

GALICIA CLÍNICA

Volumen 71
Número 4
Diciembre 2010



medicamentos **Xenéricos**

ou marca de menor prezo **A RECEITA COA QUE GAÑAS TI
E GAÑAMOS TODOS**

100% **calidade**

100% **seguridade**



100% **eficacia**



**MELLORA A
SANIDADE PÚBLICA**



XUNTA DE GALICIA

Comité editorial

Melchor Álvarez de Mon
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
María de los Ángeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pereira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballeda

Comité científico

Mercedes Bal Alvarado
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muñelo
Javier de la Fuente Aguado
Juan Carlos García García
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masferrer Serra
Enrique Míguez Rey
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Victor Manuel López Mourino
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la SOGAMI

Fernando Antonio de la Iglesia Martínez (Presidente)
Julio Montes Santiago (Vicepresidente)
Susana Rivera García (Secretaría)
José Antonio Díaz Peromingo (Tesorero/Docencia)
José Luis Díaz Díaz (Vocal Coruña)
José Álvaro Fernández Rial (Vocal Ferrol)
María del Carmen Martínez Rey (Vocal Santiago)
María José García Pais (Vocal Lugo)
José López Castro (Vocal Ourense)
José María de Lis Muñoz (Vocal Pontevedra)
Martín Rubianes González (Vocal Vigo)
Antonio Emeriz Calvo (Vocal Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras)
Antonio Chamorro Fernández (Vocal Hospital Comarcal de Verín)
Javier de la Fuente Aguado (Vocal formación)
Manuel Héctor Meijide Míguez (Vocal MIR)
Ramón Rabuñal Rey (Director Galicia Clínica)
José Carlos Ulloa Abad (Secretaría Técnica)

Fotografía portada: Yolanda Carbajales
Paisaxe.

Edita: SOGAMI
ISSN: 0304-4866
Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info
ISSN: 1989-3922
www.meiga.info



EDITORIAL

148 Sobre la utilidad clínica del diagnóstico genético

Genetic diagnosis and its clinical usefulness
M. Hermida-Prieto

ORIGINALES

153 La formación de Médicos Internos Residentes de Medicina Interna en Galicia: encuesta de opinión

Medical training of Internal Medicine Specialists in Galicia: opinion survey
H. Meijide Míguez, R. Rabuñal Rey, F. de la Iglesia Martínez

161 Peginterferón alfa-2b y ribavirina en pacientes coinfectados VIH-VHC: eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual

Peginterferon alfa-2b and ribavirin in HIV-HCV co-infected patients: efficacy and safety in routine clinical practice
L. Castelo Corral, S. López Calvo, Á. Castro Iglesias, P. Vázquez Rodríguez, L. Bello Rodríguez, J. Domingo Pedreira Andrade

REVISIÓN

169 Demencia: el tiempo pasa, la medicina evoluciona

Dementia: time passes, medicine evolves
A. Robles

CASOS CLÍNICOS

179 Hemorragia digestiva aguda como debut de un tumor del estroma gastrointestinal duodenal

Acute gastrointestinal bleeding as debut of a duodenal gastrointestinal stromal tumor
M. Martínez Gabarrón, J.J. Castellanos Monedero, O. Roncero García-Escribano, M.A. Galindo Andúgar, A. Matín Castillo

183 Metástasis cerebrales calcificadas

Calcified cerebral metastases
A. Fernández Montes, M.A. Núñez Viejo, O. Fernández Calvo, J.E. Castro Gómez

185 Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por amoxicilina-clavulánico

Acute generalized exanthematous pustulosis due to amoxicillin clavulanic
E. Solla Babio, O.M. Suárez Amor, J. Pérez Valcárcel

187 Síndrome febril en paciente con heterotaxia abdominal

Febrile syndrome in a patient with abdominal heterotaxy
E. Romero Sánchez, E. Navarro Gómez, J. Francois Alves, J.M. Ferreira, P. Santos Silva

IMÁGENES EN MEDICINA

190 Enfermedad de Von Meyenburg (hamartomas biliares)

Von Meyenburg complex (biliary hamartomas)
S. Molinos Castro, P.M. Pesqueira Fontán, M^o. C. Gayol Fernández, J.A. Díaz Peromingo

190 Normas de publicación

191 Índice de autores (volumen 71)

Sobre la utilidad clínica del diagnóstico genético

Genetic diagnosis and its clinical usefulness

Manuel Hermida-Prieto

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Hospital Marítimo de Oza, As Xubias

Aquellos que sigan las noticias relativas a los avances de la genética tendrán tendencia a mostrarse incrédulos ante los cambios revolucionarios que se anuncian con periodicidad quincenal. La vida en la consulta del clínico no parece haber sufrido grandes revoluciones, ni por la finalización del proyecto genoma, ni por la posibilidad de secuenciar miles de fragmentos de ADN a precios cada vez más bajos. Muchos sostienen que los genes, aunque importantes, pertenecen al ámbito de la investigación básica y que transcurrirán muchos años antes de que el nuevo conocimiento se traduzca en un avance útil en la consulta de los clínicos.

Sin embargo, la genética está con nosotros desde hace mucho tiempo. Todo buen clínico incluye en su anamnesis alguna pregunta sobre los antecedentes familiares de enfermedad que pudiera tener su paciente. Hay pruebas clásicas de cuya utilidad nadie duda: los cariotipos que se realizan de rutina en las amniocentesis, por ejemplo. El gran cambio que ahora está ocurriendo se refiere al tipo y la cantidad de información que puede obtenerse. Hace 5 años la cantidad de información que podía aportar un secuenciador de ADN se medía en miles de pares de bases por día. Hoy, cualquiera de los nuevos sistemas de MPS (massive parallel sequencing) es capaz de generar entre 5 y 10 GB de información en un solo día. Sirva como comparación que la secuencia completa del genoma humano ocupa unos 3,5GB. Quiere esto decir que cualquiera de estas máquinas es capaz de generar el equivalente a 2 o 3 genomas humanos por día. Aunque esto sirve más como reclamo publicitario que como me-

didada real del rendimiento de estos equipos, ya que muchas de las secuencias son redundantes, la cuestión es ¿qué hacemos con tantos datos?

El problema reside en la dificultad para extraer información relevante a partir de la ingente cantidad de datos que son capaces de generar los nuevos sistemas de secuenciación. No se trata ya de un problema tecnológico sino de gestión de la información para convertirla en conocimiento. Es en este punto donde veremos más cambios en los próximos años.

Una dificultad añadida es la gran cantidad de variabilidad genética que puede albergar el genoma de un individuo. Solo a título indicativo, se estima que existen unos 12 millones de SNPs en el genoma humano, más de 1 millón de inserciones o deleciones de entre 1 y 1000 nucleótidos de longitud, unas 500 000 repeticiones en tandem (VNTR, también denominadas mini y microsatélites), y unos 1500 loci donde existen variaciones en el número de copias (CNV: es decir, deleciones o multiplicaciones de segmentos de ADN mayores de 1 kb de longitud).

Además se considera que en más del 20% de los genes existen variaciones somáticas y epigenéticas. Las mutaciones somáticas, aquellas que aparecen en células de tejidos pero que no han sido heredadas, pueden ser responsables de algunos tipos de cáncer. El término epigenética se refiere a los procesos de modificación del ADN (metilación) que pueden afectar a la expresión de los genes. Este tipo de variación está empezando a conocerse, requiere tecnología específica que aún no está

“parecen existir razones que justifican el escepticismo de algunos sobre la utilidad clínica de los análisis genéticos”

plenamente desarrollada y pasará algún tiempo antes de que su estudio forme parte de los protocolos de diagnóstico genético habituales. A toda esta variabilidad genética hay que añadir una dificultad adicional: esta información a menudo aparece dispersa en diferentes bases de datos o publicaciones científicas. En algunos casos es redundante y en otros contradictoria. Esto ha provocado la aparición de un nuevo tipo de profesional, a caballo entre la biología y la informática, y al que nos referimos como bioinformático. Se trata de un especialista en tratar mediante software los datos provenientes de los sistemas biológicos con el fin de extraer la información relevante contenida en los mismos.

Por tanto, parecen existir razones que justifican el escepticismo de algunos sobre la utilidad clínica de los análisis genéticos. Quizá en el futuro podamos sacarle partido a todo esto, pero a día de hoy las preguntas que se hace el clínico son las mismas que se ha hecho siempre: ¿qué tiene mi paciente? ¿cuál es su pronóstico? ¿cuál es el mejor tratamiento?

Expondré, para iluminación de los escépticos, tres ejemplos significativos donde la práctica clínica y el enfoque de la enfermedad ya han cambiado con la llegada de la genética: la farmacogenética, la oncología y las nuevas propuestas de gestión conjunta de la información genética y clínica en relación con las cardiopatías familiares.

La farmacogenética

Es evidente que la variación genética contenida en el genoma es responsable de las diferencias entre individuos. Y entre esas diferencias

se encuentra la diferente respuesta a los fármacos. En algunos casos el grado de evidencia es lo suficientemente alto para afectar a la práctica clínica. A día de hoy existe evidencia probada consistentemente de la relación entre determinados polimorfismos en los genes de los citocromos P450 2D6, P450 2C19 y p450 2C9 y la respuesta a numerosos fármacos psicotrópicos, a antitrombóticos, a antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales y un largo etcetera que sobrepasa la centena e principios activos usados habitualmente en el tratamiento de enfermedades.

Incluso la farmacogenética ha cambiado las prácticas y los requerimientos en la investigación preclínica y clínica en el desarrollo de fármacos. Los grandes ensayos clínicos sin un estudio farmacogenómico asociado comienzan a ser una minoría. Ya existen fármacos (por ejemplo el copidogrel) en los que la FDA solicita el estudio genético para discriminar entre pacientes respondedores y no respondedores. Recomiendo la lectura de la excelente revisión sobre el tema de Brockmoller y Tzvetkov¹.

La oncología

Hay especialidades que se han transformado en los últimos años con la irrupción de los análisis genéticos: una de ellas es la oncología. El cáncer es una enfermedad genética, heredable o no, pero que en todos los casos implica la desregulación de genes relacionados con los procesos de diferenciación y división celular. Es paradigmático el caso del gen BRCA1. Se sabe que el 80% de las mujeres con antecedentes familiares y poseedoras de una mutación en este gen desarrollarán un cáncer de

“los ejemplos de estos tres campos ilustran que la Genética es actualmente una prueba complementaria más, y que adecuadamente informada, es de utilidad indiscutible”

mama. Este es un riesgo mucho mayor que el de la población general donde se estima que solo un 10% de las mujeres sin antecedentes familiares desarrollarán un cáncer de mama. Es evidente el beneficio de estratificar el riesgo en estos casos^{2,4}.

Las cardiopatías familiares

Por último un novedoso enfoque multidisciplinar está permitiendo la aproximación de la genética y la práctica clínica en el caso de las cardiopatías familiares. Según este enfoque la genética se entiende como una prueba complementaria informada, es decir, los resultados de un análisis genético se presentan de forma comprensible con la finalidad de orientación al clínico.

El enfoque multidisciplinar se manifiesta en la participación de informáticos capaces de crear y gestionar bases de bases de datos complejas, documentalistas capaces de recuperar toda la información publicada en la bibliografía mundial, expertos en genética y bioinformática que identifican y catalogan las mutaciones conocidas, los dominios funcionales afectados, y los posibles efectos funcionales de las mismas, y de cardiólogos expertos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Este enfoque permite asociar los aspectos clínicos de la enfermedad en asociación con el background genético específico de los pacientes donde esa mutación ha sido descrita. De este modo, realizando un complejo metanálisis de toda la información disponible –y que es permanentemente actualizada conforme aparecen nuevos datos– es posible tener una indicación de la repercusión clínica que tiene la presencia de una mutación determinada en el genoma de un paciente.

Sólo por citar las utilidades más relevantes que actualmente tiene este enfoque multidisciplinar en el diagnóstico genético de las cardiopatías familiares y en particular en la miocardiopatía hipertrófica, dilatada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, canalopatías (QT largo y Brugada): es útil para la identificación de la causa específica de la enfermedad en pacientes con diagnóstico clínico establecido, para confirmar el diagnóstico clínico y para el diagnóstico diferencial en casos difíciles, para el diagnóstico preclínico y predictivo en familiares, para la determinación de la causa de muerte súbita, para confirmar un diagnóstico clínico dudoso o el diagnóstico clínico diferencial⁵.

Creo que los ejemplos de estos tres campos ilustran que la Genética es actualmente una prueba complementaria más, y que adecuadamente informada, es de utilidad indiscutible en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Brockmüller J, Tzvetkov MV. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:133-57
2. Y Miki, J Swensen, D Shattuck-Eidens, PA Futreal, K Harshman, S Tavtigian, Q Liu, C Cochran, LM Bennett, W Ding et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71
3. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 17-22.
4. T Ripperger, D Gadzicki, A Meindl, B Schlegelberger. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 722–731;
5. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2715-26.

EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA,

guíe a sus pacientes hacia un nuevo destino



ESP 07/09 CAP 13

DESTINO



capenon[®]40

olmesartán medoxomilo 40mg / amlodipino besilato 5 y 10mg

CONTROL CON CONTROL ⁽¹⁾

DEL PACIENTE HIPERTENSO

EN EL DESCENSO DE LA PA

www.pfizer.es



Avda. Europa 20 B. Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

Trabajando juntos por un mundo más sano™

FICHA TÉCNICA REDUCIDA **CAPENON**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Capenon 20 mg 15 comprimidos recubiertos con película, Capenon 40 mg 15 comprimidos recubiertos con película y Capenon 40 mg 10 comprimidos recubiertos con película. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Capenon 20 mg 15 mg. Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 5 mg de amlodipino (como besilato). ... [The rest of the text is a truncated version of the full FICHA TÉCNICA REDUCIDA content, capturing the essential information about the drug's composition, indications, and usage.]

Table with 4 columns: Organo / Sistema, Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), and Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Rows include Trastornos del sistema inmunológico, Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos psiquiátricos, Trastornos del sistema nervioso, Trastornos del oído y laberinto, Trastornos cardíacos, Trastornos vasculares, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, Trastornos gastrointestinales, Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, Trastornos renales y urinarios, Trastornos del aparato reproductor y de la mama, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, and Exploraciones complementarias.

antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo... [The rest of the text is a truncated version of the full FICHA TÉCNICA REDUCIDA content, capturing the essential information about the drug's safety, efficacy, and contraindications.]

Bibliografía

1. Mourad JJ et al. Effective systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil/amlodipine combination therapy. Post Hoc analysis of data from a randomized, double-blind, parallel-group. Multicentre study. Clin Drug Invest 2009;29:419-425.

La formación de Médicos Internos Residentes de Medicina Interna en Galicia: encuesta de opinión

Medical training of Internal Medicine Specialists in Galicia: opinion survey

Héctor Meijide Míguez¹, Ramón Rabuñal Rey², Fernando de la Iglesia Martínez³

¹MIR Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ²Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo.

³Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Resumen

OBJETIVO: La opinión de los médicos internos residentes debe considerarse como parte importante de la mejora en la calidad de la formación. Presentamos los resultados de una encuesta de opinión de los internistas gallegos en formación en los 9 centros acreditados en Galicia llevada a cabo por la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI).

MATERIAL Y METODOS: Se elaboró una encuesta estructurada en aspectos socio-demográficos, asistenciales, docentes, de investigación, de perspectivas de futuro y conocimiento de la Sociedad. La evaluación tuvo lugar en el periodo comprendido entre Enero y Marzo de 2010, realizándose on-line en la web de la SOGAMI. Se realizó un análisis descriptivo simple.

RESULTADOS: EL 42% del total de 52 especialistas en formación cumplimentó la encuesta. De ellos, el 40% fueron varones, con una edad media de 29,4 años. La mitad de los encuestados pertenecía a un hospital universitario. El 73% considera poco o nada equilibrados la docencia con el trabajo asistencial. El 78% no considera adecuada la supervisión durante las guardias, y el 50% no las libra. Hasta un 60% de los encuestados no conoce sus evaluaciones. El 78% no ha publicado ningún trabajo científico. La mayoría (86%) son socios de la SOGAMI, aunque participan poco en sus actividades (solo el 4% forma parte de un grupo de trabajo y solo el 9% ha publicado en la revista Galicia Clínica).

CONCLUSIONES: La encuesta proporciona una importante información referente a los aspectos más importantes implicados en la formación del MIR. La SOGAMI propone la mejora de aquellos que son deficitarios mediante el uso de sus recursos y la participación en sus actividades formativas.

Palabras clave: Medicina Interna. Encuesta de opinión. Formación Sanitaria Especializada.

Abstract

OBJECTIVE: Trainee specialists's opinion should be considered an important part of improving the quality of training. We present the results of an opinion survey completed by resident physicians in galician accredited centers in September conducted by the Galician Society of Internal Medicine (SOGAMI).

MATERIAL AND METHODS: A structured questionnaire was developed in demographic, health care, teaching, research, future perspectives and knowledge of the Society. The evaluation took place in the period between January and March 2010, performing on-line at the website of the SOGAMI. We performed a simple descriptive analysis.

RESULTS: The opinion survey was filled out by 42% of the total of 52 training specialists. Of these, 40% were male, with a mean age of 29.4 years. Half of the respondents belonged to a university hospital. 73% felt no balanced between teaching with clinical work. 78% did not consider suitable the supervision during the guards, and 50% were unable to exempt. Up to 60% of respondents did not know their assessments. 78% has not published any scientific work. Most (86%) are members of the SOGAMI, but participate little in their activities (only 4% is part of a Working Group and only 9% has published in the Journal Galicia Clínica).

CONCLUSIONS: The survey provides important information regarding the most important aspects involved in resident physicians training. The SOGAMI aims to improve those that are in deficit by using its resources and participation in training activities.

Key words: Internal Medicine. Opinion Survey. Specialist medical training.

Introducción

La opinión de los médicos internos residentes debe considerarse como parte importante de la mejora en la calidad de la formación que recibimos. Medicina Interna es uno de los programas de especialización médica con mayor número de residentes en formación¹. Es importante el número de encuestas que han sido publicadas en la literatura al respecto. Sin embargo, a nivel gallego, los residentes de Medicina Interna no habíamos podido dar a conocer nuestra opinión formal sobre la calidad de nuestra formación.

En los trabajos previamente realizados, los residentes se muestran en general muy críticos con su formación^{2,3,4,5,6,7}. Se valora un exceso de asistencia en relación a las tareas

específicamente formativas. La mayor parte del tiempo lo pasan solos o con otros residentes, exponente claro de una inadecuada supervisión, especialmente durante las guardias. Se da poca importancia a las evaluaciones, tanto de los residentes como las de estos sobre los servicios por donde han rotado, denotando una carencia en los actuales sistemas de evaluación.

Es reseñable la falta de suficiencia en el apartado de investigación que se plasma en encuestas previas^{1,8,9}. Existe una actitud positiva mostrando un gran interés respecto a la formación en investigación por parte de los residentes de Medicina Interna. Sin embargo, son pocos los que consi-

Tabla 1. Respuestas sobre la calidad asistencial en la formación MIR

PREGUNTA	PUNTUACION*
¿Crees adecuada la capacidad asistencial y técnica de tu centro para la formación de residentes?	8,35
¿Crees que tu grado de responsabilidad se corresponde con tu año de residencia?	7,50
¿Te sientes utilizado realizando tareas de sustitución de un especialista en detrimento de la supervisión de tu trabajo?	5,82
¿Es adecuada la supervisión de tu trabajo?	7,02
¿Consideras formativas las guardias?	6,35
¿Es adecuada la supervisión de tu trabajo en las guardias?	5,20
¿Te sientes integrado en tu servicio?	7,80
Número medio de guardias al mes	6
Porcentaje de residentes que libran las guardias	50%
Porcentaje de residentes que consideran excesivo el nº guardias/mes	45%

Media de las respuestas posibles en la escala de lickert (modificada): nada (2,5), poco (5), bastante (7,5), mucho (10)

Tabla 2. Respuestas sobre la actividad docente durante la formación MIR

PREGUNTA	PUNTUACION*
¿Consideras las sesiones adecuadas para tu formación?	6,85
¿Te reúnes periódicamente con tu Tutor?	7,72
¿Conoces la evaluación que te hacen de cada rotación?	4,95
¿Evalúas tu capacidad docente de cada rotación?	5,60
¿Crees adecuada tu formación en habilidades técnicas?	6,37
¿Se preocupa tu servicio para que tengas acceso a la formación en informática?	4,97
¿Crees equilibrados la docencia y el trabajo asistencial?	5,55
¿Consideras suficiente la participación de otros especialistas en tu formación?	5,00
Porcentaje de residentes que consideran importante realizar alguna rotación externa en otro hospital	96%
Porcentaje de residentes a los que su servicio les ofrece la posibilidad de rotar fuera del hospital	100%

Media de las respuestas posibles en la escala de lickert(modificada): nada (2,5), poco (5), bastante (7,5), mucho (10)

deran una adecuada participación en estas actividades, en detrimento de tareas puramente asistenciales, así como también son pocas las ayudas o facilidades por parte de su servicio para alcanzarlas.

El porcentaje de cumplimentación de este tipo de encuestas en general es bajo⁴, y esto puede ocasionar un sesgo en la interpretación de las mismas, ya que pueden ser los más motivados o los menos motivados los que la realicen. Es posible que la falta de confianza en las mismas para la mejora de la formación sea el responsable de este problema.

La Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI) promovió la realización de esta encuesta de opinión con la finalidad de conocer las inquietudes de los residentes gallegos, y obtener una información válida sobre la situación actual de nuestra formación. Las encuestas de opinión previamente publicadas en pocas ocasiones han podido modificar los programas docentes, probablemente debido a la inercia del aparentemente "sólido" sistema MIR^{1,4}. Por ello, la SOGAMI ha manifestado su predisposición para cubrir en la medida de lo posible los déficits del mismo y adecuar la formación a nuestras expectativas.

Material y métodos

La estructura y contenido de la encuesta se elaboró en base a cuestionarios previos^{1,3,4,7,8} y fue coordinada por la SO-

GAMI. Contenía 6 apartados, que incluían aspectos socio-demográficos, asistenciales, docentes, de investigación, de perspectivas de futuro y de conocimiento de nuestra Sociedad Gallega, con un apartado de sugerencias al final de la misma. El cómputo total de preguntas ascendió a 52. Las respuestas posibles para cada una de las preguntas eran de tipo cualitativo: nada, poco, bastante y mucho.

Para fomentar la participación, se decidió que se realizaría on-line en la web de la Sociedad (www.meiga.info), y la notificación de la misma la llevó a cabo el representante de los MIR y vocal de la SOGAMI vía e-mail en sucesivas ocasiones, a todos los MIR de Medicina Interna de los 9 centros acreditados en Galicia.

El periodo para su realización comprendió los meses de Enero a Abril del presente año. Una vez finalizado el plazo, se realizó un análisis descriptivo simple dado el pequeño tamaño de la muestra.

