

EDITOR JEFE

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

EDITOR TÉCNICO

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

COMITÉ EDITORIAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ CIENTÍFICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

www.galiciaclinica.info  
www.meiga.info



## Índice Summary

### EDITORIAL

2 ¿Estamos haciendo las cosas de forma adecuada en la fibrilación auricular?  
Fernández JM, Del Hoyo B // <https://doi.org/10.22546/71/4198>

5 Historia de la medicina en Galicia: un legado por descubrir, conservar y transmitir  
González L // <https://doi.org/10.22546/84/4/1263>

### ORIGINALES

8 Evolución a largo plazo y factores influyentes de los pacientes que ingresan con FANV en los servicios de Medicina Interna de Galicia  
*Long-term evolution and influential factors of patients admitted with NVAf in the Internal Medicine services of Galicia*  
Cerqueiro-González JM, Fernández E, Puerta RB, López L, Trinidad JC, Valle M, Nuñez M, López A, Masferrer J, Casariego-Vales E // <https://doi.org/10.22546/71/4131>

13 El impacto de la pandemia de COVID-19 en los nuevos casos de tuberculosis en pacientes hospitalizados  
*The Impact of COVID-19 Pandemic on New Active Tuberculosis in Hospitalized Patients*  
Negrão C, Alves C, Boavida L, Sismeyro R, Paquete R, Furtado S, Jonet M // <https://doi.org/10.22546/71/4083>

### REVISIÓN

19 Francisco Sánchez, filósofo y médico gallego, precursor de la Medicina Basada en la Evidencia  
*Francisco Sánchez, Galician philosopher and medical doctor, precursor of Evidence-Based Medicine*  
Bugariñ-González R // <https://doi.org/10.22546/71/4134>

### CASOS CLÍNICOS

24 Enfermedad relacionada con IgG4 en paciente con antecedente de linfoma MALT gástrico: un gran reto diagnóstico y terapéutico  
*IgG4 related disease in a patient with a history of gastric MALT lymphoma: a great diagnostic and treatment challenge*  
Lacruz-Escalada B, Ibáñez-Olcoz J, Elizalde-Eguino JM, Modesto-Dos Santos J, Sánchez-Álvarez J // <https://doi.org/10.22546/71/3968>

27 Proctitis infecciosa por Streptococcus Pyogenes y Chlamydia Trachomatis - A propósito de un caso  
*Infectious proctitis due to Streptococcus Pyogenes and Chlamydia Trachomatis - About a case*  
Sánchez B // <https://doi.org/10.22546/71/3970>

30 Espondilodiscitis multifocal y meningocefalitis por Staphylococcus aureus en un paciente inmunocomprometido  
*Multifocal spondylodiscitis and meningoccephalitis due to Staphylococcus aureus in an immunocompromised patient*  
Marques J, Abreu C, Grilo A, Martos F // <https://doi.org/10.22546/71/3986>

33 Toxicidad hepática por fingolimod  
*Hepatic toxicity by fingolimod*  
Theran JS, Arenas GJ, Esteban LY, Oliveros KV, Dulcey LA // <https://doi.org/10.22546/71/4009>

### IMÁGENES EN MEDICINA

35 Lesión cutánea del muslo como expresión metastásica de neoplasia mamaria  
*Skin lesion of the thigh as a metastatic expression of breast neoplasia*  
Afonso R, Urbano J // <https://doi.org/10.22546/71/4070>

36 A propósito de un caso: síndrome de la bolsa de orina violeta  
*Apropos of a case: purple urinary bag syndrome*  
Quiroga-Fernández C, Dorado-Gómez M // <https://doi.org/10.22546/71/4074>

# ¿Estamos haciendo las cosas de forma adecuada en la fibrilación auricular?

José María Fernández Rodríguez<sup>1,2</sup> y Beatriz Del Hoyo Cuenda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>2</sup> Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

En los últimos años hemos asistido a un aumento de la longevidad de nuestros pacientes ante las mejoras de las condiciones de vida y los avances de la medicina, por ello no es de extrañar que tengamos que afrontar un aumento de pacientes con múltiples comorbilidades y polifarmacia, dificultando todo ello su manejo.

Teniendo esto en cuenta, no nos debe sorprender los datos de un estudio desarrollado en nuestro país con 8.343 pacientes donde se objetiva que la prevalencia de la fibrilación auricular (FA) global es del 4,4%, siendo en el intervalo de edad entre 70 y 79 años cercana al 10%, y alcanzando en el intervalo entre 80-89 años el 17,7%.<sup>1</sup>

Estos resultados van en concordancia con lo ya conocido en la literatura respecto a que existen múltiples factores de riesgo implicados en la aparición de esta arritmia cardiaca, tanto no modificables (edad, sexo, genético, raza), como modificables (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, etc); aunque entre todos ellos destaca uno notablemente, la edad.<sup>2</sup>

Por lo que considerando esto, y la elevada edad media de los ingresos en los servicios de medicina interna en nuestro país, debemos esperar un tanto por ciento muy elevado de ingresos con y por esta patología.

La presencia de FA condicionará enormemente el pronóstico de los pacientes que lo presentan, así como su calidad de vida, de tal forma que puede llegar a duplicar la mortalidad, aumentar más de cinco veces el riesgo de ictus o evento tromboembólico (en caso de no estar anticoagulado), y casi multiplicará por tres veces y media el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca.<sup>3</sup>

Uno de los grandes "dilemas" al que tiene que hacer frente el internista es si debe anticoagular a los pacientes mayores con FA y alto riesgo de presentar un evento trombótico (CHAD<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2) y también un alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED  $\geq$  3). No obstante, al revisar la literatura en general, contamos con información que debería ayudarnos a aclarar esa incertidumbre. La mayoría de estos datos son en vida real, cuando aún la penetración de los anticoagulan-

tes de acción directa (ACODs) no era mayoritaria, pero sí la suficiente como para poder extraer conclusiones.

En dichos resultados destaca que entre los pacientes mayores de 85 años con FA no anticoagulados se objetivaba un aumento significativo de los eventos cardioembólicos y de las hemorragias mayores. En cambio, los pacientes anticoagulados presentaban una importante reducción de los eventos isquémicos, siendo más marcada esta reducción en los mayores de 85 años; pero lo que aún es más llamativo es que las hemorragias mayores eran semejantes independientemente de la edad en los anticoagulados frente a los no anticoagulados.

En resumen, podemos concluir que la anticoagulación es beneficiosa para la mayoría de pacientes, con énfasis en los pacientes de edad avanzada. Pero aquí nos deberíamos hacer la siguiente pregunta: ¿hay diferencias significativas entre los tratados con antivitamina K (AVK) y los que están con ACODs? Sí, hay un claro beneficio clínico neto (relación entre eventos isquémicos y hemorrágicos) de utilizar estos últimos<sup>4</sup>. En un metaanálisis de los cuatro ensayos pivotaes de los ACODs frente a AVK en mayores de 75 años, se comprueba que en objetivos de eficacia (ictus isquémico y embolismos sistémicos) los primeros son superiores a los segundos, y en cuanto a su seguridad (hemorragias mayores) no hay diferencias globales frente a la warfarina, pero sí las consiguen reducir de forma significativa apixabán y edoxabán, en concreto un 33 y un 18% respectivamente.<sup>5</sup>

Según un artículo publicado en los últimos años, se indica que, a la luz de la evidencia actual, hay un consenso general en que el "fenotipo de fragilidad" no debería ser un motivo para excluir la anticoagulación, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular frente a uno similar de hemorragia mayor, y se ha demostrado que se benefician de la anticoagulación oral (ACO). La superioridad de los ACODs frente a AVK se ha evidenciado de manera más destacada, en el caso de edoxaban y apixaban, dentro de este grupo de pacientes, especialmente en aquellos con alto riesgo de caídas.<sup>6</sup>

Por si toda esta evidencia no fuese suficiente, en 2021 tuvimos una publicación similar a otras previas en Reino Unido, Suecia o Italia en la que tras constatarse un aumento de los ictus entre los años 2005 a 2012 (cuando aún estaban solo los antivitamina K como anticoagulantes), a partir de ese momento con la penetración progresiva de los ACODs y la anticoagulación a un mayor porcentaje de pacientes con FA se consigue una estabilización inicial de los ictus isquémicos y una reducción marcada posterior de estos.<sup>7</sup>

Una vez que hemos obtenido una comprensión exhaustiva de toda esta evidencia en lo que respecta a las prácticas en nuestro país, cabe destacar el estudio ESPARTA, publicado en 2017 (considerar que en la actualidad, es muy probable que todas estas circunstancias hayan experimentado cambios). Se trata de un Estudio observacional, transversal y multicéntrico, en el que se incluyeron 837 pacientes  $\geq 75$  años (media 83 años, y 48.8% varones) con FA en tratamiento estable con ACO durante los 3 meses previos al periodo de inclusión. El CHA2DS2-VASc era de  $5,0 \pm 1,4$  y el HAS-BLED de  $2,1 \pm 0,9$ , además el 44,5% de estos pacientes mostraba algún grado de dependencia. El 70,8% de los pacientes estaba en tratamiento con AVK y el resto con ACODs. El 65,6% de los pacientes con AVK no siguieron las recomendaciones del informe de posicionamiento terapéutico (IPT) frente al 43,0% de los pacientes con ACODs.

En el caso de los pacientes con AVK, el motivo principal para ser considerado como no adecuado fue presentar un mal control de la anticoagulación y no cambiar a un ACOD, mientras que en el caso de los ACOD fue recibir una dosis inadecuada según el IPT. En este estudio, resulta muy reseñable no solo el aumento significativo en la utilización de AVK, sino también la tendencia aún más marcada hacia su empleo en pacientes con cierto nivel de dependencia, en el más frágil y el que tiene más deterioro cognitivo; ya que si la media de uso de AVK en el estudio era del 70%, en estos subgrupos de pacientes se encuentra entre el 71,7 y 75,2%.<sup>8</sup>

En publicaciones posteriores se obtuvo resultados similares, siendo los pacientes en los que menos se usan los ACODs (en caso de anticoagularse), los pacientes mayores (especialmen-

te por encima de 75 años y frágiles o prefrágiles), con CHA2DS2-VASc y HAS-BLED elevados<sup>9</sup>. Además, curiosamente, según información extraída de la literatura, aquellos que con mayor frecuencia están con una dosis inadecuada de ACODs son los pacientes de edad avanzada con puntajes CHA2DS2-VASc elevados y con afectación renal.<sup>10</sup>

Considerando todas las observaciones hechas hasta el momento, así como el artículo que se ha expuesto sobre el seguimiento a cinco años de 1.342 pacientes con FA no valvular en hospitales gallegos, en el que se muestra la alta morbimortalidad de los pacientes mayores con FA<sup>3</sup> con múltiples ingresos, especialmente en el primer año tras la arritmia aquí descrita, y a todas las patologías sobre la que influye.

Si además, tenemos en cuenta lo que se describe como factores que oscurecen más el pronóstico (especialmente la situación funcional, edad y el empleo o no de tratamiento antitrombótico) en estos pacientes, todo ello nos debería hacer reflexionar sobre la necesidad de hacer un seguimiento a estos pacientes de un modo transversal.

Por lo tanto sería recomendable llevar a cabo una continuidad de cuidados por parte de todos los profesionales que vemos y manejamos esta patología, tanto en el ámbito hospitalario como en los centros de salud, para intentar mantener en la medida de lo posible la situación funcional de estos pacientes, y llevar a cabo una adecuada anticoagulación, especialmente con ACODs, y en su defecto con AVK, pero asegurándonos de mantener el tiempo en rango terapéutico por encima del 70%, y ajustar las dosis de los primeros, según las circunstancias individuales de los pacientes (peso, edad, función renal).

Además, en caso de no anticoagular a los pacientes con FA, hay que justificar muy bien la razón por la que no se hace, ya que como se señaló previamente el paciente mayor es el que más se beneficia de la anticoagulación, especialmente de ACODs<sup>4</sup>, incluido el paciente frágil.<sup>6</sup>

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2014;67(4):259-69.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
3. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *The Lancet.* 2012;379(9816):648-61.
4. Patti G, Lucerna M, Pecun L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of F Thromboembolic Events– European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005657.
5. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;81:209-14.
6. Bo M, Marchionni N. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* 2020;71:32-8.
7. Díaz-Guzmán J, Freixa-Pamias R, García-Alegria J, Pérez Cabeza AI, Roldán-Rabadán I, Antolin-Fontes B, et al. Epidemiology of atrial fibrillation-related ischemic stroke and its association with DOAC uptake in Spain: first national population-based study 2005 to 2018. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2022;75(6):496-505.
8. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, Cantero Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta De Bilbao F, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clínica.* 2018;151(1):8-15.
9. McManus DD, Kiefe C, Lessard D, Waring ME, Parish D, Awad HH, et al. Geriatric Conditions and Prescription of Vitamin K Antagonists vs. Direct Oral Anticoagulants Among Older Patients With Atrial Fibrillation: SAGE-AF. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:155.
10. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):e014108.

