10 y los 32 años de edad en mujeres gestantes desde 1985-1986, fueron un total de 2.666 embarazos con recién nacidos vivos. Los resultados arrojaron la prevalencia de hipertensión arterial durante la gestación de 12% y de preeclampsia de 3%, con la presentación de asma del 3% en sus descendientes. Se halló que la hipertensión en el embarazo se asoció con una disminución del riesgo para asma, mientras que la preeclampsia se asoció con un riesgo mayor (RR 3,09, IC 95%: 1,45-6,54) de asma en la descendencia. Concluyendo así riesgo de asma en los niños de madres quienes presentaron preeclampsia.¹⁹

Stokholm J *et al.* (2017) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo con el fin de determinar las asociaciones entre la preeclampsia y el asma, la alergia y el eccema en los estudios prospectivos de

Copenhague sobre el asma en la infancia 2000 (COPSAC 2000) y en los registros nacionales. COPSAC 2000 contó con una muestra de 411 niños daneses entre 1998-2001 y para la cohorte basada en registros incluyó a 1,7 millones de niños de los registros nacionales daneses en el período de 35 años de 1977 a 2012. En COPSAC 2000 el 5,6% (n = 23) fueron diagnosticados con preeclampsia, además se vio que este grupo estaba asociado con mayor riesgo de uso de fármacos inhalados, aumento de la respuesta bronquial a la metacolina y rinitis alérgica. Para la cohorte basada en registros, el 3,7% (n = 62.728) nació de madres con preeclampsia. La preeclampsia se asoció con un mayor riesgo de asma, eccema y aeroalérgenos y alergia alimentaria, especialmente pronunciada después de una duración de la preeclampsia de 14 días o más. Concluyendo así que la preeclampsia es un factor de riesgo prenatal compartido para el asma, el eccema y la alergia en la infancia que apunta hacia la programación inmunitaria del niño en el útero.²⁰

El asma en niños tiene una alta prevalencia como se mencionó anteriormente, lo que representa un problema importante de salud pública, ya que es una enfermedad de evolución crónica que afecta a la calidad de vida; además en nuestro país hasta el nivel de búsqueda realizada no se han encontrado estudios que identifiquen la asociación entre la preeclampsia y el asma en niños. Es por este motivo que se justifica este análisis, al ser totalmente novedoso e importante para la sociedad, profesionales de la salud y comunidad científica.

ANÁLISIS DE DATOS

La recopilación de los datos se realizó en el programa Microsoft Excel 2016, luego estos se procesaron en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 27. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes (Tablas cruzadas). Gráficos de barras comparativos. Para las variables cuantitativas medias (medianas) y/o desviaciones estándar (rango intercuartílico) según sea el caso. Así mismo para evaluar los resultados se usó el análisis bivariado con la medida de riesgo del odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su asociación. Las variables que salieron significativas en el análisis bivariado se utilizaron para realizar un análisis multivariado con regresión logística múltiple.

ASPECTOS ÉTICOS

Finalmente, todos estos datos recolectados fueron de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial²⁷. Además de la ley General de la Salud, por lo cual los datos propios de los pacientes no fueron vulnerados y solo se utilizó la información clínica relevante para la investigación. Así mismo, la investigación pasó por el Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego para su revisión y aceptación.

RESULTADOS

En el presente estudio la muestra se obtuvo de los datos recolectados de las historias clínicas de niños de 6-10 años que acudieron al servicio de pediatría del hospital Albrecht de Trujillo durante el periodo enero del 2016 a diciembre del 2019. Se seleccionaron 243 historias de niños con diagnóstico de asma constituyendo los casos, y 486 his-

Tabla 1. Características de los niños con y sin asma bronquial atendidos en el Hospital Albrecht de Trujillo.

VARIABLE	CONTROLES		CASOS	
	N	%	N	%
Sexo				
Femenino	236	48,6	93	38,3
Masculino	250	51,4	150	61,7
Edad				
6 años	170	35	122	50,2
7 años	86	17,7	36	14,8
8 años	68	14	25	10,3
9 años	70	14,4	19	7,8
10 años	92	18,9	41	16,9
Total	486	100	243	100

Figura 1. Características de los niños con y sin asma bronquial atendidos en el Hospital Albrecht de Trujillo.

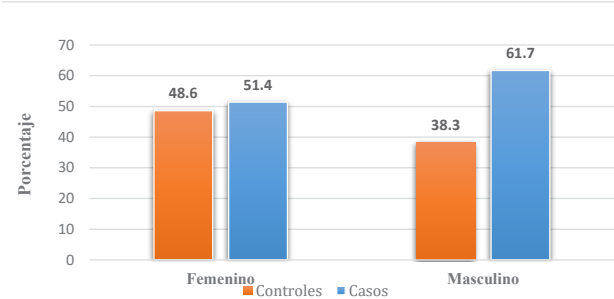


Tabla 2. Factores de riesgo de los niños con y sin asma bronquial atendidos en el Hospital Albrecht de Trujillo.

VARIABLE	CONTROLES		CASOS	
	N	%	N	%
Historia familiar de asma				
No	467	96,1	157	64,6
Si	19	3,9	86	35,4
Tipo de parto				
Cesárea	116	23,9	145	59,7
Vaginal	370	76,1	98	40,3
Tabaquismo materno				
No	484	99,6	241	99,2
Si	2	0,4	2	0,8
Total	486	100	243	100

torias clínicas de niños sin asma siendo estas el grupo control, ambos sometidos al análisis estadístico determinados según la formula.

Respeto a las características de los 729 niños del Hospital Albrecht, se observa en la Tabla y Figura 1 que el género masculino se presenta con mayor frecuencia en el grupo de los casos (61,7%) como de los controles (51,4%). Por otro lado, respecto a la edad se observa que el mayor porcentaje (35%) de niños sin asma bronquial tienen una edad de 6 años, así también en niños con asma bronquial, el 50,2%.

Con respecto a las demás variables en la Tabla 2 se puede observar que la historia familiar de asma está presente en un 64,6% de los casos y en 3,9% de los controles. Según el tipo de parto se muestra que el parto por cesárea tuvo mayor frecuencia, con 59,7 %, para los casos a comparación del 23,9% de los controles. Para la presencia de tabaquismo materno se presenta en 0,4% y 0,8% en los pacientes con asma y sin asma respectivamente.

En la Tabla 3 y Figura 2 nos muestra la frecuencia del antecedente materno de preeclampsia con relación a la presencia de niños con asma, donde arrojó que la frecuencia de este en los casos fue de 19,4% y de 3,7 % en los controles que se aprecian en la Tabla 4 y Figura 3.

En la Tabla 5, al realizar el análisis estadístico bivariado se determinó que la edad, sexo, historia familiar de asma y el tipo de parto son factores significativos debido a que el valor es menor que el nivel significancia (0,05); a excepción del factor tabaquismo materno que tiene un p valor de 0,487 y no es significativo. También se llevó a cabo un análisis multivariado de las variables intervinientes que tuvieron significancia siendo las mismas anteriores ya mencionadas con un valor de $p<0,036$ para la edad, $p<0.026$ para el sexo y $p<0.000$ para las dos últimas variables ya mencionadas (Tabla 6).

Finalmente, para determinar la asociación entre el antecedente materno de preeclampsia y la presencia de asma en los niños del Hospital Albrecht de Trujillo se encontró realizando la prueba estadística Chi cuadrado de Pearson (X^2), hallándose un resultado de 48,780 y $p<0,000$ determinándose así asociación entre ambas variables (Tabla 7). Además, según lo analizado, la probabilidad de asma en la descendencia de madres con preeclampsia fue de 6,235 veces en relación a los pacientes que no presentan este antecedente. Este dato por lo tanto es estadísticamente significativo (OR=6,235; IC 95%: 3,302-10,12; $p<0,000$).

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar si el antecedente materno de preeclampsia es un factor de riesgo para asma en la descendencia. Como se conoce, el asma es la enfermedad crónica de la infancia más común a nivel mundial, con aumento en su prevalencia y con ello también de la morbilidad pulmonar en los niños, afectando su calidad de vida, generando carga en la atención médica, como urgencias y hospitalizaciones, siendo un verdadero problema de salud pública^{28,29}. Las causas de esta patología no son claras, si bien tenemos factores genéticos como ambientales, tras estudios se conoce que el asma se origina en una etapa temprana de la vida³⁰. De ahí que radica la importancia de encontrar en el presente estudio si el antecedente materno de preeclampsia es un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la descendencia.

En nuestro estudio se evidenció que el porcentaje de pacientes que presentaron asma y que tuvieron el antecedente materno de preeclampsia fue de 19,4% en comparación con el 3,7% en el grupo control. Esto se contrasta con Li P *et al.* en su revisión sistemática y metaanálisis donde determinó la presencia de asma en los hijos de madres con THE fue de 4,9% y 25,5% a comparación de los controles que fue de 3,6% al 17,5%.³¹

Así mismo en la Tabla 7 se evidencia que existe asociación entre ambas variables ($p<0,000$), este estudio se contrasta haciendo énfasis en que existe 6,235 probabilidad de veces de que los niños con antecedente materno de preeclampsia desarrollen asma ($OR=6,235$; IC 95%: 3,302-10,12; $p<0,000$) en comparación con los niños que no presentan este antecedente. Estos hallazgos se contrastan con estudios como el de Stokholm J *et al.* donde se obtuvo una significancia de ($p<0,001$) en niños nacidos de madres con preeclampsia; así mismo este antecedente se asociaba con mayor riesgo de tratamiento con corticosteroides inhalados a la edad de 7 años ($OR 4,01$; IC 95%: 1,11-14,43).³²

Byberg KK *et al.*, al realizar un estudio de casos y controles buscando si la preeclampsia se asocia con asma infantil, asma alérgica y no alérgica, teniendo en cuenta factores familiares y variables intermedias, encontró asociación entre la “preeclampsia leve/moderada”, “preeclampsia grave” y “asma no alérgica prevalente” a la edad de 6 años ($OR 1,17$; IC del 95%: 1,00-1,36) y ($OR 1,51$; IC del 95%: 1,23-1,84) respectivamente; y para el “asma alérgica” ($OR 1,31$; IC del 95%: 0,98-1,74).²⁸ Nuestro otro antecedente constituido por la investigación de Liu X *et al.* en un estudio de casos y controles de niños de 3 a 18 años concluyeron que el asma para aquellos niños que estuvieron expuestos a preeclampsia materna (OR de 1,19; IC del 95%: 1,15-1,24) se asociaron con mayor riesgo de padecer esta enfermedad, si bien nuestro OR es mayor pero se confirma la asociación.³³

Durante los últimos años se han venido dando estudios que han centrado sus investigaciones en el papel que juegan los factores perinatales en el desarrollo de ciertas enfermedades, como sabemos la vida intrauterina proporciona los sustratos necesarios para el desarrollo pulmonar como del sistema inmunológico. La exposición a la preeclampsia está asociada con un mayor de riesgo de desarrollar asma en el futuro como se ha evidenciado en el análisis estadístico, lo que proporciona apoyo a la hipótesis del origen fetal del desarrollo de asma.³⁴

Cada vez hay mayor interés en el estudio de amplia regulación transplacentaria de la inmunidad celular en la interfaz feto-materna, donde se ha visto que las citosinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y quimiosinas derivadas del estadio inflamatorio de la preeclampsia se relacionan con las citosinas del feto y niveles elevados de estas relacionadas con Th2 en la sangre de cordón umbilical se asocian con concentraciones alta de IgE y por lo tanto con asma en la infancia, así como con niveles asimétricos de células inmunitarias de manera espacial con las células T reg después de la preeclampsia.^{29,32}

Además, la preeclampsia en el embarazo está relacionada con la restricción del crecimiento fetal y, por tanto, con la función alterada de las vías respiratorias; así mismo, como sabemos, el tratamiento de la preeclampsia resuelve con la terminación del embarazo lo que lleva muchas veces a una edad gestacional menor y bajo peso al nacer, lo que se interpone en el desarrollo y maduración pulmonar, en la for-

Tabla 3. Frecuencia del antecedente materno de preeclampsia en niños con asma bronquial del hospital Albrecht de Trujillo.

VARIABLE	CASOS	
	N	%
Preeclampsia		
No	196	80,6
Si	47	19,4
Total	243	100

Figura 2. Frecuencia del antecedente materno de preeclampsia en niños con asma bronquial del hospital Albrecht de Trujillo.

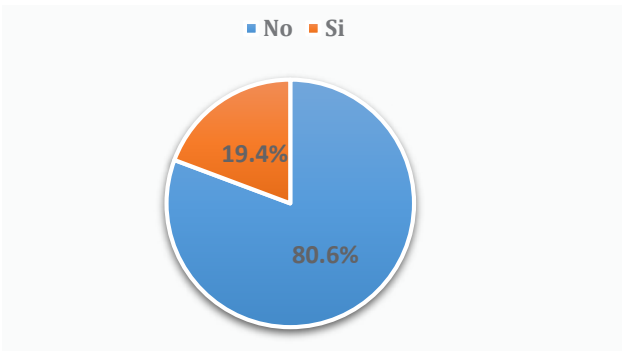


Tabla 4. Frecuencia del antecedente materno de preeclampsia en niños sin asma bronquial del hospital Albrecht de Trujillo.

VARIABLE	CONTROLES	
	N	%
Preeclampsia		
No	468	96,3
Si	18	3,7
Total	486	100

Figura 3. Frecuencia del antecedente materno de preeclampsia en niños sin asma bronquial del hospital Albrecht de Trujillo.

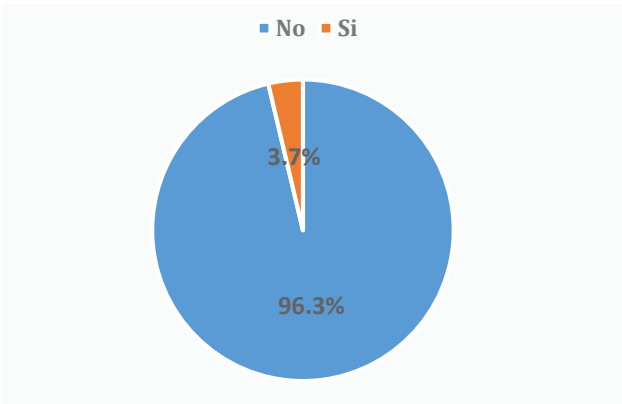


Tabla 5. Análisis bivariado de los factores de riesgo de los niños con y sin asma bronquial atendidos en el Hospital Albrecht de Trujillo.

FACTORES DE RIESGO	SIN ASMA BRONQUIAL		CON ASMA BRONQUIAL		OR	IC 95%		VALOR-P
	N	%	N	%		INFERIOR	SUPERIOR	
Sexo					1,506	1,100	2,062	0,010
Femenino	236	48,6	93	38,3				
Masculino	250	51,4	150	61,7				
Edad					0,589	0,428	0,81	0,001
6 a 7 años	256	52,7	158	32,5				
8 a 10 años	230	47,3	85	17,5				
Historia familiar de asma					13,464	7,935	22,845	0,000*
No	467	96,1	157	64,6				
Si	19	3,9	86	35,4				
Tipo de parto					0,212	0,152	0,295	0,000*
Cesárea	116	23,9	145	59,7				
Vaginal	370	76,1	98	40,3				
Tabaquismo ma-terno					2,008	0,281	14,344	0,487
No	484	99,6	241	99,2				
Si	2	0,4	2	0,8				

Tabla 6. Análisis multivariado de los factores de riesgo de los niños con y sin asma bronquial atendidos en el Hospital Albrecht de Trujillo.

FACTORES DE RIESGO	SIN ASMA BRONQUIAL		CON ASMA BRONQUIAL		OR	IC 95%		VALOR-P
	N	%	N	%		INFERIOR	SUPERIOR	
Sexo					1,547	1,052	2,276	0,026
Femenino	236	48,6	93	38,3				
Masculino	250	51,4	150	61,7				
Edad					0,657	0,444	0,972	0,036
6 a 7 años	256	52,7	158	32,5				
8 a 10 años	230	47,3	85	17,5				
Historia familiar de asma					18,938	10,654	33,663	0,000*
No	467	96,1	157	64,6				
Si	19	3,9	86	35,4				
Tipo de parto					0,158	0,108	0,231	0,000*
Cesárea	116	23,9	145	59,7				
Vaginal	370	76,1	98	40,3				
Tabaquismo materno					0,901	0,093	8,711	0,928
No	484	99,6	241	99,2				
Si	2	0,4	2	0,8				

Tabla 7. Asociación entre el antecedente materno de preeclampsia y el desarrollo de asma en niños del hospital Albrecht de Trujillo.

PREECLAMPSIA	ASMA BRONQUIAL				TOTAL		CHI CUADRADO	P
	NO		SI					
	N	%	N	%	N	%		
Si	18	2,5	47	6,4	65	8,9	48,780	0,000*
No	468	64,2	196	26,9	664	91,1		
Total	486	66,7	243	33,3	729	100		

OR (IC %) =6,235 (3.302-10.12); chi cuadrado: 48,780 p<0.00

mación, proliferación y expansión del saco alveolar; además de generar poco surfactante, predisponiendo a la descendencia a afecciones respiratorias del recién nacido y enfermedades pulmonares crónicas como el asma³⁵. Esto se basa en el entorno materno fetal antiangiogénico que se da durante la preeclampsia, condición que afecta a los pulmones fetales, donde juega un papel importante el SFLT-1²⁸. Ya que se ha encontrado que la administración intramniótica de este en ratones disminuye el número alveolar y la densidad de los vasos pulmonares, así como la supresión de la activación del receptor 2 de VEGF pulmonar con aumento en la apoptosis de las células endoteliales y mesenquimales del pulmón del RN.³⁶

En nuestro estudio encontramos que, dentro de las características de la población, el sexo masculino fue el que mayor frecuencia tuvo tanto en los casos como en los controles, dato que se contrasta con lo mencionado en la bibliografía, de ser dos veces más frecuentes en los niños que en las niñas en edades menores de 14 años invirtiéndose esta relación después de esta edad³⁷. Además, en la Tabla 7 se encuentra que hay una significancia de p<0,026 y un OR 1,547; IC 95%1,052-2,276 siendo éste un factor de riesgo como ya se conoce el sexo masculino por diversos estudios debido a que en los varones existe un tamaño menor del calibre de las vías respiratorias y valores elevados de inmunoglobulina E (IgE).³⁸

Con respecto a la edad, la investigación se basó en edades comprendidas de 6 a 10 años. Se compara con la investigación hecha en nuestro país por Chipana Papuico donde estas edades fueron las más predominantes en ambos sexos³⁹. En los resultados la edad de mayor frecuencia fue de 6 años con 50,2%, con una significancia importante (p< 0,036), basándose en estudios donde reportan que la presentación es en mayores de 5 años; lo que se contrasta con el estudio de Matos ARF *et al.*, hecho que ella atribuye a que en la etapa escolar el niño se encuentra expuesto al estrés del inicio escolar, lo que los hace vulnerables a infecciones respiratorias por contagio que exacerban la enfermedad o la aparición de esta en niños atópicos.^{40,41}

Respecto a las demás variables intervinientes la historia familiar de asma, el tipo de parto, donde destaca la cesárea con una frecuencia del 59,7%, tanto en el análisis bivariado y multivariado ambas son factores significativos debido a que el valor p=0,000 es menor que el nivel significancia (p<0,05); a excepción del factor tabaquismo materno que tiene un p valor de 0,928 y no es significativo. Probablemente este último factor no fue significativo debido a que las madres no tenían el habito de fumar.

La historia familiar de asma también representó ser un factor de riesgo pues al ser corroborado en el análisis multivariado presentó un

OR 18,938 (IC 95%: 10,654-33.663), esto se compara con el estudio de Bjerg A *et al.*, que halló un OR> 10 (IC del 95%: 4,4-22,9) para el asma presente en ambos progenitores⁴². Por lo tanto se sugiere para siguientes investigaciones controlar este factor para poder tener mayor certeza de la relación de la asociación entre asma y preeclampsia.