Resultados

Se obtuvieron 22 encuestas de los 52 internistas gallegos en formación, lo que supone una participación del 42%. La edad media fue de 29,4 años, el 40% eran varones, siendo la muestra relativamente homogénea en cuanto a año de residencia, R1 23%, R2 35%, R3 27%, R4 18% y R5 14%. La mitad de los encuestados pertenecía a un hospital uni-

Llega el nuevo equipo Parapres®
para ayudar a sus pacientes con HTA a
bajar y controlar la presión arterial.^{1,2}

Más control Más protección

PARAPRES® PLUS 32
Candesartán 32 mg + HCTZ 12,5 mg

PARAPRES® PLUS FORTE
Candesartán 32 mg + HCTZ 25 mg



Tabla 3. Respuestas sobre la actividad investigadora durante la formación MIR

PREGUNTA	PUNTUACION*
¿Crees adecuada la participación de tu servicio en proyectos de investigación?	4,30
¿Se preocupa tu servicio por tu formación en investigación clínica?	4,77
¿Qué importancia le das a publicar?	6,95
¿Tienes facilidades para realizar la tesis doctoral?	5,10
¿Tienes facilidades para acudir a cursos y congresos?	7,05
Porcentaje de residentes que no han publicado ningún trabajo científico	78%
Porcentaje de residentes que realizan o han realizado cursos doctorado	55%
Porcentaje de residentes con cursos de doctorado en H. Universitario	37%
Porcentaje de residentes con cursos de doctorado en H. No Universitario	55%

*Media de las respuestas posibles en la escala de likert (modificada): nada (2,5), poco (5), bastante (7,5), mucho (10).

Tabla 4. Perspectivas de futuro del médico interno residente

PREGUNTA	PUNTUACION*
¿Ampliarías el % de tu formación y trabajo en actividades ambulatorias?	6,50
¿Invertirías parte de tu tiempo formativo en recibir más formación en medicina de urgencias?	5,87
¿Recibes formación en bioética?	5,20
Invertirías parte de tu tiempo formativo en recibir más formación en bioética?	4,90
¿Recibes formación en habilidades comunicativas?	3,62
Invertirías parte de tu tiempo formativo en recibir más formación en habilidades comunicativas?	5,80
¿Considerarías de interés que parte de tu rotación se realizara en Atención Primaria?	4,25
Considerarías de interés que parte de tu rotación se realizara en un Hospital Comarcal?	5,32
¿Estás de acuerdo en la subespecialización en áreas de capacitación durante la residencia?	6,15
¿Ves con optimismo el futuro laboral como internista?	5,42

*Media de las respuestas posibles en la escala de likert(modificada): nada (2,5), poco(5), bastante (7,53), mucho (10)

versitario. El análisis descriptivo simple de los apartados de la encuesta en relación con la tareas asistenciales se detalla en la tabla 1, los aspectos referidos a docencia se muestran en la tabla 2, las preguntas referidas a la formación en investigación en la tabla 3, las expectativas de futuro en la tabla 4 y por último el conocimiento de los MIR sobre su Sociedad en la tabla 5.

Respecto al apartado asistencial, el 81% de los encuestados cree adecuada la capacidad asistencial y técnica de su centro para la formación. El 91% considera adecuado el grado de responsabilidad en relación con el año de residencia. Realizan un número medio de 6 guardias al mes. El 50% consideran que las guardias no son formativas, hasta un 78% creen que no tienen una adecuada supervisión durante las mismas (fig. 1), y la mitad de los encuestados no las libran. En cuanto a las preguntas en materia de docencia, el 78% de los residentes considera que existe un desequilibrio entre la actividad asistencial y docente, tal y como muestra la fig. 2. El 82% se reúnen periódicamente con su tutor, y el 64% consideran las sesiones adecuadas para su formación. Hasta un 50% de los encuestados no conocen las evaluaciones que le hacen de sus rotaciones (fig. 3), aunque también más de la mitad no realizan evaluaciones de los servicios por donde rotan. El 96% considera que es importante realizar una rotación externa en otro hospital.

En el apartado de formación en investigación, el 73% cree que es inadecuada la participación de su servicio en actividades investigadoras, y hasta un 87% consideran que su servicio se preocupa poco por implementar su formación en este ámbito, a pesar el 73% de los encuestados dan mucha o bastante importancia a publicar. Tal y como se muestra en la fig. 4 el 78% no ha publicado ningún trabajo hasta la fecha, no objetivando diferencias si introducimos la variable de hospital universitario. El 55% ha realizado o está realizando estudios de doctorado, aunque si analizamos solo a los residentes de cuarto y quinto año, el porcentaje asciende al 100%. Por último, el 41% encuentra dificultades para acudir a las reuniones formativas y congresos.

Respecto a las perspectivas de futuro, el 78% ven con pesimismo el futuro laboral como médico internista. Más de la mitad de los encuestados invertiría más tiempo en actividades ambulatorias (consultas externas), aunque solo un 8% consideran de interés una rotación por Atención Primaria, y un 36% en un Hospital Comarcal. El 50% está de acuerdo en la subespecialización en áreas de capacitación durante el periodo de residente.

Por último, respecto al conocimiento y participación en nuestra Sociedad, el 86% de los encuestados eran socios (fig 5). El 78% creen que es importante la labor que desempeña la SOGAMI para los internistas. Sin embargo, sólo un

Tabla 5. Información del MIR sobre la sociedad gallega de medicina interna

PREGUNTA	PUNTUACION*
¿Conoces la Sociedad Gallega de Medicina Interna?	6,82
¿Crees que es importante la labor desempeñada por la SOGAMI para los internistas gallegos?	7,55
¿Utilizas los recursos de la página web meiga.info?	5,57
Porcentaje de socios residentes de la SOGAMI	86%
Porcentaje de residentes que han publicado en Galicia Clínica	9%
Porcentaje de residentes que conocen los grupos de trabajo de SOGAMI	41%
Porcentaje de residentes que forman parte de algún grupo de trabajo	4%
Porcentaje de residentes que acuden con regularidad a las Reuniones Formativas de la SOGAMI	32%
Porcentaje de residentes que prefieren la Reunión de Internistas Noveis de manera conjunta?	86%
Porcentaje de residentes que conocen las ayudas que ofrece la SOGAMI	50%
Porcentaje de residentes a los cuales les gustaría que la SOGAMI ofreciese más cursos formativos (comunicación, búsqueda bibliográfica, MBE, estadística básica, inglés científico ...)	96%

*Media de las respuestas posibles en la escala de Likert (modificada): nada (2,5), poco (5), bastante (7,5), mucho (10).

9% ha publicado en Galicia Clínica, solo un 4% pertenece a algún Grupo de Trabajo, sólo la mitad conoce las ayudas que ofrece la Sociedad en investigación y rotación externa, y solo un 32% acude con regularidad a las reuniones formativas. El 96% estaría interesado en que se organizaran más cursos formativos.

Discusión

A pesar de que la encuesta se realizó por y para los residentes, cabe reseñar la escasa participación en la misma, si bien es cierto que el porcentaje obtenido se acerca a los resultados previamente publicados^{5,6}. Esto puede ser debido a una inadecuada información y/o capacidad de fomentar la misma, a una supuesta afectación de la confidencialidad o lo más probable, que sea reflejo de una falta de confianza en la misma para mejorar nuestra formación. Sin embargo, de los encuestados se pueden extraer las inquietudes, necesidades y carencias que se perciben del vigente sistema de formación⁴.

En general se muestra satisfacción con la asistencia realizada, salvo en lo referido a las guardias, no consideradas suficientemente formativas ni con la supervisión adecuada. Desde el punto de vista docente se echa en falta un mejor equilibrio entre la docencia y la actividad asistencial. Se

Figura 1. Respuesta a la pregunta nº10: ¿es adecuada la supervisión de tu trabajo en las guardias?

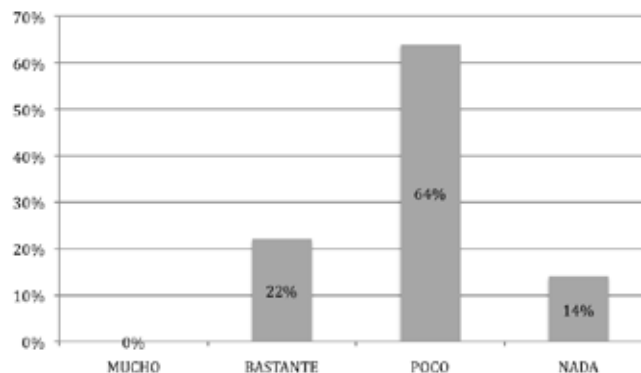


Figura 2. Respuesta a la pregunta nº21: ¿crees equilibrados la docencia y el trabajo asistencial?

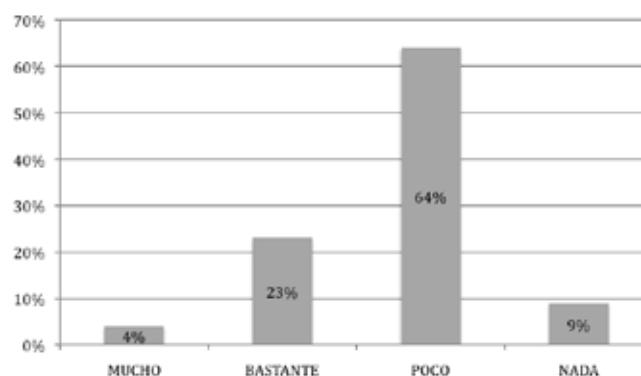


Figura 3. Respuesta a la pregunta nº17: ¿conoces la evaluación que te hacen de cada rotación?

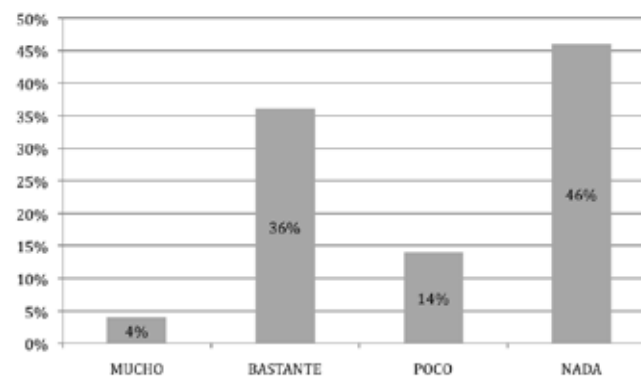
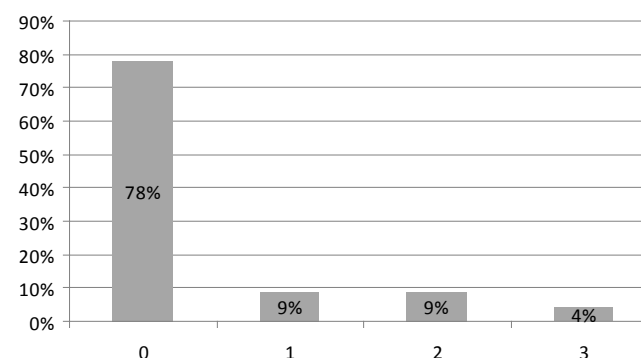


Figura 4. Respuesta a la pregunta nº30: trabajos científicos publicados



FICHA TÉCNICA: 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg comprimidos. Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un comprimido de Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Cada comprimido de 32 mg/12,5 mg contiene 150,2 mg de lactosa monohidrato. Un comprimido de Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 25 mg de hidroclorotiazida. Cada comprimido de 32 mg/25 mg contiene 137,7 mg de lactosa monohidrato. Para lista completa de excipientes, ver sección. 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg son comprimidos de color amarillo pálido, ovalados, planos, ranurados y con el grabado 32/C1 en ambas caras. Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg son comprimidos de color rosa pálido, ovalados, planos, ranurados y con el grabado 32/C2 en ambas caras. La ranura permite partir el comprimido para facilitar su deglución y no para dividir los comprimidos en mitades equivalentes. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia. **4.2. Posología y forma de administración. Uso oral.** Parapres® Plus debe tomarse una vez al día y puede tomarse con o sin alimentos. Cuando sea clínicamente conveniente, podrá considerarse la posibilidad de sustituir la monoterapia por Parapres® Plus. Cuando se realice un cambio desde un tratamiento con hidroclorotiazida en monoterapia, se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo. Se puede administrar Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg o Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg a pacientes cuya presión arterial no está controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo 32 mg o dosis menores de Parapres® Plus. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza normalmente dentro de las primeras cuatro semanas desde el inicio del tratamiento. *Uso en ancianos.* No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. *Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular.* Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con riesgo de hipotensión, como en pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (se puede considerar una dosis inicial de candesartán cilexetilo de 4 mg en estos pacientes). *Uso en pacientes con la función renal alterada.* En este tipo de pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en caso de pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina * 30ml/min/1,73 m² ASC antes de pasar al tratamiento con Parapres® Plus (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada). Parapres® Plus no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m² ASC). *Uso en pacientes con la función hepática alterada.* Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada antes de pasar al tratamiento con Parapres® Plus (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 2 mg en estos pacientes). Parapres® Plus no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis. *Uso en niños y adolescentes.* La seguridad y eficacia de Parapres® Plus no han sido establecidas en niños y adolescentes (menores de 18 años). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o a medicamentos derivados de la sulfonamida (hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida). Embarazo y lactancia (Ver sección 4.6. Embarazo y lactancia). Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m² ASC). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. Hipopotasemia e hipercalemia refractarias. Gota. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia renal/Trasplante renal.** En estos pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Cuando se emplea Parapres® Plus en pacientes con la función renal alterada, se recomienda una monitorización periódica de las concentraciones de potasio, creatinina y ácido úrico. No se tiene experiencia sobre la administración de Parapres® Plus en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal. **Estenosis de la arteria renal.** Otros medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral, o estenosis de la arteria de un riñón único. Un efecto similar podría producirse con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Reducción del volumen intravascular.** En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio sérico puede producirse hipotensión sintomática, tal como se ha descrito para otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Parapres® Plus hasta que esta situación haya sido corregida. **Anestesia y cirugía.** En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores. **Insuficiencia hepática.** Los diuréticos tiazídicos deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidro-electrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia sobre la administración de Parapres® Plus en pacientes con insuficiencia hepática. **Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva).** Al igual que sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. **Hiperaldosteronismo primario.** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de Parapres® Plus. **Desequilibrio electrolítico.** Al igual que en todos los casos en que se recibe terapia diurética, deberán efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, puede causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica). Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio en orina y pueden causar un aumento leve e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá interrumpirse el tratamiento con medicamentos tiazídicos. Hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede resultar en hipopotasemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Parapres® Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), puede producir un incremento de los niveles séricos de potasio. Aunque no se posee experiencia con el uso de Parapres® Plus, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, podría producir hipercalemia, especialmente en presencia de una insuficiencia cardíaca y/o renal. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado un aumento de la excreción de magnesio en orina, que puede dar lugar a una hipomagnesemia. **Efectos metabólicos y endocrinos.** El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. A las dosis que contiene Parapres® Plus sólo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles. **Control del dopaje.** El uso de la hidroclorotiazida puede producir un resultado positivo en el control analítico del dopaje. **Efectos generales.** En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan dicho sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No puede excluirse la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede conducir a infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estas alteraciones. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico. Este medicamento contiene lactosa como excipiente y, por lo tanto, no se debe administrar a pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han identificado para candesartán cilexetilo interacciones medicamentosas clínicamente significativas. Los compuestos que han sido investigados en los estudios farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipino. La biodisponibilidad de candesartán no se afecta por los alimentos. El efecto antihipertensivo de Parapres® Plus puede ser potenciado por otros antihipertensivos. El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ej. otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico). En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Parapres® Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden producir incrementos del potasio sérico. La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por los diuréticos predispone a los La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por los diuréticos predispone a los potenciales efectos cardiotoxicos de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico cuando se administra Parapres® Plus con este tipo de medicamentos. Se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio e inhibidores de ECA o hidroclorotiazida. Puede tener lugar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, por tanto, se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio, cuando se utilizan ambos medicamentos concomitantemente. Cuando se administran de forma concomitante medicamentos antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo. Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con alteración previa de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica. El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es amortiguado por los AINEs. La absorción de hidroclorotiazida está reducida por colestipol o colestiramina. El efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej. tubocurarina) puede ser potenciado por hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción disminuida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorizarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización. El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por los medicamentos tiazídicos. Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico. Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar durante el uso concomitante de esteroides y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos. El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Hidroclorotiazida puede causar un descenso de la respuesta arterial a las aminas vasopresoras (por ej. adrenalina), pero no suficientemente para eliminar el efecto

percibe nuevamente, al igual que en trabajos previos^{1,2}, el eterno dilema de los hospitales puramente asistenciales, cuando el lema “aprender trabajando” pierde la primera parte del binomio. Importante destacar la necesidad de mejora del sistema evaluativo vigente, considerando un grave error el acuerdo “tácito” de la mayoría de los adjuntos a la hora de evaluar al MIR, así como la falta de feedback al no conocer sus propias evaluaciones, aspecto que se plasma en la mayoría de las encuestas previamente publicadas^{2,4}. Las preguntas sobre investigación denotan una clara deficiencia en la misma, percibida tanto propia como del Servicio de Medicina Interna, y quizá sea este punto donde radique el problema, en las ventajas e inconvenientes derivados del aprendizaje por modelado. El bagaje investigador de los internistas gallegos en formación es pobre (hasta el 78% no ha publicado todavía). Nadie discute que es necesario recibir formación en investigación durante el periodo de residencia, sin embargo, en esta encuesta se vuelve a poner de manifiesto la insuficiencia de la misma, al igual que en estudios previos⁹. En el apartado de perspectivas de futuro, se muestra un poco esperanzador futuro laboral, encontrando disparidad de opiniones respecto al controvertido apartado de las áreas de capacitación.

El último apartado plasma el conocimiento y participación de los MIR gallegos en su Sociedad. En general es escasa, si bien la inmensa mayoría son socios de la misma y creen que tiene un papel muy importante en la Medicina Inter-

na de Galicia. Sin embargo, no parece que se le saque el partido suficiente al no utilizar los recursos que atesora ni participar en las actividades que ofrece. La SOGAMI ha propuesto la realización de esta encuesta con la finalidad de mejorar la formación del internista gallego en formación, y quizá sea en los puntos de docencia e investigación donde pueda ser de utilidad, si bien es cierto que para ello precisa participación tanto en sus recursos como en sus actividades, y de este modo, enriquecer un poco más la Medicina Interna que se realiza en Galicia.

Bibliografía

1. Pujol R, Nogueiras A. Med Clin (Bar). 2002; 118(14):545-50.
2. Pujol R. Médicos residentes (MIR) insatisfechos. Med Clin (Bar); 1997:109:623-4.
3. Zambrana García A, Díez García F, Martín Escalante MD, Rivera Civico F, Delgado Fernandez M, Cruz Caparrós G et al. ¿ Que opinan los residentes de Medicina Interna de Andalucía de su especialidad?. Resultados de una encuesta. An Med Interna (Madrid) 1999;16:484-7.
4. Moro J, Tejedor JM, Zancajo JL. La calidad de la formación especializada a través de la encuesta de opinión de residentes. Rev Calidad Asistencial. 2006; 21(2):82-6.
5. Blasco FJ. Insatisfacción de los médicos internos residentes. Med Clin (Bar). 2004;123:157-8.
6. Ríos A, Sanchez F, Gonzalez L, Guerrero M. Factores de insatisfacción de los médicos internos residentes. Med Clin (Bar). 2003;121:634-5.
7. Ríos A, Sanchez Gascón F, González Moro L, Guerrero Fernández M. Formación Investigadora durante la residencia MIR. Encuesta de satisfacción. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). 2004;96(10): 695-704.
8. Pijoán JI, Urkaregi A, Morán JM. Evaluación por los médicos internos residentes de la formación recibida en los servicios hospitalarios: una herramienta de monitorización. Gac Sanit 2001;15(5):432-440.
9. Giménez-Gomez N, Pedrazas D, Medina E, Dalmau D et al. Formación en investigación: autopercepción de los profesionales sobre sus necesidades. Med Clin (Bar)2009;132(3):112-117.

presor. Hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste yodados. No existe interacción clínicamente significativa entre hidroclorotiazida y los alimentos. **4.6. Embarazo y lactancia.** *Uso durante el embarazo.* Se dispone de información muy limitada acerca del uso de Parapres® Plus en mujeres embarazadas. Estos datos son insuficientes para permitir establecer conclusiones sobre el riesgo potencial para el feto cuando se emplea durante el primer trimestre. En los seres humanos, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se inicia durante el segundo trimestre. Por lo tanto, el riesgo para el feto se ve incrementado si se administra Parapres® Plus durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños fetales y neonatales (hipotensión, insuficiencia renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retraso en el crecimiento intrauterino) y muerte cuando se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se han descrito también casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contracturas de las extremidades. En los estudios en animales con candesartán cilexetilo se ha demostrado daño renal en la última fase del desarrollo fetal y neonatal. El mecanismo parece ser mediado farmacológicamente a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo útero placentario. Puede causar también trombocitopenia neonatal. En base a la información mencionada, Parapres® Plus está contraindicado durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento con Parapres® Plus, deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.3. Contraindicaciones). *Uso durante la lactancia.* Se desconoce si candesartán se excreta en la leche materna. No obstante, si es excretado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, Parapres® Plus está contraindicado durante la lactancia materna (ver sección 4.3. Contraindicaciones). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se ha realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. En base a las propiedades farmacodinámicas de Parapres® Plus parece improbable que dicha capacidad resulte afectada. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse sensación de vértigo y cansancio durante el tratamiento de la hipertensión. **4.8. Reacciones adversas.** En estudios clínicos controlados con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida los efectos secundarios fueron leves y transitorios. Los casos de abandono del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares para candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (2,3-3,3%) y placebo (2,7-4,3%). En un análisis de los datos de los ensayos clínicos con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, las reacciones adversas se limitaron a aquellas que hubieran sido notificadas previamente con candesartán cilexetilo y/o hidroclorotiazida. Se ha empleado la siguiente terminología para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$), raras ($\geq 1 < 10.000 < 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En la experiencia post-comercialización con candesartán cilexetilo se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la monoterapia con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o superiores:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incrementos del colesterol y los triglicéridos séricos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno uréico en sangre (BUN) y la creatinina sérica
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis intersticial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas tipo lupus eritematoso "like", reactivación del lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Raras	Espasmo muscular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud

Resultados analíticos: Se han observado aumentos de creatinina, urea, potasio, ácido úrico, glucosa y ALT (sGPT) y una disminución del sodio. Se han observado pequeñas disminuciones en la hemoglobina y aumentos en la AST (sGOT) en algunos pacientes. **4.9. Sobredosis: Síntomas.** En base a las consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de candesartán cilexetilo podría ser hipotensión sintomática y vértigo. En casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo) los pacientes se recuperaron sin ningún problema. La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es una pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Pueden observarse síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la consciencia y calambres musculares. **Tratamiento.** No existe información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Parapres® Plus. No obstante, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosis: Cuando esté indicado, debe considerarse la posibilidad de inducir el vómito o proceder a un lavado gástrico. Si se produce hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente debe colocarse en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, el volumen plasmático deberá aumentarse mediante la perfusión de solución salina isotónica. Debe valorarse el equilibrio ácido-base y electrolítico sérico, y corregirlo en caso necesario. Si las medidas mencionadas no son suficientes, deberán administrarse medicamentos simpaticomiméticos. Candesartán no puede ser eliminado por hemodiálisis. Se desconoce en qué medida la hidroclorotiazida puede ser eliminada por hemodiálisis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1. Lista de excipientes.** Carmelosa de calcio. Hidroxipropilcelulosa. Óxido de hierro rojo E-172 (32 mg/ 25 mg comprimidos). Óxido de hierro amarillo E-172 (32mg/12,5mg comprimidos) Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. Almidón de maíz. Macrogol. **5.2. Incompatibilidades.** No procede. **5.3. Periodo de validez.** 3 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5. Naturaleza y contenido del envase.** Estuches con blíster de aluminio conteniendo 7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 y 300 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Almirall, S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona **7. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg comprimidos: 71.021. Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg comprimidos: 71.022. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Febrero 2009. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Febrero 2009. **10. FECHA ELABORACIÓN MATERIAL.** Marzo 2010. **11. PRESENTACIONES Y PVP.** Parapres® PLUS 32 mg/12,5 mg Comprimidos. Envase con 28 comprimidos de 32 mg/12,5 mg 34,95€ (IVA). Parapres® PLUS FORTE 32 mg/25 mg Comprimidos. Envase con 28 comprimidos de 32 mg / 25 mg 34,95€ (IVA). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación normal.