# Historia de la medicina en Galicia: un legado por descubrir, conservar y transmitir

## *History of medicine in Galicia: a legacy to discover, preserve and transmit*

Laura González Vázquez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera Poviisa. Vigo.

El ser humano ha estado acompañado por la enfermedad y la muerte desde su origen. Incluso antes de que nuestra especie existiese, animales y plantas anteriores a nosotros en millones de años, padecieron enfermedades, como han demostrado los expertos en paleopatología. Esta rama de la medicina, encargada de profundizar en dolencias que se pueden estudiar en restos fósiles y en momias, ha conseguido documentar la existencia de enfermedades infecciosas como la viruela o parasitosis intestinales, osteoarticulares como el raquitismo y la artritis, y también diferentes tipos de cáncer.

Por lo tanto, la historia de la medicina es la historia de la humanidad, y los gallegos también hemos participado en la construcción de ese legado. Uno de nuestros más ilustres predecesores en el arte médico ha sido el tudense Francisco Sánchez de Sousa. En el artículo que aparece en este número de Galicia Clínica se desgrana su vida y la importancia de su obra médica y filosófica.

A pesar de ser un pionero en basar el ejercicio de la medicina en aplicar el método científico y no en el argumento de autoridad, o de dejar por escrito su obra recopilada en "Opera medica", el desconocimiento generalizado de esta brillante figura renacentista es, cuando menos, tan sorprendente como injusta.

Decía Galeno que "aquel que sea un verdadero médico será, sin lugar a duda, también filósofo". Francisco Sánchez, apodado "el escéptico", cumplió con estas dos premisas señaladas por Galeno, y está considerado como el precursor del filósofo francés René Descartes, así como de la Medicina Basada en la Evidencia. Su formación en filosofía la realizó en Roma y, posteriormente, se graduó en medicina en Montpellier, considerada actualmente la facultad de medicina en activo más antigua del mundo. Como se reseña en el artículo, trabajó con pobres y peregrinos del Camino de Santiago en el Hospital de Saint Jacques en Toulouse, uno de los muchos que jalonaban la ruta hacia la tumba del apóstol.

La historia de la medicina gallega la podemos iniciar en la cultura castreña donde ya se utilizaba el agua como método para curar diferentes males. Posteriormente, los romanos, que eran expertos en el uso de las aguas termales, construyeron sus termas o spas (*sanitas per aquis*) en lugares como Lugo, Carballo, Caldas de Reis, Bande o Lobios, entre otros<sup>1</sup>. En los restos arqueológicos de estas zonas se han encontrado lápidas de agradecimiento a las divinidades de ese lugar por la curación obtenida.

Tras el descubrimiento de la tumba del apóstol Santiago por el ermitaño Pelayo en el año 813, Galicia comenzó a recibir a un número incesante de peregrinos venidos desde toda la cristiandad. Se desarrollaron los distintos "caminos de Santiago" en los que se fueron construyendo diferentes obras públicas como puentes y caminos, iglesias, monasterios, albergues y hospitales para atender a los peregrinos. Durante su peregrinación y cuando llegaban a Galicia, muchos estaban enfermos o al límite de sus fuerzas. Por ello, varias órdenes religiosas como los Templarios, los Hermanos Hospitalarios de San Juan de Jerusalén, los Benedictinos o los Cistercienses, fueron construyendo sus cenobios en los que se encargaban de acoger y de cuidar a los peregrinos enfermos. Cebreiro, Portomarín, Samos, Celanova, Santiago, Sobrado, Oia y Oseira, fueron algunos de los lugares donde se erigieron estos monasterios<sup>2</sup>. El monje boticario, figura clave en estas comunidades monásticas, se encargaba de cultivar y recolectar las hierbas y plantas medicinales que luego eran utilizadas para elaborar las pócimas, los brebajes, los tónicos, los ungüentos y las cataplasmas necesarias en la tarea de intentar sanar a los pacientes.

El camino de Santiago, además de ruta de peregrinación, también fue una vía de comercio y una fuente de transmisión del conocimiento desarrollado en Europa. Es apropiado considerar que se utilizarían los remedios médicos tradicionales conocidos en Europa en esos momentos, basados hasta el siglo XVI en la obra de Galeno.

El Hospital Real de Santiago fue fundado en 1492 por los Reyes Católicos como ofrenda de agradecimiento al apóstol tras la conquista de Granada. Se inauguró en 1509 y allí, durante siglos, se atendió a pobres, y se ofreció cobijo y manutención durante tres días a todo peregrino que mostrase la "Compostela". Posteriormente fue Hospital Clínico y sede de la Escuela Médica Gallega desde finales del siglo XIX hasta principios del siglo XX.

En la época de los Reyes Católicos, San Martín Pinario se convirtió en el mayor centro asistencial, con huerto y una enorme y famosa botica donde se preparaban los remedios. En el año 1648, coincidiendo con el inicio de los estudios de medicina, la botica de San Martín Pinario se amplía y se abre al público. Tras la desamortización de Mendizábal, se transfirió a manos privadas y actualmente se ha rehabilitado y se puede visitar como parte de los museos del monasterio.

Los inicios de la Universidad de Santiago se remontan al año 1495, cuando fue fundada por Lope Gómez de Marzoa, ofreciendo estudios de teología, gramática y artes. El 3 de diciembre de 1684, una Real Cédula dotó las dos primeras cátedras que permitieron iniciar los estudios de medicina. A lo largo de los años, las clases pasarían por varias sedes: el colegio Fonseca, el Hospital Real, el edificio de la rúa de san Francisco inaugurado en 1928 y, actualmente, la nueva sede junto al Hospital Clínico.

A principios del siglo XX, paralelamente a la construcción de la nueva facultad de medicina, aparecen figuras señeras en la medicina gallega como Roberto Nóvoa Santos (1885-1933). Este ilustre médico fue catedrático de Patología General en Santiago y desde 1928 en Madrid. Completó su formación en Estrasburgo con Wenckebach y editó un famoso Manual de Patología General cuya primera edición apareció en 1916. En dicho manual, Jimena Fernández de la Vega, una de las dos primeras alumnas de la facultad de medicina de Santiago, firmó un capítulo titulado "La herencia biológica del hombre". Nóvoa está considerado el especialista más relevante en la historia de la medicina en Galicia. Además de publicar cerca de trescientos artículos y dar infinidad de conferencias, fue un investiga-

dor puntero en diabetes<sup>3</sup>. Introdujo el concepto de resistencia a la insulina, descubrió la función hipoglucemiante de la secretina, y se considera precursor del tratamiento con incretinas.

La enseñanza universitaria de la medicina estuvo vetada a las mujeres hasta la segunda mitad del siglo XIX en buena parte del mundo. En el año 1849 se graduó en medicina Elizabeth Blackwell en el Geneva Medical College, convirtiéndose en la primera mujer en realizar estos estudios de forma oficial como universitaria. En España, sería Elena Maseras la primera en terminar los estudios en 1878, aunque no le autorizaron a presentarse al examen de licenciatura hasta tres años más tarde.

En 1910 se promulgó un real Decreto por el que se regulaba el acceso igualitario a la enseñanza universitaria para mujeres y hombres. Cuatro años después, las hermanas Fernández de la Vega, Elisa y Jimena, serían las primeras mujeres en pisar la facultad de medicina de la Universidad de Santiago<sup>4</sup>. Ambas fueron alumnas muy brillantes, publicaron varios trabajos dirigidos por el profesor Nóvoa Santos, y Jimena obtuvo el Premio Extraordinario de su promoción. Dieron clases en diferentes facultades de medicina y dejaron un número considerable de publicaciones científicas. Jimena completó su formación en diversos países europeos en el campo de la genética, disciplina que por aquel entonces estaba en sus inicios. Se considera la pionera de los estudios de genética en España.

Varios autores han explicado por qué es importante estudiar la historia de la medicina. Ronald C. Merrell apuntó cinco razones entre las cuales podemos destacar que el estudio de la historia es una lección de humildad<sup>5</sup>. Nuestros antecesores creyeron que estaban haciendo lo mejor, pero trabajaban con conocimientos y herramientas muy limitadas, muchas veces erróneas. A lo largo de nuestra trayectoria profesional, deberemos asimilar nuevos conceptos, nuevas prácticas, descartando no pocas veces lo aprendido no mucho tiempo atrás. Nos preceden otros que con desvelo se han preocupado por curar o aliviar a sus congéneres y no han escatimado esfuerzos, dando lo mejor que tenían, cuando la oscuridad y la incertidumbre eran compañeros habituales Parafraseando a Juan de Salisbury,

nos apoyamos sobre hombros de gigantes. No partimos de cero. Cada pequeño avance es el fruto de las generaciones que nos han precedido. No nos podemos atribuir méritos que no tenemos, pero podemos honrar su memoria para que sus hechos, sus luchas, sus palabras, no queden en el olvido.

Otra de las razones que plantea el autor para profundizar en el estudio de la historia de la medicina es que los principios fundamentales de la práctica de la medicina no cambian. En palabras de Buzzi<sup>6</sup>: "aunque no podamos sanar, nuestra promesa al paciente es servirle incansablemente, ser curiosos y emprendedores en la búsqueda de nuevas formas de ayuda y nunca abandonarlo. Estos compromisos definirán por siempre nuestra profesión, y por ello estudiamos su historia".

La revista Galicia Clínica, tras su segunda etapa iniciada en 2008 gracias al impulso de un grupo de internistas, ha contribuido a preservar esta memoria colectiva de la historia de nuestra profesión en Galicia. Artículos dedicados a Novoa Santos en el 75 aniversario de su fallecimiento<sup>3</sup>, al doctor Darío Álvarez Limeses<sup>7</sup>, a las hermanas Fernández de la Vega<sup>4</sup>, primeras mujeres en licenciarse en la facultad de medicina de Santiago, ayudan a mantener vivo este legado.

Esta aportación sobre la vida del médico tudesense Francisco Sánchez, no solo ayuda a sacar a la luz la fascinante narración sobre sus logros, sino que también contribuye a hacer justicia, aunque sea con cuatrocientos años de retraso, a una de las figuras más sorprendentes de la historia de la medicina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Martínez Moure O. Estudio histórico sociológico de la balneoterapia en el Noroeste Peninsular: la cultura Castreña y el Imperio Romano. Análisis de los usos sociales e hídricos asociados a las aguas. *Medicina Naturista*. 2008;2(2): 130-135.
2. Fariña Pérez L.A. Urología antigua en Galicia. *Actas Urol Esp*. 2005; 29 (2): 121-130.
3. Montes Santiago J, Fernández Rodríguez R, Casariego Vales R. Terra Novae splendet. Recordando al maestro Nóvoa Santos 75 años después. *Galicia Clín*. 2009; 70 (1): 6-7.
4. González Vázquez L, Gómez Fuentes M. Pioneras de la medicina en Galicia: las hermanas Fernández de la Vega y Olimpia Valencia. *Galicia Clin*. 2018; 79 (4): 147-150.
5. Merrell RC. Medicina: historia y ética. *Revista de la Universidad del Azuay*. 2005; 38: 11-20.
6. Buzzi A.E. ¿Por qué es importante estudiar la historia de la medicina? *Rev Argent Radiol*. 2104; 78 (2):118-119.
7. Bugarín González R. Darío Álvarez Limeses, médico e intelectual tudense. *Galicia Clín*. 2019; 80 (1): 16-18.

# Evolución a largo plazo y factores influyentes de los pacientes que ingresan con FANV en los servicios de Medicina Interna de Galicia

## *Long-term evolution and influential factors of patients admitted with NVAF in the Internal Medicine services of Galicia*

Jose Manuel Cerqueiro-González<sup>1</sup>, Elena Fernández Bouza<sup>2</sup>, Rubén Baldomero Puerta Louro<sup>3</sup>, Jose López Castro<sup>4</sup>, Jose Carlos Trinidad San José<sup>5</sup>, María Valle Feijoo<sup>6</sup>, Manuel Nuñez Fernández<sup>7</sup>, Asunción López Soto<sup>8</sup>, Josep Masferrer Serra<sup>9</sup>, Emilio Casariego-Vales<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Ferrol.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera POVISA. Vigo.

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Monforte.

<sup>5</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Cee.

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal del Salnés.

<sup>7</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

<sup>8</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense.

<sup>9</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital do Barco de Valdeorras.