Estos resultados sobre las variables intervinientes se contrastan con el estudio de Hedman L *et al.* cuyo objetivo era evaluar los factores de riesgo que se asocian a la aparición de asma en las primeras etapas de la vida a diferentes edades, encontrado que antecedentes familiares de asma, sensibilización alérgica y lactancia <3 meses se asociaron con la aparición de asma durante todo el estudio⁴³. También Julia Ostia De La Cruz concluye que el antecedente de asma de alguno de los padres, eccema y el género masculino, tuvieron asociación y representaron un factor de riesgo desarrollo de asma.⁴⁴

Hablar de la prevalencia de preeclampsia en el Perú al año 2022 según el Ministerio de Salud (MINSA), a través del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), el 4,79% constituyó la preeclampsia de los THE, y ante la evidencia de ser un factor de riesgo para asma es importante la vigilancia y las intervenciones tempranas para los bebés de alto riesgo de madres con preeclampsia ya que somete al feto a un entorno uterino perjudicial, provocando inflamación sistémica y estrés oxidativo que afecta al pulmón fetal unido a la función inmunológica alterada que en un futuro los volverá susceptible al asma.^{31,34}

CONCLUSIONES

Se halló por estadística analítica que el antecedente materno de preeclampsia es factor de riesgo para el desarrollo de asma en la descendencia con un p<0.000 y un OR de 6,235. Se encontró que 19,4% de niños de edades 6-10 años con diagnóstico de asma tuvieron el antecedente materno de preeclampsia. La proporción de niños de 6-10 años sin diagnóstico de asma que tuvieron el antecedente materno de preeclampsia fue de 3,7%.

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

- Lizzo JM, Cortes S. Pediatric Asthma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551631/>
- Islam MS, Huq S, Ahmed S, Roy S, Schwarze J, Sheikh A, et al. Operational definitions of paediatric asthma used in epidemiological studies: A systematic review. *J Glob Health*. 2021;11:04032.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet*. 24 de febrero de 2018;391(10122):783-800.
- Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
- Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*. 1 de marzo de 2019;149:16-22.
- Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ Can Med Assoc J*. 27 de octubre de 2009;181(9):E181-90.
- Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2000;106(5):867-73.
- Ma Y, Wu Y, Zhang Y, Jiao T, Guo S, Zhang D, et al. Associations between maternal complications during pregnancy and childhood asthma: a retrospective cohort study. *ERJ Open Res*. marzo de 2023;9(2):00548-2022.
- Byberg KK, Oglund B, Eide GE, Øymar K. Birth after preeclamptic pregnancies: association with allergic sensitization and allergic rhinoconjunctivitis in late childhood; a historically matched cohort study. *BMC Pediatr*. 11 de abril de 2014;14(1):101.
- Conlan N, Maher GM, Al Khalaf SY, McCarthy FP, Khashan AS. Association between hypertensive disorders of pregnancy and the risk of asthma, eczema and allergies in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):29-38.
- Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Wu CS, Li J. Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):181-5.
- Pacheco-Romero J, Acosta O, Huerta D, Cabrera S, Vargas M, Mascaro P, et al. Marcadores genéticos de preeclampsia en mujeres peruanas. *Colomb Médica* [Internet]. marzo de 2021 [citado 5 de mayo de 2023];52(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95342021000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- La preeclampsia, problema de salud pública | Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 13 de octubre de 2022 [citado 5 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/147>
- Mirzakhani H, Carey VJ, McElrath TF, Qiu W, Hollis BW, O'Connor GT, et al. Impact of Preeclampsia on the Relationship between Maternal Asthma and Offspring Asthma: An Observation from the VDAART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de enero de 2019;199(1):32-42.
- Henderson I, Quenby S. Gestational hypertension and childhood atopy: a Millennium Cohort Study analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(8):2419-27.
- Wilmink FA, Dekker HT den, Jongste JC de, Reiss IKM, Jaddoe WWV, Steegers EA, et al. Maternal blood pressure and hypertensive disorders during pregnancy and childhood respiratory morbidity: the Generation R Study. *Eur Respir J* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 2 de mayo de 2023];52(5). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1800378>
- Papandreou D, Pavlidou E, Tyrovolas S, Mantzorou M, Andreou E, Psara E, et al. Relation of Maternal Pre-Pregnancy Factors and Childhood Asthma: A Cross-Sectional Survey in Pre-School Children Aged 2–5 Years Old. *Medicina (Mex)*. enero de 2023;59(1):179.
- Li P, Xiong T, Hu Y. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of asthma in offspring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2 de septiembre de 2021;11(9):e046769.
- Zhang GQ, Gissler M, Devereux G, Shaheen S, Mcardle H, Sheikh A, et al. Maternal blood pressure throughout pregnancy, gestational hypertension, and preeclampsia and offspring asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 28 de septiembre de 2019 [citado 2 de mayo de 2023];54(suppl 63). Disponible en: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA4438
- Stokholm J, Sevelsted A, Anderson UD, Bisgaard H. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2017;195(5):614-21.
- Connor RJ. Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design. *Biometrics*. marzo de 1987;43(1):207-11.
- Malm G, Lindh CH, Hansson SR, Källén K, Malm J, Rylander L. Maternal serum vitamin D level in early pregnancy and risk for preeclampsia: A case-control study in Southern Sweden. *PLoS ONE*. 7 de febrero de 2023;18(2):e0281234.
- Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Pediatric asthma: The REGAP consensus. *An Pediatr (Barc)*. 1 de agosto de 2021;95(2):125.e1-125.e11.
- Edad. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>
- Barrena Neyra M, Quispe saravia Ildefonso P, Flores Noriega M, León Rabanal C, Barrena Neyra M, Quispe saravia Ildefonso P, et al. Frecuencia e indicaciones del parto por cesárea en un hospital docente de Lima, Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. abril de 2020 [citado 18 de agosto de 2023];66(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322020000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Fernández González EM, Figueroa Oliva DA. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Rev Habanera Cienc Médicas*. abril de 2018;17(2):225-35.
- Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Rev Cuba Salud Pública*. marzo de 2016;42(1):0-0.
- Byberg KK, Lundholm C, Brew BK, Rejnö G, Almqvist C. Pre-eclampsia and risk of early-childhood asthma: a register study with sibling comparison and an exploration of intermediate variables. *Int J Epidemiol*. 2022;749-58.
- Byberg KK, Oglund B, Eide GE, Øymar K. Birth after preeclamptic pregnancies: association with allergic sensitization and allergic rhinoconjunctivitis in late childhood; a historically matched cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;101-101.
- Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación | Pediatría integral [Internet]. 2021 [citado 23 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/asma-concepto-fisiopatologia-diagnostico-y-clasificacion/>
- Li P, Xiong T, Hu Y. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of asthma in offspring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 de septiembre de 2021;11(9):e046769.
- Stokholm J, Sevelsted A, Anderson UD, Bisgaard H. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;614-21.
- Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Wu CS, Li J. Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):181-5.
- Astrid Sevelsted, MSc. Perinatal Risk Factors for Childhood Asthma. [Internet]. [dinamarca]: University of Copenhagen.; Disponible en: https://copsac.com/wp-content/uploads/2017/12/AstridSevelsted_PhD_thesis.pdf
- Ma Y, Wu Y, Zhang Y, Jiao T, Guo S, Zhang D, et al. Associations between maternal complications during pregnancy and childhood asthma: a retrospective cohort study. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023 [citado 1 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10086685>
- Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, Markham N, Abman SH. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 de enero de 2012;302(1):L36-46.
- Navarrete-Rodríguez E, Sienra-Monge JLL, Pozo-Beltrán CF, Navarrete-Rodríguez E, Sienra-Monge JLL, Pozo-Beltrán CF. Asma en pediatría. *Rev Fac Med México*. agosto de 2016;59(4):5-15.
- Oquendo de la Cruz Y, Valdivia Álvarez I, Cisneros Rodríguez AR, Oquendo de la Cruz Y, Valdivia Álvarez I, Cisneros Rodríguez AR. Factores de riesgo relacionados con la severidad del asma bronquial en el Servicio de Urgencias. *Rev Cuba Med Gen Integral* [Internet]. junio de 2022 [citado 23 de enero de 2024];38(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252022000200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Toribio G, Lazo V, Gladys M, Valderas V, María R, Gonzales Z, et al. CHIPANA PAPIUCO, MALE-NA ANGELA.
- Lemus FJG, Martell JAO. Prevalencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de asma en niños que acuden al servicio de alergia e inmunología clínica de un hospital pediátrico del Estado de Hidalgo. 2013;22.
- Matos ARF, Martínez NN, Laffita DM, Fernández OAN, Nicó AC. Algunos factores de riesgo del asma infantil en el municipio Baracoa, Guantánamo. *Rev Inf Científica*. 2018;97(2):215-24.
- Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS. Antecedentes familiares de asma y atopía: análisis en profundidad del impacto del asma y las sibilancias en niños de 7-8 años de edad. *Pediatrics*. 2007;64(4):196.
- Hedman L, Almqvist L, Bjerg A, Andersson M, Backman H, Perzanowski MS, et al. Early-life risk factors for development of asthma from 8 to 28 years of age: a prospective cohort study. *ERJ Open Res* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 16 de enero de 2024];8(4). Disponible en: <https://openres.ersjournals.com/content/8/4/00074-2022>
- Ostia De La Cruz J. Análisis De Los Factores Desencadenantes Para La Incidencia De Asma Bronquial En Niños Menores De 5 Años Y Factores De Riesgo Para El Desarrollo De Cuadros De Asma En El Hospital Regional De Ica, 2021. [tesis en internet]. Ica: Universidad Autónoma de Ica; 2021.

Síndrome antisintetasa: Serie de casos diagnosticados en un hospital comarcal

Antisynthetase Syndrome: Series of cases diagnosed in a comarcal hospital

Ignacio Lasierra Lavilla¹, Julien Paola Caballero Castro¹, Mario Nicolás Albani Pérez², Juan Salas Jarque¹, Lidia Estopiñán Fortea³, Ignacio Vallés Tormo¹

¹ Servicio Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

² Servicio Neumología. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

³ Servicio de Reumatología. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

ABSTRACT

Introduction: The antisynthetase syndrome is a rare autoimmune disease that affects multiple organs. It typically presents with polymyositis, interstitial lung disease, and antisynthetase autoantibodies. Fever, arthritis, and Raynaud's phenomenon are also common features. Various specific antibodies aid in diagnosis. Treatment involves the use of corticosteroids combined with other immunosuppressive agents.

Material and methods: Case series describing three patients with antisynthetase syndrome.

Results: Three cases of antisynthetase syndrome are presented, each exhibiting the classic triad of clinical manifestations. However, they presented with different specific antibodies and interstitial patterns. Each case required a different therapeutic approach with various immunosuppressive drugs. These cases underline the variability in clinical presentation and the need for individualized management of antisynthetase syndrome.

Conclusion: The antisynthetase syndrome is a rare condition that is important to consider in patients presenting with polymyositis and interstitial lung disease. Requesting antisynthetase antibodies testing is crucial for achieving an early diagnosis. This is essential for ensuring timely and appropriate therapeutic interventions, thereby improving the prognosis and quality of life for affected patients.

Keywords: antisynthetase syndrome, antisynthetase antibodies, interstitial lung disease.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antisintetasa es una enfermedad autoinmune rara que afecta a múltiples órganos. Suele presentarse con polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial y autoanticuerpos antisintetasa. También son frecuentes la fiebre, la artritis y el fenómeno de Raynaud. Varios anticuerpos específicos ayudan al diagnóstico. El tratamiento consiste en el uso de corticosteroides combinados con otros agentes inmunosupresores.

Material y métodos: Serie de casos que describe tres pacientes con síndrome antisintetasa.

Resultados: Se presentan tres casos de síndrome antisintetasa, cada uno de los cuales exhibe la tríada clásica de manifestaciones clínicas. Sin embargo, se presentaron con anticuerpos específicos y patrones intersticiales diferentes. Cada caso requirió un enfoque terapéutico diferente con diversos fármacos inmunosupresores. Estos casos subrayan la variabilidad de la presentación clínica y la necesidad de un tratamiento individualizado del síndrome antisintetasa.

Conclusiones: El síndrome antisintetasa es una afección poco frecuente que es importante tener en cuenta en pacientes que presentan polimiositis y enfermedad pulmonar intersticial. La solicitud de pruebas de anticuerpos antisintetasa es crucial para lograr un diagnóstico precoz. Esto es esencial para garantizar intervenciones terapéuticas oportunas y adecuadas, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras clave: síndrome antisintetasa, anticuerpos antisintetasa, enfermedad pulmonar intersticial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antisintetasa (SA) es una enfermedad autoinmune que afecta múltiples órganos y que se describió por primera vez como una tríada de polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la presencia de autoanticuerpos (Ac) antisintetasa contra el complejo aminoacil-RNAt (anti-ARS).¹

Se trata de una enfermedad rara, por lo que no existen muchos datos epidemiológicos. Se sabe que el 30% de los pacientes con miositis presentan Ac antisintetasa, por lo se estima que su incidencia es de 0,6 cada 100.000 personas. Afecta más a mujeres que a hombres (2:1) y su edad de presentación típica suele ser por encima de los 50 años.²

Además de la tríada clásica, es frecuente que estos pacientes presenten otros síntomas como fiebre, artritis, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico.³

Existen varios Ac relacionados con el SA. El anti Jo-1 es el más frecuente, seguido del anti PL7, que se relaciona con EPI de mayor gravedad. También podemos encontrar otros menos comunes como los anti-PL12, anti-DO, anti-EJ, anti-SK o anti-Zo.^{3,4}

El tratamiento se basa en el uso de corticoides asociados a inmunosupresores (Tacrólimus, Azatioprina, Micofenolato, ...) para conseguir disminuir las dosis de estos. También se ha descrito la utilidad de las

Imagen 1. TACAR (cortes coronales y axiales) con patrón NIU.

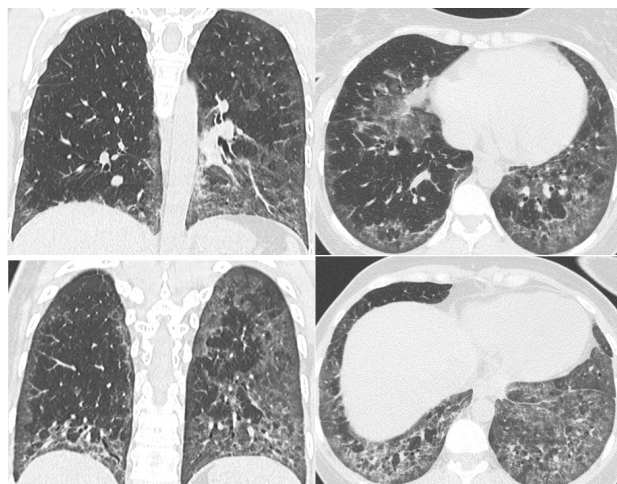


Imagen 2. Eritema maculopapular en la cara lateral (Signo de Holster).



inmunoglobulinas, que resultan especialmente eficaces para combatir los síntomas musculares y articulares.^{4,5}

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de casos en la que se revisaron las historias clínicas de 3 pacientes con SA en un hospital comarcal.

RESULTADOS

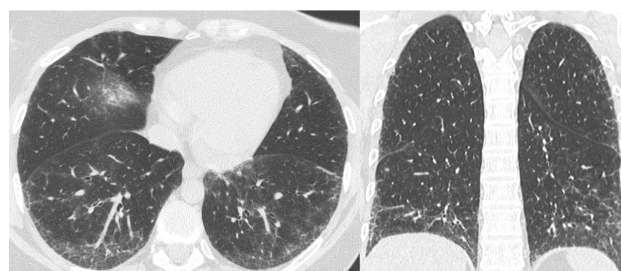
CASO 1

Mujer de 28 años, gestante de 18 semanas, sin antecedentes de interés, que presentaba artralgias y rigidez de unos 3 meses de evolución. Comenzaron en la mano derecha y fueron ascendiendo de forma progresiva hasta ambos hombros, causando dolor y debilidad de extremidades superiores. Presentaba también debilidad en cintura pélvica y disnea de moderados esfuerzos en las últimas semanas. No fiebre, no lesiones cutáneas ni fenómeno de Raynaud. En la exploración física destacó la debilidad con disminución de movilidad en todas sus extremidades, y dolor a la palpación de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, además a la auscultación pulmonar presentaba crepitantes bibasales. Analíticamente se objetivó discreta elevación de PCR (44 mg/l) con CPK de 1067 IU/L. Se solicitó un estudio de autoinmunidad con positividad para los Ac. Anti Jo-1, siendo el resto negativo. De forma complementaria, se realizó una tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) torácica en el que se objetivó enfermedad pulmonar intersticial usual (NIU) con patrón en vidrio deslustrado y reticulación (Imagen 1) y un EMG con signos inflamatorios en musculatura proximal. La paciente fue diagnosticada de SA y se inició tratamiento con pulsos de corticoides (125 mg/día de metilprednisona durante 3 días) e inmunoglobulinas en pauta de 5 días, presentando mejoría clínica, pudiendo ser dada de alta con tratamiento corticoideo a dosis bajas (Prednisona 5 mg/día) y Azatioprina. En los meses posteriores la paciente recibió ciclos mensuales de Inmunoglobulinas con buen control de los síntomas.

CASO 2

Mujer de 41 años, con antecedente de lupus diagnosticado el año previo por cuadro de mialgias, fiebre y tumefacción de manos con

Imagen 3. TACAR (corte coronal y axial) con patrón NINE.



ANAs y antiRO 52 positivos, iniciando tratamiento con Azatioprina. En una nueva valoración, la paciente refirió persistencia de fiebre, mialgias generalizadas, fenómeno de Raynaud, artralgias y disnea de moderados esfuerzos. Al examen físico destaca artritis, hiperqueratosis en dedos de manos, debilidad y dolor a la palpación muscular, en especial en cuádriceps, y crepitantes en ambas bases pulmonares a la auscultación. Analíticamente se objetivó CPK de 1700 IU/L, por lo cual se solicita un nuevo estudio de autoinmunidad con positividad para Ac anti Jo-1, siendo diagnosticada de SA. Se completó el estudio con un TACAR compatible con neumonía intersticial no específica (NINE). Se inició tratamiento con corticoides a dosis elevadas (60 mg/día) y ácido micofenólico. Ante la persistencia de síntomas se administraron pulsos de corticoides, inmunoglobulinas mensuales y Tacrólimus, con discreta mejoría de la sintomatología articular y muscular. Pasados unos meses tras abandono del tratamiento, paciente cursa con un nuevo brote de su enfermedad, acompañado de un eritema maculopapular en la cara lateral del muslo derecho, conocido como signo de holster (Imagen 2), motivo por el cual fue necesario asociar al tratamiento Rituximab con mejoría franca de la clínica muscular y normalización de los parámetros inflamatorios. La paciente ha presentado mayor afectación pulmonar en los últimos controles radiológicos, con repercusión clínica, decidiendo iniciar tratamiento con Nintedanib.

CASO 3

Mujer de 32 que fue derivada a consultas por hallazgos en analítica de control de ANAs y Ac antiPL7 positivos. La paciente refería fenómeno de Raynaud que controlaba con medidas físicas, leves molestias musculares en extremidades superiores y lesiones descamativas

Tabla 1. Resumen de las principales características de los casos presentados.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
SEXO	Mujer	Mujer	Mujer
EDAD	28	41	32
AFECTACIÓN MUSCULAR	Moderada	Severa	Leve
AFECTACIÓN PULMONAR (TACAR)	Disnea moderados esfuerzos (NIU)	Disnea moderados esfuerzos (NINE)	Mínima disnea (NINE)
ANTICUERPO	Anti JO-1	Anti JO-1	Anti PL7
OTROS SÍNTOMAS	Artralgias, debilidad, manos de mecánico	Artralgias, debilidad, manos de mecánico	Raynaud
TRATAMIENTO	Corticoides + Azatioprina + inmunoglobulinas	Corticoides + ácido micofenólico Se modifico a: Inmunoglobulinas + Tacrólimos	Corticoides + Tacrólimus. Posteriormente Rituximab.

en los dedos de ambas manos. La exploración resultó anodina. Ante la sospecha de posible SA se solicitaron pruebas de función respiratoria donde se apreciaba un patrón restrictivo, y un TACAR en el que se objetivó un patrón NINE (Imagen 3). Se realizaron pulsos de corticoides (Metilprednisona 500 mg) durante 5 días en hospital de día, y a continuación se inició tratamiento con Prednisona 15 mg/día en pauta descendente asociado a Tacrolimus. La paciente se encontraba asintomática pero el TACAR de control presento progresión de enfermedad intersticial, por lo que se pautó tratamiento con Rituximab, consiguiendo estabilidad radiológica parcial en posteriores controles. A pesar de que la paciente continua asintomática, se ha producido un aumento de fibrosis en los últimos TACAR, por lo que se ha iniciado tratamiento con Nintedanib.

DISCUSIÓN

El SA es una patología autoinmune que se caracteriza por la presencia de miositis, EPI y anticuerpos específicos del síndrome¹. Su incidencia es baja y afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad². Los tres casos expuestos presentaban la tríada diagnóstica clásica y son mujeres jóvenes, con una edad media de presentación menor a la habitual.