Bibliografía: 1. Bönner G et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. Blood pressure. 2008;17(Suppl 2): 22-30. 2. Edes et al. Combination Therapy with Candesartan Cilexetil 32 mg and Hydrochlorothiazide 25 mg Provides the Full Additive Antihypertensive Effect of the Components. Clin Drug Invest 2009;29(5):293-304.

Peginterferón alfa-2b y Ribavirina en pacientes coinfectados VIH-VHC: eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual

Peginterferon alfa-2b and ribavirin in HIV-HCV co-infected patients: efficacy and safety in routine clinical practice

Laura Castelo Corral, Soledad López Calvo, Ángeles Castro Iglesias, Pilar Vázquez Rodríguez, Laura Bello Rodríguez, José Domingo Pedreira Andrade

Medicina Interna B, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), España

Resumen

OBJETIVO: Determinar en la práctica clínica habitual, la eficacia y seguridad del tratamiento con peginterferón (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) en pacientes coinfectados VHC-VIH, en términos de respuesta viral sostenida (RVS) y suspensión precoz por efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis retrospectivo de todos los pacientes coinfectados que iniciaron tratamiento con PEG-IFN α -2b y RBV entre Noviembre/2002 y Abril/2007 en una consulta monográfica de VIH.

RESULTADOS: Fueron incluidos 45 pacientes (73% varones; edad media: $39,8 \pm 4,7$ años). La mediana de CD4 fue 593 cel/ μ l. El 62,3% recibían TARGA. Los genotipos del VHC más frecuentes fueron el 1 (48,9%) y el 3 (33,3%). El 85,4% tenían RNA-VHC $\geq 5,7 \log_{10}$ copias/ml. La tasa de RVS, por intención de tratar, fue de 22,2% (10/45). La RVS fue significativamente mayor en 2 grupos: pacientes con genotipo 3 del VHC (OR 7, p 0,021) y pacientes sin TARGA (OR 0,18, p 0,045). La toxicidad obligó a reducir la dosis de los fármacos en el 22,2% y a la suspensión precoz del tratamiento en el 13,3%. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Aunque el TARGA tuvo que ser suspendido en 6 pacientes y el recuento de CD4 cayó una media de 293 células/ μ l, no hubo infecciones oportunistas.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia clínica, la tasa de RVS con PEG-IFN y RBV en pacientes coinfectados fue baja, a pesar de que el tratamiento fue aceptablemente tolerado, siendo la tasa de abandonos por toxicidad similar a otras series.

Palabras clave: VHC; VIH; peginterferón; ribavirina; práctica clínica.

Abstract

OBJECTIVE: To determine, in routine clinical practice, the efficacy and safety of peginterferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV) in HCV-HIV co-infected patients in terms of sustained virologic response (SVR) and early discontinuation due to adverse effects.

MATERIAL AND METHOD: Retrospective study with inclusion of all co-infected patients who started treatment with PEG-IFN α -2b and RBV between November/2002 and April/2007 in a specific hospital outpatient clinics.

RESULTS: Forty-five patients were included (73% men; mean age: $39,8 \pm 4,7$ years). The median CD4 cell count was 593/mm³ and 62,3% were receiving HAART. The most common HCV genotypes were 1 (48,9%) and 3 (33,3%). HCV-RNA was $\geq 5,7 \log_{10}$ copies/ml in 85,4%. The SVR rate, in intention-to-treat analysis, was 22,2% (10/45). The SVR was significantly higher in two groups: patients with HCV genotype 3 (OR 7, p 0,021) and patients without HAART (OR 0,18, p 0,045). The toxicity leading to reduction of dose of drugs occurred in 22,2% and to discontinuation treatment occurred in 13,3%. There were no treatment-related deaths. Although HAART was discontinued in 6 patients and the absolute CD4 cell count fell by 293 CD4 cells/mm³, there were no opportunistic infections.

CONCLUSIONS: In our clinical experience, SVR rate with PEG-IFN plus RBV in co-infected patients was low, even though, tolerance to treatment was acceptable with a rate of discontinuations due to toxicity similar to other series.

Keywords: HCV; HIV; peginterferon; ribavirin; clinical practice.

Introducción

Aproximadamente 30% de los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en USA y Europa están también infectados por el virus de la hepatitis C (VHC)^{1,2}, siendo las tasas de seroprevalencia elevadas (50-90%) para los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP)³. En España, datos del centro Nacional de Epidemiología, muestran un descenso en la prevalencia de coinfectados, que ha pasado de un 73,8% en 1997 a un 19,8% en 2006⁴, paralelo al descenso en el consumo de drogas por vía parenteral⁴.

Con la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA), se ha producido un incremento drástico de

la supervivencia en pacientes VIH que ha conducido a un aumento de la morbimortalidad relacionada con la hepatopatía en pacientes coinfectados VIH-VHC⁵. Así, por ejemplo, un gran centro de referencia del área de Madrid publicó en 2009 que las complicaciones hepáticas eran responsables del 8,7% de todos los ingresos y un tercio de las muertes hospitalarias en sus pacientes VIH⁶.

Comparados con los mono infectados VHC, estos pacientes tienen tasas de progresión a fibrosis y cirrosis más altas y mayor riesgo de hepatopatía descompensada, hepatocarcinoma a edades precoces y mortalidad relacionada^{1,7}. Por

otra parte, la hepatitis crónica viral incrementa el riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral^{8,9}. Por tanto, disponer de un tratamiento efectivo y seguro para la hepatitis C en estos pacientes es fundamental para prolongar su supervivencia y mejorar su calidad de vida.

En el 2004, se publicaron cuatro grandes estudios randomizados (APRICOT¹⁰, RIBAVIC¹¹, ACTG¹², Barcelona¹³) que fueron la base para las recomendaciones actuales de tratamiento. Utilizaron tratamiento combinado con interferones en formulaciones pegiladas (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) durante 48 semanas con independencia del genotipo. Se emplearon dosis bajas de RBV, de 800 mgr/día, por temor a una mayor incidencia de anemia hemolítica secundaria y de interacciones con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Las tasas de RVS alcanzadas (27-44%) fueron más bajas que en pacientes VIH negativo (54-63%)⁷, aunque la incidencia de eventos adversos y suspensión precoz del tratamiento por toxicidad fue similar a los mono infectados. No obstante, éstos son estudios controlados que podrían no reflejar lo que ocurre en la práctica real. En este sentido son pocos los trabajos en la literatura hasta el momento^{14,15}.

Nuestro objetivo es determinar cuál es, en la práctica clínica habitual, la efectividad y seguridad del tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en pacientes con hepatitis crónica C e infección por VIH.

Material y método

Realizamos un análisis retrospectivo en el que incluimos a todos los pacientes coinfectados VIH-VHC tratados con PEG-IFN α -2b y RBV en la consulta monográfica de VIH del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), un hospital terciario que abarca una área sanitaria de más de 500000 habitantes. Estos pacientes iniciaron el tratamiento entre Noviembre de 2002 y Abril de 2007.

Todos los pacientes recibieron Peg-Intron (PEG-IFN α -2b) a dosis de 1.5 μ g/kg de peso a la semana vía subcutánea y Rebetol (RBV) a dosis de 800 mgr al día ó dosis ajustada al peso (800 mgr si < 65 kgr, 1000 mgr si 65-85 kgr, 1200 mgr si 85-105 kgr y 1400 mgr si > 105 kgr), repartida en dos tomas. Para los genotipos 1 y 4, la intención fue tratar durante 48 semanas y para los genotipos 2 y 3, durante 24 semanas. La biopsia hepática se realizó a criterio del clínico, y se utilizó el METAVIR score para clasificar el grado de fibrosis. Alternativamente a la biopsia, como predictor de fibrosis hepática, calculamos para cada paciente, el índice APRI previo al inicio del tratamiento ($APRI = [(GOT\ UI/I / \text{límite superior de la normalidad}) / \text{plaquetas} \times 10^9/l] \times 100$).

Se realizó determinación del ARN del VHC mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en el momento basal, a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento y en

el sexto mes tras completar el mismo. El límite de detección fue de 500 copias/ml. En todos los casos, si en la semana 12 de tratamiento, el ARN-VHC no había caído al menos 2 \log_{10} respecto al valor basal, se suspendía el tratamiento y se consideraba al paciente no respondedor (NR). En caso contrario, se consideraba que había alcanzado la respuesta virológica precoz (RVP) y se continuaba el tratamiento. En la semana 24, en el caso de genotipos 1 y 4, si el ARN-VHC continuaba siendo positivo, con independencia del nivel, se suspendía el tratamiento y el paciente se consideraba no respondedor (NR). Si el ARN-VHC era negativo se continuaba el tratamiento hasta completar las 48 semanas. Si a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento, el ARN-VHC era negativo, se consideraba una respuesta virológica sostenida (RVS) y un paciente curado. Si era positivo, se trataba de una respuesta con recaída (RR) y el paciente no estaba curado.

Se recogieron edad, sexo, comorbilidad previa, variables relacionadas con el VIH (año de diagnóstico, mecanismo de transmisión, categoría, TARGA, y recuento de CD4 y RNA del VIH basales, en las semanas 12, 24 y 48 y a los 6 meses postratamiento (el límite de detección para el ARN-VIH fue de 400 copias/ml)), variables relacionadas con la infección por VHC (genotipo, METAVIR score, Child-Pugh, alfafetoproteína basal, ARN-VHC (basal, a las 12, 24 y 48 semanas y 6 meses postratamiento) e intento previo de tratamiento de la hepatitis), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHB_s), peso basal, valores seriados (basal, semanas 4, 12, 24 y 48, y sexto mes postratamiento) de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, GOT, GPT, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, creatinina, albúmina y TSH (de las 3 series hematológicas, también se recogió el valor más bajo registrado durante el curso del tratamiento), dosis de PEG-IFN α -2b y RBV, y variables relacionadas con la toxicidad (muertes, efectos adversos más frecuentes y su grado de severidad según la escala de la OMS, y suspensión precoz del tratamiento o reducción de dosis por efectos adversos). Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 17,0. Se fijó el nivel de significación en 0,05. Realizamos un estudio descriptivo de las variables analizadas mediante el porcentaje para las cualitativas y la media o mediana, desviación típica y rango para las cuantitativas. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la ji cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher, y para las variables continuas se utilizaron las pruebas de comparación de medias (U de Mann-Whitney, W de Wilcoxon).

Resultados

Características basales de los pacientes

Fueron incluidos 45 pacientes de los que completaron el tratamiento veintiuno. En la tabla 1 se resumen las características pretratamiento de la muestra.

Tabla 1. Características basales de la muestra

Características basales (n: 45)	Nº. (%)	Características basales (n:45)	Nº. (%)
Edad media (\pm SD)	39,8 \pm 4,7	Genotipos ^d	
Varones	33 (73,3%)	G1	22 (48,9%)
Peso medio (\pm SD)	69,7 \pm 13,2	G2	1 (2,2%)
Comorbilidad	7 (28,3%)	G3	15 (33,3%)
AghBs positivo ^a	6 (13,6%)	G4	6 (13,3%)
Vías de transmisión		ARN-VHC alto ^e	31 (85,4%)
UDVP ^b	39 (86,7%)	Cirrosis	5 (11,1%)
Hemofilia	5 (11,1%)	Biopsia hepática	11 (24,4%)
Desconocida/otros	1 (2,2%)	APRI	
Categoría clínica VIH:		> 2	12 (26,7%)
A	21 (47,7%)	>1.5	20 (44,4%)
B	9 (20,5%)	\leq 1	16 (35,6%)
C	14 (31,8%)	\leq 0.5	10 (22,2%)
CD4 basal:		GPT > 3x LSN ^f	15 (34,9%)
Mediana	593	Naive	42 (93,3%)
200-350 cel/cc	8 (18,2%)	Dosis de RBV:	
< 200 cel/cc	0 (0%)	800 mg/día	34 (75,6%)
TARGA ^c :		1000 mg/día	11 (24,4%)
No	14 (31,1%)	1200 mg/día	0 (0%)
2 ITIAN +1 ITINAN	17 (37,8%)	1400 mg/día	0 (0%)
2 ITIAN + 1 IP	7 (15,6%)	Hb ^g basal media (\pm SD)	14,6 \pm 1,33
3 ITIAN	4 (8,9%)		
otros/desconocido	3 (6,7%)		

^aAghBs: antígeno de superficie del VHB. ^bUDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral. ^cITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de la proteasa. ^dG1: genotipo 1. G2: genotipo 2. G3: genotipo 3. G4: genotipo 4. ^eARN-VHC alto: \geq 5,7 log₁₀ (500000 copias/ml). ^fLSN: límite superior de la normalidad. ^gHb: hemoglobina.

Entre los pacientes con comorbilidad previa, las patologías más frecuentes fueron la broncopatía en un 8,7% (n 4) del total (EPOC: 2, bronquiectasias: 1, asma bronquial: 1) y la diabetes y/o dislipemia (n 3) en un 6,5% de pacientes.

El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio del tratamiento anti-VHC fue de 12 \pm 4 años. No hubo ningún caso con CD4 < 200 células/ μ l. El ARN-VIH basal fue indetectable en el 65,9% de los casos (n 29); entre los restantes (n 15), la mediana fue de 9950 copias/ml.

Cinco pacientes (11,1%) tenían hepatopatía en fase de cirrosis Child-Pugh A. La biopsia hepática sólo se realizó en 11 pacientes (24,4%); el 45,5% de los estudios histológicos fueron F0-F1 y el 64,6% restante, F2-F3 del METAVIR score. En 34 pacientes (75,6%) se utilizó la dosis de RBV de 800 mgr/día, ajustada al peso en 18 de ellos (52,9%).

Marcadores relacionados con la infección por VIH

A lo largo del tratamiento, la mediana del valor absoluto de CD4 disminuyó, alcanzando su valor más bajo en el sexto mes de tratamiento (n 27, 293 células/ μ l). Posteriormente, se produjo una progresiva recuperación, alcanzando valores

próximos a los basales 6 meses después de haber finalizado el tratamiento (n 17, 542 células/ μ l).

Entre los 21 pacientes que completaron el tratamiento, la reducción media de CD4 fue de 293 células/ μ l. En el seguimiento, sólo 4 pacientes (9,3%) alcanzaron cifras de CD4 < 200 células/ μ l. Ningún paciente desarrolló infecciones oportunistas.

En la semana 12, el 46,2% de los pacientes que tenían ARN-VIH basal detectable habían negativizado su carga viral y sólo 1 paciente de los que tenía carga basal indetectable, había positivizado su carga viral.

En ningún caso fue preciso introducir o modificar la TARGA por evolución desfavorable de la infección VIH a lo largo del tratamiento. No obstante, fue preciso suspenderla en 6 pacientes (18,8%) por anomalías de laboratorio (en 1 caso por elevación de las transaminasas y en los restantes por anemia).

Respuesta virológica

En el análisis por intención de tratar, de los 45 pacientes, diez (22,2%) alcanzaron la respuesta virológica sostenida (RVS)

Tabla 2. Respuestas virológicas en el análisis por intención de tratar y por tratados

Respuesta virológica	Intención de tratar	Pacientes tratados
RFT	16/45 (35,5%)	16/38 (42,1%)
RR	6/45 (13,3%)	6/38 (15,8%)
RVS	10/45 (22,2%)	10/38 (26,3%)
NR	22/45 (48,9%)	22/38 (57,9%)

RFT: Respuesta fin de tratamiento. RR: Respuesta con recaída. RVS: Respuesta virológica sostenida. NR: No respondedor.

(Tabla 2). De los 35 restantes, 6 (13,3%) obtuvieron respuesta al final del tratamiento (RFT) aunque con recurrencia posterior (RR) y 22 (48,9%) no consiguieron respuesta (NR). En los otros 7 pacientes (15,6%) no fue valorable el tipo de respuesta porque en 6 (13,3%) se suspendió el tratamiento precozmente por toxicidad y en 1 se perdió el seguimiento (2,2%).

La respuesta virológica insuficiente fue la causa más frecuente para la interrupción prematura del tratamiento (n 17; 37,8%).

Realizamos un análisis univariado, en el que estudiamos las tasa de respuesta en forma de RVS según diferentes variables que se han reportado como predictores de la respuesta virológica^{1-3,7,10-13,16-20} (Tabla 3).

No hubo diferencias significativas en la respuesta virológica en función del sexo, edad, vía de transmisión, categoría clínica del VIH, ARN-VIH y CD4 basales, ARN-VHC basal, coinfección por el VHB, niveles de GPT y alfafetoproteína basales, reducción de dosis de RBV/IFN durante el tratamiento, grado de fibrosis, índice APRI o descenso de hemoglobina.

Aunque tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, observamos que no se consiguió la RVS en ninguno de los pacientes con cirrosis y ninguno de los pacientes retratados.

Codificando la muestra en función del peso en dos grupos: ≤ 75 kgr y > 75 kgr, encontramos que los pacientes que pesaban más tenían mayor tasa de RVS (50% vs 13,6%), aproximándose esta diferencia a la significación estadística ($p:0,072$). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con dosis de RBV ajustada al peso ($p: 0,665$).

Sí hubo diferencias significativas en la respuesta entre los pacientes que tomaban TARGA y los que no, y en función del genotipo del VHC.

La tasa de RVS entre los pacientes sin TARGA, fue del 50% (6/12) y entre los pacientes con tratamiento antirretroviral, de un 15,4% (4/26) siendo la $p: 0,045$ (OR: 0,18, IC: 0,04-0,86).

En cuanto al genotipo del VHC, 7 de los 10 pacientes (70%) que alcanzaron la RVS eran genotipo 3 y los 3 restantes

Figura 1. Tasas de RVS por intención de tratar y por pacientes tratados para el total de la muestra y por genotipo.

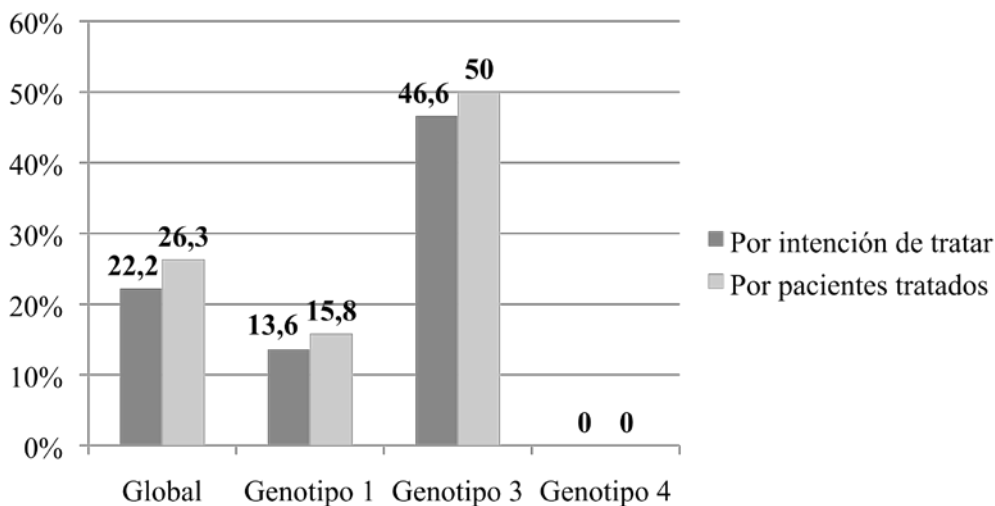
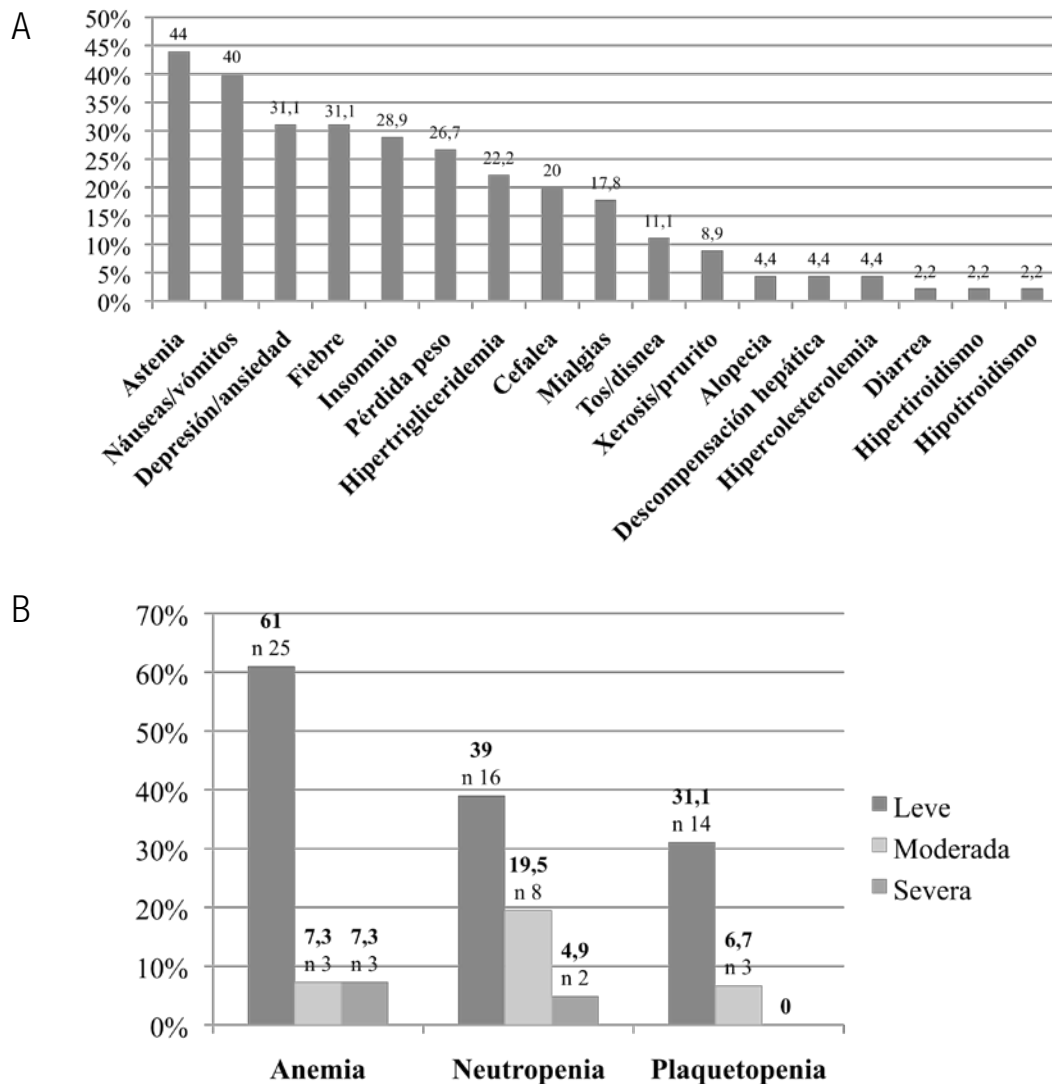


Tabla 3. Predictores de respuesta virológica para la terapia anti-VHC

Análisis univariado				
Parámetro	Valores	No.	RVS (n = 10)	p
Sexo	Hombre	28	8 (28,6%)	n.s.
	Mujer	10	2 (20%)	
Edad	≤ 40 años	21	5 (31,3%)	n.s.
	> 40 años	24	5 (22,7%)	
Peso	≤ 75 kg	22	3 (13,6%)	0,072
	> 75 kg	10	5 (50%)	
Vía de transmisión	UDVP	34	9 (26,5%)	n.s.
	Hemofilia, desconocido/ otros	5	2 (40%)	
Categoría clínica VIH	SIDA (categoría C)	11	2 (18,2%)	n.s.
	No SIDA	27	9 (32,1%)	
ARN-VIH basal	Indetectable (< 400 copias/ml)	25	6 (24%)	n.s.
	Detectable (≥ 400 copias/ml)	12	4 (33,3%)	
CD4 basal	≤ 350 cél/ml	6	2 (33,3%)	n.s.
	> 350 cél/ml	31	8 (25,8%)	
TARGA	Sí	26	4 (15,4%)	0,045
	No	12	6 (50%)	
Genotipo VHC	Genotipo1-4	24	3 (12,5%)	0,021
	Genotipo 3	14	7 (50%)	
ARN-VHC basal	Alta (≥ 500000 copias/ml)	30	8 (26,7%)	n.s.
	Baja (< 500000 copias/ml)	5	2 (40%)	
Cirrosis	Sí	3	0 (0%)	n.s.
	No	35	10 (28,6%)	
Coinfección VHB	AgHBs negativo	32	9 (28,1%)	n.s.
	AgHBs positivo	5	1 (20%)	
GPT	≤ 3xLSN	23	4 (17,4%)	n.s.
	> 3x LSN	13	6 (46,2%)	
Alfafetoproteína basal	< 5ng/ml	10	4 (40%)	n.s.
	≥ 5 ng/ml	12	2 (16,7%)	
Retratamiento	Naive	36	10 (27,8%)	n.s.
	IFN	2	0 (0%)	
Reducción dosis RBV y/o IFN	No	29	8 (27,6%)	n.s.
	Sí	9	2 (22,2%)	
APRI	≤ 0.5	8	1 (12,5%)	n.s.
	> 1.5	16	6 (37,5%)	
	≤ 1	13	2 (15,4%)	n.s.
	>2	9	2 (22,2%)	
METAVIR	F0-F1	5	1 (20%)	n.s.
	F2-F3	4	0 (0%)	
Máximo descenso de Hb	≤ 3.5 mg/dl	20	6 (30%)	n.s.
	> 3.5 mg/dl	15	4 (26,7%)	

*Hb: Hemoglobina; ° n.s.: no significativo estadísticamente.