### ABSTRACT

**Objetivos:** The objective of this study was to investigate the long-term evolution and influencing factors of patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) admitted to internal medicine services.

**Patients and method:** This is an observational and retrospective study of the evolution during five years of the patients admitted, between January-2016 and January-2017, with FANV in the Galician Internal Medicine services. For this end, it was quantified the emergency room visits, hospital admissions and survival. The factors with more influence over these variables were studied.

**Results:** It was included 1.342 patients and followed for 5 years. There were 3.691 hospital admissions, and 8.687 visits to the emergency department (ED). They had a survival of 66,6%, with a median survival of 1.034,57 days. The univariate analysis found that age, antithrombotic treatment at discharge and Barthel's index influenced survival, but not sex. However, in the multivariate analysis only Barthel's index was found to be independent variable that influence survival.

**Conclusions:** Patients with NVAF admitted to internal medicine services constitute a subpopulation at high risk of hospital readmission and visits to the ED. A change in the model of transition to discharge and outpatient follow-up is necessary, through adapted proactive programs, capable of reducing hospital events and improving the quality of life of these patients and their caregivers.

**Keywords:** Nonvalvular atrial fibrillation, hospitalization, emergency room visits.

### RESUMEN

**Objetivos:** Estudiar la evolución a lo largo plazo, así como los factores que influyen en la misma, de la población con fibrilación auricular no valvular (FANV) que ingresa en los servicios de Medicina Interna.

**Pacientes y método:** Estudio observacional y retrospectivo de la evolución durante cinco años, de los pacientes ingresados con FANV en los servicios de Medicina Interna gallegos, entre enero-2016 y enero-2017. Para este fin se cuantificaron las visitas a urgencias, los ingresos hospitalarios y la supervivencia. Se estudiaron los factores que más influyeron en estas variables.

**Resultados:** Se incluyeron 1.342 pacientes y se realizó un seguimiento durante 5 años. Se contabilizaron 3.691 ingresos hospitalarios, y 8.687 visitas al servicio de urgencias (SU). Tuvieron una supervivencia del 66,6%, con una mediana de supervivencia de 1.034,57 días. En el análisis univariante, la edad, el tratamiento antitrombótico al alta y el índice de Barthel influyeron en la supervivencia, no así el sexo. En el análisis multivariante, el índice de Barthel fue la única variable independiente que influyó en la supervivencia.

**Conclusiones:** Los pacientes con FANV ingresados en los servicios de Medicina Interna, suponen una subpoblación de alto riesgo de reingreso hospitalario y visitas al SU. Es necesario un cambio en el modelo de transición al alta y de seguimiento ambulatorio, mediante programas proactivos adaptados, capaces de reducir eventos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de estos pacientes y sus cuidadores.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular no valvular, ingresos, visitas a urgencias.

### INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en el mundo<sup>1</sup>. Su prevalencia aumenta con la edad y, dado el envejecimiento de la población y el mejor control de los pacientes con enfermedades crónicas, se estima que en el 2050 se superen los 17 millones de afectados en Europa (1 de cada 4 habitantes)<sup>1</sup>. En España, la prevalencia de FA en mayores de 80 años es del 17,7%<sup>2</sup>, aumentando hasta un 31,3%<sup>3</sup> en el medio hospitalario.

La población con FA que ingresa en los hospitales españoles lo hace con mayor frecuencia en los servicios de Medicina Interna<sup>4,5-7</sup> y presenta características diferenciadas con respecto a la atendida en atención primaria<sup>3,4</sup>. Son pacientes que, dada su edad, pluripatología y polifarmacia, presentan mayor fragilidad, complejidad y morbimortalidad<sup>6</sup>. Todo ello conlleva deterioro de la calidad de vida<sup>8,9</sup> y una tasa elevada de reingresos hospitalarios.<sup>4,9</sup>



Por tanto, esta población supone un problema grave de salud pública, a la que el sistema de salud ofrece una atención insuficiente y costosa<sup>5,10</sup>. Para cubrir las necesidades de estos pacientes, sin aumentar los costes sanitarios, sería necesario una reorganización de los recursos materiales y humanos.

Previo al diseño de esta reorganización, es prioritario conocer el impacto real que generan estos pacientes a largo plazo, así como los factores que influyen en su evolución. Algo que entendemos, no está documentado y por lo que desarrollamos este trabajo.

En esta línea, el objetivo de este estudio es conocer la evolución a cinco años de los pacientes con FANV ingresados en los servicios de Medicina Interna, en cuanto a los reingresos, visitas a urgencias y mortalidad, así como conocer los factores más influyentes.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico y retrospectivo de los pacientes con FANV ingresados entre enero de 2016 y enero de 2017 en los Servicios de Medicina Interna de 14 hospitales de la Comunidad Autónoma de Galicia. Estos centros suponen la mayoría de los hospitales de la red pública gallega y dan cobertura al 84,7% de la población gallega (Instituto Galego de Estatística. Datos del año 2015).

Para la selección inicial de los casos se visitó, de manera individual, a todos los pacientes ingresados a cargo de Medicina Interna en los que constaba la existencia de FA entre los diagnósticos de ingreso. Los criterios de inclusión fueron:

1. Diagnóstico de FA no valvular (FANV).
2. Ingreso en un servicio de Medicina Interna de cualquier hospital de la red del Servicio Gallego de Salud.
3. Ingreso por cualquier motivo.
4. Firma por el paciente, o su representante legal, del consentimiento informado para ser incluido en el estudio.

Cada investigador realizó la selección del paciente, una visita inicial y posteriormente revisó el curso clínico y el informe de alta de cada paciente. Para la recogida de datos se utilizó una plantilla con 86 variables que incluían datos demográficos, diagnósticos previos, motivos de ingreso, índice de Barthel al ingreso, tratamiento antitrombótico en el momento del alta y diagnósticos al alta

El presente estudio supone la 2ª fase del estudio "Tus Gafas" (tratamiento según ubicación y supervivencia en Galicia de pacientes con fibrilación auricular study)<sup>11</sup>, que fue evaluado por la Agencia Española del Medicamento (código FIB-AUR-2015-01) y aprobado por el comité ético de investigación de Galicia (código 2015/461). En esta fase, se realizó a cada paciente, un seguimiento retrospectivo de 5 años de duración desde el ingreso índice, o bien hasta su fallecimiento si éste sucedió antes de ese período. Las fuentes utilizadas fueron los datos administrativos de la historia clínica electrónica, de los cuales se contabilizaron los ingresos hospitalarios, las visitas a los SU (sin ingreso) y la mortalidad.

Posteriormente, se estudió la influencia que diferentes variables tuvieron en la supervivencia, y para ello se escogieron: la edad, el sexo, el riesgo cardioembólico (CHAD2S2-VASc), el riesgo hemorrágico

(HAS-BLED), el número de diagnósticos al alta y el grado funcional (índice de Barthel).

En el análisis estadístico, inicialmente, se utilizaron las técnicas descriptivas habituales. Para evaluar, de manera univariante, las variables que influyeron en la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, considerando el 1 de abril de 2022 como fecha de censura. Para calcular la diferencia entre probabilidades de supervivencia se utilizó el test de *log-rank*.

En el análisis multivariante se utilizó el método de Cox. En el modelo máximo se incluyeron las variables que mostraron un nivel de significación inferior al 5% en el análisis univariado. Además, se decidió incluir en dicho modelo máximo las variables de carácter sociodemográfico y clínico no significativas, porque podrían modificar el resultado final del análisis. Previamente al ajuste del modelo, se valoró la posible colinealidad entre las variables candidatas. La proporcionalidad de los riesgos se evaluó por métodos gráficos. Utilizamos una estrategia "hacia atrás" como procedimiento de modelización. Los términos de interacción se analizaron conjuntamente en primer lugar, pero no fueron incluidos en el modelo final al no ser significativos. Para retirar una variable utilizamos los criterios habituales sobre los valores del estadístico de Wald y de la función de máxima verosimilitud. Todos los análisis se realizaron con un planteamiento bilateral, considerándose significativos valores de  $p < 0.05$ . El análisis se realizó con el programa SPSS 25.0.

## RESULTADOS

De un total de 1.419 pacientes dados de alta del ingreso índice, se incluyeron en el seguimiento 1.342 pacientes. Se excluyeron 77 (5,4%) pacientes por trasladarse fuera de Galicia, fallecer en las primeras 48 horas, o por no disponer información de lo sucedido.

Los aspectos más destacables de esta población fueron la elevada edad media, la gran carga de enfermedad y la polifarmacia utilizada (tabla 1). La media del índice de riesgo tromboembólico y de hemorragia, según las escalas CHADS2, CHA2DS2-VASc y HAS-BLED fue de 3,09, 4, y 2,14 respectivamente (tabla 1). El 71,9% se fueron anticoagulados al alta del ingreso índice, el 6,6% antiagregados y el 21,4% no recibieron alta ningún tratamiento antitrombótico (tabla 1).

A lo largo de los cinco años de seguimiento realizado, los pacientes generaron un total de 3.691 ingresos hospitalarios, la mayoría en el 1º año, y acudieron en 8.687 veces al servicio de urgencias (SU), sin contar aquellas que motivaron ingreso hospitalario (tabla 2). En cuanto a la supervivencia, el 66,6% de los pacientes estaban vivos a los cinco años de seguimiento, con una mediana de supervivencia de 1.034,57 días (tabla 2).

En el análisis univariante se observó que la edad, el tratamiento antitrombótico al alta y el índice de Barthel influyeron en la supervivencia, no así el sexo (figura 1). En el análisis multivariante (método de Cox), el modelo máximo incluyó las siguientes variables: edad, sexo, CHAD2S2-VASc, HAS-BLED, número de diagnósticos al alta e índice de Barthel (0-30, 30-60, >60). El modelo final únicamente incluyó que el índice de Barthel > 60 se asoció a un mejor pronóstico (RR 0,65 IC 95%;  $p < 0,001$ ).

Tabla 1. Características de la población y causa del ingreso diana.

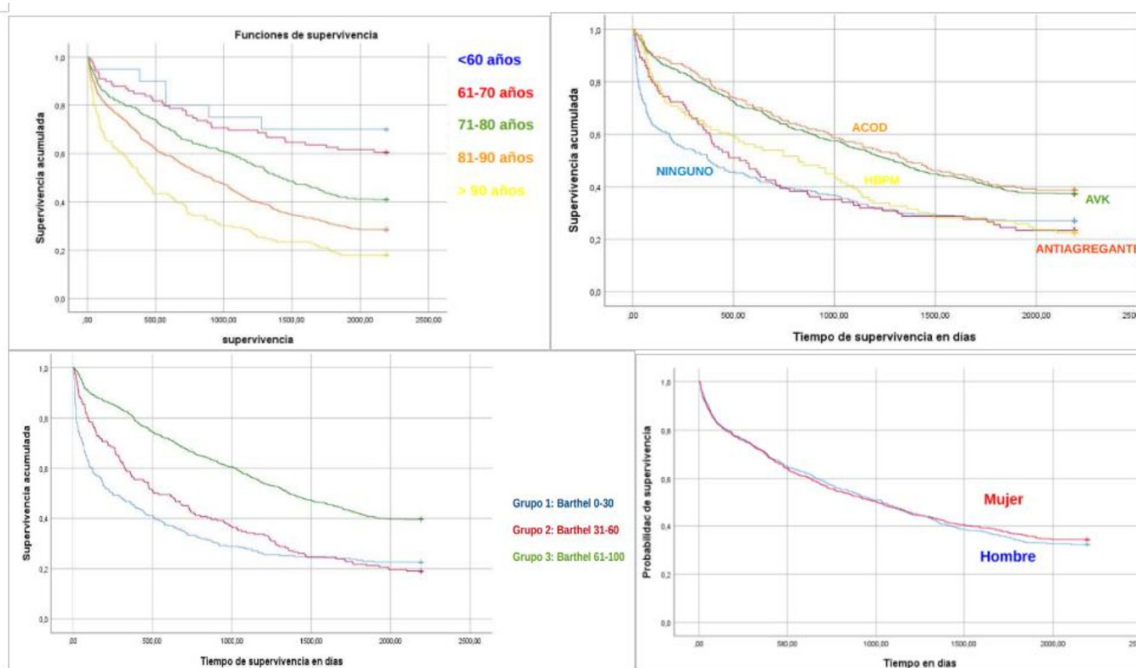
	N 1.342	PORCENTAJE (%)	MEDIA	DS
Sexo (mujeres)		50		
Edad (mediana, DS)			85,2	8,012
Edad > 75	1.064	79,3		
Índice Barthel			71,9	34,9
CHADS2			3,11	1,28
CHAD2S2-VASc >1			4,84	1,49
HAS-BLED			2,2	1,1
<b>ANTECEDENTES</b>				
Hipertensión arterial	1.104	82,2		
Diabetes tipo II	437	32,9		
Ictus/AIT previo	261	19,4		
Insuficiencia cardíaca	281	20,9		
Función renal y/o hepática alterada	397	29,6		
<b>MOTIVO DE INGRESO</b>				
Insuficiencia cardíaca	428	31,9		
Infección respiratoria	424	31,5		
Otras infecciones	143	10,6		
FA rápida	43	3,2		
Ictus	34	2,5		
Embolismo sistémico	5	0,37		
Otros no relacionados	265	20,0		
Número de diagnósticos al alta			4,04	2,1
Número de fármacos al alta			9,64	4,5
<b>TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO AL ALTA</b>				
Anticoagulación	966	71,9		
Antiagregación	89	6,6		
Heparina de bajo peso molecular	87	6,4		
ACOd	181	13,4		
Ninguno	287	21,4		

ACOd: anticoagulantes orales de acción directa.  
AVK: anti-vitamina K.