Existen varias clases diferentes de Ac antisintetasa. El Ac anti Jo-1 es el más frecuente, seguido por el Ac anti PL7. Este último, se relaciona con una mayor afectación pulmonar y una miositis más leve^{3,4,6,7}. Los dos primeros casos presentaban un anti Jo-1 positivo, cursando con mayor afectación muscular, mientras que el tercer caso cuenta con anti PL7 positivos y una importante afectación respiratoria valorada mediante las PFR y en el TACAR.

El SA se distingue de otras miopatías inflamatorias por un mayor compromiso pulmonar, presentado una neumopatía intersticial que puede cursar con una rápida progresión. El TACAR se utiliza para valorar dicha afectación en el momento inicial y seguimiento de estos pacientes. El patrón radiológico que se encuentra de forma más habitual es el NINE (hasta en el 55% de los casos) seguido de neumonía organizada (BONO)⁸. El patrón NIU, que cursa con imagen en panal de abejas y bronquiectasias por tracción es poco frecuente⁹. De las tres pacientes presentadas, dos de ellas presentaban patrón NINE (el más frecuente) y la tercera cursaba con una NIU.

Es frecuente la aparición de otros síntomas como la fiebre, artralgias, fenómeno de Raynaud con alteraciones en la capilaroscopia, similares a las que se encuentran en la esclerodermia; y alteraciones cutáneas, siendo la afectación más característica la aparición de hiperqueratosis en la cara lateral de los dedos de las manos, denominadas manos de mecánico³. El primer caso descrito presentaba artralgias severas, la segunda paciente cursaba con fiebre, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, artralgias y el signo de Holster en uno de sus brotes, una lesión cutánea característica y poco frecuente de las dermatomiositis¹⁰. El último caso expuesto se observó fenómeno de Raynaud y lesiones descamativas en manos.

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente, las pautas de tratamiento se han basado en series de casos y apenas existen guías de tratamiento de la misma. Durante muchos años los corticoides han sido el tratamiento de primera línea para las miopatías inflamatorias, pero debido a la recurrencia de síntomas musculares y de la afectación pulmonar tras la disminución de los mismos, se asocian otros inmunosupresores como ahorradores de corticoides o en casos refractarios^{4,11}. En pacientes con EPI, el Micofenolato, Rituximab, Ciclofosfamida y Azatioprina han demostrado una utilidad similar para la estabilización de la enfermedad. En los últimos años, los expertos abogan por el uso de Micofenolato como fármaco de primera línea, seguido de Azatioprina. Para los casos refractarios se reservan el Rituximab y la Ciclofosfamida, siendo de elección el primero de ellos debido a su menor toxicidad¹¹. En otros estudios, se sugiere el uso de Tacrolimus como terapia adyuvante de primera línea en caso de EPI⁴. En los casos con artritis como clínica predominante, el Metotrexate es el de primera elección, salvo si asocian EPI o alto riesgo de padecerla, en quienes se prefiere evitar su uso. El Rituximab y la administración de inmunoglobulinas han demostrado buenos resultados en caso de afectación muscular o artritis severa^{4,11}. Los tres casos presentados fueron tratados con corticoides a dosis altas en el momento del diagnóstico. En los casos 1 y 2, que cursaban con una importante afectación articular y muscular, se administraron inmunoglobulinas mensuales y conjuntamente con Rituximab en el caso 2. Además, como las tres pacientes presentaban EPI, se asoció un inmunosupresor al inicio, siendo Azatioprina el inmunosupresor elegido por tratarse de una paciente embarazada. La segunda paciente inició tratamiento con Micofenolato con escasa respuesta por lo que se sustituyó por Tacrolimus. En el caso de la tercera paciente se pautó tratamiento con Tacrolimus en el momento del diagnóstico, con buena respuesta clí-

nica, pero empeoramiento radiológico, por lo que preciso tratamiento con Rituximab. Los casos 1 y 2 presentaron progresión radiológica en los últimos controles, con aumento de fibrosis, por lo que se ha iniciado tratamiento con Nintedanib, ya que ha resultado útil en algunas series de casos.²

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas del SA son variadas y no siempre están presentes al inicio de la enfermedad, pudiendo aparecer con el paso del tiempo. La miositis y la EPI son las manifestaciones más frecuentes y severas, por ello es importante la búsqueda de anticuerpos específicos para poder llegar a un diagnóstico precoz y el consiguiente inicio temprano de tratamiento inmunosupresor con el objetivo de conseguir un mejor control de la enfermedad. El Rituximab ha demostrado ser un fármaco de gran utilidad de cara al manejo de casos refractarios.

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. Robinson D, Scholz B. The antisynthetase syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 May 18;33(3):401-403.
2. Marin FL, Sampaio HP. Antisynthetase Syndrome and Autoantibodies: A Literature Review and Report of 4 Cases. *Am J Case Rep*. 2019 Jul 25;20:1094-1103.
3. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020 Oct;5(3):178-191.
4. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Med*. 2016 Sep;23(5):218-226.
5. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):976-994.
6. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):992-999.
7. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med*. 2019 Nov 18;8(11):2013.
8. Sawal N, Mukhopadhyay S, Rayancha S, Moore A, Garcha P, Kumar A, et al. A narrative review of interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: a clinical approach. *J Thorac Dis*. 2021 Sep;13(9):5556-5571.
9. Tzilas V, Ryu JH, Sfrikakis PP, Tzouveleakis A, Bouros D. Antisynthetase syndrome with predominant lung involvement. An easy to miss diagnosis. *Pulmonology*. 2023 Mar 10;S2531-0437(23)00047-8.
10. Deollikar V, Raut SS, Toshniwal S, Gaidhane SA, Acharya S. Unveiling Dermatomyositis: A Tragic Tale of Mortality in a 23-Year-Old. *Cureus*. 2024 Mar 12;16(3):e56058.
11. Da Silva LMB, Rathore U, Agarwal V, Gupta L, Shinjo SK. Demographic, clinical, laboratory data, prognostic, and treatment features of patients with antisynthetase syndrome: An international, two-center cohort study. *Arch Rheumatol*. 2022 Mar 3;37(3):424-434.

Infección por *Clostridioides difficile*: Revisión sobre el manejo actual y perspectivas futuras

Clostridioides difficile infection: Review of current management and future perspectives

Raquel Fernández González¹, Javier De la Fuente Aguado²

¹ Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.

² Hospital Ribera POVISA. Vigo.

ABSTRACT

In the last years, *Clostridioides difficile* infection is getting more important on the health care field due to the increase in its incidence. Moreover, in the last decade there have emerged new treatments, some of them already included in the guidelines published on 2021, others still in phase I trials.

In the last guidelines, metronidazole is not on the first line treatment, where appeared fidaxomicina (together with vancomicine). One of the main points is the assessment of the risk of recurrence. Because of this news, we consider it of interest to carry out a review of the latest updates in the management of this disease.

Keywords: Management, treatment, *Clostridioides difficile*, diarrhea, *Clostridioides difficile* infection.

RESUMEN

La infección por *Clostridioides difficile* está ganando importancia en los últimos años en el ámbito sanitario por un aumento creciente de su incidencia. Además, en la última década contamos con nuevos tratamientos, algunos ya incluidos en las guías publicadas en 2021, otros se encuentran en primeras fases de estudio.

Uno de los cambios más destacables es la desaparición del metronidazol de primera línea de tratamiento en primer episodio y la introducción de la fidaxomicina. Un punto clave en las guías y protocolos es el cálculo de riesgo de recurrencia. Atendiendo a estos cambios en los últimos años, consideramos de interés realizar una revisión bibliográfica de las actualizaciones en el manejo de esta infección incluyendo los últimos tratamientos en primeras fases de estudio.

Palabras clave: Manejo, tratamiento, *Clostridioides difficile*, diarrea, infección por *Clostridioides difficile*.

INTRODUCCIÓN

El *Clostridioides difficile*; conocido hasta 2016 como *Clostridium difficile*, es una bacteria anaerobia estricta gram positiva, productora de esporas. Este cambio taxonómico vino de la mano de Lawson y Rainey, reclassificándose en base a la secuencia de 16S RNA.¹

En las últimas décadas, el interés por esta bacteria es creciente. Esto se debe tanto al aumento de su incidencia, que en la pasada década se incrementó en un 43%, como al aumento de las recurrencias². En términos de supervivencia, en Estados Unidos en 2011, se estimaron cerca de 29.000 muertes anuales atribuibles a esta entidad³. En nuestro país, Asensio *et al.* estimaron en 2013 la cifra de 7.601 episodios/año lo que traduciría en un gasto anual de 32.157.093 €, con un coste desglosado de 3.901 € para el primer episodio, 4.874 € para la primera recurrencia y 5.915 € para la segunda.⁴

La capacidad del *C. difficile* (CD) para causar infección depende de factores del huésped y de factores de virulencia; diferenciando así individuos colonizados (asintomáticos) de los infectados (sintomáticos). La transmisión del CD se produce a través de esporas, que pueden sobrevivir en el entorno largos periodos de tiempo⁵. No obstante, el contacto con las esporas no es suficiente para presentar una infección por CD (ICD): factores de riesgo para ICD son la edad avanzada, la antibioterapia, la estancia hospitalaria, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y padecer alguna patología gastrointestinal; no siendo una condición imprescindible el antecedente de antibioterapia.⁶

En los factores del huésped, juega un papel destacable la microbiota, única de cada individuo, condicionada y modificada por múltiples

factores. Su alteración no solo se traduce en una pérdida de una barrera defensiva que recubre la mucosa colónica, sino también en una alteración en la transformación de ácidos biliares (mediante la secreción de enzimas, transforma los ácidos biliares primarios en secundarios). El ácido cólico (ácido biliar primario) estimula la germinación de CD, mientras que chenodesoxicólico (ácido biliar secundario) la inhibe. Se cree que la antibioterapia produce una alteración del ratio cólico/chenodesoxicólico.⁷

No todos los antibióticos se relacionan con el mismo riesgo de infección por CD, siendo los que suponen un mayor riesgo tras un ciclo de antibioterapia de 7 días: cefepime (riesgo relativo ajustado (RRA) 4,26), ceftriaxona (RRA 4,04) clindamicina (RRA 4,04), moxifloxacino (RRA 3,39) y amoxicilina-clavulánico (RRA 2,43); a mayor duración más riesgo (aumento del 27% en duración de 14 días frente a 7)⁸. También debemos mencionar uno de sus factores de virulencia: producción de exotoxinas (toxina A y toxina B), dan lugar a desestructuración epitelial y respuesta inflamatoria.⁷

Se define como sintomático aquel paciente que presente 3 o más deposiciones diarias no formes. El diagnóstico de episodio de ICD se establece en las últimas guías europeas al cumplir alguno de los siguientes supuestos:

- A) Clínica compatible y toxina *Clostridioides difficile* (TCD) positiva.
- B) Clínica compatible y PCR positiva o cultivo toxigénico positivo.
- C) Colitis pseudomembranosa en colonoscopia, tras colectomía o en autopsia y test positivo.

Tabla1

	Cobo (12)	Hu (13)	Raplh (14)	Bouza (15)	Wilcox (16)
1 punto	• 70-79 años • Toxina positiva	• >65 años • Score Horn 3-4p • Antibioterapia concomitante		• >64años • Inmunosupresión • ICD severa • Antibioterapia concomitante • Toxina B CT<24 • Diarrea > 5 días tras tratamiento	• >65 años • Inmunodepresión • Episodio de ICD en 6 meses previos • ICD (cepa 027, 078, 244) • ICD grave: >2p en escala ZAR*
2 puntos	• >80 años • Diarrea >5 días tras tratamiento	Detección IgG antitoxina <1,20		• Episodio previo ICD (12m previos) • Enfermedad inflamatoria intestinal • Neoplasia • Patología médica de alto riesgo	
3 puntos			>75 años + Cr >1,2 mg/dL o >10 deposiciones al día + Cr >1,2 mg/dL	• Fracaso a TFM previo • Indicación TFM pero no posible realización • Cepa hipervirulenta • Episodio recurrente	
Riesgo	Bajo 0-1 Intermedio 2-3 Alto 4	Bajo 1-3 Alto. ≥4	Alto: combinaciones		Bajo 0-1 Alto ≥2
% Riesgo recurrencia	Alto riesgo: 40%		Alto riesgo: 35%		Alto riesgo: 35%

*Escala ZAR: 2 puntos: UCI y colitis pseudomembranosa en colonoscopia, 1 punto >60 años, T°>38.3°C, albumina <2.5g/dL y recuento >15000 leucocitos

En guías previas, se prestaba especial atención a la diferencia entre episodio leve/moderado (<15.000 leucocitos y creatinina <1,5) y grave (>15.000 leucocitos y/o creatinina >1,5 o aumento de >50% con respecto a la basal), dado que el manejo era distinto. Desde la publicación de las últimas guías, el metronidazol ya no está en primera línea de manejo de cuadros leves/moderados, por lo que esta diferenciación cede el interés a la predicción del riesgo de recurrencia (definida como nuevo episodio dentro de las primeras 8 semanas desde resolución del previo), pero sin olvidar la definición de ICD fulminante, que sería aquel episodio que cursa con hipotensión, shock, megacolon, elevación de lactato o perforación intestinal.⁹

Las recurrencias se han convertido en el epicentro del manejo de las ICD, debido al creciente aumento en el número de casos y, consecuentemente, de la morbilidad: tras un primer episodio, hay un riesgo del 25% de recurrencia; siendo el riesgo de tener una segunda y tercera recurrencia de entre el 45-65%.¹⁰

En los últimos años varios autores han propuesto fórmulas para estimar el riesgo de recurrencia, pero de estas escalas solo dos están validadas y cuentan con poca aplicabilidad en la práctica clínica¹¹, sintetizadas en la Tabla 1.¹²⁻¹⁶

Como se mencionó previamente, uno de los cambios en las últimas guías es el hecho de que la primera línea de tratamiento ya no difiere entre infección leve/moderada e infección grave. Esto se debe a la retirada del metronidazol oral de la primera línea en la infección leve/moderada; este cambio tiene lugar en las últimas guías IDSA/SHEA¹⁷ y ESCMID⁹ tras la publicación de dos estudios¹⁸⁻¹⁹ en los que se aprecia una menor tasa de curación¹⁸ y una mayor recurrencia¹⁹ en el bra-

zo tratado con metronidazol (Tabla 2). Esta modificación viene pareja de la introducción de la fidaxomicina en la primera línea, ya que, si bien las tasas de curación son similares en estudios randomizados que comparan vancomicina y fidaxomicina (ambas cercanas al 90%), esta última asocia menor tasa de recurrencia²⁰⁻²¹ lo que en opinión del panel de expertos, la posiciona en un lugar preferente en pacientes con factores de riesgo de recurrencia⁹. Otro fármaco relativamente reciente en el manejo de la ICD es el anticuerpo monoclonal frente a la toxina B de CD, bezlotuxumab que añadido al tratamiento estándar en pacientes de muy alto riesgo disminuye las recidivas en un 10%¹⁶, hecho cuestionado por algunos autores.²²

Revisadas brevemente su taxonomía, patogenia, incidencia, clínica y definiciones, tras conocer las herramientas para predecir el riesgo de recurrencia, y las opciones de tratamiento, podemos concluir que conocer el manejo de esta infección tiene un creciente interés en los últimos tiempos, motivo por el que se proponemos una revisión bibliográfica del manejo de infección de *Clostridioides difficile*.

REVISIÓN

Los puntos novedosos a tratar en relación al manejo de la ICD en el último año son variados, por lo que, para facilitar la actualización, los organizaremos en: tratamiento antibiótico, trasplante de microbiota fecal y últimos tratamientos.

1. Tratamiento antibiótico

Las recomendaciones de las últimas guías están en proceso de ser integradas en la práctica clínica, persistiendo aún el uso extendido del

Tabla 2

	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Primer episodio (leve-severo)	Fidaxomicina 100 mg/12h durante 10 días 0 Vancomicina 125 mg/6h oral durante 10 días	Fidaxomicina 100 mg/12h durante 10 días * 0 Vancomicina 125 mg/6h oral durante 10 días
Primera recurrencia	Si previo tratamiento con: Vancomicina◊Fidaxomicina (valorar pauta extendida) Fidaxomicina◊vancomicina/fidaxomicina + bezlotuxumab o vancomicina pauta extendida	Si previo tratamiento con: Vancomicina◊Fidaxomicina Fidaxomicina◊vancomicina/fidaxomicina + bezlotuxumab
Segunda recurrencia	Si previo: Fidaxomicina◊vancomicina + bezlotuxumab Vancomicina + bezlotuxumb◊FMT	Si previo: Fidaxomicina◊vancomicina + bezlotuxumab Vancomicina + bezlotuxumb◊FMT
ICD complicada	Vancomicina 125 mg/6h por SNG o vía oral + Metronidazol 500 mg/8h +/- Vancomicina rectal (si ileo)	Fidaxomicina 200 mg/12h oral 0 vancomicina 125 mg/6h oral +/- Tigeciclina 50 mg/12h (dosis de carga 100 mg)

*Valorar tratamiento con fidaxomicina prolongado: 200 mg/12h primeros 5 días seguido de 200 mg/48h de día 7-25 en pacientes con alto riesgo de recurrencia: >65 años más otro factor de riesgo: ICD hospitalaria, hospitalización en últimos 3 meses, episodio previo de ICD, tratamiento antibiótico distinto a frente CD, uso de IBP durante/tras diagnóstico ICD.

Tabla 3

	Metronidazol	Vancomicina	Fidaxomicina
Absorción sistémica	Elevada	Baja	Baja
Concentración en heces	Baja	Elevada	Elevada
Actividad	Bactericida	Bacteriostática	Bactericida
Espectro antibiótico	Actividad frente a anaerobios tanto GRAM + como -	Actividad frente GRAM+ aerobios/ anaerobios En luz intestinal a dosis alta: activa frente Prevotella/Bacterioides	No actividad frente a GRAM -
Efecto sobre la microbiota	Disminuye	Disminuye	Conserva
Efecto sobre las esporas	-----	No	Si
Inhibe la esporulación	No	No	Si

metronidazol (ya no se encuentra en la primera línea). Los siguientes autores, realizan un análisis del impacto de los tres fármacos disponibles: metronidazol, vancomicina y fidaxomicina²³, que se sintetiza en la Tabla 3.

Dentro de las propiedades farmacocinéticas: metronidazol tiene una alta absorción sistémica con una baja concentración en heces; al contrario de vancomicina y fidaxomicina. Con respecto a su actividad frente a formas vegetativas: el metronidazol es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de DNA, la vancomicina es bacteriostático e inhibe la síntesis de peptidoglicano y la fidaxomicina es bactericida y actúa sobre la RNA polimerasa bacteriana. Sólo fidaxomicina inhibe la esporulación y tiene actividad frente a las esporas, siendo este uno de los elementos que le otorga menores tasas de recurrencia ya que la persistencia esporas de CD favorece las recurrencias.

En relación al daño sobre la microbiota: metronidazol tiene actividad frente a anaerobios gram positivos (*Peptostreptococcus* y *Clostridium spp.*) y gram negativos (*Bacterioides*, *Fusobacterium*, *Prevotella spp.*), mientras que vancomicina tiene actividad frente a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias, pero con altas concentraciones en la luz intestinal tiene también actividad frente a gram negativas, y la fidaxomicina tiene un estrecho rango terapéutico, no siendo activa frente a gram negativas (algo que contribuye a la recuperación rápida de la microbiota).

Otro punto acerca del cual reflexionan los autores es la resistencia a vancomicina de *Enterococo spp.* (ERV), en aquellos pacientes tratados con fidaxomicina frente a vancomicina se reduce significativamente el riesgo de ERV. Esta revisión pone de manifiesto una mejor conservación de la microbiota con el uso de fidaxomicina.²³

De las opciones de primera línea actuales: fidaxomicina y vancomicina^{9,17}, continúa siendo un tema de debate la superioridad de una u otra opción, ya que si bien fidaxomicina ha demostrado un menor riesgo de recurrencia²⁰⁻²¹, la eficacia en ciertos grupos no ha sido suficientemente evaluada. En este sentido, el metaanálisis de Tashiro *et al.*²⁴, en el que se incluyen seis estudios randomizados que comparan vancomicina vs fidaxomicina concluye que la curación global (definida como no recurrencia tras alcanzar la curación clínica) es ligeramente mayor con la fidaxomicina (RR=1,18); conviene reseñar que la tasa de curación clínica fue similar en ambos tratamientos, si bien la fidaxomicina asoció una reducción significativa en el riesgo de recurrencia (RR=0,59). En el análisis por subgrupos, la tasa de curación fue significativamente mayor en pacientes tratado con fidaxomicina en los siguientes subgrupos: ICD no grave, primer episodio, infección no-BI/NAP1/027 y pacientes sin antibioterapia concomitante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos.²⁴

En contraposición a los resultados del metaanálisis previo, en el que los autores encuentran un mayor beneficio de uso de fidaxomicina en el subgrupo sin antibioterapia, se publica con un mes de diferencia otra revisión²⁵ en la que encuentran que, en presencia de tratamiento antibiótico concomitante, las tasas de curación son mayores en pacientes a tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina (90% vs 72%), siendo las tasas de curación en pacientes sin antibioterapia concomitante similares (92,3% vs 92,8%).