Figura 2. Toxicidad por tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en coinfectados VIH-VHC: A. Eventos adversos más frecuentes. B: Toxicidad hematológica.



^aAnemia (hemoglobina < 13 mg/dl): Leve 10-12,9 mg/dl; Moderada 8,5- 9,9 mg/dl; Severa < 8,5 mg/dl.

^bNeutropenia (neutrófilos < 1500/l): Leve 750- 1499/l; Moderada 500-749/l; Severa < 500/l.

^cPlaquetopenia (plaquetas < 130000/l): Leve 50000- 129999/l; Moderada 25000 -49999/l; Severa < 25000/l.

(30%) eran genotipo 1. Agrupamos los genotipos 1 y 4 frente a los genotipos 2 y 3 porque clásicamente se les ha atribuido un comportamiento similar. El único paciente con genotipo 2 suspendió el tratamiento precozmente por anemia. La tasa de RVS fue del 50% para el genotipo 3 frente a un 12,5% en los genotipos 1/4 con una p : 0,021 (OR:7, IC: 1,4-34,7) (Figura 1).

Aunque en el total de la muestra no encontramos diferencias en la respuesta entre pacientes con carga viral basal del VHC alta o baja, cuando realizamos el análisis para cada genotipo por separado, encontramos diferencias entre los pacientes con genotipo 1. De éstos, consiguieron la RVS 1 de 15 pacientes con ARN-VHC basal $\geq 5,7 \log_{10}$ (6,7%) y 2 de 3 pacientes con ARN-VHC < 5,7 \log_{10} (66,7%) siendo la p de 0,056.

Toxicidad

Aunque sólo en 4 casos no se registraron efectos adversos, la mayor parte de los pacientes desarrolló toxicidad de grado leve (48,9%, n 22). Un 24,4% (n 11) sufrieron eventos adversos moderados, un 15,6% (n 7) graves y sólo un paciente (2,2%) tuvo toxicidad potencialmente mortal. No hubo ninguna muerte en relación con el tratamiento.

La toxicidad condujo a la suspensión del tratamiento en 6 casos; en 5 pacientes (11,1%) por efectos adversos (2 casos de cirrosis descompensada, 1 de hipertiroidismo, 1 trastorno depresivo y 1 síndrome general severo) y en 1 paciente (2,2%) por anomalías de laboratorio (anemia sintomática). En 22,2% de los pacientes (n 10) fue preciso disminuir la dosis de IFN o RBV a lo largo del tratamiento debido, en la mayor parte de los casos, a anomalías de laboratorio (n 9, 20% del total).

Los eventos adversos más frecuentes fueron la astenia (44,4%), las náuseas y vómitos (40%), la depresión y ansiedad (31,1%), la fiebre (31,1%), el insomnio (28,9%) y la pérdida de peso (26,7%) (Figura 2). No hubo ningún caso de intento autolítico, acidosis láctica ni debut de enfermedades autoinmunes.

Aunque las citopenias fueron frecuentes, en la mayoría de los pacientes éstas fueron de grado leve (Figura 2). La más frecuente fue la anemia que se presentó en el 75,6 % de los pacientes.

La reducción media de la Hb a lo largo del tratamiento fue de 3,15 mgr/dl. Previo al inicio del tratamiento, 4 pacientes tenían anemia leve. De éstos, 1 desarrolló anemia moderada y los otros 3 se mantuvieron con cifras de Hb \geq 10 mgr/dl.

De los 11 pacientes que estaban a tratamiento con AZT, 2 tenían anemia leve basalmente que no empeoró durante el tratamiento. A lo largo de éste, todos los demás desarrollaron anemia; siete (63,6%) tuvieron anemia leve, 1 paciente tuvo anemia moderada (9,1%) y uno (9,1%) severa. Aunque la frecuencia de anemia fue mayor entre los pacientes que tomaban AZT que entre los que no (81,8% vs 62,5%), esta diferencia no fue significativa.

En el análisis univariado, tampoco hubo diferencias entre los pacientes con dosis de RBV de 800 mgr/día (no anemia/anemia leve: 26/30 (86,7%); anemia moderada/severa: 4/30 (13,3%)) y los de 1000 mgr/día (no anemia/anemia leve: 9/11 (81,8%); anemia moderada/severa: 2/11 (18,2%)).

Basalmente, 4 pacientes tenían neutropenia leve. Dos de éstos se mantuvieron dentro del rango de neutropenia leve aunque el recuento de neutrófilos cayó significativamente, por lo que fueron incluidos en el 39% de casos que desarrollaron neutropenia leve. Los otros 2 desarrollaron neutropenia moderada e incluidos en el 19,5% de casos de neutropenia moderada.

En relación con la plaquetopenia, señalar que basalmente 14 pacientes (31,1%) tenían plaquetopenia leve. Ésta empeoró significativamente con el tratamiento en sólo 3 casos. Éstos tres representan el 6,7% de casos de plaquetopenia moderada registrados.

Discusión

En Abril del pasado año, la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) publicó las nuevas guías para el tratamiento de la hepatitis C²¹. Continúa existiendo controversia en cuanto a qué pacientes coinfectados VIH-VHC deberían ser tratados. El mayor riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral en pacientes hepatópatas^{8,9} y la más rápida progresión a cirrosis en infectados por el VIH^{1,7}, deben ser sopesados contra las más bajas tasas de RVS (27-44%)^{10-13,22,23} y la preocupación adicional por la seguridad del tratamiento anti-VHC en estos pacientes. Si bien, la terapia combinada con PEG-IFN y RBV parece relativamente segura.

Aunque en el estudio de Carrat et al.¹¹, el tratamiento tuvo que ser suspendido por toxicidad en el 38% de los pacientes, el APRICOT¹⁰, el ACTG¹² y el estudio de Barcelona¹³ describieron tasas de suspensión precoz por eventos adversos del 10-12%, similares a las observadas en mono infectados²⁴.

No obstante, éstos son ensayos randomizados y controlados, realizados en pacientes seleccionados, y que por tanto, podrían no reflejar lo que ocurre en la práctica habitual.

Son pocos los estudios realizados en la práctica clínica; nosotros hemos identificado únicamente dos tras una revisión de la literatura en Medline^{14,15}. Seydi et al.¹⁵ y Rigui et al.¹⁴ realizaron estudios retrospectivos con series cortas de pacientes, 43 y 32 respectivamente, tratados con PEG-IFN y RBV ajustada al peso, durante 48 semanas, los genotipos 1 y 4, y durante 24 semanas, los genotipos 2 y 3. Obtuvieron tasas de RVS del 34% y 30% respectivamente, similares a las recogidas en la literatura. En cuanto a la suspensión del tratamiento por toxicidad, Seydi et al.¹⁵ obtuvo tasas del 12%, mientras que en el estudio de Rigui et al.¹⁴ el porcentaje fue mayor, del 28%, a lo que se sumó un 25,6% de suspensiones por intolerancia subjetiva al tratamiento.

En nuestra serie, la más larga de las tres, obtuvimos una tasa de RVS por intención de tratar del 22,2%, con un 13,3% de abandonos terapéuticos de forma precoz por toxicidad.

Nuestra respuesta virológica fue inferior a la de las dos series arriba mencionadas^{14,15} e inferior, aunque más próxima, a las publicadas por la mayor parte de los principales estudios randomizados (\approx 27%)^{11,12,22}. Puesto que nuestro porcentaje de abandonos por efectos secundarios fue similar a los arriba descritos, cabría pensar que la toxicidad no sea la causa de estas diferencias. Tampoco encontramos diferencias en las características basales de la muestra que las justifiquen aunque sí cabe mencionar algunas diferencias en las pautas de tratamiento.

Mientras que en las series de Seydi et al.¹⁵ y Righi et al.¹⁴ todos los pacientes fueron tratados con dosis de RBV según el peso, parte de nuestra muestra (\approx 35,5%) se trató con dosis bajas de RBV de 800 mgr/día. Por otro lado, todos los genotipos 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas, mientras que en los principales ensayos controlados¹⁰⁻¹², excepto el estudio de Barcelona¹³, se trataron durante 48 semanas. Teniendo en cuenta los resultados del estudio PRESCO¹⁸, que mostró mayor beneficio en la respuesta virológica con dosis altas de RBV ajustadas al peso y tratamientos más prolongados, es posible que estas diferencias en la dosis de RBV y duración del tratamiento hayan influido negativamente en nuestros resultados. De hecho, la recomendación actual de la AASLD es tratar a todos los coinfectados con PEG-IFN y RBV durante 48 semanas, a las dosis recomendadas para mono infectados²¹. Es probable que con las nuevas pautas, hubiésemos obtenido un mayor número de curaciones.

Como está descrito en la literatura¹⁰⁻¹³, el más potente predictor de RVS fue el genotipo del VHC (OR:7, p : 0,021). La tasa de RVS fue del 50% para el genotipo 3 frente a un 12,5% en los genotipos 1 y 4. Sólo entre pacientes con genotipo 1, observamos diferencias, próximas a la significación estadística, en función de la carga viral. Para todas las demás variables que han sido reportadas como predictores de respuesta virológica, sólo obtuvimos diferencias significativas para el TARGA. Como en el estudio de Pineda et al.²⁵, los pacientes sin tratamiento antirretroviral presentaron mayores tasas de RVS (50% vs 15.4%; OR 0,18; p 0.045). Esta diferencia podría explicarse por su mejor situación inmunológica o bien, por las potenciales interacciones del TARGA con el tratamiento anti-VHC.

Nuestra tasa de abandonos por toxicidad fue similar a la de la mayoría de series, no sólo en coinfectados^{10,12,13}, sino también en mono infectados²⁴. Aunque el 93,2% de los pacientes presentó algún evento adverso, en la mitad de los casos éstos fueron de grado leve y no hubo casos de muerte relacionados con el tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la fiebre, los síntomas generales y los síntomas neuropsiquiátricos. La toxicidad hematológica fue frecuente, aunque en la mayoría de los casos de grado leve. La anemia fue la citopenia más frecuente.

En cuanto al VIH, señalar que aunque el TARGA tuvo que ser suspendido en 6 casos por anomalías de laboratorio, el control de la infección mejoró durante la terapia combinada, negativizándose el RNA-VIH en casi la mitad de los pacientes con carga basal detectable. Como en el APRICOT¹⁰, el descenso en el número absoluto de CD4, fue reversible y no se asoció a infecciones oportunistas.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones que son su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño muestral, la falta de uniformidad en las dosis de RBV utilizadas, y el empleo de pautas de 24 semanas para genotipos 2 y 3 (en los principales estudios se utilizaron pautas de 48 semanas).

En definitiva, en nuestra experiencia clínica, el tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en pacientes coinfectados obtuvo bajas tasas de curación, inferiores a las descritas en la literatura, a pesar de ser aceptablemente tolerado, si comparamos nuestros resultados con los principales ensayos clínicos. Es necesario un estudio prospectivo, con una muestra de mayor tamaño, en el que se utilicen dosis de RBV ajustadas al peso y pautas de tratamiento prolongadas con independencia del genotipo, siguiendo las recomendaciones actuales.

Agradecimientos

Deseamos dar nuestro agradecimiento a los miembros del Departamento de Estadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, especialmente a Sonia Pértega Díaz, por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

- Sulkowski MS and Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14:371-386.
- Dhillon R, Rossi S, Herrine SK. Pegylated interferon 2a and 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:789-796.
- McGovern BH, Chopra S, AL Bonis, P. Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in the HIV-infected patient. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): up to Date; 2008 [acceso el 19 de enero de 2009]. Disponible en: www.uptodate.com.
- Pérez Cachafero S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1467-1470.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497.
- Núñez-Fernández C, Martín-Carbonero L, Valencia ME, Aguilera J, García-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J et al. Liver complications have reached a plateau as cause of hospital admission and death in HIV patients in Madrid.: *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:383-385.
- Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005; 25:33-51.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
- den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis C and B virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-2902.
- Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292 : 2839-2848.
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36.
- Righi E, Beltrame A, Bassetti M, Lindstrom V, Mazzarello G, Dentone C et al. Therapeutical aspects and outcome of HIV/HCV coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin in an Italian cohort. *Infection* 2008; 4:358-361.
- Seydi M, Morlat P, Bonnet F, Rambeloarisoa J, Bernard N, Lacoste D et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon plus ribavirin in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus in clinical practice: a 32 cases observational follow-up. *Rev Med Interne* 2005; 26: 280-287.
- Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20:49-57.
- McGovern B, di Bisceglie A, Bonis P. Management and treatment of hepatitis C in the HIV-infected patient. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): up to Date; 2008 [acceso el 19 de enero de 2009]. Disponible en: www.uptodate.com.
- Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:972-982.
- Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echevarría S et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15:363-369.
- Carrat F, Bedossa P, Lunel-Fabiani F, Morand P, Pialoux G, Piroth L et al. Serum alpha-fetoprotein predicts virologic response to hepatitis C treatment in HIV coinfecting patients. *AIDS* 2008; 22: 1513-1515.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL and Seff LB. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374.
- Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR et al. Pegylated IFN-a2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:1023-1028.
- Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elias MJ, Antela A, Casado JL et al. Pegylated interferon a2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
- Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Varela-Bestard B, Rivero A, Merino D et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1347-1354.

Demencia: el tiempo pasa, la medicina evoluciona

Dementia: time passes, medicine evolves

Alfredo Robles

Unidad de Neurología cognitiva. Hospital Policlínico La Rosaleda. Santiago de Compostela

Resumen

Esta revisión comienza recordando los primeros pasos de la Medicina en relación con las demencias. Se muestra un punto de inflexión en la transición de los siglos XIX al XX, debido al afán descriptivo de muchos neurólogos y psiquiatras que fueron a la vez histopatólogos. En el último cuarto del siglo XX se produjo un nuevo cambio, al introducirse en la práctica clínica el uso de la TAC y la resonancia magnética, y debido igualmente al desarrollo y aplicación habitual de la exploración neuropsicológica a estos pacientes. Se describieron criterios para el diagnóstico de las demencias degenerativas no Alzheimer y, en 2007, se publicaron los actuales de la enfermedad de Alzheimer. La evolución parece conducir a situar a cada enfermo en un punto de un amplio espectro fenotípico que engloba todas las demencias. Previsiblemente se descubrirán marcadores biológicos que permitirán el diagnóstico preclínico y se realizarán técnicas combinadas de neuroimagen estructural y funcional para facilitar la obtención del diagnóstico etiológico en cuanto aparezcan los síntomas. Los avances en farmacogenómica permitirán prescribir tratamientos más individualizados y eficaces, y la futura disposición de fármacos moduladores del curso de las enfermedades degenerativas servirá, por fin, para invertir el actual incremento progresivo de la prevalencia de estas demencias.

Palabras clave: Criterios de diagnóstico. Demencia. Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

This review starts remembering the first steps of the Medicine in relation to dementia. There was a turning point at the transition from 19th to 20th century, due to the descriptions from many neurologists and psychiatrists that were pathologists simultaneously. In the last quarter of the 20th century a new change took place, when the CT scan and MRI were introduced in the clinical practice and neuropsychological assessment was developed and applied routinely to these patients. Diagnostic criteria for non Alzheimer degenerative dementias were described and current criteria for Alzheimer dementia were published in 2007. The evolution of clinical knowledge leads the clinician to place each patient at a point into a broad phenotypic spectrum that encompasses all types of dementia. Probably, new biomarkers will be discovered that will allow preclinical diagnosis, and combined structural and functional neuroimage techniques will be applied to obtain an early etiologic diagnosis, when the symptoms appear. The advances in pharmacogenomics will allow to prescribe individualized and effective treatments and new modulating drugs capable to modify the course of degenerative diseases will finally invert the current increasing of the prevalence of these dementias.

Key words: Diagnostic criteria, dementia, Alzheimer's disease

Si una persona experimenta un declive prolongado de dos o más funciones cognitivas, en un grado tal que por ese motivo requiere supervisión o ayuda en actividades instrumentales o básicas para las que previamente era autónomo, tiene demencia. Se trata de un concepto sindrómico, con varias decenas de posibles causas. Cualquier proceso que altere intensamente el funcionamiento de los circuitos cerebrales responsables de las funciones cognitivas, puede ser causa de demencia. Podemos incluir trastornos degenerativos (los más frecuentes), vasculares, infecciosos, inflamatorios, tóxicos, metabólicos, nutricionales, traumáticos, tumorales, psiquiátricos.

El pasado

La prevalencia de la demencia está muy ligada a la edad, de tal manera que se duplica cada 5 años a partir de los 35. Se calcula que en el grupo de población de 30 a 64 años tiene demencia una de cada 1850 personas¹, mientras que en los mayores de 64 años la sufren una de cada 15². Estos datos permiten intuir que en tiempos pasados las

demencias que hoy consultamos con mayor frecuencia eran situaciones clínicas raras, ya que la esperanza de vida era baja (20-25 años en tiempos del antiguo imperio romano, 33-55 años en Europa en 1900³). A pesar de eso, a finales del siglo XIX y principios del XX se dio la circunstancia de que muchos médicos clínicos del ámbito neurológico y psiquiátrico eran a la vez histopatólogos, y esa combinación despertó en ellos mucho interés por realizar una descripción clínico-patológica de las enfermedades que observaban en sus pacientes, aprovechando su acceso posterior al estudio necrópsico. Cabe destacar, como ejemplos, la descripción por Arnold Pick y Alois Alzheimer de las características clínicas y anatomopatológicas de las demencias degenerativas a las que se atribuyó su nombre.

Aunque las primeras referencias a la demencia datan de hace más de dos milenios, la primera definición médica del concepto apareció en la Enciclopedia de Diderot y d'Alembert en 1754, y el término fue afianzado en una clasificación que realizó Philippe Pinel en su *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale*, de 1801. En 1740,

Gaspar Casal describió por primera vez casos del *mal de la rosa*, que Francesco Frapolli llamaría en 1771 *pelagra*, y expresó las alteraciones mentales que produce. En 1925, Joseph Goldberger reconoció la pelagra como una carencia vitamínica, y en 1937 se identificó a la niacina como el agente deficitario. Fue la primera demencia potencialmente reversible de la historia de la Medicina.

Entre las demencias de origen transmisible destacan la asociada a neurolúes o a S.I.D.A. y las encefalopatías espongiiformes por proteína priónica. La sífilis llegó a Europa en el siglo XV a través de los descubridores de América, explicando el psiquiatra francés Antoine-Laurent-Jessé Bayle en 1822 que las manifestaciones de la *parálisis general progresiva* se debían a una aracnoiditis crónica. Constituía la primera demostración de una lesión estructural adquirida causante de demencia. Como demencia de origen infeccioso, resulta importante destacar la asociada al VIH. En 1986 Navia et al describieron la encefalopatía por VIH-1 o complejo demencia-SIDA; actualmente se manejan criterios para el diagnóstico de *alteración neurocognitiva asintomática asociada al VIH* (criterios revisados de la Academia Americana de Neurología⁴), *trastorno neurocognitivo ligero asociado al VIH-1* (criterios de Grant y Atkinson⁵ y criterios revisados de la Academia Americana de Neurología⁴), *demencia en la enfermedad por VIH* (criterios de la CIE-10⁶) y *demencia asociada al VIH-1* (criterios de Grant y Atkinson⁵ y criterios revisados de la Academia Americana de Neurología⁴).

Se pueden considerar aparte las *encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas* (EETH). Aunque son enfermedades degenerativas, en 1966-1968 se demostró su potencial transmisibilidad (Gajdusek, Gibbs et al). Los psiquiatras alemanes Hans Gerhard Creutzfeldt (1920) y Alfons María Jakob (1921) describieron la enfermedad que lleva su nombre, con demencia rápidamente progresiva, relacionada con encefalopatías espongiiformes de algunos animales. En los humanos se han identificado el kuru (Gajdusek y Zigas, 1957), que se transmitía por canibalismo en nativos de Papúa-Nueva Guinea, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (1936), el insomnio familiar fatal (Lugaresi et al, 1986), las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob esporádica, familiar, yatrógena y “variante” (Will et al, 1996). Durante varios años se pensó en la posibilidad de que un “virus lento” no identificado fuera el responsable de este grupo de enfermedades, hasta que el neurólogo Stanley B. Prusiner descubrió la proteína priónica resistente a proteasas y su relación causal con las EETH, motivo que le hizo merecedor del premio Nobel en 1997.