Tabla 2. Eventos: Ingresos y supervivencia a los 5 años.

	Número	Promedio por paciente	Porcentaje
Ingresos Hospitalarios	3.691	2,6	
Ingresos en el 1º año	1.592	1,12	
Visitas a Urgencias	8.687	6,12	
Visitas a urgencias en el 1º año	1.370	0,19	
Fallecimientos	448		33,4%
Vivos a los 5 años	894		66,6%
Supervivencia (mediana en días)	1.034, 57		

Figura 1. Análisis univariante de la edad, el tratamiento antitrombótico al alta, el índice de Barthel y el sexo.



## DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que los pacientes con FANV ingresados en los servicios gallegos de Medicina Interna suponen un problema grave de salud, reflejado en el elevado número de reingresos y visitas a los SU que presentan a lo largo de cinco años.

La FA se asocia a un incremento de ictus<sup>12</sup>, IC<sup>13</sup> y otras comorbilidades<sup>14</sup>, por lo que se asocia a una tasa más elevada de reingresos hospitalarios<sup>4,9</sup>, y de mortalidad<sup>15</sup>, en comparación con la población que no presenta FA<sup>16</sup>. El presente estudio se centra en aquella subpoblación de FANV que ingresa en los servicios de Medicina Interna. Estos son pacientes más ancianos, con pluripatología y polifarmacia, que presentan una alta fragilidad y complejidad<sup>4-7,11</sup>. Pero su mortalidad y el impacto hospitalario que producen a largo plazo no está documentada. Este trabajo tiene especial interés porque es único en cuantificar los reingresos y visitas al SU de estos pacientes a lo largo de cinco años. Algo que consideramos fundamental a la hora de descubrir carencias y áreas de mejora en el servicio público de salud.

Nuestros resultados sorprenden al objetivar un elevado índice de reingresos y visitas al SU durante el seguimiento. Lo que confirma el alto riesgo de esta población<sup>4</sup>, pero sobre todo refleja, no solo el deterioro progresivo de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, sino también el elevado consumo de recursos hospitalarios que produce una pequeña parte de la población general.<sup>10</sup>

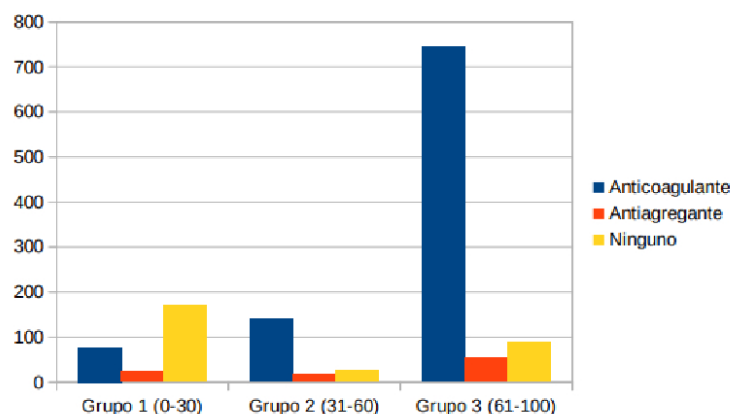
El que la mayoría de estos ingresos se produjeran en el primer año del seguimiento muestra que la estabilización clínica alcanzada en el ingreso índice y la optimización del tratamiento antitrombótico al alta no fueron suficientemente efectivos. Pero sobre todo entendemos que sigue existiendo un problema en la transición de cuidados del paciente, desde el alta hospitalaria a su medio habitual, y de su seguimiento ambulatorio.

A pesar de la edad y las características señaladas, más de la mitad de los pacientes estaban vivos al final del seguimiento (tabla 2), y los factores que han influido en esta supervivencia fueron la capacidad funcional (expresada por el índice de Barthel), la edad<sup>5</sup> y el tratamiento antitrombótico al alta. No así lo fue el sexo. De tal forma que los pacientes con menor supervivencia fueron los más ancianos<sup>15</sup>, entre los que hay más frecuencia de deterioro funcional y por ello, menos frecuentemente recibieron tratamiento anticoagulante (figura 2). Al realizar el análisis multivariante, el deterioro funcional fue la única variable independiente que influyó en la supervivencia. Siendo esto así, y teniendo en cuenta que cualquier plan asistencial tiene que poner el foco de atención en los pacientes más vulnerables, nuestra serie identifica éstos con aquellos pacientes que tenían el índice de Barthel más bajo.

Los datos obtenidos en este trabajo obligan a una reflexión en cuanto a la atención sanitaria que ofrecemos. Si somos conscientes del alto riesgo de reingreso de esta población, en la mayoría por causas conocidas<sup>4</sup> y frecuentemente evitables, así como su elevada morbi-mortalidad<sup>16</sup>, sería necesario un cambio asistencial. Habría que reorganizar los recursos, desplazando parte de aquellos dedicados a la hospitalización, a una asistencia más proactiva, centrada en mantener al paciente ambulatorio lo más estable posible y de actuar precoz y eficazmente ante descompensaciones. Utilizando otras vías hospitalarias diferentes de la urgencia, accesibles para el paciente, donde se puedan resolver los problemas más habituales (hospitales de día, unidades de crónicos...), y actuar de forma coordinada con Atención Primaria. Al respecto, existen experiencias en España, con enfermos crónicos, que demuestran la reducción de visitas al SU e ingresos hospitalarios<sup>17-18</sup>, utilizando programas asistenciales en esta línea.<sup>19</sup>

Este estudio debería contemplarse a la luz de varias limitaciones. En primer lugar, describe solo pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, por lo que no sería posible extender los resultados

Figura 2. Gráfica de relación entre el tratamiento antitrombótico al alta y el grado funcional del paciente.



al resto de pacientes ingresados en otros servicios hospitalarios. En segundo lugar, se excluyeron los pacientes con FA secundaria a una valvulopatía, porque entendemos que son pacientes de manejo diferente y de un pronóstico más dependiente de la valvulopatía. En tercer lugar, se podría pensar que la población no fue representativa, sin embargo, se trata de un número elevado de pacientes ingresados por FANV y reclutados en la mayoría de los servicios de Medicina Interna de una comunidad autónoma. Y, por último, se podría plantear que la evolución a 5 años fue observacional y retrospectiva en base a los datos administrativos, sin embargo, es el registro más fiel e inequívoco para realizar un análisis estrictamente cuantitativo de los mismos.

En conclusión, los pacientes con FANV ingresados en los servicios de Medicina Interna, suponen una subpoblación de alto riesgo de reingreso hospitalario y visitas al SU. Es necesario un cambio en el modelo de transición al alta y de seguimiento ambulatorio, mediante programas proactivos adaptados a las necesidades de esta población, capaces de reducir eventos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

#### FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado, solo en su fase de reclutamiento, por laboratorios Pfizer S.A. El espónsor no ha intervenido en el diseño del estudio, el reclutamiento, el análisis, la interpretación de los datos ni en la escritura del manuscrito.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Al margen de lo señalado, el autor principal y el resto de los autores no presentan ningún otro conflicto de interés.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GH. "Real-world" atrial fibrillation management in Europe: Observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19:722-33.
- Mun J, Alonso J, Rodri G, Jose J, Javier F, Lobos M, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
- Iñiguez Vázquez I, Monte Secades R, Matesanz Fernández M, Romay Lema M, Rubal Bran D, Casariego Vales E. Características y patrón temporal de reingresos de los pacientes con fibrilación auricular hospitalizados en servicios médicos. *Rev Clin Esp*. 2017;217:309-314.
- Montes-Santiago J, Rodil V, Formiga F, Cepeda JM, Urrutia A. Características y costes de los pacientes ingresados por arritmias cardíacas en España. *Rev Clin Esp*. 2013;213:235-9.
- Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al en representación de los investigadores del estudio NONAVACS registry. *Med Clin (barc)*. 2017;148:204-10.
- Mostaza J, Campo-Alonso M, Suarez C, Manzano L, Cepeda J, Sanchez M, et al. Estudio para determinar el perfil y manejo del tratamiento antitrombótico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que acuden a los servicios de medicina interna de los hospitales españoles. Estudio PERFILAR. *Rev Clin Esp*. 2016; Disponible en <http://www.revlinesp.es/congresos/xxxvii-congreso-nacional-sociedad-espanola/44/sesion/paciente-pluripatologico-edad-avanzada/2809/estudio-perfilar-estudio-para-determinar/30596>
- Schafer I, Hansen H, Schön G, Maier W, Höfels S, Altiner A, et al. The German Multi-Care-study: Patterns of multimorbidity in primary health care – protocol of a prospective cohort study. *BMC Health Services Research*. 2009;9:145.
- Matesanz Fernández M, Iñiguez Vázquez I, Rubal Bran D, Pértega Díaz S, Conde Freire J, Casariego Vales E. Multimorbilidad en los servicios médicos hospitalarios: un problema clínico y de gestión. *Galicia Clin*. 2012;73(Supl.1):S15-S19.
- Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
- Cerqueiro-González JM, Fernández-Bouza E, López-Reboiro ML, Pesqueira-Fontán P, Vázquez-Rodríguez P, et al. Antithrombotic therapy and clinical characteristics of patients hospitalized for nonvalvular atrial fibrillation in Galician internal medicine clinics. *J Cardiovasc Med Cardiol*. 2019;6:76-81.
- Lip GH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:1950-62.
- Salamanca Bautista P, Conde-Martel A, Aramburu-Bodas Ó, Formiga F, Trullás JC, Quesada-Simón MA, et al. Precipitating factors of heart failure admission: Differences related to age and left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;219:150-5.
- Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J, L., & Sebaoun, A. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists*. *Circulation*. 1999;99:3028-3035.
- Iñiguez Vázquez I, Matesanz Fernández M, Romay Lema EM, Seoane Pillado MT, Monte Secades R, Pértega Díaz S, Casariego Vales E. Predictor of enhanced mortality in patients with multimorbidity and atrial fibrillation in an acute hospital setting. *QJM*. 2020;113:330-335.
- Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ, Manemann SM, Killian JM, Weston SA, Byrne M, Roger VL. Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: A population-based study. *Am Heart J*. 2017;185:74-84.
- Piñeiro-Fernández, J. C., Fernández-Rial, Á., Suárez-Gil, R., Martínez-García, M., García-Trincado, B., Suárez-Piñera, A., Pértega-Díaz, S., & Casariego-Vales, E. (2022). Evaluation of a patient-centered integrated care program for individuals with frequent hospital readmissions and multimorbidity. *Internal and emergency medicine*. 2022;17:789-797.
- González-Franco A, Cerqueiro JM, Arevalo-Lorido JC, et al. Beneficios de un modelo asistencial integral en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca y elevada comorbilidad: programa UMIPIIC. *Rev Clin Esp*. 2021;216:8-14.
- Grupo de trabajo de ICC y FA de la Sociedad Española de Medicina Interna. Programa UMIPIIC. Disponible en: <https://www.fesemi.org/grupos/cardiaca/umipic/programa> [último acceso: 05/06/2023].

# El impacto de la pandemia de COVID-19 en los nuevos casos de tuberculosis en pacientes hospitalizados

## *The Impact of COVID-19 Pandemic on New Active Tuberculosis in Hospitalized Patients*

Catarina Negrão<sup>\*1</sup>, Carolina Alves<sup>\*1,2</sup>, Leonor Boavida<sup>1</sup>, Rita Sismeiro<sup>1</sup>, Ricardo Paquete de Oliveira<sup>1</sup>, Sofia Furtado<sup>1</sup>, Marta Jonet<sup>1</sup> (\* first authors)

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora (Portugal)

<sup>2</sup> Department of Pulmonology. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora (Portugal)

### ABSTRACT

**Objectives:** The COVID-19 pandemic has affected the global fight against Tuberculosis, although its impact is not fully known. We aimed to analyse the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and hospital care of tuberculosis patients.