Liao *et al.*²⁶ también comparan fidaxomicina y vancomicina. Los autores incluyeron 14 estudios con un total de 3.944 pacientes, un 32% tratados con fidaxomicina y un 68% con vancomicina. Encontraron una reducción de riesgo del 31% en los pacientes tratados con fidaxomicina comparado con vancomicina, el cual se mantuvo en un seguimiento de entre 28-59 días en diferentes subgrupos: episodio inicial, primera recurrencia, tanto en episodio severo como no severo, y en paciente ambulatorio como en hospitalizado.²⁶

Muchos son los estudios que evalúan el tratamiento de primera línea, pero menos son aquellos que evalúan el tratamiento de primera y segunda recurrencias.

En el manejo de las recurrencias, además de utilizar un fármaco distinto al usado en el episodio previo, hay la posibilidad de utilizar ciclos más largos de antibioterapia. El metaanálisis de Sehgal *et al.*²⁷ comparan pautas prolongadas de vancomicina en reducción gradual, pulso o combinación de ambas; tras un ciclo de 10 días a dosis habi-

tual. La pauta de reducción gradual consistía en 125 mg/6 horas durante 7 días seguido de 125 mg/12 horas durante 7 días y 125 mg/24 horas durante otros 7 días; la pauta en pulsos 125 mg/48 horas o 125 mg/72 horas durante 3-4 semanas, la pauta que combina reducción gradual y pulsos suele consistir en disminución gradual las primeras dos semanas manteniendo terapia en pulsos hasta 8 semanas. Se incluyeron 10 estudios, 675 pacientes tratados (383 reducción gradual, 26 pulso y 266 combinación de reducción gradual y pulso).

Entre pauta de reducción gradual y pulso no hay diferencia en la tasa de resolución. La combinación de reducción gradual y pulso es la que tiene tasas más altas de resolución con menos recurrencias en un seguimiento de 6 semanas. Los autores reconocen que estos resultados deben ser interpretados con cautela dado que son pocos los estudios incluidos en el metaanálisis.²⁷

2. Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un tratamiento efectivo para recurrencia de ICD²⁸. Actúa restaurando la microbiota, con una tasa de éxito 80-90%.

En 2022 se presenta el primer estudio randomizado doble-ciego controlado con placebo frente a trasplante de microbiota fecal en primeros episodios de infección CD (ambos grupos recibieron además tratamiento con vancomicina oral). Inicialmente planteado para incluir más de 80 pacientes, fueron incluidos 42, dado que tras un análisis interno tuvieron que detener el estudio por cuestiones éticas al detectarse diferencias significativas con peores resultados en brazo placebo. De los pacientes incluidos en 25 era su primer episodio ICD y en 17 la primera recurrencia. El objetivo primario fue resolución de la ICD a la semana 8 de seguimiento, alcanzada en 19 de 21 pacientes que recibieron TMF y sólo en 7 de 21 en grupo placebo (p 0,00031) con una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 57%. Los efectos adversos, en general, fueron poco graves en ambos grupos, la mayoría gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal). Los autores concluyen que el TMF podría formar parte del tratamiento de primera línea. La limitación del estudio sería un corto período de seguimiento.²⁹

Entre un 10-20% de TFM fracasan, siendo de interés conocer los predictores de fracaso. En este sentido, un metaanálisis publicado este año³⁰ incluye 4.327 pacientes, concluyendo como predictores de fracaso: la edad avanzada, la gravedad de la ICD, el uso concurrente de IBP, el paciente hospitalizado, el uso de antibioterapia (no frente CD) en período peri-TMF, la mala preparación para la colonoscopia, y los

Tabla 4

	Agentes moduladores de la microbiota	Pequeñas moléculas	Anticuerpos	Vacunas
Fase I	ADS024 RBX7455 MET-2	TNP-2198 (rifasutenizol) (Fase I/II)		
Fase II	SYN-004 (ribaxamase) VE303 DAV132	CRS3123 DNV 3837 AlanyL-glutamine	IM-01	
Fase II/III			LMN-201	PF06425090
Fase III	CP001 RBX2660 SER-109	Ibezapolstat Ridinilazole(completada) MGB-BP-3		

episodios previos de ICD durante hospitalización. Los autores aconsejan para evitar el fracaso del FMT asegurar una buena preparación previa a la colonoscopia y optimizar el uso de antibioterapia concomitante en el periodo peri-TMF.³⁰

3. Últimos tratamientos frente a *Clostridioides difficile*

En este apartado se recogen los tratamientos más novedosos, pocos de ellos incluidos en las últimas guías, la mayoría en primeras fases de ensayos clínicos; resumidos en la Tabla 4.

Comenzamos con esta revisión de Alshrari *et al.*³¹, en la que sintetiza todos los fármacos que están en estudio para el manejo de la ICD, centrándose en los más actuales en fase I/II/III:

- Agentes moduladores de la microbiota: ADS024 (cepa de *Bacillus velezensis*, Fase I), CP001 (microbioma, Fase III), RBX2660 (microbiota humana de donante, Fase III), RBX7455 (contiene diversos microorganismos, Fase I), SYN-004 (ribaxamase; enzima betalactamasa, Fase II), SER-109 (esporas de *Firmicutes*, Fase III), VE303 (ocho cepas bacterianas, Fase II), DAV132 (carbón activado, Fase II), MET-2 (microbiota, Fase I) y BB128.
- Pequeñas moléculas: Ridinilazole (Fase III), Ibezapolstat (Fase III), CRS3123 (inhibe las esporas de CD al inhibir la metilnil-RNA sintetasa, en Fase II), DNV 3837 (quinolona que inhibe la DNA girasa, Fase II), MGB-BP-3 (inhibe la transcripción, Fase III), Alanyl-glutamine (bloquea la activación de caspasa-8, Fase II) y TNP-2198 (rifasutenizol, inhibidor de RNA polimerasa, Fase I/II).
- Otros: IM-01 (anticuerpo policlonal que neutraliza las toxinas de CD e inhibe el crecimiento de esporas, Fase II), LMN-201 (anticuerpo monoclonal, contiene tres proteínas anticuerpo-like y una proteína enzimática lisozima-like, Fase II/III) y NTCD-M3 (cepa no toxigénica de CD natural, Fase III).

En el último año se han publicado los resultados de estudios Fase II y Fase III de gran parte de estos fármacos, por lo que a continuación se presentan las últimas publicaciones agrupadas en cuatro apartados: agentes reguladores de la microbiota, pequeñas moléculas, anticuerpos y otros.

3.1. Agentes reguladores de la microbiota

Dentro del arsenal de tratamiento de infección y recurrencia por *Clostridioides difficile* contamos con el TMF. Con el objetivo de reconstituir la microbiota del paciente hay en estudio agentes moduladores de esta microbiota.

En el estudio PUNCH CD3³², un Fase III randomizado doble ciego controlado con placebo se analiza el uso de RBX2660, una formulación que contiene microbiota viva obtenida a partir de heces de donantes humanos, se administra vía rectal (enema). Se incluyeron 267 participantes, de los cuales 180 recibieron RBX2660 y 87 placebo, con un seguimiento de 6 meses. Se demuestra una reducción del riesgo de recurrencia en pacientes que recibieron antibioterapia posteriormente del 13% en el grupo RBX2660 frente a placebo; además el fármaco a estudio fue bien tolerado, con escasos efectos adversos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea). Los autores concluyen que RBX2660 disminuye el riesgo de recurrencia de ICD en pacientes que reciben antibioterapia tras episodio de ICD.³⁰

Otro de los agentes reguladores de microbiota a estudio es SER-109, compuesto con esporas de *Firmicutes* purificadas de administración

oral. El *Firmicutes* forma parte de nuestra microbiota normal, y durante el proceso de manufacturación de SER-109 se producen esporas purificadas con un papel clave en la inhibición de CD. Este año se han presentado los resultados de estudio ESCOSPOR IV, un Fase III que tenía como objetivo primario conocer la seguridad y tolerabilidad de SER-109 a lo largo de 24 semanas. Se incluyeron 263 pacientes con historia de recurrencia de ICD. No hubo efectos adversos severos en los pacientes tratados. Además, en consonancia con los resultados de ESCORPOR III (estudio randomizado, doble ciego, Fase III, controlado con placebo), se aprecia una menor tasa de recurrencia en el grupo tratado frente a placebo en un seguimiento a 24 semanas. Los autores concluyen que SER-109 que podría ser una opción de tratamiento en pacientes con recidiva, lográndose una disminución de la morbi-mortalidad asociada a un nuevo episodio de CD.³³

En un subanálisis del estudio ECOSPOR III³⁴, se analiza la calidad de vida, encontrando una diferencia significativa favorable en el grupo que recibió SER-109 a la semana 8 de tratamiento; probablemente en contexto de una menor tasa de recurrencias en este grupo.³³

El DAV132 es un fármaco con carbón activado con acción a nivel del íleo distal (permanece en forma insoluble durante su paso por el intestino delgado). Su utilidad se basa en unirse a la proporción de antibióticos orales no absorbidos y la fracción de antibióticos orales/intravenosos excretada con la bilis, evitando así la disbiosis y la disminución de la microbiota. Se presenta el estudio de Vehreschild *et al.*³⁵ en el que participaron 260 pacientes a tratamiento con fluoroquinolona para un proceso infeccioso. Se randomizaron a recibir o no DAV132 (7,5 g antes de cada comida durante y hasta dos días de la pauta antibiótica). Entre otros parámetros fueron registrados los niveles de fluoroquinolona en plasma, la composición de microbiota de las heces y colonización por multirresistentes. El número de efectos adversos fue similar en ambos grupos. No fue preciso modificar dosis de otros tratamientos en el grupo de DAV132 lo que sugiere que no interacciona con otros fármacos. No hubo modificaciones en la pauta de fluoroquinolona en el grupo DAV132 con niveles en plasma conservados. No hubo parámetros biológicos alterados en los pacientes que recibieron DAV132. Además se sugiere un beneficio de la formulación, ya que el recuento de VRE fue significativamente menor en el grupo tratado, así como hubo una menor colonización por CD resistente.³⁵

Finalizamos con el artículo de Rangan *et al.*³⁶, en el cual los autores consiguen incubar y administrar *Lactobacillus reutei* a ratas. En este experimento, la administración tanto antes como después de la inducción de CD se tradujo una menor incidencia de colitis por CD, lo que demostraría sus propiedades en profilaxis y tratamiento. Están en fase de aprobación de una Fase I en adultos.³⁶

3.2. Pequeñas moléculas

A continuación, se comentan dos moléculas prometedoras: ibezapolstat y ridinilazole.

Ibezapolstat (ACX-362E), es un antibiótico selectivo frente a gram-positivos que actúa inhibiendo la DNA polimerasa IIIC bacteriana. Tras resultados favorables en un estudio Fase I, Garey *et al.*³⁷ presentan este estudio Fase II, en el cual 10 pacientes recibieron 450 mg/12 horas de ibezapolstat durante 10 días. Se alcanzaron altas concentraciones en heces y bajas plasmáticas. Además, se observaron cambios en la microbiota favorables como un aumento *Clostridiales* (los cuales

metabolizan ácidos biliares primarios en secundarios via 7alfa-dehidroxilación). El 100% de los pacientes presentaron curación mantenida en el seguimiento al día 28.³⁷

Ridinilazole (previamente conocido como SMT199669) es un antimicrobiano con estrecho espectro terapéutico y no absorbible, con actividad frente CD incluida RT027 tanto en modelos in vitro como in vivo. Tras demostrar buena tolerancia en estudio Fase I, y no inferioridad comparada con vancomicina en un Fase II, está pendiente de los resultados del Fase III. Una de las ventajas frente a la vancomicina es un menor rango terapéutico siendo poco activo frente anaerobios (gram positivos y gram negativos) lo que se traduce en una menor afectación de la microbiota tras el tratamiento así como una más rápida recuperación.³⁸

3.3. Anticuerpos

En los últimos 30 años se han desarrollado anticuerpos frente CD y sus toxinas. De la mano de Raetst *et al.*³⁹ contamos con una breve revisión de los 37 que están estudio, entre ellos los anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, Ac genoma de ratón, Ac humanizados y anticuerpos recombinantes. El primero obtuvo ya la aprobación por la FDA para su comercialización y está incluido en las últimas guías: bezlotumab (Ac monoclonal frente a la toxinaB).

Mencionar que parejamente se desarrolló actoxumab, anticuerpo frente a la toxina A, pero no alcanzó la significación estadística en el estudio MODIFY II (Fase III). Contamos con estudios que han demostrado que la combinación de anti-toxinas A y anticuerpos B y antibioterapia disminuye significativamente el riesgo de recurrencia. Actualmente en estudio PA-50 una antitoxina A humanizada y PA-41 antitoxina B humanizada. Otro punto interesante es el uso de bacterias probióticas modificadas para la expresión en su pared de anti-toxinas. En estudio están ac antiflejelo y anticuerpos frente a componentes involucrados en la adherencia a los tejidos (como SLP).³⁹

3.4. Otros

Por último, en este apartado se comentan otras opciones que poco o nada tienen que ver entre sí, como son los bacteriófagos, la vitamina-D intramuscular y las vacunas.

Actualmente están en desarrollo bacteriófagos frente a *Clostridioides difficile*; se han caracterizado ya más de 30, de los cuales, parece que phiCDHM4 tiene el rango más estrecho. Se están realizando avances en este campo, en su aislamiento, secuenciación y comprensión de interacciones con el huésped.⁴⁰

Curioso también resulta este estudio de Lee *et al.*⁴¹, planteado ante la relación comunicada previamente entre los niveles de vitamina-D y la severidad de ICD. Randomizaron 18 pacientes con ICD y déficit vitD (nivel <17 ng/mL) a recibir o no suplementación de vitamina D (colecalciferol 200.000 IU intramusculares); recogieron una muestra de heces basal y otra a las 8 semanas. Encontraron un incremento significativo de *Proteobacteria* durante el episodio de ICD (conocida por inducir disfunción epitelial); así como un incremento de *Akkermansia*, *Bifidobacteriaceae* y *Christensenellaceae* tras la recuperación (de entre ellos, *Bifidobacterium* es un probiótico que reduce sustancias inflamatorias). En aquellos pacientes que recibieron vitD, presentaron un incremento de *Bifidobacteriaceae* y *Christensenellaceae*, alcanzando la significación estadística.⁴¹

Para finalizar, más en el apartado de prevención que de tratamiento, el uso de vacunas. En esta revisión de Luna *et al.*⁴² se recogen las dos vacunas que se encuentran en estudios Fase II/III: PF06425090 una vacuna bivalente que contiene versiones detoxificadas de las toxinas A y B, en el estudio Fase II el 95% de los vacunados generaron anticuerpos neutralizantes frente a toxina A y 87,3% frente toxina B, siendo un 1,9% para toxina A y 7,5% para toxina B en el grupo placebo; en el Fase III no alcanzó el end-point primario (resultados definitivos pendientes) pero de 42 episodios de ICD, ninguno precisó hospitalización en el brazo de vacunación (frente a 11 de 25 en el placebo) con una menor duración de síntomas en los vacunados. La otra vacuna, sin nombre, es una vacuna frente a toxoide bivalente, en el Fase II tuvo lugar la seroconversión tras la administración en el 97% y 92% para toxina A y B respectivamente, frente al 7,9% y 13,2% en el grupo placebo; pero en el posterior Fase III en el que se comparó la incidencia de ICD en pacientes vacunados y no, la tasa fue de 0,29 infecciones/100personas/año en vacunados y 0,28 infecciones/100personas/año en no vacunados, finalizándose el estudio.⁴²

CONCLUSIONES

El manejo de la infección por *Clostridioides difficile* está ganando protagonismo en la última década, posiblemente favorecido por una población cada vez más añosa con una alta tasa de ingresos, muchos de ellos por procesos infecciosos, que requieren antibioterapia de forma recurrente, todos ellos factores de riesgo para esta infección. A esto se suma la creciente preocupación por la optimización de los recursos intentando limitar el gasto sanitario, siempre que esto no redunde en un problema para el paciente; por lo que fármacos como la fidaxomicina y bezlotumab tienen que demostrar su coste-efectividad.

El futuro próximo nos depara una nueva forma de aproximación tanto en el manejo como en la prevención de la infección por CD, la de los agentes moduladores de la microbiota. Estos compuestos están diseñados para mantener la barrera protectora que ejerce la microbiota en el intestino grueso y su interacción con los ácidos biliares impidiendo la germinación y crecimiento del CD.

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

- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) *Prévot* 1938, *Anaerobe*. 2016; 40: 95-99.
- Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167:152-8.
- Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-34.
- Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87:25-33.
- Barra-Carrasco J, Hernandez-Rocha C, Ibañez P, Guzman-Duran AM, Alvarez-Lobos M. Esporas de *Clostridium difficile* y su relevancia en la persistencia y transmisión de la infección. *Rev chilena de infectología*. 2014;31(6):694-703.
- Chritnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection: 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2014;173(14):1359-1367.
- Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol. Immunol*. 2014; 63(2):193-202.
- Brown KA, Langford B, Schwartz KL, Diong C, Garver G, Daneman N. Antibiotic prescribing choices and their comparative C. *Difficile* infection risks: A longitudinal caso-cohort study. *Clin Infectious Diseases*. 2021; 72(5):836-844.
- Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristen A, Guery B et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27 Supple2:S1-S21.
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97(7):1769-75.
- Rossen TM, Dijk LJ, Heymans MW, Dekkers OM, Vandenbroucke-Gauls CMJ. External validation of two prediction tools for patients at risk for recurrent *Clostridium difficile*. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14:1-15.
- Cobo J, Merino E, Martínez C, Cozar-Lliso A, Shaw E, Morradan T et al. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* at the bedside: the GEIH-CDI score. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017;51(3):393-398.
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tmmala S, Dreisbach V et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009; 136:1206-1214.
- D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk Estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10):1386-93.
- Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Cobo J et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official Clinical practice guideline of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(2):151-175.
- Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN et al. Bezlotuzumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. *Clinical Infectious Disease*. 2018; 67(5): 649-56.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73: e1029-e44.
- Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-54.
- Allegretti JR, Marcus J, Storm M, Sitko J, Kennedy K, Gerber GK, et al. Clinical predictors of recurrence after primary *Clostridioides difficile* infection: a prospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1761-1766.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:281-9.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-31.
- Hytel ME, Arphai LJ, Vaughn CJ, Duarham SH. The Role of Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infections: A Review of the Current Literature and Paradigm Shift after 2021. *Antibiotics*. 2022; 11(9):1211.
- Krutova M, Wilcox M, Kuijper E. *Clostridioides difficile* infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view?. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;124: 118-123.
- Tashiro S, Mihara T, Sasaki M, Shimamura C, Shimamura R. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022; 28(11):1536-1545.
- Giacobbe DR, Vena A, Falcone M, Menichetti F, Bassetti M. Fidaxomicin for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Adult Patients: An Update on Results from Randomized Controlled Trials. *Antibiotics*. 2022;11(10):1365.
- Liao JX, Appaneal HJ, Vicent ML, Vyas A, LaPlante KL. Path of least recurrence: A systematic review and metaanalysis of fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridioides difficile* infection. *Pharmacotherapy*. 2022;42(11):810-827.
- Sehgal K, Zandvakili I, Tariq R, Pardin DS, Khanna S. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Vancomycin Taper and Pulse Regimens in *Clostridioides difficile* Infection. *Expert Review of anti-infective Therapy*. 2022; 20(4):577-583.
- Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;4(4):CD013871.
- Baunwall SDM, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Hoyer KL, Ragard N. et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyF-MT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(12):1083-1091.
- Beran A, Sharma S, Chazaleh S, Lee-Smith W, Aziz M, Kamal F. Predictors of Fecal Microbiota Transplant Failure in *Clostridioides difficile* Infection. An Updated Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2023; 57(4):389-399.
- Alsharari AS, Hudu SA, Elmgdadi F, Imran M. The Urgent Threat of *Clostridioides difficile* Infection: A Glimpse of the Drugs of the Future; with Related Patents and Prospects. *Biomedicines*. 2023;11(2):426.
- Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knapplert W et al. Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Drugs*. 2022; 82(15):1527-1538.
- Sims MD, Khanna S, Feuerstadt P, Louie TJ, Kelly CR. Safety and Tolerability of SER-109 as an Investigational Microbiome Therapeutic in Adults With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2255758.
- Garey KW, Jo J, Gonzales-Luna AJ, Lapin B, Deshpande A, Wang E. Assessment of Quality of Life Among Patients With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Treated with Investigational Oral Microbiome Therapeutic SER-109. *JAMA Network Open*. 2023;6(1): e2253570.
- Vehreschild MJGT, Ducher A, Louie T, Cornely OA, Feger C. An open randomized multicentre Phase 2 trial to assess the safety of DAV132 and its efficacy to protect gut microbiota diversity in hospitalized patients treated with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1155-1165.
- Rangan MV, Wala SJ, Goodman SD, Bailey MT, Besner GE. Next-Generation Probiotic Therapy to Protect the Intestines From Injury. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022, 12:863949.
- Garey KW, McPherson J, Dinh AQ, Hu C, Jo J, Wang W et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Microbiome Changes of Ibezapolstat in Adults with *Clostridioides difficile* Infection: A Phase 2a Multicenter Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022; 75(7):1164-70.
- Collins DA, Riley TV. Ridinilazole: a novel, narrow-spectrum antimicrobial agent targeting *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile*. *Letters in Applied Microbiology*. 2022;75(3): 526-536.
- Raeisi H, Azimrad M, Nabavi-Rad A, Asadzadeh A, Yadegar A. Application of recombinant antibodies for treatment of *Clostridioides difficile* infection: Current status and future perspective. *Frontiers in Immunology* 2022
- Nale JY, Thanki AM, Rashid SJ, Shan J, Vinner GK, Dowah ASA et al. Diversity, Dynamics and Therapeutic Application of *Clostridioides difficile* Bacteriophages. *Viruses*. 2022; 14(12): 2772.
- Lee SH, Park HK, Kang CD, Choi DH, Park SC, Park JM et al. (2022) High Dose Intramuscular Vitamin D3 Supplementation Impacts the Gut Microbiota of Patients With *Clostridioides Difficile* Infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022;12:904987.
- Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Emerging Options for the Prevention and Management of *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. 2023;83(2):105-116.