En 1872, George Huntington describió la primera demencia subcortical en la enfermedad que lleva su nombre y, en 1894, Binswanger describió la “encefalitis subcortical crónica progresiva”, a la que Alzheimer llamaría posteriormente

enfermedad de Binswanger. El concepto de demencia subcortical, no obstante, no sería analizado hasta 1970 (Constantinidis et al) y 1974 (Albert y Feldman), refiriéndose a la *parálisis supranuclear progresiva*. Esta última enfermedad neurodegenerativa fue descrita en 1963 por John C Steele, John Clifford Richardson y Jerzy Olszewski. Otra enfermedad subcortical degenerativa que cursa con demencia es la *neurodegeneración asociada a pantotenatoquinasa*, inicialmente conocida como enfermedad de Hallervorden-Spatz, descrita por esos autores en 1922.

En su “*Traité des maladies mentales*” (1838), Jean Étienne Dominique Esquirol realizó una descripción de la *demencia senil*. En 1892 Arnold Pick introdujo en la literatura médica los primeros casos de *demencia frontotemporal*, señalando que había una atrofia cerebral circunscrita a regiones frontales y temporales. En realidad, los primeros enfermos presentados por Pick tenían afasia progresiva y atrofia del lóbulo temporal. Alzheimer en 1911, y Altman y Pick posteriormente, añadieron la presencia de *células de Pick* (abalonadas, acromáticas) y/o de *cuerpos de Pick* intraneuronales (argirófilos). Los primeros criterios para su diagnóstico clínico y neuropatológico no se publicaron hasta 1994 (criterios de Lund y Manchester⁷). Por otra parte, en 1892 Blocq y Marinesco observaron las placas de amiloide cerebrales, en 1898 Redlich las asoció a la demencia senil y, el 4 de noviembre de 1906, el médico alemán Alois Alzheimer describió en el 37º Congreso de Psiquiatras del sudoeste, en Tübingen, el caso de Auguste Deter, una mujer de 51 años con demencia progresiva que mostró en el estudio necrópsico atrofia cerebral, acúmulos intraneuronales de degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y unos “focos miliares” extracelulares de una sustancia peculiar (placas seniles de beta-amiloide). Emil Kraepelin le atribuyó el epónimo “enfermedad de Alzheimer” en 1910, en la 8ª edición de su *Handbook of Psychiatry*, reconociendo que se había marcado un hito histórico al demostrar la etiología orgánica degenerativa de un grupo de demencias. En 1911 el Dr. Alzheimer publicó su segundo caso (Johan F.). En esa década, Gaetano Perusini, Solomon Carter Fuller y otros, publicaron varios casos más con la descripción histopatológica del cerebro.

En 1880 se perfiló el término “pseudodemencia”, por aquel entonces “demencia melancólica”, para identificar casos de demencia sin lesión orgánica subyacente, susceptibles de recuperarse.

Emil Kraepelin describió en 1893 la “*demencia precoz*” en la 4ª edición de su Tratado (*Lehrbuch de Psychiatrie*), para referirse a lo que Paul Eugen Bleuler, tras profundizar más en los aspectos psicológicos, denominaría en 1911 “esquizofrenia”, como concepto más psíquico y separable de las demencias, sin excluir la posibilidad de que hubiese una alteración neuropatológica subyacente.

Aunque Thomas Willis ya describió una demencia post-ictus en 1672, hasta el siglo XIX no comenzaron los avances en patología cerebrovascular. En 1842, Maxime Durand-Fardel describió la *leucoaraiosis* (término acuñado por Hachinski en 1987) y el *estado criboso*; en 1894 Binswanger constató la enfermedad que lleva su nombre, y en 1901 Pierre Marie definió el *estado lacunar*. Durante gran parte del siglo XX se creía que la mayor parte de las demencias era de origen arteriosclerótico cerebral, en relación con el envejecimiento. Tomlinson et al, en 1970, observaron en una serie clínico-patológica que la presencia de un total de 100 cm³ de tejido cerebral infartado se asociaba invariablemente a demencia, y en 1974 Hachinski et al introdujeron el concepto de *demencia multiinfarto* y se reconoció la enfermedad de Alzheimer como un trastorno netamente independiente.

A lo largo del siglo XIX, en definitiva, se fueron bosquejando conceptos y dilemas que se elucidarían en la centuria siguiente:

- Origen orgánico de los trastornos mentales, teoría original de Wilhelm Griesinger (*Pathologie et traitement des maladies psychiques, 1843*) y, en concreto, de muchas demencias (demencias orgánicas, de Kraepelin).
- Heterogeneidad etiológica de la demencia, distinguiendo al menos entre la parálisis general progresiva, la enfermedad de Huntington y el deterioro debido al deterioro de las arterias cerebrales (demencia arteriosclerótica), aunque a floraba la sospecha de una demencia diferente degenerativa no arteriosclerótica.
- Demencia senil versus demencia presenil, concepto éste introducido por Otto Binswanger en 1894. Alzheimer pensó que el tipo de demencia que describió se producía en menores de 65 años y, después de esa edad, correspondía a demencia aterosclerótica. Posteriormente, Grunthal (1927), Gellerstedt (1933), Margolis (1959), Roth (1960, 1966), Hirano y Zimmerman (1962), Corsellis (1962) y Blessed (1968) observaron placas de

amiloide o/y ovillos neurofibrilares en la demencia senil. Corsellis y Evans, en 1965, diferenciaron la demencia senil de la arteriosclerosis cerebral. Finalmente, Tomlinson (1968, 1970) demostró que las demencias presenil y senil eran entidades muy similares o idénticas, y Hachinski sentenció en 1974 la diferencia entre demencia senil por enfermedad de Alzheimer y demencia multiinfarto⁸.

Frederich Heinrich Lewy identificó en 1912 los “cuerpos de Lewy”, Haruo Okazaki describió en 1961 los primeros casos de *demencia con cuerpos de Lewy* y Kenji Kosaka definió la enfermedad en 1984, aunque los primeros criterios para el diagnóstico no se publicaron hasta 1990 (criterios de California)⁹, 1991 (criterios de Nottingham)¹⁰ y 1992 (criterios de Newcastle)¹¹, y éstos fueron actualizados por consenso en 1996¹² y 2005¹³. Otra enfermedad neurodegenerativa con demencia es la *degeneración corticobasal*, descrita inicialmente por Jean J Rebeiz, Edwin H Kolokny y Edward P Richardson en 1967 y mejor definida posteriormente por otros autores (tabla 1).

El presente

En las últimas décadas del siglo XX se incrementaron de una manera exponencial los conocimientos sobre las demencias, descubriéndose que la enfermedad de Alzheimer origina más de la mitad de las demencias y que otras demencias degenerativas no Alzheimer son más frecuentes de lo que se sospechaba (tabla 2).

La época presente podría comenzar en 1975, cuando Vladimir Hachinski publica su escala²¹ para diagnosticar la demencia multiinfarto, una vez que la tomografía computarizada (TAC) había comenzado a utilizarse en la práctica clínica y las lesiones vasculares cerebrales podían objetivarse de un modo incruento. Para ser justos, fueron Carlo Loeb y Carlo Gandolfo quienes modificaron la escala de Hachinski para introducir en ella el resultado de la neuroimagen²². En el

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de demencias degenerativas no Alzheimer

	Criterios actuales (año de publicación)	Criterios previos
Demencia asociada a enfermedad de Parkinson	2007 ¹⁴	
Demencia con cuerpos de Lewy	2005 ¹³	1990 ⁹ ; 1991 ¹⁰ , 1992 ¹¹ , 1995 ²⁰ , 1996 ¹² , 1999 ²⁰
Demencia frontotemporal	2001 ¹⁵ - 2007 ¹⁶	1994 ⁷ , 1998 ¹⁷
Síndrome corticobasal	2003 ¹⁸	1990 ²⁰ , 1994 ²⁰ , 1997 ²⁰ , 1998 ²⁰ , 2000 ²⁰
Parálisis supranuclear progresiva	1996 ¹⁹	1987 ²⁰ , 1990 ²⁰ , 1992 ²⁰ , 1993 ²⁰ , 1994 ²⁰ , 1995 ²⁰

decenio siguiente se publicaron los criterios de demencia (criterios CIE-10 y DSM-IV) y de enfermedad de Alzheimer (criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA) que rigieron del diagnóstico clínico hasta un tiempo reciente.

Los criterios mencionados entienden la demencia como un deterioro adquirido de la memoria y otras funciones cognitivas, y los CIE-10, además, exigen más de 6 meses de evolución. Esta última condición dificulta el diagnóstico temprano de demencias de evolución subaguda, por lo que los criterios CIE-10 quedaron casi relegados a determinados estudios epidemiológicos, en los que se deseaba asegurar que los casos considerados tuvieran realmente demencia. Por otra parte, al profundizarse en el conocimiento de las demencias degenerativas no Alzheimer, se observó que en algunas de éstas (como la demencia frontotemporal, la de-

mencia con cuerpos de Lewy y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson) la amnesia puede no ser evidente en fases iniciales en que el enfermo ya tiene alteración cognitiva múltiple con pérdida de capacidad funcional. Por tal motivo, los criterios de diagnóstico de la Sociedad Española de Neurología (de 2002)²³ y los DSM-V que se anticipan²⁴, ya no contemplan la presencia de amnesia como obligatoria para el diagnóstico de demencia. Además, se reconoce que determinadas alteraciones de la conducta y la percepción (por ejemplo, conducta desinhibida o alucinaciones) pueden formar parte de las manifestaciones primarias del proceso demenciante, y deben ser incluidos en los criterios de diagnóstico²⁴⁻²⁵.

Desde la década de los 60, Tomlinson, Roth y Blessed comenzaron a desarrollar la exploración neuropsicológica del enfermo con demencia, marcando así el nacimiento de una era moderna de la neurología cognitiva, en la que el patrón de alteración cognitiva aporta una gran sensibilidad y especificidad para identificar fenotipos asociados a diagnósticos etiológicos específicos. Además, en los años 80 comenzó a utilizarse en la práctica clínica habitual la resonancia magnética encefálica, que permite apreciar matices morfológicos del cerebro no observables con la TAC, por lo que la neuroimagen dejó de servir únicamente para descartar lesiones potencialmente reversibles o quirúrgicas (proceso expansivo tumoral, granulomatoso o infeccioso, hematoma subdural, hidrocefalia, infartos). Con estas dos armas diagnósticas a nuestro alcance y, en menor grado, con la ayuda de la SPECT y la PET (neuroimagen funcional), se produjo un cambio desde el manejo de unas pocas alternativas diagnósticas [demencia degenerativa, multiinfarto y secundaria (enfermedad de Huntington, neurolúes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia hipotiroidea y unas pocas más causas muy raramente diagnosticadas)] hacia un abanico de procesos mucho más amplio. Empezó a describirse la progresión cronológica de la alteración neuropsicológica y de la neuroimagen en las demencias degenerativas no Alzheimer más frecuentes, y se publicaron criterios para su diagnóstico (tabla 1). Conocidos éstos, quedó claro que los criterios vigentes hasta entonces para diagnosticar enfermedad de Alzheimer eran obsoletos, y en 2007 se publicaron otros actualizados²⁶. Estos criterios, por cierto, marcan un nuevo hito en la historia de las demencias, ya que reconocen la posibilidad de que el médico diagnostique la enfermedad degenerativa demenciante antes de que se cumplan criterios de demencia, sin necesidad de realizar biopsia o autopsia. Se puede atribuir a enfermedad de Alzheimer un trastorno aislado y persistente de la memoria episódica, si se detecta algún marcador de esa enfermedad en las pruebas complementarias [atrofia hipocámpica en resonancia magnética, hipoactividad cortical tétoro-parietal posterior bilateral

Tabla 2. Distribución porcentual aproximada de las demencias, en función de la causa

<p>Demencias degenerativas (≥ 80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer (pura: 35-40%; con enfermedad vascular cerebral: 20 25%) • Demencia con cuerpos de Lewy / Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (12%) • Demencia frontotemporal (10%) • Otras demencias degenerativas
<p>Demencias vasculares (puras: 6-15%)</p>
<p>Demencias secundarias no vasculares (5-15%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematoma subdural • Intoxicación crónica • Trastorno dismetabólico • Estado carencial • Infección crónica del sistema nervioso central (SNC) • Enfermedad inflamatoria crónica con afectación del SNC • Enfermedad desmielinizante • Trastorno paraneoplásico • Tumor • Enfermedades de depósito • Demencia por traumatismo craneoencefálico • Hidrocefalia crónica del adulto • Demencia por hipotensión intracraneal • Depresión y otras alteraciones psiquiátricas
<p>Demencia combinada* (40 %)</p>

* En los pacientes con *demencia combinada* se encuentra más de una alteración que puede contribuir al deterioro cognitivo, aunque en la mayoría de los casos sólo una de ellas es la causa principal.

en PET o SPECT, incremento de fosfo-tau + reducción de β -amiloide₄₂ en el líquido cefalorraquídeo, o hallazgo de una de las múltiples mutaciones ya conocidas (en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*) que producen enfermedad de Alzheimer familiar]. En realidad el paso se dio previamente, puesto que los criterios de la demencia frontotemporal de 2001¹⁵ ya permiten diagnosticar esta entidad en pacientes con trastorno progresivo de la conducta social o afasia progresiva (es decir, en un estadio en el que quizá no tienen demencia), si la neuroimagen (estructural o funcional) es compatible con una enfermedad degenerativa restringida a regiones cerebrales prefrontales y/o temporales.

Una vez disponibles los criterios para el diagnóstico clínico de las demencias degenerativas no Alzheimer (tabla 1) comenzaron a identificarse fenotipos diversos de cada entidad, dejando en evidencia la heterogeneidad de todas ellas. Las demencias degenerativas son entidades con unas alteraciones genéticas determinadas y unas proteinopatías concretas. Las formas familiares dependen de una alteración en un gen determinado (formas monogénicas), mientras que en las formas esporádicas interviene la conjunción de múltiples genotipos (unos aumentan y otros reducen la susceptibilidad a la enfermedad). En cualquier caso, siempre hay una o más proteinopatías subyacentes y, como distintas partes del cerebro tienen diferente vulnerabilidad a cada proteinopatía, las diversas entidades cursan con una degeneración que sigue una progresión topográfica (y en consecuencia clínica) que las caracteriza.

En la forma típica de la enfermedad de Alzheimer se observan ovillos neurofibrilares intraneuronales (con filamentos de proteína tau hiperfosforilada) y depósitos de β -amiloide₄₂ en el espacio intersticial de las zonas cerebrales enfermas. Comienza en neuronas de la corteza entorrinal e hipocampo que se proyectan hacia la región parietal medial (cíngulo posterior, precuña). La consecuencia clínica es una gran dificultad para registrar nueva información en la memoria. La progresión es más rápida en las regiones tèmoro-parietales posteriores (alteración semántica y visuospacial), y más lenta en todas las demás áreas asociativas del cerebro. Aparte de esa situación clásica, existe una *variante de predominio fronta*²⁷ (generalmente con más taupatía de la habitual y difícilmente distinguible de una demencia frontotemporal) y una variante de comienzo en la corteza asociativa tèmoro-parieto-occipital (*síndrome de atrofia cortical posterior*)²⁸. También hay casos en los que predomina la afectación del hemisferio izquierdo (con afasia destacada) o del derecho. La proporción de abundancia entre placas de amiloide y ovillos neurofibrilares varía mucho de unos enfermos a otros, y existe una forma con cuerpos de Lewy corticales asociados, que genera una forma de transición con la *demencia con cuerpos de Lewy*. Se conocen ya más de 200 mutaciones

(en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* -cromosomas 21, 14 y 1 respectivamente-) que pueden provocar una forma familiar autosómica dominante, generalmente de inicio temprano (entre los 20 y 60 años). Además, ya se han identificado multitud de genotipos de susceptibilidad, aunque solamente el alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* genera un riesgo superior al doble frente al de la población con el alelo mayoritario ($\epsilon 3$, en este caso)²⁹. En definitiva, cada persona con enfermedad de Alzheimer desarrolla un fenotipo concreto dentro de un espectro que podemos llamar *complejo Alzheimer*³⁰.

Existen dos grupos de enfermos con alteración de la α -sinucleína como proteinopatía esencial. En uno de ellos se forman *cuerpos de Lewy* intracitoplasmáticos en las neuronas y en el otro *inclusiones citoplasmáticas gliales*. En las enfermedades con cuerpos de Lewy se muestran vulnerables extensas áreas de la corteza asociativa cerebral y ciertas zonas del estriado, diencéfalo y tronco encefálico. Sin embargo, existen fenotipos diversos en los que cada una de esas partes muestra diferente vulnerabilidad. Así, en la enfermedad de Parkinson pura el proceso se concentra mayoritariamente en los circuitos mesencéfalo-estriatales, mientras que en las formas con demencia se afecta intensamente el córtex cerebral. Existe una variante que cursa inicialmente como enfermedad de Parkinson y la extensión cortical (demencia, alucinaciones) no se hace aparente hasta más de un año después de comenzar los síntomas motores (*demencia asociada a enfermedad de Parkinson*)¹⁴, y otra en la que el trastorno cognitivo precede o evoluciona de forma simultánea al motor (*demencia con cuerpos de Lewy*)¹³. Aunque son demencias mayoritariamente esporádicas, ya se conocen mutaciones productoras de formas familiares (gen *SNCA* de la α -sinucleína, en el cromosoma 4). La *atrofia multisistémica* (AMS) es un proceso neurodegenerativo esporádico del adulto que afecta, en combinaciones diversas e intensidad variable, al núcleo caudado, putamen, pálido, sustancia negra, *locus coeruleus*, núcleos pontinos, olivas inferiores, pedúnculos cerebelosos medios, cerebelo, columnas intermediolaterales de la médula espinal (células simpáticas preganglionares), núcleo de Onuf sacro y, en ocasiones, a neuronas simpáticas posganglionares. En la AMS resultan patognomónicas las inclusiones citoplasmáticas gliales (con α -sinucleína). Las manifestaciones clínicas consisten en combinaciones de síntomas del sistema nervioso autónomo, síntomas cerebelosos y parkinsonismo. En unos pacientes predominan la degeneración estriadonigrica y los síntomas rigidoacinéuticos (AMS-P), mientras que en otros predominan la degeneración de circuitos olivopontocerebelosos y la ataxia cerebelosa (AMS-C). En general, se observa la combinación de ambas formas en diverso grado cada una (degeneración estriadonigrica 0-I-II-III + atrofia olivopontocerebelosa 0-I-II-III), de manera que aproximada-

mente la mitad de los enfermos muestra fenotipos intermedios (o combinados) entre las AMS-P y AMS-C más puras. En los enfermos con AMS-C, como en los que presentan lesiones cerebelosas no degenerativas o una degeneración cerebelosa aislada, se aprecian alteraciones cognitivas (síndrome cognitivo-conductual cerebeloso)³¹, especialmente manifestaciones de disfunción prefrontal (síntomas disejcutivos, reducción de la memoria verbal de trabajo y pérdida de fluidez verbal). Puede entenderse como un fenómeno de diasquisis, debido a la conexión del cerebelo con la corteza prefrontal. La alteración cognitiva en la AMS-P, similar a la observada en la AMS-C, puede estar relacionada con la degeneración de partes del estriado más intensamente conectadas con regiones corticocerebrales cognitivas, como el núcleo caudado. En definitiva, existe una heterogeneidad en la topografía y gradación de las lesiones neuropatológicas por la que algunos pacientes sólo tienen alteraciones cognitivas sutiles o deterioro cognitivo leve sin demencia a lo largo de toda su evolución, mientras que unos pocos desarrollan demencia, generalmente en estadios avanzados.

En 1990 comenzaron a describirse variantes fenotípicas diferentes de la *demencia frontotemporal* (DFT) clásica, en las que predomina desde el inicio la afectación frontal (destacando alteraciones de la conducta social) o temporal (con trastorno semántico, que produce afasia fluente progresiva y agnosia visual asociativa), e incluso la de una región circunscrita de un hemisferio (tabla 3). Por otra parte, algunos pacientes desarrollan síntomas de demencia frontotemporal y de la enfermedad de la neurona motora. En estos enfer-

mos la degeneración involucra también al núcleo hipogloso y a motoneuronas de astas anteriores espinales. Existen formas familiares, en las que se han encontrado mutaciones en genes variados (gen *MAPT* de tau –cromosoma 17-, gen *PGRN* de la progranulina –cromosoma 17-, gen *VCP* de la proteína con valosina –cromosoma 9-, gen *PSEN1* de la presenilina 1 –cromosoma 14-, gen *CHMP-2B* –cromosoma 3-). Algunos de estos enfermos muestran síndromes específicos, como la *demencia familiar y parkinsonismo relacionados con el cromosoma 17* (DFTP-17, asociada a mutaciones en *MAPT*) o la *miopatía con cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget ósea*, asociada a mutaciones en el gen *VCP*. En el aspecto histopatológico, la DFT también es heterogénea. Hay casos con células o/y cuerpos de Pick, o con inclusiones de ubiquitina o/y TDP-43, o de ubiquitina y α -interneurina (inclusiones neuronales de filamentos intermedios), o con sólo gliosis y espongiosis (sin inclusiones)¹⁶. Por otra parte, la experiencia ha delatado signos de solapamiento entre la DFT (cualquiera de sus variantes), la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. No es infrecuente la situación en la que un paciente parece estar desarrollando una de esas entidades y, al progresar, nos obliga a cambiar el diagnóstico clínico a otra de ellas o bien acumula síntomas de más de una. Si a este fenómeno le añadimos el descubrimiento de que bajo cualquiera de estos síndromes puede subyacer la anatomía patológica de cualquiera de las entidades de este grupo, el solapamiento queda sentenciado³⁹. Basados en esta evidencia, Andrew Kertesz y David Muñoz agruparon estas entidades bajo el

Tabla 3. Fenotipos clínicos de la demencia frontotemporal

	Topografía predominante
Demencia frontotemporal ¹⁵⁻¹⁶	Regiones prefrontales y tercio o mitad anterior de lóbulos temporales (respetando la 1ª circunvolución temporal)
Afasia no fluente progresiva ¹⁷	Región perisilviana anterior del hemisferio dominante
Demencia semántica ^{a 17, 32}	Lóbulos temporales, con mayor afectación del dominante
Prosopagnosia primaria progresiva ^{b 33-34}	Lóbulos temporales, con mayor afectación del no dominante
Amusia y aprosodia progresivas ³⁵⁻³⁶	Lóbulo frontal derecho predominantemente
Trastorno afectivo-conductual ³⁷⁻³⁸	Lóbulos frontal y temporal derechos
Síndromes de la degeneración frontotemporal con enfermedad de la neurona motora	
Síndromes familiares de la degeneración frontotemporal	

Actualmente, la demencia semántica engloba una forma verbal (a) y una forma visual (b)³²

término «Complejo Pick»⁴⁰⁻⁴¹. Dentro del complejo, la tauopatía (de tipo variado) es un denominador común y, desde el punto de vista clinicotopográfico, la afectación del lóbulo frontal resulta muy frecuente, produciendo síntomas como desinhibición de la conducta social, apatía, alteraciones de las conductas alimentaria o sexual, síntomas disejecutivos y trastorno del lenguaje.