**Material and Method:** We conducted a retrospective study in a Portuguese 804-bed hospital between March 2019 and March 2021. We compared the number of new diagnoses of active Tuberculosis in hospitalized patients in the 12-month period before (group A) and after (group B) the surge of COVID-19 in Portugal (March 2020), as well as patients' clinical characteristics.

**Results:** There were a total of 24.675 hospital admissions, of which 158 were due to new active tuberculosis. There were 60 new diagnoses of active tuberculosis in the first year of the COVID-19 pandemic (group B), compared to 98 in the previous year (group A) (0.5% vs. 0.8%, respectively,  $p=0.004$ ). Gender distribution, age, symptoms at presentation and affected organs were similar in both groups. During the COVID-19 pandemic, there was a significant median 3-day delay in diagnosis after hospital admission ( $p=0.047$ ) and a total of 18% of tuberculosis cases were co-infected with SARS-CoV-2 in the first month of antituberculosis therapy.

**Conclusion:** During the first year of the COVID-19 pandemic, hospitalised patients were 37% less likely to have a diagnosis of new active TB, compared to the previous year. Our study highlights the concern about underdiagnosis and diagnostic delay of active TB during the COVID-19 pandemic and the need for studies and policies addressing this matter.

**Keywords:** Tuberculosis, COVID-19, Pandemics, Health services management.

### RESUMEN

**Objetivos:** Analizar el impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico y la atención hospitalaria de los pacientes con tuberculosis.

**Método:** Estudio retrospectivo en un hospital portugués de 804 camas entre marzo de 2019 y marzo de 2021. Comparamos el número de nuevos diagnósticos de tuberculosis activa en pacientes hospitalizados en el período de 12 meses antes y después el repunte de la COVID-19 en Portugal (marzo 2020), así como las características clínicas de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 24.675 ingresos hospitalarios, de los cuales 158 fueron por tuberculosis activa nueva. Se observó 60 nuevos diagnósticos de tuberculosis activa en el primer año de la pandemia COVID-19 (grupo B), frente a los 98 del año anterior (grupo A) ( $p=0,004$ ). La distribución por género, edad, presentación y órganos afectados fueron similares. Durante la pandemia de COVID-19, hubo una mediana de retraso significativo de 3 días en el diagnóstico después del ingreso hospitalario ( $p=0,047$ ) y un total del 18 % de los casos de tuberculosis se infectaron con SARS-CoV-2 en el primer mes de terapia antituberculosa.

**Conclusión:** Durante el primer año de la pandemia COVID-19, los pacientes hospitalizados tuvieron 37% menos de probabilidad de tener un diagnóstico nuevo de TB. Nuestro estudio destaca la preocupación por el infradiagnóstico y el retraso en el diagnóstico de la TB activa durante la pandemia COVID-19 y la necesidad de estudios y políticas que aborden este tema.

**Palabras clave:** Tuberculosis, COVID-19, Pandemias, Gestión de servicios de salud.

### INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a global pandemic that has affected the world for thousands of years. TB is caused by a type of bacterium called *Mycobacterium tuberculosis* and it is a major infectious disease and one of the leading causes of death worldwide. Until the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, TB was the leading cause of death from a single infectious agent. Fortunately, TB incidence and mortality have been slowly declining over the years.<sup>1</sup>

In the World Health Organization (WHO) European Region and in the European Union/European Economic Area (EU/EEA) the average annual decline of the TB incidence rate was 5.1% between 2015 and 2019. In Portugal, which was one of the highest notification rates

in the EU/EEA, the average annual decline was 5.0% (from 21.2 to 17.2/100.000).<sup>2</sup>

Recently, the world has faced a new challenging pandemic, COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), that led to a global health crisis. In Portugal, the first case was reported on the 2<sup>nd</sup> of March 2020. Since its beginning, and until March 2021, nearly 12 months after the WHO declared COVID-19 a pandemic, a total of 820 thousand cases of COVID-19 were identified among the Portuguese population (approximately 7%), with a total of 16.800 deaths. Globally, the scenario was not better, with a total of 4.000.000 infections and 2.700.000 deaths reported worldwide.<sup>3</sup>

TB and COVID-19 are both airborne, transmissible diseases that primarily affect the lungs with similar symptoms, such as cough, fever and shortness of breath<sup>4</sup>. However, COVID-19 brought about a behavioural change characterised by social distancing, respiratory etiquette and a global lockdown.

The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, care and mortality of TB is not yet fully known. Recent studies found that policies adopted worldwide in response to the COVID-19 pandemic, particularly lockdowns and reassignments of health personnel and equipment, have affected the performance of TB prevention and care programmes, with missed opportunities for diagnosis and treatment initiation, giving rise to a rapidly growing pool of undetected and unreported TB cases. Consequently, an increase in TB mortality, as well as a regression of at least 5-8 years in the fight against TB, is estimated, even though some studies suggest a positive effect of lockdowns, respiratory etiquette and social use of masks in breaking chains of TB transmission.<sup>5-7</sup>

On the other hand, other studies suggest an unfavourable association between these two pandemics, with co-infection worsening COVID-19 severity and favoring TB disease progression<sup>8</sup>. Similarly, the potential role of drugs prescribed to treat COVID-19 (corticosteroids), and their interaction with anti-TB drugs, may influence the interaction between both.<sup>9</sup>

We aimed to analyse the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and hospital care of tuberculosis patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design, population and outcomes

We performed a retrospective, observational, single-centre study including patients aged 18 years or older, admitted to a Portuguese 804-bed hospital, with a new diagnosis of active TB, from the 14<sup>th</sup> of March 2019 to the 15<sup>th</sup> of March 2021. Patients with active TB were identified by searching the electronic medical database of the hospital for the study period and patients were excluded if the diagnosis was made in a previous admission or at another hospital.

Inclusion criteria:

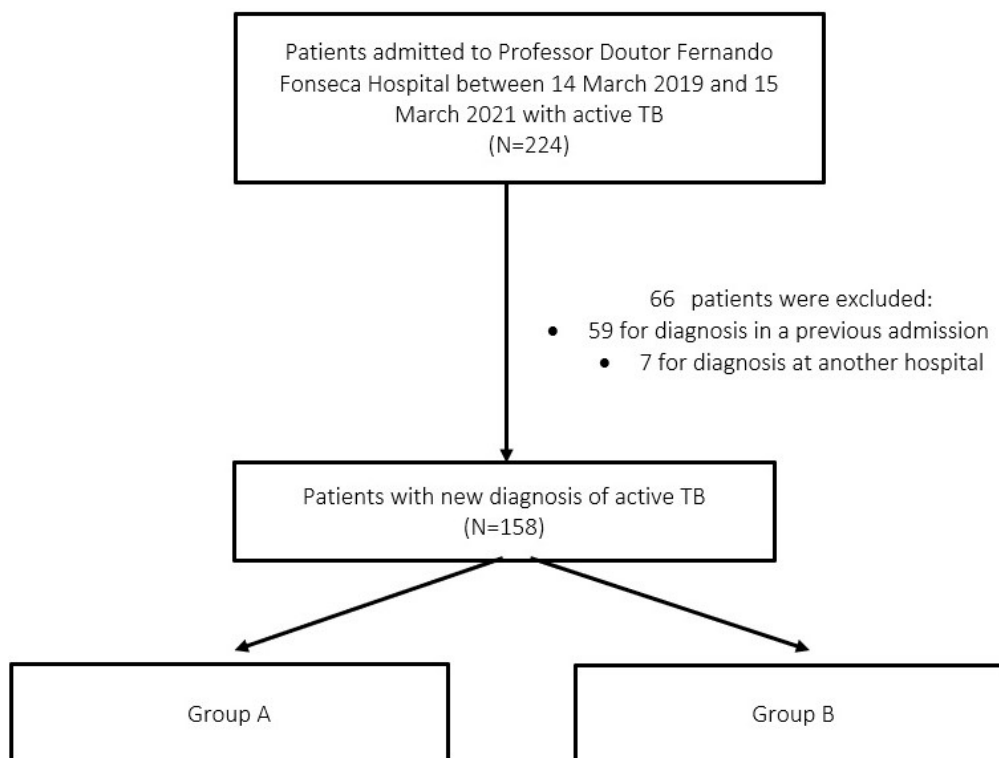
- Adults  $\geq 18$  years-old.
- Diagnosis of TB from the 14<sup>th</sup> of March 2019 to the 15<sup>th</sup> of March 2021 in the hospital where the study was carried out.

Exclusion criteria:

- Diagnosis of TB made in other hospital or health service.
- Diagnosis of TB made in a previous admission.

The included patients were divided into two groups, according to the hospital admission date, whether it was in the 12-month period before or after the surge of COVID-19 in Portugal: group A (A) from the 14<sup>th</sup> of March 2019 to the 14<sup>th</sup> of March 2020, and group B (B) from the 15<sup>th</sup> of March 2020 to the 15<sup>th</sup> of March 2021. The primary outcome was the proportion and the absolute number of new active TB

Figure 1. Flow-chart of patient selection.



Group A: patients admitted from 14 March 2019 to 14 March 2020;  
Group B: patients admitted from 15 March 2020 to 15 March 2021.

cases diagnosed in the two groups. The secondary outcomes were to (1) describe and compare the characteristics of TB in the two groups, (2) as well as to determine the presence of co-infection with TB and COVID-19, and (3) the timing of its occurrence.

This study was approved by the Ethics Committee of HFF (Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE) with the approval number 092/2021 and the requirement for written informed consent was waived.

### Data Collection and definitions

The following data were extracted from the clinical electronic records: symptoms (nature and duration at hospital admission), chest radiograph presentation, risk factors for TB, date of laboratory confirmation of TB diagnosis and organs affected by *Mycobacterium tuberculosis*. Active TB was considered when there was laboratory confirmation of TB.

For patients in group B, all positive results in the reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 available either on the hospital medical database or on the Trace COVID-19 database of the Portuguese Ministry of Health were registered as well as the date of the test. Patients with active TB and a positive PCR test for the SARS-CoV-2 test were considered co-infected with TB and COVID-19.

### Statistical Analysis

For statistical analysis, we used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) software (26.0 version), and the significance level was defined at 0.05. The 95% Confidence Intervals were calculated using the Wald modified approximation. The categorical variables were presented as absolute and relative frequency, in percentage (%). The continuous variables were presented as median with interquartile range (IQR). For comparative analysis, the Mann-Whitney U test and Chi-square or Fisher's exact tests were applied on continuous and categorical variables, respectively, when appropriate.

## RESULTS

There were 224 patients admitted with active TB during the study period (shown in Fig. 1). Of these, 158 were included in the analysis. Patients' characteristics are described in Table 1.

There were 60 new diagnoses of active TB among 12.202 hospital admissions in the year after the surge of COVID-19 (Group B), compared with 98 new cases in 12.473 hospital admissions in the previous year (Group A) [0.5% in B vs 0.8% in A,  $p=0.004$ ; absolute risk difference: -0.29% (95% Confidence Interval (CI): -0.49, -0.09); relative risk: 0.63 (95% CI: 0.45, 0.86)].

Both groups had a comparable gender (60% male,  $p=0.72$ ) and age distribution, with a median age of 41 years (28-55;  $p=0.19$ ). Regarding risk factors considered for TB, the most frequent were recent travel or being born in high prevalence areas of TB (43%), previous TB infection (15%), human immunodeficiency virus (HIV) infection (13%) and close contact with TB infected people (13%), with statistically non-significant differences between groups. Though less frequent, other risk factors for TB, such as active tobacco smoking and poor

living conditions were significantly more prevalent in A ( $p=0.018$  and  $p=0.009$ , respectively).

Among all patients, pulmonary TB was the most frequent (95%), followed by ganglionic (14%), pleural (10%), and disseminated (9.6%) without statistical difference between groups. A comparable distribution of symptoms at admission was found in both groups, with fever being the most prevalent one (55%), followed by fatigue (50%), productive cough (45%), pleuritic chest pain (45%), weight loss (43%) and loss of appetite (34%). Similarly, at presentation, the thorax radiologic findings revealed mainly cavitation (32%), and an opacity of the upper lobe (25%) and lower lobe (12%). Bilateral infiltrates were found mostly in B ( $p=0.002$ ) and bilateral opacity of the hemithorax was found only in group A ( $p=0.001$ ).

Regarding hospital care, there was a significant median 3-day delay in diagnosis after hospital admission (2 [1-10] days in A vs. 5 [2-13] days in B,  $p=0.047$ ). Moreover, patients in B presented to the hospital, in median, 6 days later than those in A, though there was no statistically significant difference ( $p=0.589$ ).