Carcinoma hepatocelular tras cirugía de Fontan: relato de un caso

Hepatocellular carcinoma after Fontan procedure: case report

Cátia Gorgulho¹, Joana Freitas Ribeiro¹, Lara Adelino²

¹ Internship of Internal Medicine. Centro Hospitalar do Médio Tejo. Abrantes (Portugal)

² Internal Medicine Physician. Centro Hospitalar do Médio Tejo. Abrantes (Portugal)

ABSTRACT

Single ventricle includes cardiac abnormalities in which either one ventricle is underdeveloped or a ventricular septal wall did not form, leading to the mixing of arterial and venous blood in the heart. The Fontan procedure separates the systemic and pulmonary circulations with a surgical cavopulmonary connection. This procedure leads to an increased systemic venous pressure and low hepatic perfusion pressure and oxygenation which, over time, increases the risk of fibrosis, cirrhosis and, ultimately, hepatocellular carcinoma.

This case report details a 40-year-old man who received the Fontan procedure, developing symptoms reminding of cardiac failure 30 years later. After further evaluation and worsening of these symptoms, findings were consistent with hepatocellular carcinoma with lung metastasis, leading to death in less than one month.

Fontan patients must be screened for cirrhosis and hepatocellular carcinoma to prevent disease progression and its detection in advanced stages. Therefore, a multidisciplinary approach is important to screen for complications of this procedure.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Fontan procedure, cirrhosis, palliative care, case report.

RESUMEN

El ventrículo único incluye anomalías cardíacas en las que un ventrículo está poco desarrollado o no se ha formado una pared septal ventricular, lo que provoca la mezcla de sangre arterial y venosa en el corazón. La intervención de Fontan separa las circulaciones sistémica y pulmonar mediante una conexión quirúrgica cavopulmonar. Esta intervención provoca un aumento de la presión venosa sistémica y una presión de perfusión y oxigenación hepáticas bajas que, con el tiempo, aumentan el riesgo de fibrosis, cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular.

En este caso clínico se describe el caso de un varón de 40 años que se sometió a la intervención de Fontan y que, 30 años después, desarrolló síntomas que recordaban a los de la insuficiencia cardíaca. Tras una evaluación adicional y el empeoramiento de los síntomas, los hallazgos fueron compatibles con un carcinoma hepatocelular con metástasis pulmonar, que le causó la muerte en menos de un mes.

Los pacientes de Fontan deben someterse a cribado de cirrosis y carcinoma hepatocelular para prevenir la progresión de la enfermedad y su detección en estadios avanzados. Por lo tanto, es importante un enfoque multidisciplinar para detectar las complicaciones de este procedimiento.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, Fontan, cirrosis, cuidados paliativos, caso clínico.

INTRODUCTION

A single ventricle is a broad term including various cardiac structural abnormalities in which one of the ventricles is underdeveloped or the ventricular septal wall did not form, leading to mixing of arterial and venous blood in the heart chambers.¹

Fontan procedure is the standard surgical procedure for patients with single ventricle anatomy², in which a cavopulmonary communication is performed, which allows dividing systemic and pulmonary circulation.³

With this procedure, the venous return from the upper body is directly connected to the pulmonary artery via the superior vena cava and the venous return from the lower body is directly connected to the pulmonary artery as well, via the inferior vena cava.

This procedure improves cyanosis and volume overload but leads to an increase in central venous pressure to ensure blood flow into the lungs; this limits the ventricular volume load reserve, which results in a decreased cardiac output.

We describe a patient with a history of single ventricle and Fontan procedure, developing symptoms reminding of cardiac failure 30 years later. After further evaluation and worsening of symptoms, a diagnosis of hepatocellular carcinoma with lung metastasis was made, leading to death in less than one month.

CLINICAL CASE

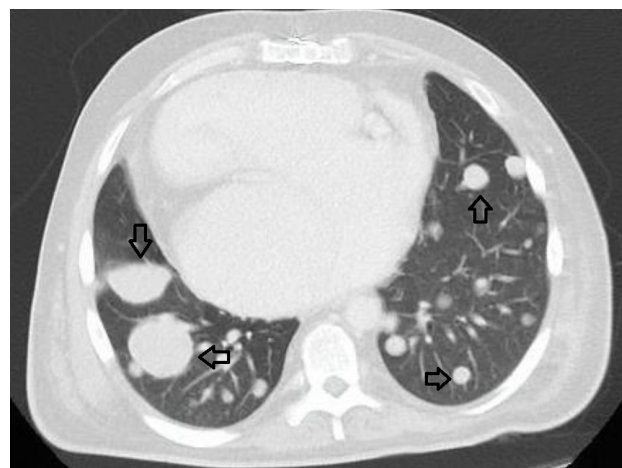
The authors report a case of a 41-year-old man with a past medical history of single ventricle diagnosed at birth, submitted to Fontan procedure at the age of 10, and permanent atrial fibrillation. No other medical history to report as obesity or dislipidemia, and no alcohol consumption.

After the procedure, the patient had follow-up appointments with a Cardiologist at least once a year, with regular electrocardiograms and echocardiograms. He was medicated with Warfarin, Bisoprolol 2.5 mg/day and Digoxin 0.125 mg/day.

Figure 1



Figure 2



About thirty years after the surgery, at the age of 40, the patient developed, within 5 months, a progressive increase in abdominal circumference, peripheral edema and, ultimately, dyspnea with minimal activity. He reported these symptoms for the first time at the Cardiology appointment. An echocardiogram was performed, showing a depressed ventricular function (with a global longitudinal strain of 8%) and a dilated inferior vena cava (IVC).

After the clinical and echocardiographic evaluation, he was medicated with Furosemide 60 mg/day, Spironolactone 25 mg/day and Bisoprolol was increased to 5 mg/day, and the next appointment was scheduled for one month later.

Despite this, 1 week before revaluation, after a control value International Normalized Ratio (INR) of 10, he was advised to go to the emergency department. He reported worsening of the described symptoms and he also noted a decreased urine output and choloria in the last 7 days.

At physical examination, the patient was conscious and oriented, jaundiced, with blood pressure of 110/75 mmHg and heart rate of 95 bpm. Polypneic with a respiratory rate of 22 cpm and an oxygen saturation 93% with fraction of inspired oxygen of 21%. His cardiac auscultation revealed arrhythmic sounds and crackles in both hemithoraces were noticed at pulmonary auscultation. His abdomen was ascitic, with no pain on palpation but with palpable hepatomegaly 3 cm below the costal margin, with regular contours. Lower extremities showed 2+ pitting edema.

The laboratory study revealed changes in liver function tests: alkaline phosphatase 435 IU/L, gamma glutamyl transferase 308 IU/L, aspartate aminotransferase 511 U/L, alanine aminotransferase 511 U/L, total bilirubin (Brb) 11.40 mg/dL, direct Brb 6.41 mg/dL and indirect Brb 4.99 mg/dL. INR: 11. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP): 2,919 pg/mL.

Chest, abdomen and pelvis Computorized Tomography (CT) revealed hepatomegaly with lobulated contours, hypertrophy of the left and caudate lobes and countless dispersed hypovascular nodules (Figure 1), as well as mild splenomegaly (15.3 cm) and small periesophageal,

pericolic and superior rectal varices. Ascites was also observed and signs of diffuse bilateral pulmonary metastasis (Figure 2), with multiple nodules up to 4.5 cm. There was also contrast reflux to the inferior and suprahepatic vena cava.

Serologies for viral hepatitis and human immunodeficiency virus were negative.

Given the CT changes suggesting a malignancy etiology, in this case most likely hepatocellular carcinoma with lung metastasis, alpha-fetoprotein was dosed and elevated, with 933.8 IU/mL.

The patient had its symptoms controlled with medical treatment (increase of diuretic therapy) and was discharged with referral to Heart and Liver transplantation, General Surgery, Medical Oncology and Palliative Care consultation. In a multidisciplinary appointment, the patient was not eligible to any curative treatment and continued the follow-up with Palliative Care.

In the following 20 days the patient experienced clinical worsening with liver failure (grade 3 hepatic encephalopathy, a total Brb of 30 mg/dL and INR 22.14) and was admitted in the Palliative Care Ward. His condition was fatal within 24 hours of admission. An autopsy was not performed.

DISCUSSION

After Fontan surgery, the increase of the central venous pressure is transmitted to the hepatic sinusoids, with portal hypertension, leading to their dilation and decreased hepatic flow, with decreased hepatic oxygenation, which culminates in fibrosis.^{4,5}

Studies performed including liver biopsies reveal that liver fibrosis is a universal finding after Fontan surgery. Its severity is related to the degree of central venous hypertension and is directly proportional to the time after surgery.^{4,6}

The imaging findings of this patient such as splenomegaly, esophageal/perirectal varices and ascites suggest portal hypertension.

Patients undergoing Fontan surgery should be screened for liver cirrhosis, as this is the most important risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC). In the first 10 years after surgery, liver function should be evaluated at least every two or three years and complemented with abdominal ultrasound every five years. Subsequently, both must be repeated annually.⁴

Combined heart and liver transplantation is the only therapeutic option when there is established cirrhosis.⁵

HCC has an annual risk of 1.5-5% after Fontan surgery. Thus, all patients with established cirrhosis should be submitted to HCC screening through abdominal ultrasound every six months and, additionally, supplemented with alpha-fetoprotein dosage.⁴

The prognosis for HCC in these circumstances is poor, with a survival rate of 50% after one year of diagnosis.⁵

CONCLUSION

The authors emphasize the importance of screening for liver disease associated with Fontan surgery. A patient with more than 10 years of Fontan procedure should be screened annually with abdominal ultrasound and liver function tests to an early diagnosis of liver cirrhosis.

With an earlier diagnosis of this complication, interventions (like pharmacological treatment or surgical treatment to optimize the Fontan circuit) can be performed in order to decrease central venous hypertension and increase cardiac output to prevent disease progression to liver cirrhosis and HCC.

Our case was challenging given the presence of symptoms that can be present in both cardiac failure or advanced liver disease, which can overlap in these patients.

We point out the importance of a multidisciplinary approach, including Internal Medicine, to screen for complications of the Fontan procedure, a surgery with anatomic heart changes that can lead to damage in several important organs, like the liver.

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.

REFERENCES

1. Heaton J, Heller D. Single Ventricle. 2023 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Oh C, Youn JK, Han JW, Kim GB, Kim HY, Jung SE. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure in a 16-year-old girl: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e4823.
3. Lee M, Shahjehan RD. Fontan Completion. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Kwon S, Scovel L, Yeh M, Dorsey D, Dembo G, Krieger EV, Bakthavatsalam R, Park JO, Riggle KM, Riehle KJ, Yeung RS. Surgical management of hepatocellular carcinoma after Fontan procedure. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(3):E55-60.
5. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. 2019;74(3):223-232.
6. Sessa A, Allaire M, Lebray P, Medmoun M, Tiritilli A, Iaria P, Cadranet JF. From congestive hepatopathy to hepatocellular carcinoma, how can we improve patient management? *JHEP Rep*. 2021;3(2):100249.

Insulinoma: Un diagnóstico infravalorado de hipoglucemia en pacientes de edad avanzada

Insulinoma: An undervalued diagnosis of hypoglycemia in elderly patients

Pedro Gomes Santos¹, Ana Isabel Rodrigues², Mihail Mogildea¹, Cristina Sousa¹

¹ Department of Internal Medicine. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Hospital de Faro. Faro (Portugal)

² Department of Intensive Care Medicine. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Hospital de Faro. Faro (Portugal)

ABSTRACT

Insulinoma is a rare pancreatic endocrine tumor, characterized by the inappropriate secretion of insulin, leading to episodes of hypoglycemia. During these hypoglycemic events, patients may experience autonomic and neuroglycopenic manifestations. However, it is important to note that insulinoma can also have long-term effects on cognitive function, even after hypoglycemia resolution.

We present the case of an 89-year-old female with a gradual cognitive decline two years prior and recurrent episodes of stuporous level of consciousness in the preceding months. Insulinoma was confirmed through the measurement of plasma glucose, insulin, and C-peptide levels. Following the biochemical confirmation, a computed tomography (CT) scan successfully located the tumor. Surgical resection was considered high-risk. Nevertheless, after dietary modifications and the administration of diazoxide, the patient's hypoglycemic episodes were controlled.

This case report highlights the importance of considering insulinoma as a potential cause of unexplained episodes of hypoglycemia, particularly in older patients with cognitive impairment.

Keyword: Insulinoma, hypoglycemia, cognitive impairment, diazoxide.

RESUMEN

El insulinoma es un tumor endocrino pancreático poco común, caracterizado por la secreción inadecuada de insulina, lo que lleva a episodios de hipoglucemia. Durante estos eventos de hipoglucemia, los pacientes pueden experimentar manifestaciones autonómicas y neuroglucopénicas. Es importante señalar que el insulinoma también puede tener efectos a largo plazo sobre la función cognitiva, incluso después de la resolución de la hipoglucemia.

Presentamos el caso de una mujer de 89 años con deterioro cognitivo gradual dos años antes y episodios recurrentes de nivel de conciencia estuporoso en los meses anteriores. El insulinoma se confirmó mediante la medición de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y péptido C. Tras la confirmación bioquímica, una tomografía computarizada (TC) localizó con éxito el tumor. La resección quirúrgica se consideró de alto riesgo. Sin embargo, tras modificaciones dietéticas y la administración de diazóxido, se controlaron los episodios de hipoglucemia del paciente.

Este caso destaca la importancia de considerar el insulinoma como una causa potencial de episodios inexplicables de hipoglucemia, particularmente en pacientes mayores con deterioro cognitivo.

Palabras clave: Insulinoma, hipoglucemia, deterioro cognitivo, diazóxido.

INTRODUCTION

Insulinomas are pancreatic endocrine tumors, characterized by an inappropriate secretion of insulin¹. They are a rare disorder, with an estimated incidence of 4 cases per 1 million person-years and are more common in women during the fifth or sixth decade of life². While most occur sporadically, approximately 10% of cases are associated with Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome and typically manifest in the second decade of life³. Sporadic insulinomas are usually solitary, benign, and less than 2 cm in size.⁴

Symptoms can include both autonomic and neurological manifestations². Due to the rarity of insulinomas and their nonspecific symptoms, it can take months to several decades before the diagnosis is made.⁴ This delay leads to repeated and prolonged episodes of hypoglycemia, resulting in neurological deficits, explaining why most patients with insulinoma present cognitive impairment at the time of diagnosis.^{5,6}

CLINICAL CASE

An 89-year-old female was assisted at home by the pre-hospital emergency team due to an episode of stuporous level of consciousness. In

the previous four months, she was consulted by a general practitioner multiple times for similar episodes, all of which were associated with hypoglycemia and resolved after glucose administration. According to family members, the patient had become increasingly dependent on others due to a gradual cognitive decline that began two years earlier. No other prior medical or family history was known.

Emergency responders found the patient unresponsive with a capillary blood glucose measurement of 46 mg/dL. Oral glucose (25g) was administered, and she was then transported to the hospital emergency department. On admission, the patient had a capillary blood glucose measurement of 32 mg/dL, and a Glasgow Coma Scale (GCS) score of E1V1M4. After 50 mL of 50% dextrose in water was administered, the patient becoming responsive (GCS score of E4V4M6), with a blood glucose level of 93 mg/dL. Heart rate was 84 beats/minute and regular, blood pressure was 139/72 mmHg, and transcutaneous oxygen saturation was 96% without supplementary oxygen. At the physical examination no abnormalities were detected.

The patient was admitted to the Internal Medicine department for further evaluation. Laboratory investigations revealed a low glycated hemoglobin level (HbA1c of 4,2%) as the only abnormal finding. Ad-

renal insufficiency and hypothyroidism were excluded due to normal morning cortisol levels (19.4 µg/dL) and thyroid-stimulating hormone (1.86 µUI/mL).

Endogenous hyperinsulinism caused by an insulinoma was suspected and a 72-hour fasting trial was initiated. At the eight-hour, the patient presented with an altered mental status, leading to the discontinuation of the fasting trial. During this episode, laboratory investigations suggested the diagnosis of insulinoma as they revealed hypoglycemia, a normal insulin and β-hydroxybutyrate levels, and a high C-peptide level (Table 1). An abdominal CT scan with contrast was able to locate the tumor, revealing a single hypervascular nodular lesion at the head of the pancreas measuring 10 mm (Figure 1). The absence of laboratory findings indicating parathyroid or pituitary involvement ruled out the possibility of MEN-1 syndrome (PTH 48.5 pg/mL; ACTH 21.3 pg/mL; prolactin 11.74 ng/mL).

Due to the considerable surgical morbidity and mortality and considering the patient’s status as a high-risk candidate for surgery, medical therapy was chosen as the preferred approach. She was initiated on diazoxide 100 mg every 11 hours, along with dietary therapy to prevent prolonged periods of fasting. No more hypoglycemic episodes were registered, and the patient was discharged from the hospital. She was referred to an endocrinology consultation for further management and follow-up.

DISCUSSION

Most of hypoglycemic symptoms are caused by neuroglycopenia because the brain is incapable of storing or synthesizing glucose. They include confusion, behavioral changes, personality changes, visual disturbances, seizures, and coma². There is also a risk of subsequent cognitive impairment and dementia because acute hypoglycemia impairs brainstem and hippocampal function, leading to deleterious effects on brain structure and memory function, even when blood glucose has returned to the normal range⁶. Recurring hypoglycemic episodes can also lower the glycemic threshold for the neurogenic response, resulting in hypoglycemia unawareness⁷. This can lead to hypoglycemic events for years before diagnosis, exacerbating cognitive impairment and dementia. A study found that 53% of patients with insulinoma screened positive for cognitive impairment even in situations without hypoglycemia. However, 70% of patients recover normal cognitive function one year after surgery.⁶

The diagnosis can be challenging, but the gold standard is the 72-hour fasting trial. During this trial, blood samples are taken when the patient develops symptoms. The diagnosis is then definitively established using six criteria:

- 1. blood glucose ≤ 40 mg/dL;
- 2. insulin ≥ 6 µUI/mL;
- 3. C peptide ≥ 0.6 ng/mL;
- 4. β-hydroxybutyrate ≤ 2.7 mmol/L;
- 5. proinsulin ≥ 5 pmol/L;
- 6. absence of sulfonylurea metabolites in the plasma and/or urine.⁸

Our patient fulfilled 4 out of the 6 criteria for diagnosis. The other two criteria were not met due to inability of our hospital laboratory to measure proinsulin and sulfonylurea metabolites.