Existen enfermedades hereditarias ocasionadas por una mutación dinámica, en las que un triplete de nucleótidos aparece en una secuencia con más repeticiones de las que son habituales en condiciones normales en un gen determinado, dando lugar a la producción de una proteína anómala. Entre estas enfermedades destaca un grupo de nueve, en las que una repetición excesiva del triplete CAG (citosina-adenina-guanina) induce la producción de una proteína (diferente, según el gen afectado) que contiene una secuencia larga de glutamina (poliglutamina) (tabla 4). Se forman agregados proteicos anormales, especialmente inclusiones intranucleares neuronales. La proteína anómala condiciona un fenotipo clínico y el grado de expansión de la poliglutamina influye en la extensión y la intensidad de la afectación, y muchas veces en la edad de presentación (inversamente proporcional al número de repeticiones). El espectro clínico abarca desde formas con alteración motora bulboespinal (atrofia muscular bulboespinal o enfermedad de Kennedy) o cerebelosa bastante pura (sobre todo la ataxia espinocerebelosa 6 –AEC 6-) hasta formas con síndrome de Huntington bastante puro (discinesia coreica, síntomas psiquiátricos y demencia). Sin embargo, lo característico de estas enfermedades es pre-

sentar combinaciones variadas de determinados síntomas (cerebelosos, de primera o/y segunda neurona motora, extrapiramidales, de protuberancia, oculomotores, visuales, convulsivos, psiquiátricos y cognitivos). Algunos síntomas, como la degeneración macular y retinopatía pigmentaria, son selectivos (AEC-7), mientras que los síntomas cerebelosos son los más comunes. La alteración cognitiva es frecuente en este grupo de enfermedades⁴², y posible en todas ellas, aunque de grado variable incluso entre los individuos con una misma enfermedad. En la mayoría de los casos el trastorno es de tipo subcortical o frontosubcortical (alteraciones de la atención y tiempo de reacción, agilidad verbal y motora, evocación mnésica, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto) y posiblemente guarda relación con el síndrome cognitivo-conductual cerebeloso³¹ mencionado previamente y con la afectación degenerativa de circuitos cerebrales corticosubcorticales involucrados en las funciones cognitivas. En la enfermedad de Huntington y en la AEC-17 la demencia puede constituir una manifestación destacada en estadios evolutivos no avanzados; en AEC-2 y AEC-7 se presenta sobre todo en quienes comienzan los síntomas de la enfermedad con menor edad; en la atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana y en la AEC-3 hay quizá más variabilidad interindividual que en las otras entidades, y en la AEC-1 y atrofia muscular bulboespinal la demencia es infrecuente. No obstante, incluso en esta última, con síntomas fundamentalmente motores, se han observado casos con demencia. Es probable que en muchos casos con síntomas motores o del equilibrio prominentes no

Tabla 4. Enfermedades con poliglutamina

	Cromosoma (locus)	Proteína	Repeticiones CAG normales	Repeticiones CAG en la enfermedad	Herencia
EH	4p16.3	huntingtina	6-34	36-121	AD
AEC-1	6p23	ataxina 1	6-39	41-81	AD
AEC-2	12q 24.1	ataxina 2	15-31	36-63	AD
AEC-3	14q 32.1	ataxina 3	13-36	68-79	AD
AEC-6	19p13	subunidad del canal de Ca ⁺⁺ (*)	4-18	21-33	AD
AEC-7	3p14-p21.1	ataxina 7	4-35	37-306	AD
AEC-17	6q27	TBP	25-42	44-63	AD
ADRPL	12p13.31	atrofina 1	7-25	49-88	AD
AMBE	Xq11-12	receptor de andrógeno	9-36	38-62	ligada a X

AD: autosómica dominante. ADRPL: atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana. AEC: ataxia espinocerebelosa. AMBE: atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy, neuronopatía bulboespinal). EH: enfermedad de Huntington. TBP: proteína de unión a la secuencia TATA.

*: subunidad $\alpha 1A$ del canal del calcio voltaje-dependiente.

se preste al deterioro cognitivo, cuando es leve, la atención que debería merecer y, por tanto, resulte infradiagnosticado. Atendiendo a los elementos comunes de la etiopatogenia y al solapamiento clínico existente entre estas enfermedades, parece razonable englobarlas bajo el término de *complejo de poliglutamina*³⁰.

Las demencias no degenerativas de mayor prevalencia son, sin duda, las demencias vasculares (DV). La DV puede deberse a un trastorno de la vascularización cerebral o de la extracerebral que se dirige al cerebro, a patología cardíaca, a alteraciones de la presión arterial e incluso a enfermedades hematológicas o inmunológicas con repercusión en la perfusión del cerebro. El mecanismo por el que se interrumpe o se reduce la perfusión puede ser trombótico, embólico, hemorrágico, hemodinámico o debido a angiopatía inflamatoria, genéticamente determinada o de otra naturaleza. Esto puede dar lugar a una perfusión insuficiente o una lesión necrótica, completa o incompleta, de cualquier tamaño, con distribución focal, multifocal o difusa. Existen subtipos en los que se afectan preferentemente las arterias cerebrales de gran calibre o el pequeño vaso del interior del cerebro, e incluso hay demencias relacionadas con patología venosa. Así pues, el término DV engloba un grupo muy heterogéneo de situaciones clínicas (tabla 5), de tal manera que los criterios elaborados hasta ahora para diagnosticar demencia vascular de una forma genérica (escala de Hachinski y criterios DSM-IV, NINDS-AIREN, ADDTC, CIE-10), adolecen de poca sensibilidad⁴³. Por ese motivo, los expertos aconsejan elaborar criterios dirigidos al diagnóstico de subtipos concretos de DV. Por el momento existen criterios (clínicos⁴⁴ y de neuroimagen⁴⁵) para el diagnóstico de la *demencia vascular subcortical isquémica*, que es la más frecuente de este grupo de demencias.

Entre los pacientes con demencia es menos frecuente encontrar DV pura que enfermedad vascular cerebral asociada a enfermedad degenerativa productora de demencia. En esta asociación interviene la enfermedad de Alzheimer en mayor proporción que otras enfermedades neurodegenerativas. Entre las razones explicativas se puede mencionar que la enfermedad de Alzheimer facilita el deterioro vascular, por ejemplo a través de angiopatía amiloide, y que la conjunción de ambos tipos de lesión actúa con efecto multiplicador en la provocación del deterioro cognitivo. En un estudio epidemiológico amplio se apreció que la presencia de algún infarto lacunar en núcleos basales, tálamo o sustancia blanca profunda, dispara la posibilidad de desarrollar demencia en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer⁴⁶.

Debido a que en la patología vascular y en la degenerativa subyacen multitud de elementos genéticos de susceptibilidad, que pueden presentarse en un gran número de combinaciones, y a que intervienen factores exógenos variados, se

comprende que las demencias vascular, Alzheimer y mixta no se manifiesten únicamente con tres síndromes respectivos. En realidad existe todo un espectro desde la enfermedad de Alzheimer pura (con las variantes ya mencionadas anteriormente) a la demencia vascular pura (también con múltiples posibles variantes). En el intermedio podemos encontrar pacientes con enfermedad de Alzheimer y diverso grado de leucoaraiosis, o de esclerosis vascular de los hipocampos, o de angiopatía amiloide cerebral con múltiples microhemorragias o microinfartos superficiales o con macrohemorragias parenquimatosas cerebrales, por nombrar algunos ejemplos.

Tabla 5. Una clasificación de la demencia vascular

A. Demencia vascular isquémica

- A.1. Demencia multiinfarto
- A.2. Demencia por infarto estratégico
- A.3. Demencia vascular isquémica subcortical
 - A.3.a. Leucoencefalopatía microvascular crónica
 - A.3.b. Estado lacunar
 - A.3.c. Demencia por hipoxia o hipotensión

B. Demencia por hemorragia cerebral

- B.1. Hemorragias cerebrales intraparenquimatosas
- B.2. Complicaciones de hemorragia subaracnoidea
- B.3. Angiopatía amiloide cerebral (esporádica o hereditaria)

C. Demencia relacionada con patología venosa cerebral

Perspectivas de futuro

Actualmente, las investigaciones relacionadas con la demencia se concentran mayoritariamente en buscar marcadores que permitan realizar el diagnóstico etiológico muy tempranamente, deseablemente en el estadio preclínico, y en encontrar tratamientos frenadores de la progresión de las demencias degenerativas.

Determinados parámetros del líquido cefalorraquídeo pueden señalar de manera muy específica el proceso patológico que sucede en el cerebro. Por ejemplo, ya sabemos que la asociación de un descenso de βA_{42} y un incremento simultáneo de fosfo-tau₁₈₁, fosfo-tau₁₉₉ o fosfo-tau₂₃₁, delata con alta precisión la presencia de enfermedad de Alzheimer. Si obtenemos PET cerebral usando como trazador el PIB (compuesto B de Pittsburgh, que se une a las placas de amiloide) o ¹⁸F-FDDNP (que se liga a placas de amiloide

y ovillos neurofibrilares), podemos observar en vivo, de un modo incruento, una imagen del grado de concentración de estas lesiones en el cerebro. La resonancia magnética encefálica actual, que ofrece una buena imagen estructural del cerebro, podría ser complementada rutinariamente con la *tractografía* por resonancia, que permite ver tridimensionalmente y en una escala funcional de colores todos los haces nerviosos intracerebrales, y con *análisis espectroscópico*, que permite aproximarse a algunos aspectos de la composición química del tejido seleccionado por resonancia. También es probable que en poco tiempo sea habitual obtener imagen fusionada de neuroimagen estructural (TAC o resonancia magnética) y funcional (PET o SPECT).

Otro pilar esencial para el diagnóstico corresponde al análisis genético. Por una parte, cada año se descubren múltiples mutaciones productoras de alguna forma familiar de demencia. Además, se está acumulando progresivamente información sobre genotipos de susceptibilidad relacionados con las formas esporádicas²⁹. Es probable que en el futuro, mediante un análisis genético exhaustivo, se pueda saber desde el nacimiento si una persona va a desarrollar una demencia monogénica, o qué grado de riesgo tiene de desarrollar una demencia degenerativa esporádica poligénica, e incluso qué fenotipo de la misma. Si para entonces se hubiera desarrollado lo suficiente la ingeniería genética, o dispusiéramos de tratamientos moduladores de los elementos patogénicos de esas enfermedades, podría prevenirse el desarrollo clínico de las demencias degenerativas, o de alguna de las existentes.

Mientras tanto, apoyados en exploraciones neurológicas y neuropsicológicas más eficaces y en pruebas complementarias más sofisticadas, pasaremos de diagnosticar una enfermedad concreta (enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia vascular, etc.) a situar a cada enfermo en un punto del espectro de las demencias comentado previamente³⁰ (dentro del *complejo Alzheimer, complejo de Lewy, complejo de la atrofia multisistémica, complejo Pick, complejo de poliglutamina, complejo de las EETH, complejo vascular*). Cuando conozcamos la correspondencia entre el fenotipo correspondiente a cada punto del espectro y su sustrato genético, proteinopático y neuroquímico, así como su localización topográfica en el cerebro, resultará posible el uso de tratamientos muy específicos. El progreso paralelo de la *farmacogenómica* ayudará a identificar, mediante análisis genético, pacientes más o menos respondedores a un determinado tratamiento, o más susceptibles a desarrollar efectos adversos. En definitiva, evolucionamos hacia tratamientos individualizados, "a la carta", cada vez más selectivos y más eficaces.

Los *tratamientos sintomáticos* progresarán hacia productos que logren un resultado bueno y rápido mediante fármacos bien tolerados y de cómoda administración (depot –semanal, quincenal, mensual-, intranasal, sublingual, transdérmico), seleccionados por parámetros de farmacogenómica. El uso en la práctica clínica de PET con trazadores que marcan el estado de los diferentes sistemas de receptores y neurotransmisores, y la síntesis de fármacos muy selectivos para activar o inhibir subtipos de receptor o de neurotransmisor, constituirían un avance ideal. Además, técnicas como la resonancia magnética funcional, aplicadas en la práctica asistencial, ayudarán a diseñar individualmente programas de rehabilitación cognitiva.

Los *tratamientos moduladores de la evolución de la enfermedad* conseguirán invertir el incremento progresivo de las demencias degenerativas inherente al aumento de la esperanza de vida. Utilizando marcadores útiles para el diagnóstico muy precoz, podrán aplicarse a tiempo para que la persona afecta no llegue a desarrollar demencia. Actualmente hay cientos de moléculas en fase de investigación para interferir la progresión de la enfermedad de Alzheimer⁴⁷. Desgraciadamente, su eficacia es por el momento escasa. Quizá deba investigarse la utilidad de administrar cócteles de esas sustancias, o quizás haya que esperar a que se descubran otros tratamientos más efectivos. Es posible que alguno de los que se investigan actualmente, como los relacionados con la medicina regenerativa, puedan aplicarse de un modo eficaz cuando se hayan solucionado problemas dependientes de otras fases de investigación preliminares. Además, sería deseable que en el siglo XXI se realizase un mayor esfuerzo investigador para avanzar en el tratamiento de las demencias degenerativas no Alzheimer que, por su menor prevalencia, no atraen el interés inversor de las entidades que promueven y financian la investigación.

Referencias bibliográficas

1. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1206-9.
2. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54 (11, Suppl 5): S4-9.
3. Kinsella KG. Changes in life expectancy 1900-1990. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1196S-1202S.
4. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
5. Grant I, Atkinson JH. Psychiatric aspects of Acquired Immune Deficiency Syndrome. En: Kaplan HI, Sadock BJ; *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*, vol. 2, sect 29/2, pp 1644-69; 1995.
6. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva, 1992. Versión online para 2007: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
7. The Lund and Manchester groups (Brun A, Englund B, Gustafson L, et al.): Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
8. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 304: 207-10.
9. Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease:

- a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
10. The Nottingham group for the study of neurodegenerative diseases. Byrne EJ, Lennox GG, Godwin-Austen RB, et al.: Dementia associated with cortical Lewy bodies: Proposed clinical diagnostic criteria. *Dementia* 1991; 2: 283-4.
 11. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al.: Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992; 22: 911-22.
 12. McKeith IG, Galasco D, Kosaka K, et al., for the Consortium on Dementia with Lewy bodies: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
 13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
 14. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
 15. McKhan GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-9.
 16. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
 17. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
 18. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl. 5): S15-S19.
 19. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
 20. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467-86.
 21. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-37.
 22. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983; 14: 399-401.
 23. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J y Grupo asesor del Grupo de Neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología, con el refrendo del Comité científico de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17: 17-32.
 24. Reisberg B. Diagnostic criteria in dementia: a comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 137-46.
 25. Jeste DV, Meeks TW, Kim DS, et al. Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 160-71.
 26. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
 27. Lerner AJ. Frontal variant Alzheimer's disease: a reappraisal. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 705-8.
 28. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, et al. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66: 331-8.
 29. <http://www.alzgene.org/>
 30. Robles A, Los complejos de las demencias degenerativas: una evolución de la enfermedad al espectro. *Neurología* 2009; 24: 399-418.
 31. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-79.
 32. Moreaud O, Belliard S, Snowden J, et al. Démence sémantique: réflexions d'un groupe de travail pour des critères de diagnostic en français et la constitution d'une cohorte de patients. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 343-53.
 33. Joubert S, Felician O, Barbeau E, Ranjeva JP, Christophe M, Didic M, et al. The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: Cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol* 2006; 253: 1447-58.
 34. Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain* 2004; 127: 860-72.
 35. Confavreux C, Croisile B, Garassus P, Aimard G, Trillet M. Progressive amusia and aprosody. *Arch Neurol* 1992; 49: 971-6.
 36. Ghacibeh GA, Heilman KM. Progressive affective aprosodia and prosoplegia. *Neurology* 2003; 60: 1192-4.
 37. Miller BL, Chang L, Mena I, et al. Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia* 1993; 4: 204-13.
 38. Mychack P, Kramer JH, Boone KB, et al. The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 56 (11 Suppl. 4): S11-5.
 39. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005; 128: 1996-2005.
 40. Kertesz A, Hillis A, Muñoz DG. Frontotemporal degeneration, Pick's disease, Pick complex, and Ravel. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl. 5): S1-S2.
 41. Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311-7.
 42. Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, et al. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1306-14.
 43. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, et al. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 162-77.
 44. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
 45. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 262-72.
 46. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
 47. Robles A. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: Is it progressing adequately? *Open Neurol J* 2009; 3: 27-44.

Hemorragia digestiva aguda como debut de un tumor del estroma gastrointestinal duodenal

Acute gastrointestinal bleeding as debut of a duodenal gastrointestinal stromal tumor

M. Martínez Gabarrón¹, J.J. Castellanos Monedero¹, O. Roncero García-Escribano²,
M.A. Galindo Andúgar¹, A. Matín Castillo¹

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Gastroenterología. Hospital la Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad-Real

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) son lesiones que se ubican como primera localización en estómago (60%), seguido de yeyuno e ileon (30%), en duodeno menor del 5% y colorrectales en un 4%. Otras localizaciones como esófago o apéndice son más raras. Presentamos un caso de GIST en la tercera porción duodenal en una mujer de 68 años que consulta por un episodio de hemorragia digestiva alta autolimitada, realizándose estudio inicial con gastroscopia, ecografía y TAC abdominal. Se realiza una enteroscopia en la que se objetiva una masa retroperitoneal de 8 por 5 cm dependiente de tercera porción duodenal. Posteriormente se realiza punción con tru-cut para estudio anatomopatológico con diagnóstico de neoplasia mesenquimal fusocelular compatible con tumor del estroma gastrointestinal.

Palabras clave: Tumores del estroma gastrointestinal; duodeno; hemorragia digestiva.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are lesions that are located as the first location in the stomach (60%) followed by jejunum and ileum (30%), duodenum in less than 5% and 4% colorectal. Other sites such as esophagus or appendix are rare. We report a case of GIST in the third portion duodenal in a 68 year old woman who consulted for an episode of self-limited upper gastrointestinal bleeding, performing initial study with gastroscopy, abdominal ultrasound and CT. Enteroscopy is performed in which a mass objective retroperitoneal 8 by 5 cm in size duodenal third portion. Ised puncture subsequently tru-cut for pathology diagnosed with mesenchymal spindle cell neoplasm consistent with gastrointestinal stromal tumor.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors; duodenum; gastrointestinal bleeding.

Introducción

Los GISTs representan solamente del 1 al 3% de todos los tumores gastrointestinales^{1,2}, siendo su localización duodenal bastante inusual (4-5%). Estos tumores no suelen tener infiltración microscópica extensa y es infrecuente la metástasis en ganglios linfáticos, por lo tanto, cuando la técnica es factible su excisión local con adecuados márgenes de resección es el tratamiento de elección^{1,2} no estando estandarizada la cirugía en los casos de afectación duodenal. Presentamos el caso de un GIST duodenal que debutó con hemorragia digestiva en forma de melenas y anemia.

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de una mujer de 68 años sin antecedentes personales de interés que es remitida al servicio de Gastroenterología por un episodio de melenas autolimitadas y hemoglobina de 10 mg/dl, decidiéndose ingreso hospitalario para estudio.

La paciente presenta melenas de tres días de evolución sin fiebre, náuseas, ni vómitos, sin dolor abdominal ni pérdida de peso.

En la exploración física no se encuentra ningún hallazgo de interés salvo discreta palidez mucocutánea y tacto rectal positivo para melenas.

En la analítica destaca: Hb: 10 mg/dl [11-14], GOT 70 U/l [10-40], GPT 83 U/l [10-40] y GGT 58 U/l [10-40]. El estudio de autoinmunidad y la serología para el virus de la hepatitis B y C fueron negativos.

Durante el ingreso se realizaron las siguientes pruebas complementarias: una ecografía de abdomen donde se observa caudal al páncreas, en situación de retroperitoneo superior una imagen de masa sólida hipocóica y heterogénea con vascularización que impresiona de patología tumoral. Se realiza un TC abdominal con contraste para completar el estudio en el que se objetivó masa retroperitoneal de 8 x 5,4 cm polilobulada, bien delimitada con zonas hipodensas en relación a zonas de necrosis central (figura 1), algunas calcificaciones distróficas en su interior, con realce con contraste intravenoso, su polo superior se encontraba en contacto con cuerpo uncinado y porción horizontal del duodeno de la cual parecía depender (figura 2). No se hallaron adenopatías mesentéricas o retroperitoneales ni locorreccionales. Tras estos hallazgos se realizó enteroscopia en la que se identifica

Figura 1. TC abdominal. Lesión polilobulada con zonas hipodensas y necrosis central con calcificaciones en su interior



en la tercera porción duodenal, lesión de aspecto submucoso, tomándose biopsias y objetivándose sangrado que cede tras esclerosis con adrenalina.

El estudio por parte de anatomía patológica aportó el diagnóstico describiendo una muestra de celularidad moderada, constituida por células fusiformes con leve pleomorfismo nuclear, citoplasma eosinófilo y presencia de septos fibrovasculares. El índice mitótico se informó como bajo (promedio 0-1). En el estudio de inmunohistoquímica se observó tinción fuerte y difusa pancitoplasmática para c-kit (CD 117) e inmunotinción moderada citoplasmática en aproximadamente el 50% de las células para actina de músculo liso 1A4. Los estudios para CD34, S-100 y desmina resultaron negativos.

Durante su ingreso se objetivó corrección de cifras de hemoglobina, permaneciendo la paciente en todo momento asintomática. Se comenta el caso en sesión medico-quirúrgica decidiéndose alta y posterior realización de cirugía programada. Un mes después la paciente es sometida a duodenectomía parcial con anastomosis latero-lateral presentando un postoperatorio sin complicaciones y con evolución favorable.

El examen macroscópico de la pieza quirúrgica mostró una masa de 8 x 5 cm dependiente de la muscular propia de la 3ª porción duodenal, resultando el estudio inmunohistoquímico positivo para c-kit y actina del músculo liso, informándose de bajo grado de malignidad, decidiéndose no instaurar ningún tratamiento adyuvante. La paciente tras cuatro meses posteriores a la cirugía no ha presentado ninguna complicación clínica.

Discusión

La incidencia^{1,2,3} exacta de los GIST en Europa es desconocida, aunque se cree que aproximadamente estaría entre 8000-9000 casos al año. Se estima que la prevalencia es mayor por los hallazgos en autopsias y gastrectomías. La mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico^{2,3,4} están entre los 40 y los 80 años, siendo edad media de debut 60 años.

En cuanto a la clínica^{3,4,5} el 70% de los GIST se presentan con alguna sintomatología como dolor abdominal, astenia, disfagia, saciedad precoz, obstrucción intestinal, sangrado gastrointestinal crónico que puede causar anemia. Con menor frecuencia pueden presentar hemorragia digestiva aguda. Hasta el 20% son asintomáticos y el 10% son detectados en autopsias.

Macroscópicamente suelen ser tumores bien delimitados y muy vascularizados, dependientes de estómago o intestino, siendo frecuente que presenten focos de hemorragia, degeneración quística o necrosis^{1,2,6,7}.