During the first 12 months of the COVID-19 pandemic, we found that 18% of the admitted patients with active TB were co-infected by SARS-CoV-2 in the first month of tuberculostatic therapy.

## DISCUSSION

During the first year of the COVID-19 pandemic, there were 29 less diagnoses of new active TB per 10.000 hospitalized patients and a significant delay in diagnosis after hospital admission, compared to the previous year.

COVID-19 triggered a lockdown in many countries, namely Portugal, to control the exponential spread of the SARS-CoV-2 virus<sup>10</sup>. With this measure, a change in TB transmission was expected: an increase in the transmission in home clusters and a decrease in transmission in social circumstances<sup>7</sup>. Respiratory etiquette and social use of face masks also contributed to breaking the chains of transmission of both diseases<sup>11</sup>. We found that hospitalized patients were 37% less likely to have a new diagnosis of active TB during the first year of the COVID-19 pandemic, which was superior to the WHO expectations that predicted a global reduction of 25% in detected TB cases<sup>4</sup>. This reduction can have two interpretations: it was either a real reduction in the number of new infections, as a result of the social behavioural change and the disseminated use of face masks<sup>11,12</sup>; or it was a reduction in the number of notifications/diagnoses caused by the focus of health care systems on the diagnosis, treatment and stoppage of the spread of SARS-CoV-2, therefore missing TB diagnosis.<sup>13</sup>

In the Portuguese Health System, TB is considered a priority given its high prevalence, thus clinical activities related to TB were not particularly compromised. However, a disruption in the access to diagnostic centres may have resulted in a diagnosis delay, which means an increased risk for TB outbreaks.<sup>7</sup>

Our study did not find any clinical or radiographic differences in TB presentation before and during the COVID-19 pandemic. Pulmonary involvement was the most frequent presentation, followed by gangli-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of inpatients with active tuberculosis in the year before and after the surge of COVID-19 pandemic.

	Group A (n=98)	Group B (n=60)	Total (n=158)	p-value
<b>Demographic data</b>				
Age, in years, median (IQR)	43(28,55)	40(28, 54)	41(28,55)	0.19
Male sex, n (%)	63 (64)	32 (53)	95 (60)	0.72
<b>Organ distribution of TB</b>				
Pulmonary, n (%)	64 (65%)	31 (52%)	95 (60%)	0.89
Pleural, n (%)	11 (11%)	6 (10%)	17 (10%)	0.967
Ganglionic, n (%)	14 (14%)	8 (13%)	22 (14%)	0.867
Disseminated, n (%)	7 (7%)	9 (15%)	16 (9.6%)	0.252
Peritoneal, n (%)	2 (2%)	0	2 (1.2%)	0.526
Bone, n (%)	0	3 (5%)	3 (2%)	0.154
Genitourinary, n (%)	0	1 (2%)	1 (0.6%)	1
The central nervous system, n (%)	0	2 (2%)	2 (1.2%)	0.526
<b>Symptoms at admission</b>				
Fever, n (%)	52 (53%)	35 (58%)	87 (55%)	0.51
Productive cough, n (%)	49 (50%)	22(37%)	71 (45%)	0.778
Dry cough, n (%)	40 (67%)	12 (34%)	52 (33%)	0.11
Night sweats, n (%)	30 (31%)	19 (32%)	49 (31%)	0.79
Loss of appetite, n (%)	27(36%)	27 (45%)	54 (34%)	0.339
Fatigue, n (%)	44 (45%)	35 (58%)	79 (50%)	0.101
Dyspnoea, n (%)	29 (30%)	24 (40%)	53 (34%)	0.179
Weight loss, n (%)	39 (40%)	29 (48%)	68 (43%)	0.293
Pleuritic chest pain, n (%)	39 (40%)	32 (53%)	71 (45%)	0.097
Diarrhoea, n (%)	12 (12%)	12 (20%)	24 (15%)	0.187
Adenopathy, n (%)	11 (11%)	13 (22%)	24 (15%)	0.076
Haemoptysis, n (%)	8 (8%)	2 (3%)	10 (6%)	0.322
Headache, n (%)	16 (16%)	5 (8%)	21 (13%)	0.151
Nausea/vomit, n (%)	5 (5%)	6 (10%)	11 (6%)	0.24
Confusion, n (%)	6 (6%)	7 (12%)	13 (8%)	0.226
Odynophagia,	5 (1%)	6 (10%)	11 (6%)	0.24
Myalgia, n (%)	2 (2%)	4 (7%)	6 (4%)	0.202
Back pain, n (%)	2 (2%)	2 (3%)	4 (3%)	0.635
<b>Delay in diagnosis (in days)</b>				
Delay in diagnosis after hospital admission, median (IQR)	2 (1,10)	5(2, 13)	3(1-11)	0.047
Days of symptoms at admission, median (IQR)	40(27, 115)	46(22-90)	45 (25-92)	0.589
<b>Chest radiographic findings</b>				
Bilateral infiltrate, n (%)	8 (8%)	16 (27%)	24 (15%)	0.002
Unilateral opacity of the hemithorax, n (%)	7 (7%)	8 (13%)	15 (9%)	0.198
Bilateral opacity of the hemithorax, n (%)	7 (7%)	0	7 (4%)	0.001
Opacity of the upper lobe, n (%)	24 (25%)	9 (15%)	33 (21%)	0.192
Opacity of the lower lobe, n (%)	12 (12%)	10 (17%)	22 (14%)	0.451
Cavitation, n (%)	32 (32%)	19 (32%)	51 (32%)	0.85



Table 1 (cont.). Demographic and clinical characteristics of inpatients with active tuberculosis in the year before and after the surge of COVID-19 pandemic.

Risk factors for TB				
HIV infection, n (%)	13 (13%)	8 (13%)	21 (13%)	0.99
HBV infection, n (%)	2 (2%)	3 (5%)	5 (4%)	0.369
HCV infection, n (%)	6 (6%)	4 (7%)	10 (6%)	1
Immunosuppressive drugs, n (%)	2 (2%)	4 (7%)	6 (4%)	0.369
Active cancer, n (%)	1 (1%)	4 (7%)	5 (3%)	0.069
Diabetes, n (%)	5 (5%)	1 (2%)	6 (4%)	0.409
Previous TB infection, n (%)	16 (16%)	7 (11%)	23 (15%)	0.42
Close contact with TB infection, n (%)	11 (11%)	9 (15%)	20 (13%)	0.49
Recent travel/being born in a high prevalence area of TB, n (%)	45 (46%)	21 (35%)	36 (43%)	0.177
Prisoner, n (%)	0	1 (2%)	1 (0.6%)	0.380
Poor living environment, n (%)	22 (22%)	4 (7%)	26 (16%)	0.009
Alcohol abuse, n (%)	20 (20%)	10 (17%)	30 (19%)	0.561
Active tobacco smoking, n (%)	27 (28%)	7 (12%)	34 (22%)	0.018
Active cannabis smoking, n (%)	3 (3%)	2 (3%)	5 (3%)	0.369
Cocaine use, n (%)	2 (2%)	2 (3%)	4 (3%)	0.635
IV drug use, n (%)	3 (3%)	2 (3%)	5 (3%)	0.369

Group A: patients admitted from 14 March 2019 to 14 March 2020; Group B: patients admitted from 15 March 2020 to 15 March 2021.  
 HIV - human immunodeficiency virus; HBV - hepatitis B virus; HCV - hepatitis C virus; IV - intravenous; TB - Tuberculosis.

onic and pleural, which goes in line with what has been described in the literature<sup>14</sup>. Thorax radiographic findings were globally similar in both groups, with a higher prevalence of cavitation and opacity of the upper lobe patterns, also in agreement with the literature<sup>15,16</sup>. The bilateral infiltrate pattern was more commonly described during the COVID-19 pandemic, but since it is also associated with SARS-CoV-2 pneumonia<sup>17,18</sup>, pressure to diagnose COVID-19 may have led to an increase in bilateral infiltrate pattern search and its description in the clinical records. Also, a statistically significant reduction in poor living conditions as a risk factor (from 22% to 7%) could have been associated with an effort to reduce homelessness by increasing the number of shelters, to limit the SARS-CoV-2 spread.<sup>19</sup>

The significant three-day delay in TB diagnosis since hospital admission during the COVID-19 pandemic may be justified by the imperious need to first exclude SARS-CoV-2 infection, when a patient was admitted with respiratory symptoms, with a differential diagnosis being left for a second observation. The fact that hospitals were faced with unprecedented pressure, with healthcare systems being stretched beyond their capacity, may have also contributed to this delay. Furthermore, the delay in TB diagnosis led to the postponement of anti-TB treatment initiation and, thus, an increased risk of poorer outcomes for both patients and the community<sup>20</sup>, and further studies should evaluate these consequences.

There was also an increase in the number of days from the onset of symptoms until hospital admission during the COVID-19 pandemic, although not statistically significant. This could be explained by the avoidance of medical care services due to fear of nosocomial SARS-CoV-2 infection<sup>6,21</sup>. Furthermore, government advertisements pro-

moting the “stay-at-home” order, and worldwide media encouraging home isolation if only mild symptoms were present, in order to reduce the risk of catching or spreading COVID-19, may have also contributed to this delay and the reduction of TB diagnosis.

Many hypotheses have been published about the relationship between COVID-19 and TB.<sup>7-8,22,23</sup>

In the study population, only 15% had a previous history of TB and there were no reports of TB following a SARS-CoV-2 infection, therefore it could not be established whether corticosteroid use in SARS-CoV-2 represents a risk factor for TB reactivation. However, TB and SARS-CoV-2 co-infection was reported in 18% during the first month of tuberculostatic therapy, bringing into question whether the immunosuppressed state associated with TB could have led to SARS-CoV-2 infection. Another hypothesis could be that the co-infection took place in the emergency room, since all patients presenting with dyspnoea, fever, myalgia, and cough (symptoms of both diseases) were placed together in respiratory dedicated rooms until a negative COVID-19 test result. This may have facilitated the SARS-CoV-2 spread inside the hospital, creating a bias in the analysed data. Further studies will be needed to understand better the interplay between these two diseases.

To the best of our knowledge, this is the first Portuguese study with demographic, clinical and radiographic findings of active TB during the first 12 months of the COVID-19 pandemic. However, it is an observational and retrospective analysis of a single centre (TB diagnosis made only in inpatients) which limits the generalisation of conclusions and the establishment of causality. The results found are also

limited for any extrapolation as they cover a single hospital/community. Nonetheless the study results are aligned with other international studies and should be a red flag for healthcare authorities as they can represent a higher risk for poor outcomes in TB patients, as well as an imminent rise in TB deaths.

## CONCLUSION

Since the beginning of COVID-19, not only did we report a higher-than-expected decrease in new diagnoses of TB but also a delay in this diagnosis in the hospital setting. This was probably due to the strain on the Public Health Care System caused by COVID-19 since all efforts were focused on stopping the pandemic, introducing social behavioural changes, the use of face masks and the avoidance of medical care services. Our study highlights the concern about underdiagnosis and diagnostic delay of active TB during the COVID-19 pandemic and the need for studies and policies addressing this public health matter.

Despite the high pressure of COVID-19, TB is still one of the most common causes of infectious disease-related deaths worldwide and we must keep it in mind as a differential diagnosis of COVID-19. Further studies will be needed to clarify whether there is a causal association between TB and COVID-19 and which risk factors contribute to co-infection.

### STATEMENT OF ETHICS

This study was approved by the Ethics Committee of HFF (Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE) with the approval number 092/2021 and the requirement for written informed consent was waived.

### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to declare.

### FUNDING SOURCES

Authors are to provide non-specific funding information.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from Catarina Negrão.