Table 1. Laboratory investigations during the 72-hour fasting trial.

Parameter	Results (normal range)
Glucose	30 (60-100 mg/dL)
Insulin	8.5 (3.0-35.0 µUI/mL)
C peptide	5.2 (0.8-4.0 ng/mL)
β-hydroxybutyrate	1.2 (≤ 2.7 mmol/L)

Figure 1



Surgical resection is the definitive treatment for insulinomas, while medical management is acceptable in inoperable patients⁹. Diazoxide is considered the most effective drug as it inhibits insulin release from the β-cells by stimulating α-adrenergic receptors⁴. Although mild and well tolerated, the main side effects include edema, weight gain, renal impairment, and hirsutism^{4,8}. In this patient, hypoglycemic episodes were successfully controlled with dietary modifications and diazoxide, without significant side effects from the medication.

In conclusion, although we cannot prove that patient dementia was caused or worsened by the delay in diagnosis, hypoglycemic events prompt several medical evaluations months before diagnosis was considered. Therefore, physicians should consider insulinoma as a potential cause of unexplained episodes of hypoglycemia, particularly in older patients, to prevent further cognitive impairment.

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. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.
2. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829-37.
3. Eichelberger GS, Carbone J, Field Z, Kainaur K, Montalvo F. Case Report and Literature Review of Insulinoma in the Geriatric Population: An 86-Year-Old Female with Syncope of Unknown Origin. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:8879776.
4. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010;6(2):229-37.
5. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 2009;89(1):249-66, x.
6. Dai H, Chen H, Hong X, Han X, Xu Q, Pang H, et al. Early detection of cognitive impairment in patients with insulinoma. *Endocrine*. 2019;65(3):524-30.
7. Czupryniak L, Strzelczyk J, Drzewoski J. Diagnostic difficulties in long-standing insulinoma with near-normal plasma insulin levels. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(2):170-4.
8. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
9. Tarchouli M, Ali AA, Ratbi MB, Belhamidi M, Essarghini M, Aboulfeth el M, et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2015;8:444.

Síndrome Sarcoidosis-like en una mujer de 44 años con melanoma estadio avanzado tratada con inhibidores de BRAF y MEK - Reporte de un caso

Sarcoidosis-like Syndrome in a 44-year-old woman with advanced stage melanoma treated with adjuvant BRAF plus MEK inhibitors - A case report

Juan Gabriel Sánchez-Cano¹, Celia Jiménez Revilla², Helena Martín-Álvarez¹, Manuel Ruíz-Muñoz¹

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

² Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

ABSTRACT

Among the adverse effects related to treatment with BRAF/MEK inhibitors, granulomatous reactions have been described that have differential characteristics with respect to classic sarcoidosis. We review the case of a woman being treated with these drugs for advanced stage melanoma who presented a granulomatous reaction at cutaneous and pulmonary level, with excellent response to treatment with systemic steroids.

Keywords: Melanoma, dabrafenib and trametinib, BRAF and MEK targeted therapy, immune-related adverse event, sarcoidosis.

RESUMEN

Entre los efectos adversos relacionados con el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK se han descrito reacciones granulomatosas que cuentan con características diferenciales respecto a la sarcoidosis clásica. Revisamos el caso de una mujer en tratamiento con estos fármacos por melanoma estadio avanzado que presentó una reacción granulomatosa a nivel cutáneo y pulmonar, con excelente respuesta al tratamiento con esteroides sistémicos.

Palabras clave: Melanoma, dabrafenib y trametinib, inhibidores de la vía BRAF/MEK, efectos adversos relacionados con el sistema inmune, sarcoidosis.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años diagnosticada de melanoma avanzado con BRAF mutado, que debutó con depósito metastásico en mamas, implantes subcutáneos y un nódulo pulmonar en 2020, realizó tratamiento inicial con pembrolizumab con respuesta metabólica inicial completa. Por progresión mesentérica en la evolución se inicia nueva línea con doble bloqueo de la vía BRAF/MEK con dabrafenib-trametinib. La paciente comienza con artralgias y lesiones nodulares en región pretibial de ambos miembros inferiores que histológicamente correspondían con paniculitis lobulillar con granulomas no necrotizantes (Figura 1).

La radiografía de tórax y la analítica fueron normales salvo la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que resultó elevada (84,3 U/L, 13.3-63.9); la autoinmunidad y la prueba de la tuberculina fueron negativas. Las pruebas respiratorias funcionales resultaron normales. El PET-TC objetivó afectación parenquimatosa pulmonar hipermetabólica. El TC de tórax objetivó ganglios mediastínicos hiliares, axilares y en tronco celiaco llamativos por número y de tamaño normal, así como un patrón de afectación pulmonar difusa predominantemente inferior de aspecto mínimamente nodular compatible con patrón de sarcoidosis. La biopsia ganglionar resultó no concluyente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Bajo el diagnóstico de reacción sarcoidea secundaria a tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, y ante el deterioro marcado de la paciente, se iniciaron esteroides sistémicos intentando hacer un uso ra-

cional de los mismos (bolus inicial de metilprednisolona 60 mg seguido de prednisona 20 mg durante 3 días, 10 mg durante 3 días y finalmente 5 mg de mantenimiento).

Como resultado, la paciente experimentó una mejoría espectacular de la clínica articular y de la capacidad funcional, sin objetivarse en la evolución efectos secundarios derivados de los mismos. En la actualidad continúa recibiendo dabrafenib/trametinib con respuesta oncológica sostenida.

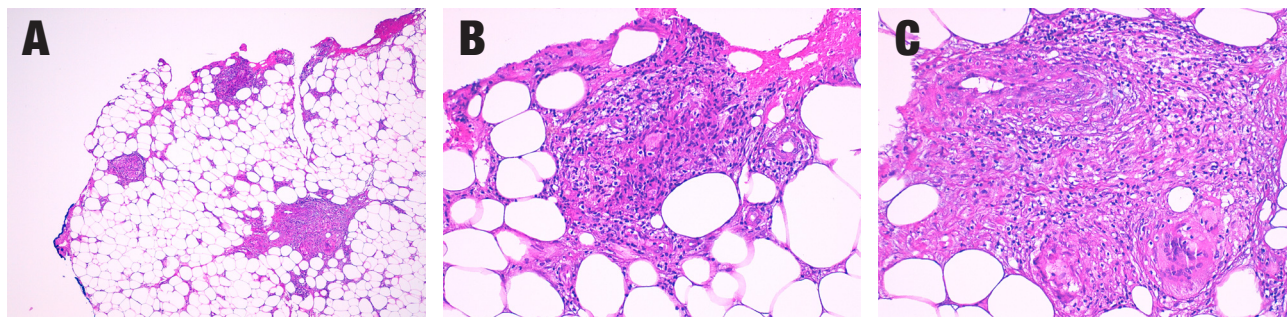
DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que afecta a pacientes de todas las edades y razas. La etiopatogénica no está claramente establecida; un aumento de la actividad de los linfocitos Th1 y Th17 produce una respuesta exagerada que culmina con la formación de granulomas no necrotizantes, característicos de esta enfermedad.¹

En los últimos años, fármacos como los inhibidores de BRAF/MEK han sido utilizados en el tratamiento del melanoma en estadio avanzado con resultados prometedores en cuanto a supervivencia. Sin embargo, se han descrito reacciones granulomatosas asociadas a estos fármacos cuyo mecanismo etiopatogénico no se conoce con exactitud.

La inhibición de la vía BRAF/MEK podría aumentar la actividad inmune contra antígenos tumorales, dando lugar a una respuesta anticancerígena granulomatosa causante de cuadros sarcoidosis-like.²

Figura 1. Microscopía óptica. Tinción Hematoxilina/Eosina. A) 4x; B) 20x; C) 20x.
Presencia en el tejido celular subcutáneo, y a nivel lobulillar, de granulomas desnudos de tipo sarcoides, no necrotizantes, con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y de tipo cuerpo extraño.



El tiempo de latencia no suele ser superior al año, y el diagnóstico es histológico, demostrando la presencia de granulomas no caseificantes. La ECA está elevada en más de 2/3 de estos pacientes.³

Estas reacciones parecen tener una clara predilección por la afectación cutánea (que en algunas series supera el 80%)^{3,4}. La afectación sistémica, al contrario de lo que sucede en la sarcoidosis clásica, es menos frecuente y a menudo implica la necesidad de instaurar tratamiento con esteroides sistémicos con muy buena respuesta.^{3,5}

El caso de nuestra paciente, de especial interés por ser la afectación pulmonar e hilar la predominante, es un ejemplo infrecuente de este tipo de reacciones. De acuerdo con la literatura, el tratamiento con esteroides mejora espectacularmente la clínica. La evidencia disponible sugiere que, de forma análoga a lo que sucede con pembrolizumab, los esteroides no parecen comprometer la eficacia de la inmunoterapia.³

CONCLUSIONES

En conclusión, se han descrito reacciones granulomatosas relacionadas con el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, en su mayoría con afectación exclusivamente cutánea pero también con afectación sistémica. Esta última responde espectacularmente al tratamiento con esteroides sistémicos y a menudo permite mantener estos fármacos, con resultados cada vez más prometedores.

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. Brown F, Modi P, Tanner LS. Lofgren Syndrome. StatPearls [Internet]. 2023; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493940/>
2. Rozeman EA, Dekker TJA, Haanen JBAG, Blank CU. Advanced Melanoma: Current Treatment Options, Biomarkers, and Future Perspectives. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):303–17.
3. Pham JP, Star P, Phan K, Loh Y, Joshua AM, Smith A. BRAF inhibition and the spectrum of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87(3):605–13.
4. Bala VM, Mitsogianni M, Laschos K, Pliakou E, Lazaridi E, Lampropoulou DI, et al. Mediastinal and hilar sarcoid-like reaction in a patient treated with dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2022; 16(5).
5. Tronconi MC, Marinello A, Solferino A, Grimaudo S, Ciccarelli M, Manara S, et al. A Case of Pulmonary Sarcoidosis during First-Line Targeted Therapy with Dabrafenib Plus Trametinib in BRAF V600E-Mutated Metastatic Melanoma. *Case Rep Oncol*. 2022;15(2):560–5.

Manejo de la hipofisitis inducida por ipilimumab en el carcinoma hepatocelular avanzado: Una perspectiva clínica

Navigating Ipilimumab-induced hypophysitis in advanced hepatocellular carcinoma: A clinical perspective

Luis Carlos Afonso Rocha¹, Cecilia Moreira², Filipe Breda¹, José Presa³

¹ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (Portugal)

² Unidade Local de Saúde de Matosinhos (Portugal)

³ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (Portugal)

ABSTRACT

Immunotherapy, represented by immune checkpoint inhibitors (ICIs), has marked a significant breakthrough in cancer treatment. Ipilimumab (IPI), an anti-CTLA-4 agent, stands out in this therapeutic landscape. However, its efficacy is not without challenges, among them, immune-related adverse events, especially hypophysitis.

In this article, we present a detailed clinical case of hypophysitis induced by the combined administration of Ipilimumab (IPI) and Nivolumab (NIVO) in a 69-year-old patient diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The complexity of his medical history adds layers of intricacy to the clinical narrative. After four cycles of immunotherapy, a spectrum of symptoms emerged, requiring a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach.

The case highlights the imperative need to understand in nuanced detail ICI-induced hypophysitis. The discussion encompasses the elusive pathophysiology, diverse clinical manifestations, and the delicate balance required for effective clinical management. Significantly, the decision-making regarding treatment continuation is explored, emphasizing the critical need for specialized clinical vigilance.

This case serves as a microcosm of the broader challenges entrenched in the dynamic realm of immunotherapy. As ICIs redefine treatment paradigms for HCC, awareness of rare complications such as hypophysitis becomes indispensable. The conclusion advocates for a multidisciplinary approach to navigate these intricacies, ensuring judicious decision-making and optimal patient outcomes.

Keywords: Immunotherapy, hepatocellular carcinoma, Ipilimumab, hypophysitis, multidisciplinary approach.

RESUMEN

La inmunoterapia, representada por los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI), ha supuesto un avance significativo en el tratamiento del cáncer. El ipilimumab (IPI), un agente anti-CTLA-4, destaca en este panorama terapéutico. Sin embargo, su eficacia no está exenta de desafíos, entre ellos, los acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, especialmente la hipofisitis.

En este artículo presentamos un caso clínico detallado de hipofisitis inducida por la administración combinada de ipilimumab (IPI) y nivolumab (NIVO) en un paciente de 69 años diagnosticado de carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. La complejidad de su historia clínica añade capas de complejidad al relato clínico. Tras cuatro ciclos de inmunoterapia, apareció un espectro de síntomas que requirió un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinar.

El caso pone de relieve la necesidad imperiosa de comprender en detalle los matices de la hipofisitis inducida por ICI. La discusión abarca la elusiva fisiopatología, las diversas manifestaciones clínicas y el delicado equilibrio necesario para un tratamiento clínico eficaz. De manera significativa, se explora la toma de decisiones respecto a la continuación del tratamiento, enfatizando la necesidad crítica de una vigilancia clínica especializada.

Este caso sirve de microcosmos de los retos más amplios que se plantean en el dinámico ámbito de la inmunoterapia. A medida que las ICI redefinen los paradigmas de tratamiento del CHC, se hace indispensable conocer complicaciones poco frecuentes como la hipofisitis. La conclusión aboga por un enfoque multidisciplinar para navegar por estos entresijos, garantizando una toma de decisiones juiciosa y unos resultados óptimos para los pacientes.

Palabras clave: Inmunoterapia, carcinoma hepatocelular, Ipilimumab, hipofisitis, enfoque multidisciplinar.

INTRODUCTION

Immunotherapy, utilizing immune checkpoint inhibitors (ICI), signifies a noteworthy advancement in cancer treatment. To date, regulatory agencies such as the FDA (Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency) have approved three classes of ICI: anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), anti-PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), Anti-PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1).¹

Ipilimumab (IPI), by blocking CTLA-4, restores the activation and proliferation of T lymphocytes, enhancing the anti-tumor response.

FDA-approved in 2011 for the treatment of metastatic or unresectable melanoma, IPI has shown effectiveness not only in this type of cancer but also in other neoplasms such as lung carcinoma, renal cell carcinoma, and advanced hepatocellular carcinoma (HCC).² Nivolumab (Nivo) is an anti-PD-1 drug approved in 2014.³

The use of IPI, like other ICI, is associated with immune-related adverse events affecting the skin, gastrointestinal tract, liver, and endocrine system⁴. Hypophysitis, a rare and potentially serious complication, surfaces within this spectrum.

Hypophysitis represents a heterogeneous group of inflammatory lesions affecting the pituitary gland. The pathophysiology involves immune dysregulation and inflammation, though the exact mechanisms are not fully understood. It is categorized based on histology and/or primary or secondary etiology, which may be related to systemic diseases, infections, or pharmacological agents⁵. It is a relatively rare disease with an annual incidence of 1/9,000,000.⁶

The incidence of hypophysitis in patients treated with IPI varies from 1.8% to 17%, depending on the doses and treatment regimens used. Although IPI has demonstrated significant clinical benefits, it has also been associated with a higher incidence of hypophysitis compared to other ICI.⁵

Our aim is to provide a comprehensive understanding of ICI-induced hypophysitis and raise awareness about this complication.

CLINICAL CASE

We present the case of a 69-year-old man with a medical history encompassing dyslipidemia, type 2 diabetes *mellitus*, hypertension, hypothyroidism, benign prostatic hyperplasia, atrial fibrillation, and chronic liver disease of viral and alcoholic etiology, complicated by a large HCC. The patient had previously undergone transarterial chemoembolization (TACE) and first-line treatment with Sorafenib, which was discontinued due to cardiovascular dysfunction and gastrointestinal symptoms. Subsequently, he initiated second-line systemic treatment with IPI and Nivo. The treatment regimen comprised 4 cycles of immunotherapy, with Nivo at 1 mg/kg plus IPI at 3 mg/kg, administered every 3 weeks (4 doses), followed by Nivo at 240 mg every 2 weeks.

Following the completion of the initial 4 cycles, the patient presented to the Liver Unit with complaints of anorexia, asthenia, dizziness, and headaches, evolving over two weeks.

Laboratory analysis revealed hyponatremia (127 mmol/L) and evidence of adrenal insufficiency, manifested by low levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (1.5 pg/mL) and cortisol (21 nmol/L). Additionally, there was a decrease in insulin-like growth factor (IGF-1) levels (22.6 ng/mL), with no changes in anti-thyroid antibodies, thyroid function hormones, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH). Prompt diagnosis of secondary hypophysitis due to IPI + Nivo treatment was established.

The patient was admitted to the Internal Medicine ward and initiated treatment with hydrocortisone at 50 mg every 8 hours. Cranioencephalic magnetic resonance imaging (MRI) revealed no abnormalities in pituitary morphology. Abdominal computed tomography (CT) scan indicated a partial therapeutic response, with a reduction in the size of the hepatic neoplastic lesion (from 6.7 cm to 4.7 cm), without other associated complications. Following one week of hospitalization, the patient was discharged with normalized laboratory values. Levothyroxine was adjusted to 50 mcg/day, while hydrocortisone was maintained at a dose of 15 mg + 10 mg. The patient was referred for an endocrinology consultation. Upon reevaluation by the multidisciplinary board, the decision to discontinue immunotherapy was made due to the severity of adverse events after completing four therapy cycles. A comprehensive assessment by the hepatobiliary surgery team recom-

mended surgical removal of the HCC, which proceeded without documented complications.

DISCUSSION

Recent clinical trials unequivocally highlight the potential of IPI, both as monotherapy and in combination with other modalities, to generate a strong antitumor response and improve overall survival in advanced HCC patients.

Understanding the pathophysiology of ICI-induced hypophysitis is crucial for precise diagnosis and effective clinical management. Although the exact mechanisms are not fully understood, a consensus suggests immune dysregulation leading to pituitary gland inflammation. Hypotheses include autoimmune-mediated damage to pituitary cells, direct T lymphocyte infiltration, and the release of pro-inflammatory cytokines.⁵

Contrary to other endocrinopathies, hypophysitis typically does not necessitate suspension of ICI therapy, as it does not significantly impact the likelihood of pituitary function recovery². However, the non-specific nature of symptoms implies that many cases may go unrecognized without a high degree of clinical suspicion. Regular evaluation of thyroid function tests before each treatment cycle is recommended. A decline in Thyroid Stimulating Hormone (TSH) has shown potential as a predictive factor for IPI-induced hypophysitis⁷, with a $\geq 80\%$ decrease in TSH serving as an early predictor⁶. Treatment primarily involves hormonal replacement of the affected pituitary axes with hydrocortisone and levothyroxine.

The ideal glucocorticoid (GC) dose to alleviate hypophysitis-related symptoms is uncertain. Recent studies indicate no clear benefit in pituitary function recovery or mortality with high-dose GC; in fact, it's linked to increased mortality. Current guidelines recommend high-dose GC solely for symptomatic patients. While pituitary inflammation often resolves within three months, resulting adrenal insufficiency may persist long-term, irrespective of the GC dose administered.⁸

Understanding and managing adverse events is vital for maximizing the benefits of Immune ICI treatment while minimizing risks. This case underscores the ongoing challenges in immunotherapy. ICI's transformation of HCC treatment emphasizes the need for a comprehensive understanding, early detection, and specialized intervention for rare complications like hypophysitis. While not mandating treatment suspension, specialized vigilance is crucial, emphasizing a multidisciplinary approach in evaluation and decision-making.

As cancer treatment evolves with immunotherapy, continual vigilance and a multidisciplinary approach are essential. This case stresses the importance of ongoing research, education, and clinical collaboration to optimize ICI benefits in HCC while navigating potential complications. The pursuit of precision and personalized care remains critical for enhancing patient outcomes in the dynamic realm of cancer immunotherapy.