En cuanto a los marcadores de inmunohistoquímica, KIT es un marcador sensible y específico, expresado en el 95% de los GIST. Otros marcadores comunes aunque menos sensibles y específicos son CD34, h-caldesmon y SMA.^{1,2,6,7}

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con entidades tales como los tumores del músculo liso, fibromatosis,

Figura 2. TC abdominal. Lesión en contacto con el cuerpo uncinado y porción horizontal del duodeno



schwannoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, pólipo fibroso inflamatorio y tumor fibroso solitario.^{5,8}

Una estratificación del riesgo de metástasis y muerte relacionada con el tumor en los GIST primarios se hace teniendo en cuenta el índice de mitosis, el tamaño del tumor y su localización.^{1,2,7,9}

El tratamiento de elección es la cirugía en los casos en que sea posible. En los GIST irresecables o metastáticos el tratamiento de primera línea es imatinib. Se están estudiando nuevos tratamientos como sunitinib o nilotinib e incluso la utilización de terapias combinadas.^{1,2,3,10}

Estos tumores pueden metastatizar hasta 10-15 años después de la cirugía inicial, por lo que es fundamental su seguimiento a largo plazo.^{7,9}

En nuestro caso la localización del tumor junto con sus características histológicas hicieron posible su excisión local, siendo por ello un caso inusual. Si lo sumamos a la infrecuencia de los GIST duodenales nos encontramos ante un caso atípico en el que fue fundamental individualizar la técnica quirúrgica a utilizar. En nuestro caso es de vital importancia el seguimiento a largo plazo ya que hay datos insuficientes en la bibliografía para establecer cual es el riesgo de progresión de la enfermedad tras un primer tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows arch*. 2010; 456(2):111-127.
2. Laurini JA, Carter JE. Gastrointestinal stromal tumors: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):134-141.
3. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet*. 1941;73:784-810
4. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-465.
5. Kirsch R, Gao ZH, Riddell R. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):261-285.
6. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology*. 2006; 48(1):83-96.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-1478.
8. Dow N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):111-119.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23(2):70-83.
10. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(suppl 2): S1-S29.

Fundación Pedro Barrié de la Maza



PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC

MEDICINA PERSONALIZADA

Programa de investigación en farmacogenética, liderado y desarrollado desde Galicia, y financiado íntegramente por la Fundación Pedro Barrié de la Maza con 1.300.000 euros

Desarrollo de la medicina personalizada en cuatro áreas de investigación:

- cáncer
- enfermedades neurológicas
- enfermedades psiquiátricas
- enfermedades cardiovasculares

Equipo interdisciplinar de más de 100 investigadores, facultativos, técnicos y becarios, dirigido por el Dr. Ángel Carracedo



AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO

Metástasis cerebrales calcificadas

Calcified cerebral metastases

*A. Fernández Montes, **M.A. Núñez Viejo, *O. Fernández Calvo y †J. E. Castro Gómez.

Servicios de *Oncología Médica, †Oncología Radioterápica y **Medicina Interna
Complejo Hospitalario de Ourense

Introducción

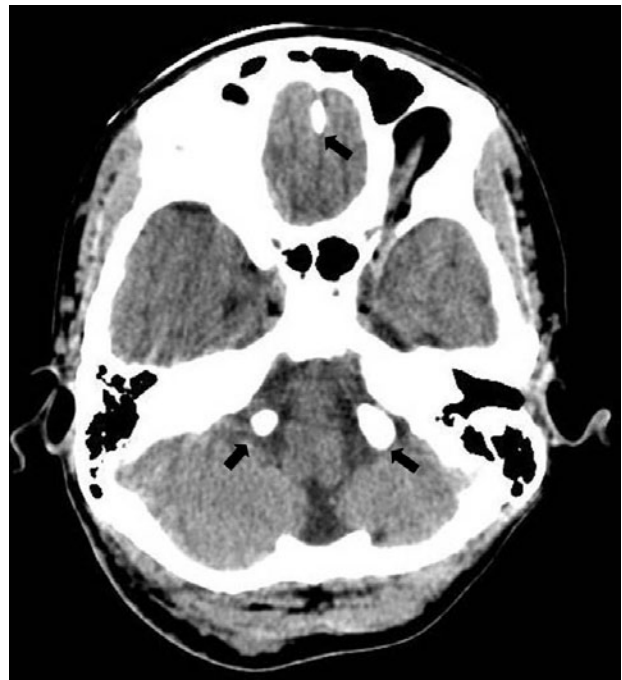
Las calcificaciones focales del cerebro son un hallazgo habitual en las pruebas de imagen. Dentro de su etiología y diagnóstico diferencial más comunes podemos encontrar un amplio abanico de posibilidades: infecciosas, metabólicas, hereditarias y los tumores cerebrales primarios. La etiología metastásica por el contrario es una causa muy inusual. Si bien es verdad que las metástasis cerebrales son la neoplasia intracraneal más frecuente, su tasa de calcificación es de aproximadamente el 1%.¹

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 39 años con antecedentes de cáncer de mama, que ingresó en nuestro hospital tras presentar una crisis comicial y disminución del nivel de conciencia, evidenciándose múltiples lesiones calcificadas en el estudio TC del cráneo. La paciente fue diagnosticada en noviembre de 2003

de un carcinoma ductal infiltrante de mama localmente avanzado, que fue tratado con quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía, en abril de 2004, realizándose una mastectomía de rescate. Tras la misma recibió radioterapia complementaria y posteriormente tratamiento hormonal. En abril de 2007 acudió a consulta aquejada de fuertes dolores a nivel de la columna dorsolumbar. Se solicitó entonces una gammagrafía ósea que confirmó la presencia de múltiples lesiones blásticas a nivel de los cuerpos vertebrales de D12, L1, trocánter menor del fémur izquierdo y séptimo arco costal izquierdo. Del mismo modo y para completar el estudio de extensión se realizó una TC de tórax y abdomen que halló además metástasis también a nivel pulmonar de forma bilateral. Ante estos hallazgos se inició quimioterapia con fines paliativos hasta enero de 2008, consiguiéndose una respuesta radiológica completa, y posteriormente se secuenció a la paciente nuevamente a un tratamiento hormonal. Sin embargo, un año después una TC de seguimiento reveló la presencia de múltiples metástasis hepáticas y pleurales, optándose por una segunda línea de quimioterapia pa-

Figuras 1 y 2. Cortes horizontales de TC craneal en los que se muestra la presencia de múltiples lesiones calcificadas redondeadas que afectan a todos los lóbulos cerebrales.



liativa hasta julio de 2009, en que fue atendida en Urgencias tras presentar en su domicilio una crisis comicial seguida de deterioro del nivel de conciencia. Una TC craneal confirmó la existencia a nivel del lóbulo parietal de una lesión metastásica de 2 x 3,5 cm de diámetro, con edema acompañante, y múltiples calcificaciones groseras, dispersas, de hasta 13 mm de diámetro, compatibles con metástasis cerebrales calcificadas (figuras 1 y 2). Se inició entonces tratamiento con corticoides y radioterapia holocraneal, a pesar de los cuales la paciente continuó con deterioro general, falleciendo en agosto del mismo año.

Discusión

Las calcificaciones intracraneales son hallazgos relativamente frecuentes en los estudios de neuroimagen, encontrándose en el 0,3-0,6% de las tomografías computarizadas, según las series, y hasta en un 40-70% de las autopsias, sobre todo en localizaciones como el globo pálido o el núcleo dentado.¹ Su etiología es muy variada y comprende desde procesos fisiológicos como las calcificaciones vasculares, hasta patologías diversas, entre las que destacan enfermedades infecciosas y granulomatosas^{1,2} (tuberculosis, cisticercosis, toxoplasmosis), neoplasias cerebrales primarias (meningioma, oligodendroglioma, craneofaringioma, ependimoma), colagenosis como la esclerosis tuberosa, enfermedades hereditarias como la enfermedad de Fahr y lesiones benignas como los hamartomas periependimarios. Otras de las causas más prevalentes son las alteraciones del metabolismo cálcico: el hipoparatiroidismo (idiopático, postoperatorio) y el pseudohipoparatiroidismo, lo que nos obliga a determinar los niveles séricos de calcio y fósforo, y a llevar a cabo un estudio tiroideo y paratiroideo para completar el diagnóstico diferencial.^{3,4} Las metástasis cerebrales son la neoplasia intracraneal más frecuente en los adultos. Representan el 40% de los tumores intracraneales y aparecen hasta en el 20-40% de los tumores avanzados, aunque su incidencia está aumentando debido al empleo de tratamientos cada vez más eficaces en el control de la enfermedad sistémica. Con frecuencia son múltiples, supratentoriales y de localización mayoritariamente en los lóbulos parietales¹, y representan un factor pronóstico importante en la evolución tumoral debido a que implican una disminución en la supervivencia (55% a los 6 meses y 13% a los 12 meses).² Debido a que el depósito cálcico es un proceso que requiere tiempo, la calcificación de las metástasis suele asociarse con tumores de lento crecimiento y en consecuencia mejor pronóstico, pero el hecho de sugerir que la presencia de calcio en las metástasis cerebrales se asocia a una pro-

gresión más lenta, es una afirmación controvertida. Aunque son una posibilidad a tener en cuenta dentro del estudio de las calcificaciones intracraneales, vienen a representar solamente el 1-3,4% de los casos.⁵ Los tumores primarios en los que son más frecuentes son los de pulmón, tubo digestivo, mama y melanomas, aunque hasta en un 15% de los casos se desconoce el origen primario.⁶ Otros tumores asociados son los linfomas no Hodgkin, los sarcomas mediastínicos indiferenciados, el carcinoma epidermoide de cérvix, los osteosarcomas y los condrosarcomas.⁷ Pueden presentar diferentes patrones de distribución del calcio: punteado, curvilíneo y amorfo^{1,8} y radiológicamente se comportan como lesiones cerebrales intraparenquimatosas de alta densidad¹, a veces sólo distinguibles de una hemorragia o un hematoma agudo mediante un estudio de resonancia magnética. Se desconoce cuál es el mecanismo definitivo por el que se produce la calcificación, si bien se postulan dos hipótesis: a) la lesión metastásica podría necrosarse y de esta forma reducir el metabolismo tumoral y en consecuencia la producción de CO₂, lo que conllevaría una alcalinización tisular que favorece a su vez el depósito de calcio, y b) se produciría un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina en los tejidos degenerados y debido al mismo una calcificación de la lesión.⁹ En resumen podríamos afirmar que ante el hallazgo de múltiples lesiones cerebrales intraparenquimatosas también deben incluirse en el diagnóstico diferencial, aunque sea una forma de presentación atípica, las metástasis cerebrales calcificadas, especialmente si el paciente tiene antecedentes de una neoplasia primaria, pues como hemos dicho son un factor importante a tener en cuenta de cara al tratamiento y pronóstico de su tumor.

Bibliografía

1. Graña L, Santamaría N, Yus M, Méndez R. Calcified cerebral metastases. *Radiologia* 2007;49:335-7.
2. Kramer LD, Locke GE, Byrd SE, Daryabagi J. Cerebral cisticercosis: documentation of natural history with CT. *Radiology* 1989;171:459-62.
3. Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, de la Puerta Martínez-Miró I, Pérez-Lázaro C, Beltrán-Marín I, López del Val LJ, et al. Differential diagnosis of intracranial calcifications. *Rev Neurol* 2005;41:151-5.
4. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neuro* 2002;249:1357-69.
5. Deck MD, Messina AV, Sackett JF. Computed tomography in metastatic disease of the brain. *Radiology* 1976;119:115-20.
6. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076-80.
7. Nakase H, Sakaki T, Fujita T, Tsunoda S, Nakamura M, Imai T, et al. Multiple calcified metastatic brain tumor--case report. *Neurol Med Chir* 1991;31:787-91.
8. Anand AK, Potts DG. Calcified brain metastases: demonstration by computed tomography. *Am J Neuroradiol* 1982;3:527-9.
9. Ohmoto Y, Nishizaki T, Kajiwara K, Nomura S, Kameda H, Suzuki M. Calcified metastatic brain tumor--two case reports. *Neurol Med Chir* 2002;42:264-7.

Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por amoxicilina-clavulánico

Acute generalized exanthematous pustulosis due to amoxicillin clavulanic

Elena Solla Babío¹, Oscar Manuel Suárez Amor², Javier Pérez Valcárcel³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital da Costa, Burela,

²Servicio de Dermatología, ³Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide, Ferrol-A Coruña

Introducción

En Medicina, con frecuencia, tendemos a identificar la presencia de síndrome febril con un proceso infeccioso subyacente. Así mismo, en muchas ocasiones no damos la debida importancia a posibles efectos adversos de fármacos de uso habitual. Cuando unimos estas dos circunstancias, podemos pasar por alto cuadros poco frecuentes como el que presentamos a continuación.

Caso clínico

Varón de 79 años, con antecedentes de demencia vascular. Vida basal muy limitada con encamamiento en los últimos cuatro años y total dependencia para actividades básicas para la vida diaria. Ingresa en planta de Medicina Interna por insuficiencia respiratoria. A su llegada a urgencias estaba afebril, TA 115/70, Fc 95, Sat basal 89%. En el hemograma 12700 leucos (89%N), fc renal normal, Dímeros D 3222. Gasometría arterial basal: pO₂ 52, pCO₂ 23, pH 7,34, HCO₃ 12.6. , Rx tórax sin condensaciones.

Dada la coexistencia de insuficiencia respiratoria hipocápnica y Dímeros D elevados, se solicitó angio-TAC, que descartó tromboembolismo pulmonar, mostrando infiltrado bibasal y en segmentos posteriores de lóbulos superiores, en probable relación con neumonía aspirativa. Con dicho diagnóstico se inicia tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico, con importante mejoría clínica y gasométrica.

A los 7 días del inicio del antibiótico, presenta pico febril de 38,4° C junto con rash en tronco y pliegues, con pústulas milimétricas no foliculares sobre fondo eritematoso y lesiones purpúricas (Figuras 1 y 2). Se apreciaban también algunas lesiones en resolución, con collarete descamativo (Figura 3). A pesar que estaba hemodinámicamente estable, el paciente estaba desorientado, con tendencia al sueño, impresionando de cuadro sistémico. No había datos de focalidad infecciosa a nivel respiratorio, abdominal, urinario o de sistema nervioso central.

Se realizó analítica, que mostraba intensa leucocitosis (20570 leucocitos, 80%N), insuficiencia renal aguda (creatinina 2,4), hipernatremia (Na 159), y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 164, VSG 90) .

Con sospecha de Síndrome febril de origen infeccioso, se solicitó nueva Rx de tórax, sedimento urinario, que fueron normales, y se extrajeron urocultivos y hemocultivos, que resultaron negativos.

Figura 1. Eritema, edema, y lesiones pustulosas



Figura 2. Pústulas milimétricas no foliculares



Figura 3. Lesiones descamativas en collarete



Figura 4. Pústula subcórnea

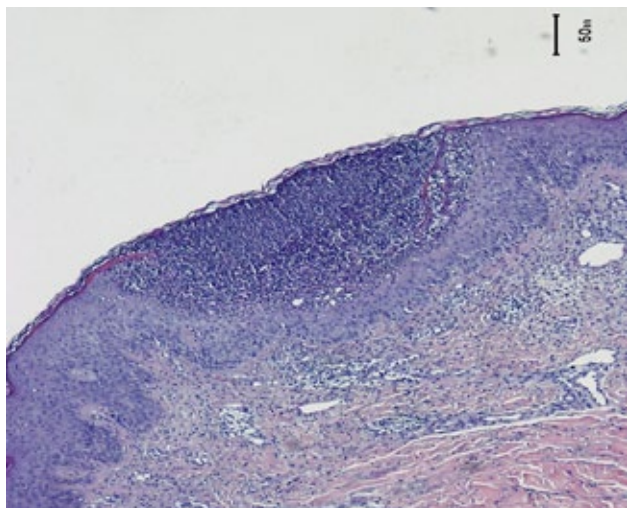
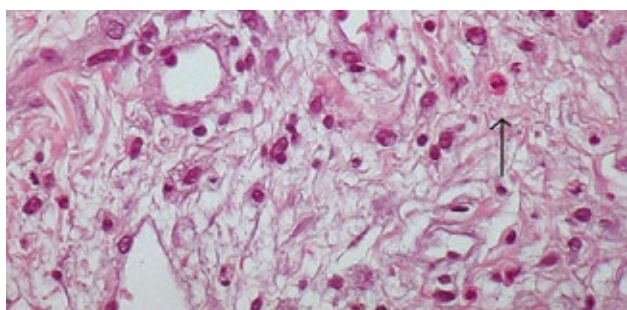


Figura 5. Exocitosis de eosinófilo



Ante la sospecha de celulitis en relación con decúbito prolongado, se instauró tratamiento con piperacilina-tazobactam. Dada la persistencia de la fiebre, se realizó interconsulta con Servicio de Dermatología, que establecen probable diagnóstico de Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda, y realizan biopsia cutánea.

La biopsia demostró la existencia de pustulosis subcórnea, con edema de dermis papilar, escasez de mitosis en epidermis y aislados eosinófilos (Figuras 4 y 5). Se estableció por tanto diagnóstico final de Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda en relación con amoxicilina-clavulánico.

Se retiró tratamiento antibiótico, y se iniciaron corticoides tópicos. La evolución fue lentamente favorable, con mejoría de lesiones cutáneas y normalización de parámetros analíticos, hasta la completa resolución del cuadro.

Discusión

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), es una entidad poco frecuente, cuya incidencia se estima en 1-5 casos por millón de habitantes y año¹. Consiste en la aparición de múltiples pústulas estériles, milimétricas, no foliculares, sobre un fondo eritematoso, y se localiza fundamentalmente en tronco y grandes pliegues. A menudo se acompaña de fiebre, junto con leucocitosis y, en algunos casos, insuficiencia renal⁵. Se trata de una entidad de curso benigno, con inicio súbito del cuadro, y resolución espontánea en aproximadamente diez días, inicialmente con desaparición de las pústulas y la fiebre, seguido por una descamación *en collarete*². La patogenia

es desconocida, se cree que puede tratarse de una reacción de hipersensibilidad a fármacos o agentes infecciosos. Los fármacos implicados con más frecuencia son los antibióticos, especialmente betalactámicos y macrólidos, aunque existe una gran variedad de fármacos relacionados con esta entidad, entre ellos algunos de uso muy frecuente como omeprazol, IECAS, ácido acetilsalicílico, antagonistas del calcio o anticomiciales³. Entre los agentes infecciosos destacan los virus, especialmente los enterovirus, adenovirus, VEB, CMV, VHB y *Mycoplasma pneumoniae*. Otras posibles causas serían el mercurio y la dermatitis de contacto⁴. El periodo de latencia entre el inicio del fármaco y la aparición del rash habitualmente es corto, sobre todo cuando se trata de antibióticos; en la serie de 63 casos de Roujeau et Al, observaron que en los casos relacionados con antibióticos la aparición de la clínica iba desde las 4 horas a los 15 días tras el inicio del tratamiento. Se cree que las reacciones tempranas podrían deberse a un fenómeno de "rellamada", mientras que las tardías podrían ser una sensibilización primaria⁴. El diagnóstico es clínico e histológico, con aparición en la biopsia de pústulas subcorneas y/o intraepidérmicas, marcado edema de la dermis papilar, junto con infiltrados perivasculares con neutrófilos y exocitosis de algún eosinófilo. Los cambios típicos de la psoriasis, tales como acantosis y papilomatosis suelen estar ausentes¹. El diagnóstico diferencial habría que realizarlo fundamentalmente con la psoriasis pustulosa tipo Von Zumbusch, la dermatosis pustulosa subcórnea (Sneddon-Wilkinson), la vasculitis pustulosa, el síndrome de hipersensibilidad a fármacos, la necrosis epidérmica tóxica y las erupciones pustulosas bacterianas¹. El tratamiento de la PEGA es sintomático, con antitérmicos, corticoides tópicos y agentes emolientes, aunque algunos autores postulan el uso de corticoides sistémicos, aunque no hay evidencia clara del beneficio añadido de su uso.

El interés de este caso tiene una doble vertiente; por una parte, reflexionar acerca del hecho de que no todos los cuadros febriles tienen un origen infeccioso, y en algunas ocasiones pasamos por alto otras posibilidades diagnósticas. Por otro lado, remarcar la posibilidad, muchas veces olvidada, de que todos los fármacos que utilizamos a diario pueden tener potenciales efectos adversos, unos previsibles, y otros, como el caso que presentamos, imprevisibles y poco frecuentes.

Bibliografía

1. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute Generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-119
2. Serra-Baldrich E, Tribó Boixareu MJ. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Act Dermatol*. 1997; 7: 511-515
3. Díez Recio E, Carmena Ramón R et Al. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de dos casos. *Rev Clin Esp*. 2001; Vol. 201, Núm 8: 492-493
4. Roujeau JC, Bioulac-Sage P et Al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127: 1333-1338
5. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F et Al. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifilogr*. 2009;100: 719-740

Síndrome febril en paciente con heterotaxia abdominal

Febrile syndrome in a patient with abdominal heterotaxy

E. Romero Sánchez¹, E. Navarro Gómez¹, J. Francois Alves¹, J.M. Ferreira¹, P. Santos Silva¹

Servicio de Medicina Interna¹. Hospital de Faro. Faro.

Resumen

El síndrome de heterotaxia es una enfermedad rara, caracterizada por una malposición de los órganos y vasos toracoabdominales. Su diagnóstico suele ser casual, aunque presenta una alta frecuencia de malformaciones asociadas, especialmente cardíacas y esplénicas. Presentamos un caso de heterotaxia con poliesplenía en paciente adulto que ingresa inicialmente por un cuadro de fiebre de duración intermedia (FDI).

Palabra clave: Heterotaxia; Poliesplenía; Fiebre de duración intermedia.

Abstract

Heterotaxy syndrome is a rare disease characterized by a malposition of the thoraco-abdominal organs and vessels. Diagnosis can be casual, but has a high frequency of associated malformations, particularly cardiac and splenic. We present a case of heterotaxy with polysplenia in an adult patient who was admitted initially with fever of intermediate duration. (FID).

Keywords: Heterotaxy; Polysplenia; Fever of intermediate duration

Introducción

El síndrome de heterotaxia con poliesplenía, es una enfermedad congénita rara, de herencia multifactorial^{1,2}, resultado de un defecto en la organogénesis precoz que tiene lugar aproximadamente entre la quinta y sexta semana del desarrollo embrionario normal y que se caracteriza por presentar una malposición de los órganos toracoabdominales y de los vasos respecto a la línea media. Se asocia a cardiopatías complejas y otras malformaciones. Presentamos un caso de heterotaxia con poliesplenía en paciente adulto admitido por fiebre.

Caso clínico

Varón de 33 años de edad, ex-toxicodependiente y portador del Virus de Hepatitis C, que acude a Urgencias por un cuadro de fiebre, mialgias, artralgias, somnolencia y escalofríos de 10 días de evolución. No realiza ningún tratamiento farmacológico.

En la exploración física inicial estaba febril (39,4°C), eupneico, taquicárdico y normotenso. No se palpaban adenopatías ganglionares periféricas, destacando la existencia de una hepatomegalia no dolorosa de más de dos traveses de dedo y no apreciándose alteraciones significativas en el resto de la exploración, incluida la neurológica.