## REFERENCES

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021; [cited 2021 Nov 14]. Available from: <http://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization Regional Office for Europe [Internet]. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021–2019 data. ECDC, Stockholm (2021); [cited 2022 May 8]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2021-2019-data>.
- World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2021 Nov 14]. Available from: <http://covid19.who.int/>.
- World Health Organization. WHO information note: COVID-19: considerations for tuberculosis (TB) care [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2021 Nov 14]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/covid-19-tb-clinical-management-info-note-dec-update-2020.pdf?sfvrsn=554b68a7\\_0](https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/covid-19-tb-clinical-management-info-note-dec-update-2020.pdf?sfvrsn=554b68a7_0).
- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *MedRxiv*. 2020;20079582.
- Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EclinicalMedicine*. 2020;28:100603.
- Mateiro Gomes BL, Carvalho I. Tuberculosis - Reaping benefits from COVID-19 in Portugal. *Pulmonology*. 2021;27(1):4-6.
- Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19. *Pulmonology*. 2021;27(4):338-344.
- Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165.
- Onyeaka H, Anumudu CK, Al-Sharif ZT, Egele-Godswill E, Mbaegbu P. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Sci Prog*. 2021;104(2):368504211019854.
- Kant S, Tyagi R. The impact of COVID-19 on tuberculosis: challenges and opportunities. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211016973.
- Warnock-Parkes E, Thew GR, Clark DM. Belief in Protecting Others and Social Perceptions of Face Mask Wearing Were Associated With Frequent Mask Use in the Early Stages of the COVID Pandemic in the UK. *Front Psychol*. 2021;12:680552.
- Nath R, Gupta NK, Gupta N, Tiwari P, Kishore J, Ish P. Effect of COVID-19 pandemic on tuberculosis notification. *Indian J Tuberc*. 2022;69(3):364-365.
- Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1):a017848.
- Ong CW, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(1):9-18.
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255-73.
- Marco CA, Repas SJ, Studebaker H, Buderer N, Burkhammer J, Shecter J, et al. Radiographic findings of SARS-CoV-2 infection. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(2):e12399.
- Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibañez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021;63(1):56-73.
- O Provedor de Justiça. Os Sem-abrigo Em Tempos De Emergência [Internet]. Lisboa (Portugal): Cadernos de Pandemia; 2021 [cited 2021 Nov 14]. Available from: [http://www.provedor-jus.pt/documentos/sem\\_abrigo\\_cadernos\\_da\\_pandemia\\_2021\\_web.pdf](http://www.provedor-jus.pt/documentos/sem_abrigo_cadernos_da_pandemia_2021_web.pdf)
- Asres A, Jerene D, Deressa W. Delays to treatment initiation is associated with tuberculosis treatment outcomes among patients on directly observed treatment short course in South-west Ethiopia: a follow-up study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):64.
- Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21.
- Saunders MJ, Evans CA. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001348.
- Tadolini M, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Goletti D, Motta I, et al. On tuberculosis and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002328.

# Francisco Sánchez, filósofo y médico gallego, precursor de la Medicina Basada en la Evidencia

## *Francisco Sánchez, Galician philosopher and medical doctor, precursor of Evidence-Based Medicine*

Rosendo Bugarín-González<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Médico de Familia. Centro de Salud de Monforte de Lemos.

<sup>2</sup> Gerencia de Gestión Integrada de Lugo, A Mariña y Monforte de Lemos.

<sup>3</sup> Académico numerario de la RAMYCGA. Sillón de Medicina Familiar y Comunitaria.

### ABSTRACT

November 16 marked the 400th anniversary of the death, in Toulouse, of Francisco Sánchez de Sousa, known as "the Skeptic" or "the Tudense" who was, without a doubt, the most prestigious doctor and philosopher in the history of Galicia. With a versatile, multifaceted and cosmopolitan spirit, he represents the living incarnation of the Renaissance prototype of universal man.

From a medical point of view, it could be said that our protagonist was a precursor of Evidence-Based Medicine, since he advocated a direct examination of things and submitting the data from the experience to analysis and critical judgment.

The medical work of Francisco Sánchez is collected in a very heterogeneous conglomerate, published posthumously under the generic title of *Opera Medica*. It consists of a compilation of philosophical texts and a collection of various medical writings that includes notes, monographs, conferences, speeches and even notes for teaching.

**Keywords:** Francisco Sánchez, *Opera medica*, *Quod nihil scitur*.

### RESUMEN

El 16 de noviembre se cumplieron 400 años de la muerte, en Toulouse, de Francisco Sánchez de Sousa, conocido por "el Escéptico" o "el Tudense" que fue, sin duda alguna, el médico y filósofo más prestigioso de la historia de Galicia. De espíritu versátil, polifacético y cosmopolita, representa la encarnación viva del prototipo renacentista de hombre universal.

Desde el punto de vista médico se podría decir que nuestro protagonista fue un precursor de la Medicina Basada en la Evidencia ya que propugnaba un examen directo de las cosas y someter los datos de la experiencia al análisis y al juicio crítico.

La obra médica de Francisco Sánchez está recogida en un conglomerado muy heterogéneo, publicado de forma póstuma con el título genérico de *Opera Medica*. Consiste en una recopilación de textos filosóficos y una colección de diversos escritos médicos que incluye apuntes, monografías, conferencias, discursos e incluso notas para impartir la docencia.

**Palabras clave:** Francisco Sánchez, *Opera medica*, *Quod nihil scitur*.

### INTRODUCCIÓN

El pasado 16 de noviembre se cumplieron 400 años de la muerte, en Toulouse, de Francisco Sánchez de Sousa, conocido por "el Escéptico" o "el Tudense" que fue, sin duda alguna, el médico y filósofo más prestigioso de la historia de Galicia. De espíritu versátil, polifacético y cosmopolita, representa la encarnación viva del prototipo renacentista de hombre universal.<sup>1</sup>

Su origen, durante mucho tiempo, constituyó un motivo de enfrentamiento entre los historiadores portugueses y españoles; para los primeros era lusitano ya que había sido bautizado en la ciudad de Braga, pero el texto autógrafa de su ingreso en la Facultad de Medicina de Montpellier fue la prueba más contundente de su nacimiento, en torno a 1550, en la ciudad de Tui: *Ego, Franciscus Sanctius, hispanus, natus in civitate Tudensi* ("Yo, Francisco Sánchez, hispano, nacido en la ciudad de Tui").

Su obra cumbre, la que le dio fama, por la que ha pasado a la posteridad y por la que ha recibido el sobrenombre de "escéptico" es, sin ningún género de dudas, el ensayo filosófico publicado en 1581, titulado *Quod nihil scitur* ("Que nada se sabe"). A través de ella, el médico tudense pretende analizar, contemplar la realidad en sí misma, conseguir un conocimiento de la naturaleza de las cosas personal y direc-

to que no venga impuesto por ningún tipo de autoridad ajena, ni por la teoría de un retorcido, sinuoso y baldío raciocinio.<sup>2</sup>

Sánchez relata cómo, desde su infancia, se había esforzado en desentrañar el secreto de la naturaleza, en una incesante búsqueda de la verdad. Pero ni los libros antiguos ni los doctores de su tiempo podían dar cumplida respuesta a sus angustiosas preguntas. Decidió entonces encerrarse dentro de sí mismo y poner en duda todas las cosas, y empezó a examinarlas en sí mismas, que es la única manera de saber algo: "revolvía los libros de los antiguos, interrogaba a los autores presentes". Un párrafo sospechosamente parecido lo redactaría e imprimiría René Descartes<sup>2</sup>, en *El Discurso de Método*, algunos años después: "revolvía todos los libros que caían en mis manos". No solo ha sido considerado precursor de este gran filósofo francés sino también de otros como Francis Bacon e incluso de Immanuel Kant.

El sobrenombre de "el escéptico" no era exagerado y ello lo demuestra una frase suya en la que define la verdad: "tú mismo la perseguirás, una vez que sea de alguna manera descubierta y sacada de su escondrijo, mas no esperes atraparla nunca ni poseerla a sabiendas; bástete lo mismo que a mí: acosarla". Tampoco se queda atrás esta sentencia: "es innato al hombre querer saber; a pocos les fue conce-

Figura 1. Retrato de Francisco Sánchez realizado por Michel Lasne



dido saber querer; a menos, saber. Y a mí no me cupo suerte distinta a la de los demás”.

Algunos autores como Gottfried Leibniz consideraron que Francisco Sánchez hizo los méritos suficientes para formar parte de los grandes protagonistas de la historia de la filosofía<sup>3</sup>. Desgraciadamente sus paisanos siempre lo tuvimos semiolvidado. Por otra parte, su figura como médico aún es menos conocida, pero no por ello, menos importante. Sirvan pues estas líneas, y esta efeméride, para recordar y poner en valor a un galeno gallego universal: el doctor Sánchez de Sousa.

## LA FORMACIÓN MÉDICA DE FRANCISCO SÁNCHEZ

Su madre, Filipa de Sousa, era natural de Valença do Minho. Su padre, Antonio Sánchez, judeoconverso, fue un prestigioso médico que ejerció en la fronteriza ciudad de Tui. En su archivo diocesano se conserva, descubierto por el investigador Ernesto Iglesias Almeida<sup>4</sup>, un contrato con el cabildo catedralicio en el que se acordaba la prestación de servicios médicos a cambio de unos determinados honorarios. Con toda seguridad nuestro egregio personaje, ya desde niño, observó las actividades profesionales de su padre y fue así como le surgió la vocación.

Con pocos años mudó su residencia a Francia, inicialmente su familia se asentó en Burdeos y fue allí donde, en el prestigioso Colegio de Guyenne, adquirió una sólida formación en Humanidades<sup>5</sup>. Poste-

riormente se trasladó a Roma para cursar Filosofía. El estudio de esta disciplina era una formación previa imprescindible, como una especie de “troncalidad”, para la posterior “especialización” en medicina. Además, hay que tener en cuenta que, en aquella época, no había una separación nítida entre ellas. De hecho, en la historia no eran infrecuentes los “médicos filósofos” como Aristóteles o Maimónides.

Es también en la “ciudad eterna” donde realiza sus primeros estudios de medicina; asistió a las clases impartidas por el anatomista Bartolomeo Eustaquio y, con seguridad, en esta época también influyeron sobre él figuras de la talla de Vesalio o Fallopio. Es en la Universidad de la Sapienza donde comienza a practicar la cirugía.

Seis años después se va a estudiar a Montpellier, en poco tiempo se gradúa en Medicina y posteriormente obtiene el doctorado. Logra una cátedra interina, pero en la oposición no consigue la silla en propiedad. Según parece estaba destinada al hijo de un catedrático, ya en aquel momento existía la endogamia universitaria. Esto hace que se traslade a Toulouse donde ejerce la cirugía en el Hospital de Saint Jacques, un centro sanitario que atendía a los peregrinos del Camino de Santiago más meridional, la ruta de Arlés.

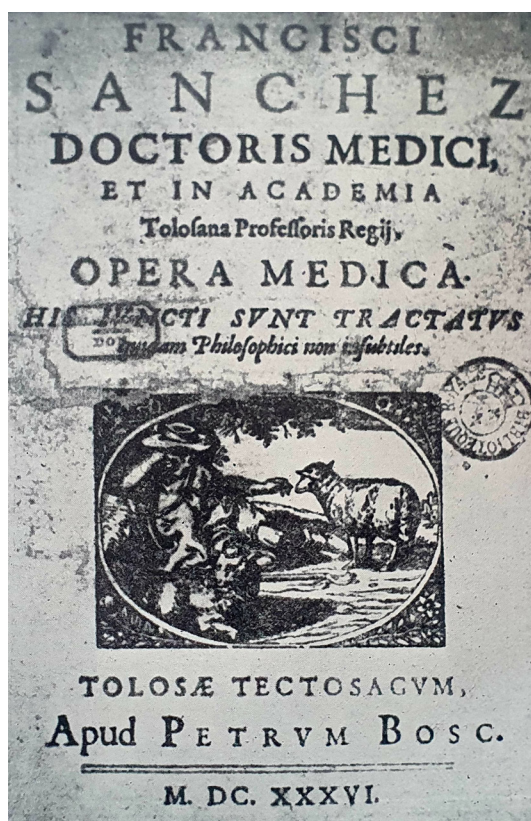
En 1585 lo nombran profesor en la prestigiosa Facultad de Medicina de dicha ciudad, en la que también había estudiado Miguel Servet y ejercido la docencia Giordano Bruno, y obtiene la ansiada cátedra en 1590. Todos estos cargos los desempeña hasta su muerte en 1623. Como no podría ser de otra manera, los franceses también “lo hicieron suyo”: en su certificado de defunción se inscribió su nombre como François Chance.

## ¿CÓMO CONCEBÍA LA MEDICINA? ¿QUÉ TIPO DE MEDICINA PRACTICABA?

Desde el punto de vista médico se podría decir que nuestro protagonista fue un precursor de la Medicina Basada en la Evidencia ya que apela a aquellos que no siguen ciegamente a ningún maestro, sino que examinan los problemas según su propio criterio guiados por los sentidos y la razón. Propugnaba un examen directo de las cosas que sometiera los datos de la experiencia al análisis y al juicio crítico. Rechazaba el argumento de autoridad que es una forma clásica de falacia, también denominada argumento *ad verecundiam* o *magister dixit*, que consiste en sostener que algo es cierto por el mero hecho de que lo defienda un experto, o un grupo de expertos, de renombre prestigio. Debemos aplicar una medida terapéutica no porque haya sido propuesta por Hipócrates o por Galeno, sino que es preciso, a través del método científico, buscar pruebas que la avalen. He aquí un ejemplo de su contundencia, en este sentido, en la siguiente máxima:

*La autoridad manda creer, la razón demuestra las cosas, aquella es apta para la fe, ésta para la ciencia.*

Para él, la clave en la toma de decisiones está en lo experimental y no viene dada a través de aforismos ni de deducciones silogísticas que tanto entusiasmaban a los colegas de su época. En efecto, es preciso recordar que, durante siglos, el aprendizaje de una gran parte de la medicina, para facilitar su memorización, se realizaba a través de aforismos -sentencias breves y doctrinales- que pasaban de maestros a discípulos y no admitían ningún tipo de crítica, es decir, “iban a misa”.