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. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. Clin Diabetes Endocrinol. 2019;5:1.
2. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(3):331-9.
3. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):211-219.
4. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. Endocr Relat Cancer. 2017;24(12):T331-T347.
5. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, Alexandraki K, Randeve H, Kassi E. Managing Ipilimumab-Induced Hypophysitis: Challenges and Current Therapeutic Strategies. Cancer Manag Res. 2020;12:9551-9561.
6. Siddiqui MS, Lai ZM, Spain L, Greener V, Turajlic S, Larkin J, et al. Predicting development of ipilimumab-induced hypophysitis: utility of T4 and TSH index but not TSH. J Endocrinol Invest. 2020;44(1):195-203.
7. Faje AT, et al. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients with Metastatic Melanoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4078-4085.
8. Snyders T, Chakos D, Swami U, Latour E, Chen Y, Fleseriu M, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis, a single academic center experience. Pituitary. 2019;22(5):488-496.

Granuloma anular: un trastorno poco frecuente asociado al amlodipino

Granuloma annulare: a rare amlodipine associated disorder

Elisa Macedo Brás, Nuno Ferreira da Silva

Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro (Portugal)

A 62 years old male, with a history of arterial hypertension has presented to the hospital with a month's history of a pruriginous rash on his trunk. The rash started a couple weeks after his hypertension therapy was adjusted. He had been on perindopril for an extended period before the recent addition of amlodipine two months ago. He denied any other complaint, exposure to animals or new cosmetic product.

On physical examination the patient had a maculopapular rash, without scaling, all around his trunk, arms, back, and superior abdomen. Amlodipine was discontinued and the patient was medicated with prednisolone 40 mg. Blood tests for diabetes and dyslipidemia were negative as did serologies for VIH, HCV, HBV, EBV, and syphilis; renal and hepatic function, blood count and inflammatory parameters were normal.

The skin biopsy showed focal collagen degeneration and a dermal lymphohistiocytic infiltrate consistent with granuloma annulare. These findings were attributed to a delayed type hypersensitivity reaction due to amlodipine¹. We started hydroxychloroquine 400 mg and corticoid tapering². One year later lesions had disappeared.

Granuloma annulare has an unclear aetiology, tough histological characteristics suggest a link to delayed hyperreactivity reactions. Drug exposure, viral infections, diabetes, dyslipidemia, cancer, or thyroid illness have all been associated to this granulomatous eruption. It can manifest as localized, generalized, subcutaneous, and perforating forms. Differential diagnoses include sarcoidosis, *tinea corporis*, lichen planus, or tertiary syphilis³. Typically, it follows a benign course². Despite its rarity, we should be aware of its association with amlodipine and other medications.



Figure 1. Maculopapular rash in the trunk (with extension to upper abdomen)



Figure 2. Maculopapular rash in the back

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.

REFERENCES

1. Lim AC, Hart K, Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated with the use of amlodipine. *Australas J Dermatol*. 2002;43(1):24-27.
2. Thornsberry LA, English JC III. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: An update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):279-290.
3. Shah N, Shah M, Drucker AM, Shear NH, Ziv M, Dodiuk-Gad RP. Granulomatous cutaneous drug eruptions: A systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):39-53.

Correspondencia: ana.elisa.bras@gmail.com

Cómo citar este artículo: Macedo E, Ferreira N.

Bullous leukemia cutis: a rare form of skin infiltration by leukemic cells. *Galicia Clin* 2024; 85-4: 37.

Recibido: 17/01/2024 ; Aceptado: 29/05/2024 // <https://doi.org/10.22546/85/4/1260>

COMUNICACIONES ORALES

CONSULTA MODELO UMIPIC: CALES SON OS FACTORES DE RISCO PARA INGRESAR POR INSUFICIENCIA CARDÍACA?

ML López Reboiro; S Albarrán Gonzalez; Marchán López, A; Sardiña González, C; Gutiérrez López, R; López Mourinho, VM; Álvarez Asensio, EJ; Dib Paz, L; López Castro, J.
Hospital Público de Monforte de Lemos

OBXECTIVOS: Identificar os factores de risco para ingresar por Insuficiencia Cardíaca (IC) unha vez que o doente está seguido na UMIPIC

MATERIAL E MÉTODOS: Realizamos un estudo prospectivo no que incluimos todos os doentes seguidos na consulta UMIPIC dende o ano 2017 ata o 2022. Recollemos as seguintes variables no momento da inclusión: idade, xénero, factores de risco cardiovascular, comorbilidades, Índice de Charlson, Cardiopatía de base, Fracción de execución ventricular esquerda, presenza de fibrilación auricular e cantos chegadas a urxencias ou ingresos por insuficiencia cardíaca presentaron nos 6 meses previos á inclusión. E documentamos a mortalidade, ingresos e chegadas a urxencias por IC 6 meses despois do seguimento.

Os doentes dividímoslos en dous grupos, aqueles que ingresaron por IC nos seis meses despois da inclusión (ingresadores) e aqueles que non o fixeron (non ingresadores), comparamos as variables anteriormente mencionadas, considerando valores estatisticamente significativos aqueles que teñan unha $P < 0,05$.

RESULTADOS: Obtemos un total de 169 doentes dos cales 36 ingresaron por IC nos seis meses de seguimento. As variables recóllense na Táboa 1.

CONCLUSIÓN: Os doentes ingresadores teñen maior prevalencia de enfermidade renal crónica, anemia e antecedentes de hábito tabáquico. Ademais antes de ser incluídos xa tiñan maior taxa de ingresos pero durante o seguimento precisaron un maior número de consultas e rescates en Hospital de Día. A súa mortalidade foi maior que os doentes non ingresadores.

COMPORTAMIENTO DE LOS SANGRADOS MAYORES EN EL PACIENTE ANCIANO: ¿ES NECESARIO CREAR UN SCORE PREDICTIVO?

Malvarez Martin-Aragon, C¹; Machado Portugués, S¹; Padín Paz, EM¹; Valle Bernard, R²; Fidalgo Fernández, M³; López Miguel, P⁴; Alda Lozano, A⁵; López Ruiz, A⁶; Núñez Fernández, MJ¹; Monreal Bosch, M⁷

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

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Santander.

³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

⁴ Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete.

⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.

⁶ Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Axarquía. Málaga.

Táboa 1

	Ingresadores	Non ingresadores	p
N	36	133	
Idade (media±ds)	85,3±4,3	83,1±9	0,71
Mulleres	33%	48,9%	0,09
Hipertensión Arterial	77,8%	85%	0,3
Diabete Mellitus tipo 2	38,9%	37,6%	0,1
Dislipemia	61,1%	58,6%	0,8
Fumadores/Exfumadores	41,7%	21,1%	0,01
Broncopatía crónica	33%	27,8%	0,5
Enfermidade renal crónica	50%	28,6%	0,01
Demencia	5,6%	6%	0,9
Anemia	30,6%	10,5%	0,03
Arteriopatía periférica	8,3%	7,5%	0,8
Índice de Charlson	7,03±1,9	6,95±1,9	0,69
Cardiopatía hipertensiva	36,1%	35,3%	0,9
Cardiopatía isquémica	27,8%	23,3%	0,5
Cardiopatía valvular	33,3%	32,3%	0,9
Fracción de execución deprimida	16,7%	28,6%	0,09
Ingresos previos por IC	1,08±1,05	0,6±0,66	0,01
Urxencia previas por IC	0,5±0,8	0,29±0,55	0,98
Urxencias por IC aos 6 meses	0,36±1,2	0,09±0,4	0,16
Visitas ao Hospital de Día aos 6 meses	1,94±1,8	0,71±1,23	<0,01
Consultas xeradas durante os 6 meses	5,83±3	3,89±1,79	<0,01
Mortalidade durante os 6 meses	30,6%	14,3%	0,02

⁷ Director de la Cátedra en Enfermedad Tromboembólica, Facultad de las Ciencias de la Salud, UCAM - Universidad Católica San Antonio de Murcia. CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

OBJETIVO: Las complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento anticoagulante en pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) difieren con la edad. El objetivo es determinar cómo se comporta el sangrado en función de la misma, con la finalidad de valorar si es necesario crear una escala predictiva en ancianos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional longitudinal retrospectivo de pacientes incluidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) diagnosticados de sangrado mayor (SM), separados en dos cohortes: mayores y menores de 80 años. Se analizan distintas variables en potencial relación con el desarrollo de hemorragias, sus características y evolución, comparando hallazgos obtenidos durante y tras los 90 primeros días de tratamiento anticoagulante en los dos grupos.

RESULTADOS: Se estudian un total de 102.723 pacientes con SM, de los cuales 23.359 son mayores de 80 años y 79.364 menores. En el subgrupo de añosos 65% son mujeres (en jóvenes 46%), con un peso medio de 69 ± 12 kg (78 ± 18 en menores), y más comorbilidades como IR (77% vs 20%), DM (21% vs 15%), HTA (72% vs 41%) y polifarmacia.

Comparando mayores de 80 con menores: el riesgo relativo (RR) de ETV recurrente los primeros 90 días es 0.81 (0.73-0.89), sin diferencias significativas tras ese periodo, siendo el RR de SM 2.16 (2.00-2.32), significativo a nivel gastrointestinal (RR 2.5), hematoma (3.4), intracraneal (1.8) y urinario (2.0), a diferencia del vaginal (0.38), cuyo riesgo está incrementado en jóvenes.

En los mayores de 80 existe mayor mortalidad, con más riesgo de SM fatal (HR 2.6) y embolia (E) fatal (HR 3.07), y tras 3 meses de tratamiento, 7 veces más incidencia de SM fatal que E fatal.

Ciertos factores relacionados con sangrado en ancianos difieren en función de la etapa (3 primeros meses: epilepsia o plaquetopenia; más de 3: demencia o esquizofrenia; comunes: cáncer o IR).

CONCLUSIONES: El SM en el anciano es más frecuente y conlleva mayor mortalidad que en el joven, siendo más habitual en mujeres pluripatológicas, polimedicadas y delgadas, y principalmente a nivel gastrointestinal, hematoma, intracraneal y urinario.

Tras 90 días de tratamiento, los ancianos tienen 7 veces más SM fatal que E fatal, y los factores relacionados van a depender de la etapa.

Todo esto objetiva la necesidad de crear escalas de predicción de hemorragia específicas basándose en estas diferencias, principalmente en mayores de 80 años a partir de los 3 meses de tratamiento anticoagulante.

NEUMONÍA POR LEGIONELLA PNEUMOPHILA: DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO

García Formoso, L; Daviña Núñez, C; Pena Martínez, M; Martínez Lamas, L; Pérez Castro, S; López Veiga, A; Garrido Ventín, M; Carreira Sampayo, U; Blanco López, I; Zhygalova, I.

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

OBJETIVO: Descripción de las características clínicas y microbiológicas de un brote comunitario de neumonía por *Legionella pneumophila* en nuestra área sanitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo de un brote de *Legionella* en el sur de la provincia de Pontevedra. La enfermedad por *Legionella* se definió como clínica compatible y antígeno en orina positivo. El cultivo se realizó en BCYEa. Se llevó a cabo genotipado SBT (sequence-based) y cgMLST.

RESULTADOS: Se identificaron 21 casos de neumonía por *Legionella* (29/10/2023-3/12/2023), 12 en A Guarda y localidades colindantes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (100%) y tos (58%); otros hallazgos característicos fueron hiponatremia (76%), confusión (38%), diarrea (13%) y náuseas/vómitos (10%). Todos presentaron infiltrado radiológico, siendo la consolidación unilobar lo más frecuente (67%).

Se realizó cultivo de esputo en 10 pacientes (positivos 3, 30%). Las CMI de azitromicina y levofloxacino fueron 0.25 µg/ml y 0.19 µg/ml, respectivamente. Se identificó el ST 2938 en 6 casos representativos. En el análisis filogenético (cgMLST, 3 aislados) se observó que los aislados del brote formaban un cluster monofilético, no concordante con ninguna de las muestras ambientales. Desde el punto de vista epidemiológico, tampoco se logró identificar la fuente de exposición.

El 43% de los pacientes recibió tratamiento empírico frente a *Legionella*; no se constataron eventos adversos asociados al tratamiento. Todos los pacientes requirieron hospitalización, con una mediana de estancia de 6 días (RIQ 5-11) y una tasa de curación del 100%. Dos pacientes (10%) precisaron ingreso en UCI por shock séptico e insuficiencia respiratoria. Otro paciente precisó ventilación mecánica no invasiva. No se produjo ninguna muerte ni reingreso a los 90 días.

CONCLUSIONES: La neumonía por *Legionella* se produce por inhalación de aerosoles de aguas contaminadas por este microorganismo. Las características clínicas de los pacientes afectados por el brote de *Legionella pneumophila* son consistentes con la literatura. El antígeno en orina sigue siendo el test diagnóstico de primera línea, aunque el genotipado del aislado de las muestras respiratorias es fundamental para el estudio del brote. En este caso, permitió la confirmación a nivel genómico de un origen común, aunque no se ha identificado la fuente de exposición.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENCEFALITIS POR VIRUS HERPES SIMPLE TIPO 1 EN LUGO ENTRE 2002 Y 2023

Chantres Legaspi, Y; Piñeiro Fernández, JC; Peinó Camba, P; Suarez Piñera, A; Capón Gonzalez, P; Rabuñal Rey, R.

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

OBJETIVOS: Describir las características clínicas, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y pronóstico de los pacientes con encefalitis herpética en nuestra área sanitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de forma consecutiva en el área sanitaria de Lugo de encefalitis herpética, entre 1/3/2002 y 31/8/2023. El diagnóstico se estableció por una clínica compatible, junto con una PCR positiva para VHS-1 en el LCR. Se analizaron variables clínicas, pruebas complementarias, evolución, tratamiento y mortalidad. Análisis estadístico mediante SPSS 29.0.

RESULTADOS: Se incluyeron 54 pacientes, el 51.9% varones. La edad media fue 63.6 ± 24.4 y la estancia de 22.9 ± 18 días. El 46.3% tenía comorbilidad grave y el 14.8% eran inmunosuprimidos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre (81.5%), alteraciones del comportamiento (79.3%), disminución del nivel de conciencia (75.9%) y alteraciones del habla (76.1%). El retraso diag-

nóstico medio desde el inicio de los síntomas fue de 7.7 ± 12.1 días. El 98.1% presentó un LCR patológico, siendo la norma la pleiocitosis linfocitaria con hiperproteínorraquia (leucocitos 127.4 ± 17.9 , predominio mononuclear, y proteínas 97.7 ± 72.3). Todos tenían una PCR (+) para VHS-1 en el LCR. La rentabilidad diagnóstica, con un patrón o lesiones sugestivas de esta patología, fue del 72.4% para el EEG, 19.1% para el TAC y 79.1% para la RMN (el 91.3% con afectación temporal y el 48.1% con afectación fronto-temporal). El 94.4% fue tratado con aciclovir iv (15.6 ± 5.4 días), con una demora de 3.9 ± 2 días desde el ingreso, el 41.5% con corticoides (media de 20.7 ± 25.8 días) y el 46.4% con antiepilépticos. Durante la hospitalización, 18 (33.3%) pacientes ingresaron en UCI, 32 (59.3%) presentaron complicaciones (59.4% neurológicas, 46.9% infecciosas, 21.9% metabólicas y 13.3% nefrotoxicidad por aciclovir) y 11 (20.4%) fallecieron. En el análisis univariante, se asociaron a una mayor mortalidad: inmunosupresión (9.3% vs 36.4%, $p=0.045$), alteración del nivel de conciencia (69.8% vs 100%, $p=0.033$), alteración del habla (6.6% vs 100%, $p=0.031$) y edad más avanzada (60.9 vs 73.9, $p=0.034$); pero ninguna demostró su relación en el análisis multivariante. Durante el seguimiento, 20 (46.5%) presentaban secuelas (41.9% neurológicas y 23.3% funcionales).

CONCLUSIONES: A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la encefalitis herpética continúa siendo una enfermedad grave, que requiere un diagnóstico (clínico, microbiológico y de imagen) e inicio de tratamiento precoces, para evitar una alta tasa de mortalidad, complicaciones intrahospitalarias y secuelas a largo plazo.

DIGITALIZACIÓN DEL PROCESO DE TRANSICIÓN AL ALTA EN INSUFICIENCIA CARDIACA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL TERCIARIO A TRAVÉS DE LA UMIPIC

Seoane Gonzalez, B; Rodriguez Osorio, I; Ferreira Gonzalez, L; Alonso Juarros, O; Sanclaudio Luhia, AI; Villa Latas, A; Valle Cabo, C; Diaz Diez, T; Marcos Rodriguez, P; De La Iglesia Martinez, F.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

INTRODUCCIÓN: Dada su prevalencia y consumo de recursos, las estrategias de mejora sobre el proceso de IC son una necesidad del sistema sanitario. La digitalización es una herramienta innovadora que permite homogenizar, reduciendo la variabilidad de manejo clínico y favoreciendo un uso eficiente de los recursos. Esto es especialmente importante en los centros con alto volumen de pacientes.

MÉTODOS: Se trata de un hospital terciario (550.000 habitantes) aproximadamente 3800 ingresos/año con diagnóstico de IC, en 2.800 pacientes; de ellos, más de la mitad ingresan en MI, servicio de alta complejidad por su tamaño y fragmentación.

Previamente al proyecto, la transición al alta no se encontraba correctamente estandarizada, quedando a criterio de cada facultativo la derivación o no del paciente a las unidades específicas y el tiempo hasta dicha valoración.

La estrategia consistió en la creación de una herramienta digital que detecte desde el inicio a los pacientes ingresados por IC y active un protocolo de transición al alta estandarizado.

Se articuló mediante un innovador sistema de alertas a través de IANUS, examinándose diferentes variables clínicas, radiológicas y analíticas y se cotejaron con una muestra de selección manual de pacientes durante un periodo, analizándose 400 pacientes.

Tras comparar dichos parámetro se seleccionaron: diagnóstico de IC al ingreso, ingreso previo por IC en los últimos 6 meses, diagnóstico de IC en el último año, peptidos natriuréticos elevados, alteraciones radiológicas compatibles. El listado de pacientes generado por la herramienta en IANUS es valorado por el personal de la UMIPIC, que confirma el diagnóstico de IC.

En estos pacientes se activa seguimiento por enfermería, cita automática al alta e inclusión en el registro propio de la unidad en SIMON (aplicativo para recogida de datos propio del área sanitaria). A través de SIMON se detecta automáticamente tanto visitas a urgencias como reingresos de dichos pacientes, realizándose intervención en aquellos episodios relacionados con IC, de cara a optimizar la continuidad asistencial y reducir el nº de visitas programadas.

RESULTADOS: Se triplicó el nº de pacientes en los que se realizó una transición estandarizada, con reducción de rehospitalizaciones y tiempo a primera visita. Se redujo mortalidad y se aumentó el % de pacientes con terapia modificadoras de enfermedad. Se detectó y realizó intervención sobre los nuevos contactos con el sistema sanitario por IC de los pacientes incluidos en SIMON.

CONCLUSIONES: La digitalización del proceso de transición al alta en IC a través del programa UMIPIC ha aumentando significativamente el número de pacientes en los que se realiza una transición adecuada, reduciendo reingresos, mortalidad y coste de todo el proceso.

ANÁLISIS DEL REINGRESO PRECOZ (30 DÍAS) EN LOS PACIENTES MANEJADOS DE FORMA AMBULATORIA DESDE UNA UNIDAD DE ENLACE DE MEDICINA INTERNA CON URGENCIAS. NUESTRA EXPERIENCIA EN EL PRIMER SEMESTRE DEL AÑO 2023

Vares Gonzalez, M; Valle Cabo, C; Sardina Villada, A; Rey Azurmendi, T; Villa Latas, M; Ramos Alonso, L; Padín Trigo, A; Gómez Longueira, P; Vares González, M; Pazos Ferro, A; Vieito Porto, D.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

OBJETIVO: El envejecimiento poblacional y la cronificación de enfermedades se traducen en un continuo aumento de la demanda asistencial, siendo frecuente el uso del ingreso hospitalario para paliar los déficits organizativos del sistema sanitario, afectando especialmente a los Servicios de Urgencias (SU) y de Medicina Interna (MI). Nuestra unidad de MI de Enlace con Urgencias (UEU) juega un papel clave en nuestro centro, buscando vías alternativas a la hospitalización convencional de los pacientes candidatos a ingreso en MI. Hemos analizado las características y evolución de los pacientes manejados ambulatoriamente en el primer semestre del año 2023.

MATERIAL Y MÉTODOS: Análisis retrospectivo, unicéntrico, de los pacientes valorados por la UEU en los que se decidió manejo alternativo al ingreso convencional durante el año 2023. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (IBM statistics, v.20).