En las exploraciones complementares, la analítica sanguínea, mostró una elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], gammaglutamil transpeptidasa [GGT] y fosfatasa alcalina [FA]), el resto de la bioquímica general, hemograma, coagulación y electrolitos eran normales. Fueron además normales o negativos la orina elemental, la alfa-proteína, antígeno carcinoembrionario (CEA), factor reumatoide, complementos anticuerpos antinucleares, antimi-

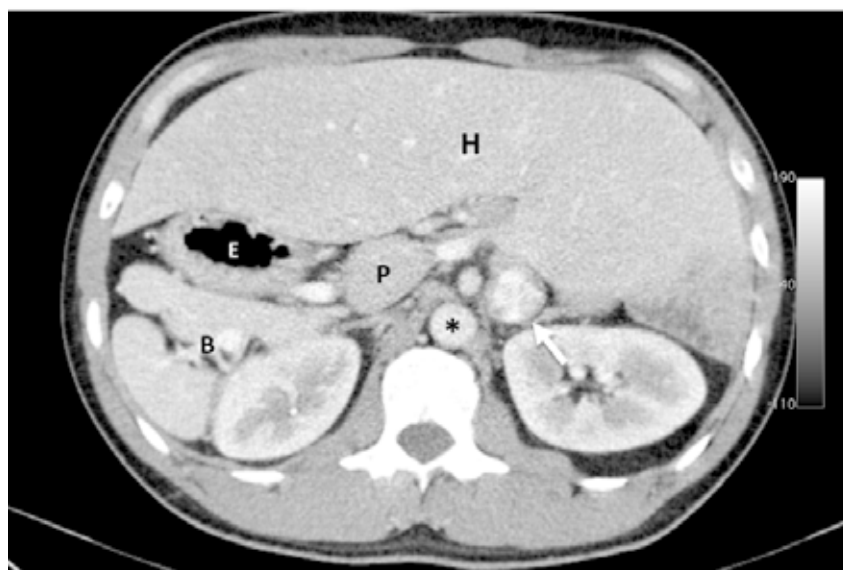
condriales y antimusculo liso, al igual que las serologías para virus inmunodeficiencia humana (VIH), Gripe A, Salmonella, Brucella, Leishmania, R. Coriñi, Coxiella Burnetti, Treponema Pallidum, Virus Epstein-Barr, Citomegalovirus. Los anticuerpos contra virus hepatitis C (VHC Ac) fue positivo.

Se solicitaron copro, uro e humocultivos e Mantoux, que fueron negativos. La radiografía de tórax, ecocardiograma y punción lumbar no mostraron alteraciones.

Se procedió a la realización de una ecografía abdominal que reveló una alteración en la disposición anatómica de los órganos. Se complementa el estudio por tomografía computarizada (TC) abdominal que confirma dicha alteración anatómica visceral y vascular. El hígado, que en este caso está aumentado de tamaño, y la vesícula biliar se sitúan en una posición mediana. El estómago y el bazo, de aspecto multilobulado, están localizados en el hipocondrio derecho. Se observa alteración anatómica de las estructuras vasculares: la vena cava inferior está posicionada a la izquierda de la arteria aorta abdominal y hay una inversión de la posición habitual de los vasos mesentéricos superiores (la arteria está del lado derecho y la vena del lado izquierdo). Destacamos que la vena porta accede al hígado desde la izquierda; probablemente el colédoco acompaña a la vena porta a nivel del hilio, aunque es difícil afirmarlo. Hay una agenesia parcial del páncreas, siendo visible únicamente el segmento cefálico y parte del cuerpo pancreáticos. El corazón, intestino grueso e intestino delgado presentan una topografía normal (figs. 1 y 2). Los aspectos descritos, sin ser patognomónicos, pueden ser encuadrados en el síndrome de heterotaxia con poliesplenía.

El paciente fue remitido a Medicina Interna por imposibilidad de un manejo ambulatorio adecuado. El paciente se mantuvo asintomático y sin señales de insuficiencia hepática, por lo que la

Figura 1. Corte axial de TC con contraste que muestra el hígado en posición mediana (H). Bazo multilobulado (B) y estómago (E) en el hipocondrio derecho. Observamos la cabeza del páncreas y parte del cuerpo, con agenesia de la cola pancreática (P). La vena cava inferior (flecha) se encuentra atípicamente a la izquierda de la arteria aorta



instalación abrupta de un síndrome febril impuso un estudio en todo similar al efectuado en la población en general. La exclusión de patología infecciosa, fue de extrema importancia para el esclarecimiento del cuadro.

Durante el ingreso se trató con doxiciclina (fármaco activo y bien tolerado frente a una importante proporción de causas de la FDI en nuestro ámbito geográfico), con una evolución clínica favorable, remisión de la fiebre y normalización de las transaminasas. Tuvo alta, con revisión posterior en consulta (3 semanas), que confirmó la buena evolución pero sin llegar a conocer la etiología de la fiebre a pesar de los estudios serológicos para los patógenos anteriormente indicados.

Discusión

Presentamos el caso de un varón adulto, con síndrome de heterotaxia que ingresa inicialmente por un cuadro de fiebre de duración intermedia (FDI).

La etiología de la FDI es poco conocida y son escasos los estudios que han intentado conocer las causas de ésta^{3,4}. Podemos señalar que casi el 19% de las FDI son de etiología desconocida y el proceso se autolimita³.

El término heterotaxia proviene de las palabras griegas “eteros” (otro) y “taxis” (orden).

Aproximadamente entre la quinta y la sexta semana, del desarrollo embrionario normal, se establece un eje corporal izquierdo-derecho, en función del cual se determinará la posición definitiva de los diferentes órganos toracoabdomi-

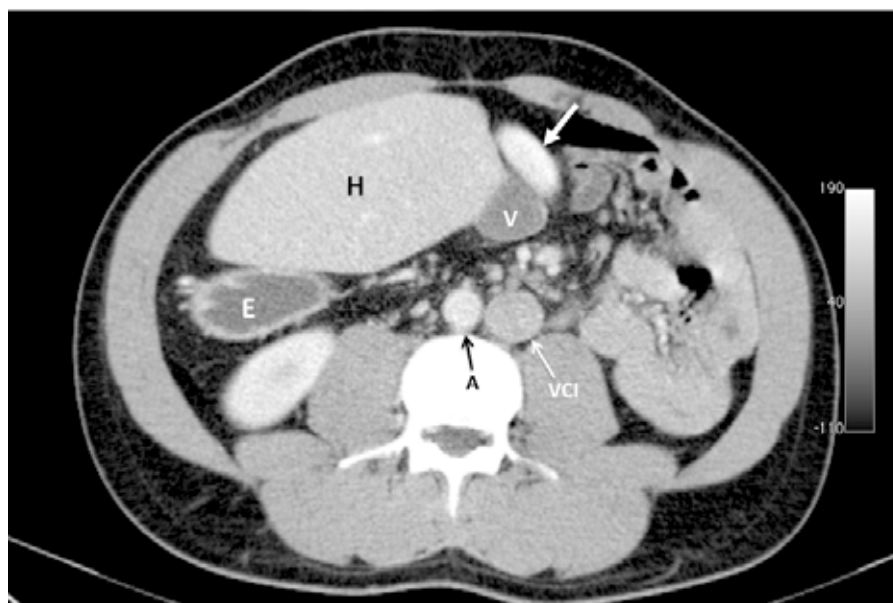
nales. Esta distribución de los órganos también denominada situs, puede dar lugar a numerosas posibilidades:

El situs solitus o lateralidad habitual es la posición que un órgano normalmente ocupa en el plano de simetría bilateral del cuerpo, donde a nivel abdominal, el bazo, estómago y la aorta ocupan una posición en el lado izquierdo de la línea media mientras que hígado y vesícula biliar se sitúan a la derecha. El situs inversus en el cual la distribución de los órganos presenta una imagen completa en espejo a la distribución habitual anteriormente descrita y por último el situs ambiguo o heterotaxia visceral que hace referencia a una configuración corporal indeterminada o incierta. Sus dos modalidades principales son el isomerismo izquierdo (con poliesplenia) o el derecho (con asplenia)^{1,5}.

En el síndrome de heterotaxia el bazo casi siempre se encuentra afectado, pudiendo aparecer en la mayoría de los casos múltiples bazos de tamaño variable y localizados sobre todo a la derecha del abdomen o un único y lobulado bazo e incluso un bazo normal. Rose et al⁶ llegaron a clasificar este síndrome de heterotaxia en función de las alteraciones esplénicas que se presentaran. El bazo o los bazos suelen presentarse en el mismo lado que el estómago, principalmente a lo largo de la curvatura mayor¹.

El síndrome de heterotaxia con poliesplenia, como el que presentamos, es más frecuente en mujeres¹ y su hallazgo suele ser incidental^{7,8}.

Figura 2. Corte axial de TC con contraste a un nivel mas inferior demostrando la la vesícula biliar (V) en la línea media. El hígado está aumentado de tamaño (H). Continuamos a observar la vena cava inferior (VCI) a la izquierda de la arteria aorta (A) y la cavidad gástrica en el hipocondrio derecho (E). La vena porta accede al hígado desde el lado izquierdo (flecha).



Los pacientes afectados tienen una mayor prevalencia de enfermedades congénitas en el corazón que son más complejas y con peor pronóstico en los casos de heterotaxia con asplenia. En nuestro caso la exploración física, el electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, y la radiografía de tórax, no mostraron anomalías destacables por lo que se descartó la hipótesis de realizar la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

A modo de conclusión, la heterotaxia es una enfermedad congénita rara que puede ser diagnosticada de forma casual como el caso que describimos. Una vez diagnosticada y debido a la alta frecuencia de malformaciones asociadas, debemos realizar un estudio minucioso cardíaco y abdominal para ello disponemos de diferentes métodos complementares como el ecocardiograma, la TAC y en casos más complejos o con anomalías cardíacas la RMN. Se considera que en cada caso de síndrome de heterotaxia se debe describir con precisión la anatomía específica de cada paciente^{9,10}.

Bibliografía

1. Applegate KE, Goske MJ, Pierce G, Murphy D. Situs revisited: imaging of the heterotaxy syndrome. *RadioGraphics*. 1999;19:837-52.
2. Gagner M, Munson L, Scholz FJ. Hepatobiliary anomalies associated with polysplenia syndrome. *Gastrointest Radiol*. 1991;16:167-71.
3. Viciano P, Pachón J, Cuello JA, Palomino J, Jiménez-Mejías ME. Fever of intermediate duration in the community: a seven year study in the South of Spain. En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992 October 11-14; Anaheim, Ca, USA. Washington: American Society for Microbiology, 1992; abstract 683.
4. Bernabeu Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López Cortés LF, Viciano P, Jiménez Mejiás ME, et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration. A 17-year study in the south of Spain. *Arch Intern Med* 1999;159:872-6.
5. Fulcher AS, Turner MA. Abdominal manifestations of situs anomalies in adults. *RadioGraphics*. 2002;22:1439-56.
6. Rose V, Izuwaka T, Moes CA. Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J*. 1975;37:840-52.
7. Plata Munoz JJ, Hernández-Ramírez D, Anthon FJ, Podgaetz E, Ávila-Flores F, Chan C. Polysplenia syndrome in the adult patient. Case report with review of the literature. *Ann Hepatol*. 2004;3:114-7.
8. Gayer G, Apter S, Jonas T, Amitai M, Zissin R, Sella T, Weiss P, Hertz M. Polysplenia syndrome detected in adulthood: report of eight cases and review of the literature. *Abdom Imaging*. 1999;24:178-84.
9. Salomon LJ, Baumann C, Delezoide AL, Oury JF, Pariente D, Sebag G, et al. Abnormal abdominal situs: what and how should we look for? *Penat Diagn*. 2006;26:282-5.
10. Espinoza J, Goncalves LF, Lee W, Mazor M, Romero R. A novel method to improve prenatal diagnosis of abnormal systemic venous connections using three- and four-dimensional ultrasonography and inversion mode. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:428-34.

Imágenes en medicina

Mujer de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial, dislipemia y nefrectomía izquierda por tuberculosis renal, que acude a la consulta para estudio de lesiones hepáticas en ecografía abdominal, realizada por cuadro autolimitado de dolor abdominal, náuseas y vómitos. La exploración física era normal salvo molestias a la palpación en hipocondrio derecho. Las pruebas de función hepática así como los marcadores tumorales eran normales.

Se realizó tomografía computerizada (TC) que mostró múltiples áreas hipodensas irregulares de pequeño tamaño que simulaban la apariencia de metástasis hepáticas. Se completó el estudio con resonancia magnética (RM) hepática que mostró múltiples lesiones nodulares de tamaños entre 0.2 y 1.5 cm de diámetro distribuidas por todo el hígado, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 (Fig.1), que no realizaban tras administración de gadolinio intravenoso (Fig.2) ni tenían comunicación con el árbol biliar. Dichos hallazgos son compatibles y característicos de hamartomas biliares, malformaciones benignas de los ductus biliares.

Diagnóstico:

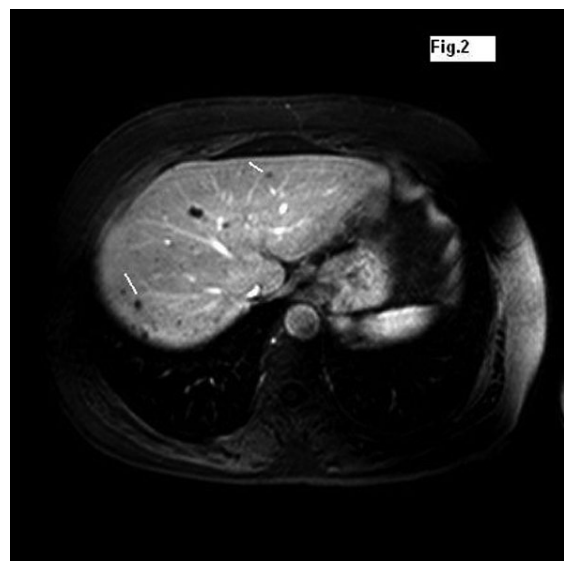
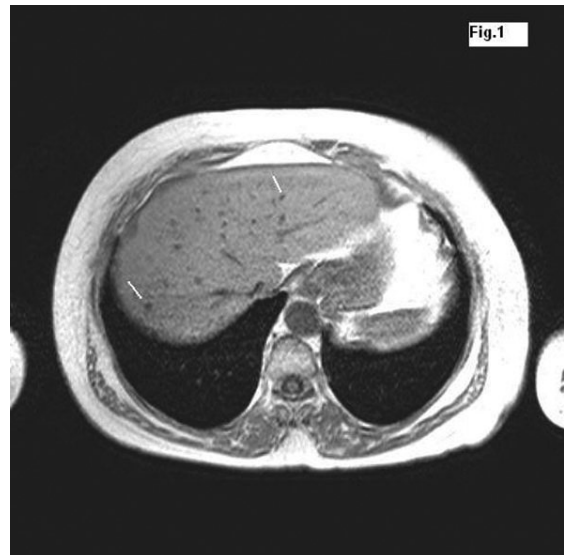
Enfermedad de Von Meyenburg (hamartomas biliares)

Von Meyenburg complex

Sonia Molinos Castro, Paula María Pesqueira Fontán,
M^a Carmen Gayol Fernández, José Antonio Díaz Peromingo.
Servicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza. Oleiros sn CP 15993. Ribeira. España.

Como citar este artículo: Molinos Castro S, Pesqueira Fontán PM, Gayol Fernández MC, Díaz Peromingo JA. Enfermedad de Von Meyenburg (hamartomas biliares). *Gaceta Clínica* 2010; 71 (4): 190

Recibido: 15/02/2010; Aceptado: 11/03/2010



Normas de publicación

GALICIA CLÍNICA evaluará para su publicación trabajos médicos relacionados preferentemente con la Medicina Interna y sus subespecialidades, y/o con problemas médicos prevalentes en nuestra comunidad autónoma. Se podrán publicar trabajos en castellano, gallego, inglés y portugués.

La revista presenta las siguientes secciones:

Editoriales

Habitualmente encargados por la dirección de la revista. Su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y quince citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de dos.

Revisiones

Habitualmente encargadas por la dirección de la revista. La extensión máxima recomendada del texto es de 20 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 6 figuras y 6 tablas, y un máximo de 50 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de tres.

Originales

Trabajos de investigación sobre cualquier aspecto médico. La extensión máxima es de recomendada del texto es de 14 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 5 figuras y 5 tablas, y un máximo de 30 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de ocho.

Originales breves

Trabajos de investigación que por sus características no precisan un mayor espacio. Su extensión máxima será de 6 páginas de 30 líneas, 3 figuras, 3 tablas y 20 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de seis.

Notas clínicas

Descripción de casos clínicos de excepcional interés. El número máximo de firmantes será de cuatro.

Cartas al director

Comentarios, opiniones u observaciones sobre los diversos trabajos publicados con anterioridad en la revista. La extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y diez citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de cuatro.

Preguntas clínicas

En esta sección se tratará de responder de forma concreta y sucinta a preguntas clínicas concretas que, bien han motivado una controversia, o cuestionan actitudes arraigadas en la práctica diaria. La extensión máxima será de 3 páginas de 30 líneas, dos figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas. El número máximo de firmantes será de dos.

Imágenes médicas

Imágenes curiosas, insólitas o demostrativas. Se acompañarán con un texto breve, de aproximadamente 15 líneas. El número máximo de firmantes será de dos.

Resúmenes de Tesis doctorales

Elaborados por el autor, describirán el trabajo realizado; su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas. Debe incluirse un apéndice con los datos correspondientes a Universidad, departamento, director de la tesis y fecha de presentación.

Otros

La dirección de la revista considerará para su publicación cualquier artículo relacionado con la medicina en cualquier aspecto, aunque

no se incluya exactamente dentro de los supuestos anteriores. En este caso se recomienda antes de su envío contactar con la dirección para acordar las características del mismo.

La estructura general de los trabajos será la tradicional: resumen (en el idioma original y en inglés), palabras clave, introducción, material y método, resultados, discusión y bibliografía. Las figuras y tablas irán en archivo aparte. Se recomienda el empleo de los programas más habituales (Ej., Word, Excel) tanto para el texto como para las tablas. En el caso de las figuras o imágenes se enviarán como PDF o como archivo de imagen (jpeg o similar) con una resolución de 300 ppp. a tamaño de impresión definitivo.

Los trabajos reunirán los requisitos de uniformidad habituales en revistas biomédicas. Dichos requisitos se pueden consultar en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated October 2007", disponible en www.icmje.org.

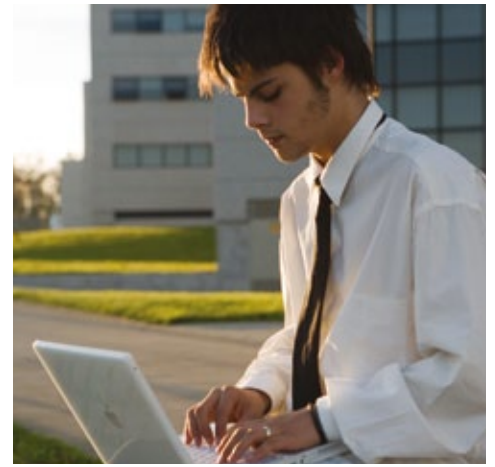
Se recomienda encarecidamente leer dicho artículo y seguir fielmente sus indicaciones a la hora de redactar el trabajo a enviar.

Para el envío de originales se ha habilitado un formulario en la página web www.galiciaclinica.info. El sistema confirmará la entrega y permitirá consultar el estado del manuscrito. No se aceptarán originales enviados por otros métodos.

Los trabajos publicados serán propiedad de GALICIA CLÍNICA, cediendo los autores todos los derechos sobre la misma.

Índice de autores (vol. 71)

A		G		Pérez Valcárcel J	185
Abeledo Vázquez C	103	Galindo Andúgar MA	179	Pesqueira Fontán PM	190
Abreu C	15	García García G	132	Pose Reino A	111
Álvarez Padin P	56	Gayol Fernández MC	190		
Arévalo A	59, 143	Golpe R	25	R	
Argüeso Armesto R	111	González-Criado Mateo C	19	Rabuñal Rey R	7, 53, 153
Arnaiz Garcia A	117			Ramos Polledo V	4
B		H		Ramos V	31
Bacci-Isaza J	123	Henao Carrasco A	132	Rial Rama P	95
Bello Rodríguez L	161	Hermida-Prieto M	148	Ríos Á	59
C		I		Rivera S	134
Caínzos Romero T	42	Íñiguez Vázquez I	7, 139	Robles A	169
Calvo Cano A	132			Rodríguez-Gallego-López C	123
Casariego Vales E	103, 139	J		Rodríguez González A	111
Castellanos Monedero JJ	129, 179	Jiménez Martínez JL	100	Rodríguez-Moreno C	121
Castelo Corral L	161			Romero Sánchez E	187
Castelo L	31	L		Roncero García-Escribano O	129, 179
Castro Gómez JE	183	Lado-Lado FL	121, 125	Rubal Bran D	7, 139
Castro Iglesias A	161	Lema Mougán R	21		
Cereijo Fernández J	21	López Calvo S	161	S	
Cerqueiro González JM	103, 139	López Díaz MJ	103, 139	Sánchez-Manjavacas Muñoz N	129
Conde Freire J	139	Fernández Hernández L	125	Sánchez Trigo S	138
D		M		Santos Silva P	187
De Araoz Sánchez-Dopico P	56	Macias García F	125	Serrano J	31, 59
De la Cruz-Álvarez J	123	Magro Ledesma D	132	Solla Babío E	42, 185
De la Iglesia F	153	Márquez Riveras C	21	Suárez Amor OM	185
Delgado C	143	Martínez Gabarrón M	129, 179	Suárez Tembra M	111
De Toro Santos JM	111	Martínez-Sayanes-López JM	123		
Díaz Díaz JL	111	Masferrer Serra J	56	T	
Díaz Peromingo JA	95, 190	Matesanz Fernández M	7, 103, 139	Taboada Rodríguez XA	21
Domínguez González MN	19	Matín Castillo A	179	Terrón Pérez F	103
Domínguez Pin N	139	Meijide H	31	Torre Carballada JA	48
Duran-Parrondo C	121	Meijide Míguez H	135, 153		
E		Mema A	31	V	
Eneriz Calvo A	56	Molinos Castro S	190	Van Den Eynde Collado A	125
F		Monreal M	53	Vares M ^a	31
Fernández Álvarez O	111	Monte Secades R	7	Vasco B	53
Fernández Calvo O	183	Montes-Santiago J	37	Vázquez Rodríguez P	161
Fernández Montes A	117, 183			Villar R	31
Fernández N	59	N			
Fernández Somoza JM	125	Navarro Gómez E	187		
Ferreira JM	187	Núñez MJ	53		
Ferreiro T	143	Núñez Viejo MA	40, 117, 183		
Francois Alves J	187			P	
Freire-Romero MA	121	P		Pazos Ferro A	7
		Pedreira Andrade JD	161		



Miro esta provincia e vexo futuro



Mirar A Coruña é ver unha provincia medrar. Unha provincia que mira ao futuro con investimentos para o desenvolvemento, que aposta polo crecemento sostible e a conservación do medio ambiente. Que traballa cada día para garantir a igualdade de oportunidades fomentando a cultura, a educación, o turismo e a conservación do patrimonio. Un valor de hoxe para facer fronte aos retos de mañá. **Mirar a provincia da Coruña é ver futuro.**



**DEPUTACIÓN
DA CORUÑA**