RESULTADOS: De enero a junio del 2023 se valoraron 1748 pacientes. Se realizó un manejo alternativo al ingreso convencional en 823 pacientes (47%). De estos, 95 pacientes ingresaron con Hospitalización a Domicilio (13%), y 728 (87%) fueron dados de alta directamente desde urgencias.

La edad media fue de 77.8 años; el 54.5% eran mujeres. El 34% habían ingresado al menos una vez en el último año, el 14% cumplían criterios de multiingresador, y el 79.4% de polifarmacia. Las comorbilidades analizadas a destacar son: hipertensión (68.8%), dislipemia

(50.3%), enfermedad renal crónica estadio 3a o más (35.4%), fibrilación auricular (31.2%) y diabetes mellitus (30%).

Los diagnósticos más frecuentes fueron infección respiratoria (30,90 %), insuficiencia cardíaca (19,64 %), infección del tracto urinario (10,57 %), patología neoplásica (6,86%) y COVID19 (4,80%).

El 55,2% fueron derivados a una consulta específica: Consulta de Alta Resolución (28,4%), Unidad de Crónicos Complejos (7%), Unidad de Manejo Integral de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca (6,4%), Enfermedad Tromboembólica (2,1%), MI convencional (2,5%) y otros servicios (8,8%).

El reingreso a los 30 días fue del 9,96%.

CONCLUSIONES: Pese a que en MI atendemos a pacientes cada vez mayores y más complejos, resulta posible realizar un manejo alternativo al ingreso convencional de forma segura en la mitad de los pacientes valorados por la UEU.

Para ello, la continuidad asistencial tras el alta hospitalaria en una consulta específica resulta fundamental.

Potenciar las UEU es primordial para aportar eficiencia y calidad asistencial.

FILTROS DE VENA CAVA INFERIOR EN ETV. PERFIL CLÍNICO, INDICACIÓN Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN UN ÁREA SANITARIA

Tobío Romero, A; Tobío Romero, A; Piedrafita Afonso, L; Piñeiro Fernández, JC; Pedrosa Fraga, C; Arce Otero, M; Matesanz Fernández, M; López Carreira, L; Pombo Vide, B.

Hospital Universitario Lucus Auguti. Lugo.

OBJETIVOS: Describir el perfil clínico de los pacientes en los que se indicó un filtro de vena cava inferior (FVCI), indicaciones para su uso, complicaciones y evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS: Análisis retrospectivo de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con indicación de un FVCI entre 6/2020-1/2024, en el área sanitaria de Lugo. Se recopilaron variables demográficas, clínicas, relacionadas con el procedimiento y el seguimiento. Análisis estadístico con SPSS.

RESULTADOS: Se incluyeron 52 pacientes, con edad media de $71,4 \pm 12,8$ años. El 65,4% eran varones. El 69,2% presentaban TEP y el 53,8% TVP (82,1% proximal). Un 94,2% tenía factores de riesgo de ETV, fundamentalmente cáncer activo (51,9%; 40% estadio IV), seguido de inmovilización (44,2%), obesidad (38,5%), y cirugía mayor reciente (21,2%). Al diagnóstico, el 38,5% tenía infección aguda (60% respiratoria). El índice de Charlson medio fue de $6,5 \pm 3,4$ (92,3% de comorbilidad grave). Se utilizaron FVCI temporales en 51 (98,1%) pacientes (el 94,2% por acceso femoral y todos con colocación en la VCI infrarrenal), el 86,5% con fines terapéuticos. Las principales indicaciones para la colocación fueron: hemorragia grave activa (48,1%), contraindicación absoluta para la anticoagulación (26,9%) y cirugía mayor con alto riesgo de ETV (13,5%). En la fase aguda, 42 (80,2%) fueron anticoagulados, todos con HBPM (51,4% a dosis intermedias), 12 (23%) presentaron hemorragias relacionadas con el tratamiento (2 leve y 10 mayor) y 12 (23,1%) fallecieron durante el ingreso (6 por neoplasia, 4 por hemorragia y 2 por infección). Entre los supervivientes, no se observaron complicaciones inmediatas o tardías relacionadas con la colocación del FVCI, se retiró en 24 (60%) pacientes (duración media de $60 \pm 92,9$ días), 16 (40%) fueron anticoagulados a largo plazo (media de $5,6 \pm 3$ meses) y el resto indefinidamente. Durante el seguimiento, hubo 4 (10%) recurrencias y 10 (25%) exitus (7 por neoplasia y 3 por infecciones). La mediana de supervivencia global, desde la colocación del FVCI, fue de $39,8 \pm 4,5$ meses.

CONCLUSIÓN: La indicación de los FVCI resulta controvertida y no existen recomendaciones específicas. En nuestra área, los FVCI suelen indicarse en pacientes de alto riesgo y elevada complejidad (edad avanzada, comorbilidad grave, cáncer activo, contraindicación para la anticoagulación o hemorragias graves). Los pacientes presentan un alto porcentaje de complicaciones y mortalidad, tanto periprocedimiento (aunque no por el propio procedimiento) como durante el seguimiento.

BIOPSIA DE ARTERIA TEMPORAL: RESULTADOS Y FACTORES PREDICTIVOS

Vidal Vázquez, P; Costas Vila, M; Vidal Vázquez, P; Rodríguez Fernández, S; Lamas Ferreiro, JL; Alonso Parada, M; Enríquez Gómez, H; Fernández Fernández, E; De La Fuente Aguado, J.

Hospital Ribera Salud Povisa. Vigo.

OBJETIVOS: Conocer el número de biopsias de arteria temporal (BAT) realizadas en nuestro centro, porcentaje de biopsias diagnósticas de Arteritis de Células Gigantes (ACG), factores asociados a su positividad y complicaciones asociadas al procedimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, incluyendo pacientes con BAT realizada entre 1-1-2011 y 30-6-2023. Se analizaron variables demográficas y clínicas mediante revisión de historias clínicas. Se consideró BAT positiva cuando presentaba hallazgos compatibles con ACG. Para el análisis estadístico descriptivo hemos utilizado la media y desviación estándar en variables que seguían distribución normal y mediana en las que no. Para el estudio comparativo entre pacientes con biopsia positiva o negativa aplicamos los test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y test exacto de Fisher para las categóricas, estableciendo $p < 0,05$ como criterio de significación estadística. Las variables con $p < 0,25$ se incluyeron en el análisis multivariante y el diseño de una escala predictiva pre-test.

RESULTADOS: Se realizaron 133 BAT, 26 positivas (19,70%), 1 con diagnóstico alternativo, presentando hemorragia local leve 2 pacientes (1,50%). La mediana de edad fue 76 años, 79 mujeres (59,40%). Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea ($n=92$, 69,20%), polimialgia ($n=44$, 33,10%) y alteraciones visuales ($n=42$, 31,60%). Cumplían criterios clasificatorios (ACR 1990) 84 pacientes (63,20%). Las BAT tuvieron un tamaño medio de 1,32 cm y la mediana de tiempo desde inicio de corticoides fue de 5 días. En la tabla 1 se resumen las variables analizadas en el estudio bivalente. En el análisis multivariante se asociaron a mayor probabilidad de tener BAT positiva el engrosamiento de la arteria temporal y la claudicación mandibular. Un índice predictivo pre-test basado en tres variables clínicas (tabla 2), aporta un valor predictivo negativo (VPN) del 89% cuando están presentes 1 o ninguna (curva ROC con ABC de 0,745).

DISCUSIÓN: La ACG es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos y la BAT es un pilar fundamental en su diagnóstico. Observamos un bajo porcentaje de resultados positivos en nuestra serie en comparación con la literatura, que podría relacionarse con el tamaño de las biopsias y las limitaciones de la técnica. Podemos identificar factores relacionados con la probabilidad de BAT positiva, concordantes con lo comunicado por otros autores. El uso de una escala pronóstica pre-test que permita mejorar su indicación podría ser de utilidad.

CONCLUSIONES: Tenemos un porcentaje bajo de BAT positivas, no obstante, podemos establecer factores asociados a resultados positivos, fáciles de determinar en la práctica diaria.

COMUNICACIONES PÓSTER

A PROPÓSITO DE UN CASO: ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Blanco López, I; Carreira Sampayo, U; Zhygalova Zhygalova, I; Dopazo Sotillo, S; Otero Dávila, X; Vázquez Castro, JJ; García Formoso, L; Garrido Ventín, M; López Veiga, A; Vieitez Santiago, M.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo.

PERICARDITIS TUBERCULOSA: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL INTERNISTA

Zhygalova Zhygalova, I; Carreira Sampayo, U; Blanco López, I; Vázquez Castro, JJ; Garrido Ventín, M; Longueira Suárez, MR; Otero Dávila, X; López Veiga, A; Dopazo Sotillo, S; García Formoso, L.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo.

AMILOIDOSIS A- AA: DOS CARAS DE UNA MISMA MONEDA

Vázquez Castro, JJ; Blanco López, I; Carreira Sampayo, U; Zhygalova Zhygalova, I; Dopazo Sotillo, S; Otero Dávila, X; García Formoso, L; López Veiga, A; Garrido Ventín, M; Fernández Martín, JJ.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo

MÁS ALLÁ DE LO OBVIO: SOBRE UN CASO DE DERRAME PLEURAL EN PACIENTE VIH

Franco Alvarez, M; Fernández Cambeiro, MF; Rodríguez Fiuza, D; Naya Rosato, M; Mosquera Arcos, MDM; Prado Álvarez, R; Lama López, A; Gómez Suárez, L; Díaz Peromingo, JA.

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

NO TODO LO QUE EXACERBA ES EPOC: SOBRE UN CASO DE ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA COMO CAUSA DE HIPEREOSINOFILIA

Franco Alvarez, M; Rodríguez Fiuza, D; Mosquera Arcos, MDM; Naya Rosato, M; Fernández Cambeiro, MF; Fernández Castro, I ; Casar Cochetoux, C ; Lama López, A; Gómez Suárez, L; Prado Álvarez, R; Franco Álvarez, M.

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

NO TODO ES SÍNDROME MIOFASCIAL: SOBRE UN CASO DE MIOPATÍA MIOFIBRILAR

Mosquera Arcos, MDM; Franco Álvarez, M; Fernández Cambeiro, M; Gómez Suárez, L; Rodríguez Fiuza, D; Naya Rosato, M; Lama López, A; Casar Cochetoux, C; Alende Castro, V; Hermida Ameijeiras, A.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

HEPATOTOXICIDAD Y OTRAS TOXICIDADES DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA: ¿QUÉ PODEMOS PREDECIR?

Malvárez Martín-Aragón, C; Machado Portugués, S; Couto García, J; Chouza Piñeiro, A; Astor Molero, S; Pena Graña, A; Anibarro García, L.

Unidad de tuberculosis. Servicio de Medicina Interna. Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra

SÍNDROME OCULOGLANDULAR DE PARINAUD

Dopazo Sotillo, S; Vázquez Castro, JJ; Otero Dávila, X; Carreira Sampayo, U; Zhygalova Zhygalova, I; Blanco López, I; Garrido Ventín, M; García Formoso, L; López Veiga, A; Longueira Suárez, MR.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES NONAGENARIOS INGRESADOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Rabuñal García, M; Allegue Rodríguez, L; Muñiz Gutiérrez, A; Barcia Sixto, L; Martul Pego, E; Porto Pérez, A; Vázquez Friol, MDC; Sanmartín Pensado, FJ; Mella Pérez, MC; Jorge Sánchez, RJ.

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

ANÁLISIS DE LA COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR Y SU IMPACTO EN LA AGUDIZACIÓN DEL PACIENTE EPOC

Franco Alvarez, M; Mosquera Arcos, MDM; Naya Rosato, M; Rodríguez Fiuza, D; Fernández Castro, I; Casar Cochetoux, C ; Fernandez Cambeiro, MF; Casariego Vales, E; Díaz Peromingo, JA.

Hospital Universitario de Santiago de Compostela.

CARACTERÍSTICAS DE LA MENINGOENCEFALITIS POR VIRUS VARICELA ZÓSTER EN LUGO ENTRE 2002 Y 2023

Chantres Legaspi, Y; Piñeiro Fernández, JC; Peinó Camba, P; Suárez Piñera, A; Capón Gonzalez, P; Rabuñal Rey, R.

Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

EXPERIENCIA CON VERICIGUAT EN UNA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA DE MEDICINA INTERNA (UMIPIC)

Peinó Camba, P¹; Martínez Casás, RD¹; Besteiro Balado, Y¹; Liñares Martínez, J¹; Suárez Piñera, A¹; Chantres Legaspi, Y¹; Tobío Romero, A¹; Arce Otero, M¹; López Reboiro, ML²; Cerqueiro González, JM¹.

¹ Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA). Lugo.

² Hospital de Monforte.

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO EN PACIENTES CRÓNICOS

Allegue Rodríguez, L ; Rabuñal García, M ; Rodríguez Legaspi, I ; Sanmartín Pensado, FJ ; Vazquez Friol, MDC ; Porto Pérez, AB ; Martul Pego, E ; Muñiz Gutiérrez, A ; Mella Pérez, MC ; Jorge Sánchez, RJ.

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

¿SARCOMA DE VENA CAVA, LINFOMA O TROMBOSIS? UN RETO DIAGNÓSTICO

Carreira Sampayo, U; Ávila Núñez, M; Blanco López, I; Zhygalova Zhygalova, I; García Formoso, L; Garrido Ventín, M; López Veiga, A; López Neila, D; Vázquez Triñanes, MC.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

AMBULATORIZACIÓN PRECOZ DE PACIENTES ANCIANOS CON DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ENLACE CON URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Vares Gonzalez, M; Cabezal Iglesias, S; Canosa Crieiro, A; Pérez Estévez, AL; Porto Fuentes, Ó; Gómez Longueira, P; Veito Porto, D; Ramos Alonso, L; Vares González, M; Pazos Ferro, A; Alonso Juarros, O.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

ANÁLISIS DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO VALORADAS POR LA UNIDAD DE ENLACE CON URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NI-**VEL. ADECUACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA.**

Vares Gonzalez, M; Fachal Bugarin, B; Celeiro Lage, S; Egea Arias, MDP; Fernandez Morado, C; Alonso Álvarez, A; Padín Trigo, A; Pazos Ferro, A; Vares González, M; Gómez Longueira, P; Ramos Alonso, L.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

EOSINOPHILIC FASCIITIS DEVELOPED AFTER VACCINATION AGAINST SARS-COV-2. PRESENTATION OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Gredilla Zubiría, I); Raad Vereá, F (1); Roca Paz, S (1); Adeva Contreras, L (1); Ferreira González, L (1); Rivera García, S (1); Martínez Lago, V (1); López Calvo, S (1); Porteiro Sánchez, J (2); Meijide Míguez, H (2).

¹ Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

² Hospital Quironsalud A Coruña.

MANEJO DE PACIENTES USUARIOS DE RESIDENCIAS POR LA UNIDAD DE ENLACE CON URGENCIAS EN COLABORACIÓN CON LA UNIDAD DE COORDINACIÓN APOYO A RESIDENCIAS EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

Vares Gonzalez, M; Roca Paz, S; Gómez-Reino Méndez-Benegassi, M; Adeva Contreras, L; Vega Carballo, C; Vázquez Rodríguez, P; Suárez Fuentetaja, R; Dubois Silva, A; Ramos Alonso, L; Gómez Longueira, P; Pazos Ferro, A.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

MÁS ALLÁ DE LA INFECCIÓN: UN RARO LINFOMA COMO CAUSA DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Naya Rosato, M; Rodríguez Fiuza, D; Franco Álvarez, M; Fernández Cambeiro, MF; Mosquera Arcos, MDM; Prado Álvarez, R; Lama López, A; Gómez Suárez, L; García Suárez, MF.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

TÉTANOS, LA INFECCIÓN OLVIDADA

Puga López, R ; Martínez Villaverde, M ; Añón Blanco, T ; Cadiñanos Riesco, J ; Golpe Iglesias, C ; Hernández Cerrón, C ; Pose Bar, M ; González Álvarez, M.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

GARRAPATAS, ANAFILAXIA Y CARNE ROJA: UN NEXO INESPERADO

Muñiz Gutiérrez, A; Rodríguez Suso, M; Muñiz Gutiérrez, A; Lavandeira Álvarez, T; Allegue Rodríguez, L; Rabuñal

García, M; González Casas, A; Fernández Bouza, E; Caínzos Romero, T; Jorge Sánchez, RJ.

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

A PROPÓSITO DE UN CASO DE TUBERCULOSIS CUTÁNEA (LUPUS VULGAR)

Astor Molero, S¹; Malvárez Martín-Aragón, C¹; Machado Portugués, S¹; Vázquez Temprano, N¹; Álvarez Álvarez, C²; Soto García, D³; Anibarro García, L¹

¹ Unidad de tuberculosis. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

² Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

³ Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

ENFERMEDAD DE PAGET: CONOCIDA PERO OLVIDADA

Fernández Fernández, E; Costas Vila, M; Gutiérrez García, M; Intanno Valerio, LC; Chamorro Corvo, L; Vidal Vázquez, P; Abalde Ortega, I; Valle Feijoo, ML; González Vázquez, L; De La Fuente Aguado, J.

Hospital Ribera Salud Povisa, Vigo

UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA CLÍNICA EN LA PRÁCTICA DIARIA DEL INTERNISTA: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Llinares García, D; Pérez Estevez, AL; Llinares García, D; Barbagelata Lopez, C; Vieito Porto, D.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CUANDO LAS APARIENCIAS ENGAÑAN

Avila Núñez, M¹; Carreira Sampayo, U¹; Represa Montenegro, M¹; Rubiñán Iglesias, P¹; García Formoso, L¹; Garrido Ventín, M¹; López Veiga, A¹; Ferreiro Hermida, T¹; Lima Rodríguez, O²; Vázquez Triñanes, MC¹

¹ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

² Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

DOLOR TORÁCICO Y SÍNDROME GENERAL

Rodríguez Suso, M; Maceira Quintás, C; Muñiz Gutiérrez, A; Allegue Rodríguez, L; Rabuñal García, M; González Casas, A; Pardo Fernández, M; Fernández Bouza, E; Caínzos Romero, T; Jorge Sánchez, RJ.

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

ANÁLISIS CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEL MINOCA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HULA

Tobío Romero, A; Peinó Camba, P; Chantres Legaspi, Y; Suárez Piñera, A; Martínez Liñares, J; Martínez Casás, RD; Besteiro Balado, Y; Santos Patiño, J; Fernández Rial, A; Piñeiro Fernández, JC.

Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

PELIOSIS HEPATOESPLÉNICA EN EL ÁREA SANITARIA DE LUGO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Santos Patiño, J; Romay Lema, EM; Piñeiro Fernández, JC.

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LAS MIOSITIS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS EN UN ÁREA SANITARIA.

Peinó Camba, P; Chantres Legaspi, Y; Tobío Romero, A; Santos Patiño, J; Piedrafita Afonso, L; Martínez Casás, D; Fernández Rial, A; Suárez Gil, R; Cabo Del Riego, J; Piñeiro Fernández, JC.

Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA, DESAFÍO DIAGNÓSTICO

Puga López, R; Martínez Villaverde, M; Añón Blanco, T; Cadiñanos Riesco, J; Golpe Iglesias, C; Hernández Cerón, C; Pose Bar, M; González Álvarez, M.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

AGENESIA DE VENA CAVA INFERIOR CON DILATACIÓN DE VENA ÁCIGOS: UNA CIRCUNSTANCIA POCO FRECUENTE CON IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

González Álvarez, M; Suárez Rodríguez, B; Latorre Díez, A; Añón Blanco, T; Martínez Villaverde, M; Puga López, R.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

NEUMONITIS ASOCIADA A VACUNACIÓN POR SARS-COV2

Otero Davila, X; Carreira Sampayo, U; Avila Nuñez, M; Longueira Suarez, MR; Vázquez Castro, JJ; Dopazo Sotillo, S; Blanco Lopez, I; Zhygalova Zhygalova, I; Represa Montenegro, M; Rubiñán Iglesias, P.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

TIROIDITIS POR AMIODARONA

González Casas, A¹; Cotovad Bellas, L²; Muñiz Gutiérrez, A¹; Allegue Rodríguez, L¹; Rabuñal García, M¹; Rodríguez Suso, M¹; Fernández Bouza, E¹; Caínzos Romero, T¹; Jorge Sánchez, RJ¹

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

² Servicio de Endocrinoloxía e Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

PSEUDOTUMOR CEREBRAL COMO MANIFESTACIÓN DE UNA INFRECUENTE ENFERMEDAD

Cabezal Iglesias, S; Villa Latas, A; Arévalo Gómez, A; Rivera García, S; Martínez de la Iglesia, F.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