Figura 2. Portada de *Opera medica*.Figura 3. Primera hoja de *Opera medica*.

Tomemos como ejemplo un aforismo clásico latino *ubi pus, ibi evacua* ("donde hay pus, es necesario drenarlo"); para Sánchez, esta máxima no hay que cumplirla porque forme parte de la tradición, sino que es necesario demostrarla a través de la experimentación, es decir, mediante un ensayo clínico.

En el estudio de la patología siguió un método que aún hoy se mantiene vigente: descripción nosológica, etiológica y patológica, sintomatología, diagnóstico diferencial, pronóstico y terapéutica.

El doctor Sánchez ejercía la medicina de beneficencia, a pobres y peregrinos en el ya mencionado Hospital de Saint Jacques y, además, compatibilizaba esta actividad con la medicina privada. Con toda seguridad gozó de un gran prestigio como galeno por lo que atendía a enfermos de alto poder adquisitivo. En sus escritos médicos hay varias pistas que nos inducen a pensarlo, uno de dichos argumentos es la férrea defensa que hace, en ocasiones, de la mejor calidad de la medicina privada. Así, en un monográfico en el que describe las masas cervicales, manifiesta que no todos los cirujanos son competentes para estas intervenciones, sino únicamente "los de pago". También es llamativa la gran variedad de alimentos, algunos de ellos exóticos, que recoge como indicados o contraindicados en los diferentes problemas de salud que aborda (veamos por ejemplo las recomendaciones alimentarias para la impotencia: carnes selectas sobre todo de capones, palomas, faisanes, perdices, codornices [...] uvas pasas, higos, alcaparros, piñas, avellanas, leche, queso, toda clase de huevos, almendras, dátiles [...]) ¿Quién, en aquella época, si no se trataba de una persona adinerada, podía tener acceso a la variedad de alimentos que menciona? Por último, describe un caso clínico en el que la paciente era una niña, hija de un mercader, lo que implica un desahogado estatus económico.

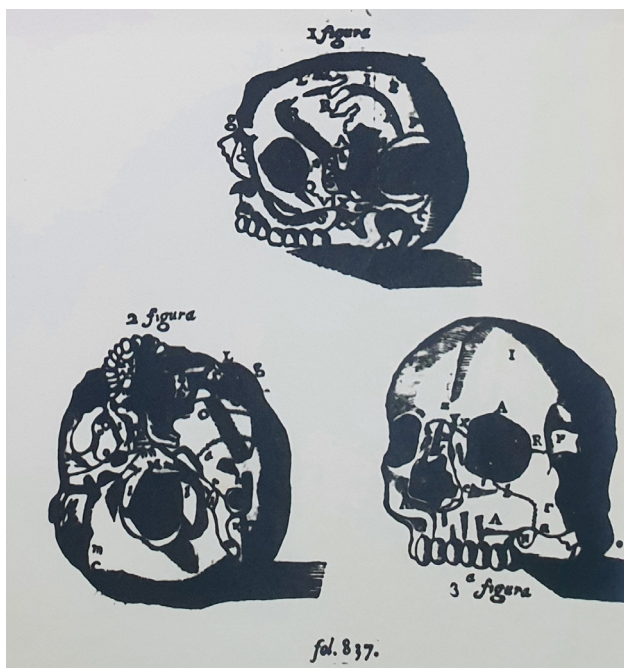
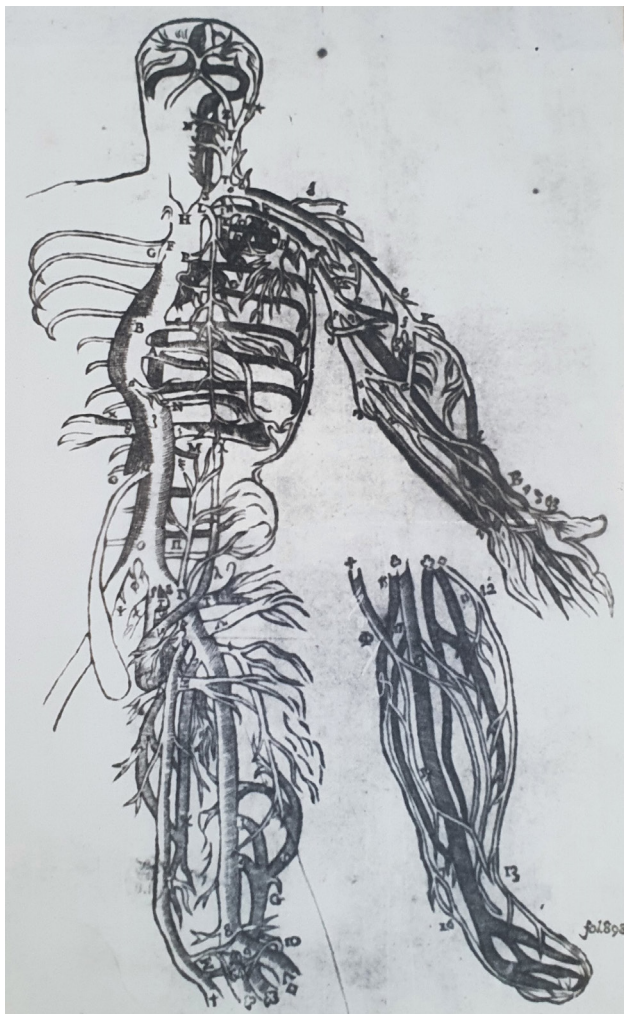
## LA OBRA MÉDICA DE FRANCISCO SÁNCHEZ

Su primera publicación fue, en 1578, *Carmen de Cometa*. Se trataba de un poema filosófico, pero con una indudable importancia desde el punto de vista sanitario. En efecto, a través de esta obra, Sánchez desacredita el carácter científico de las predicciones astrológicas ya que muchas de ellas hacían referencia a anunciar cuestiones relacionadas con la profesión médica, como por ejemplo epidemias o muertes de personas egregias. Para nuestro tudense, en definitiva, las creencias astrológicas son meras supersticiones, sin ningún fundamento, que lo único que consiguen es crear pánico entre los hombres.

La obra médica de Francisco Sánchez está recogida en un conglomerado muy heterogéneo, publicado de forma póstuma por dos de sus hijos con el título genérico de *Opera Medica*. Consiste en una recopilación de textos filosóficos y una colección de diversos escritos médicos que incluye apuntes, monografías, conferencias, discursos e incluso notas para impartir la docencia.

Los tratados médicos son un total de 18, todos de corta extensión, con múltiples ilustraciones anatómicas realizadas por el propio autor. Versan sobre semiología, procesos morbosos, tóxicos, farmacopea, también incluye comentarios a la obra de antiguos médicos, en particular a Galeno, así como una *Summa Anatómica* y una recopilación de casos clínicos de pacientes -*Observationis in praxi*- atendidos por el propio autor.<sup>1</sup>

En general, toda la obra literaria de Sánchez ofrece dificultades para su traducción. Así, el propio autor reconoció que el manuscrito *Quod nihil scitur*, a pesar de haberlo concluido años antes, fue enviado a la imprenta con precipitación, sin apenas someterlo a revisión. En este

Figura 4. Lámina de la *Opera medica* dibujada por Francisco SánchezFigura 5. Lámina de la *Opera medica* dibujada por Francisco Sánchez

mismo sentido, en el prólogo de la edición española más reciente, Palacios<sup>6</sup>, el traductor, explica que la obra está escrita a modo de un largo discurso sin señalamiento de capítulos y con un peculiar empleo de la puntuación, lo que dificulta en ocasiones la comprensión por el lector. Pues bien, la traducción de la obra médica aun entraña muchas más dificultades debido a la heterogeneidad de sus contenidos, al hecho de haber sido llevada a cabo una vez que ya había fallecido el autor y, naturalmente, por la utilización de abreviaturas y tecnicismos médicos, algunos de ellos desconocidos en la actualidad. Álvarez-Blázquez, el autor que, a través de su tesis doctoral<sup>7</sup>, ha profundizado más en la faceta médica de Sánchez, ha dejado constancia de estas dificultades. La Universidad Pontificia de Braga le proporcionó un microfilm con toda la *Opera medica*, y con la ayuda de dos latinistas, realizó, con grandes limitaciones, la traducción e interpretación de una selección de textos.

Entre las monografías sobre filosofía asociadas a la *Opera medica* se encuentra la obra titulada *De longitudine et brevitate vitae* ("Sobre la duración y la brevedad de la vida"). En efecto, se ha considerado uno de los "tratados filosóficos sutiles", pero la lectura de sus párrafos, en muchas ocasiones, se asemeja más a unos contenidos sobre biología con aplicación a la medicina que a un ensayo filosófico, así se puede comprobar en los siguientes ejemplos:<sup>8</sup>

*Los seres que disfrutan de más calor, también tienen más vida [...] como el calor no puede subsistir sin lo húmedo [...] Por esta razón las plantas viven más en general [...] y entre ellas las que son más cálidas como el laurel [...] Por el contrario, la acelga, la lechuga y la achicoria, en un solo verano se consumen [...] Por la misma causa, los seres grandes, si en todo lo demás son iguales a los pequeños son de vida más larga [...] Los seres que son de contextura densa viven más que los de contextura ligera, por eso las plantas duran más, en general, que los animales [...] A los vivientes que tienen alimento en abundancia, les es dado vivir más tiempo que los que andan escasos de comida.*

Además, en los capítulos finales emite una serie de recomendaciones para tener una vida más longeva, ¿filosofía o medicina?:

*Debe evitarse el agotamiento, el dormir de día, los rayos de sol y de la luna, el viento, la lluvia, y, por último, todas las violentas pasiones del alma.*

En efecto, al hablar de nuestro prestigioso tudense no siempre es fácil deslindar lo que constituye su posible aportación a la medicina de su pensamiento filosófico. No podemos olvidar, como ya se comentó previamente, que pertenecía a la tradición del humanismo médico, donde filosofía y ciencia conformaban un entramado unitario pues se concebía a la filosofía como una preparación previa necesaria para el estudio de la medicina<sup>9</sup>. La ocupación de toda su vida ha estado dedicada, en partes iguales, a ambas disciplinas hasta tal punto que siempre es clara en su obra filosófica la orientación médica de sus indagaciones, como también lo es el trasfondo empírico y filosófico que casi siempre subyace en sus obras médicas. Con pocas palabras, parafraseando a Álvarez-Blázquez<sup>7</sup>: en Sánchez, reflexión y lanceta siempre van de la mano.

La descripción de los procesos morbosos que se detallan en la *Opera medica*, con carácter general, comienza con las causas que lo producen, para pasar luego a detallar sus síntomas, así como las propues-

tas terapéuticas, tanto las higiénico-dietéticas como las “medicamentosas” y las siempre presentes en aquella época, sangrías y lavativas. Naturalmente, los epígrafes más desfasados con respecto a la actualidad son estos últimos, los relativos a la terapéutica. En contraposición, muchas veces llama la atención la meticulosa y vigente descripción de la sintomatología, veamos por ejemplo la descripción que hace del cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar:

*Ligera tos, al principio frecuente, seca, alguna vez sanguinolenta, después húmeda, por fin purulenta, con fiebre constante pero no muy alta.*

Naturalmente, las causas también están obsoletas, si bien en ocasiones llama la atención la racionalidad y perspicacia en las hipótesis de los mecanismos de producción de las diferentes enfermedades y su búsqueda de una interrelación y continuidad evolutiva; así, por ejemplo, establece un posible nexo temporal en la pleuritis como desencadenante de una neumonía y esta a su vez de una “tisis”.

En otro orden de cosas, tras la lectura de alguno de estos problemas de salud, se podría decir que Sánchez aparece como un clarividente precursor de la medicina psicosomática y de la psiquiatría. Así, por ejemplo, una de las causas a las que atribuye la disfunción eréctil son “las preocupaciones religiosas”. En otra ocasión manifiesta que:

*El médico no solo cura las enfermedades del cuerpo sino también las del espíritu.*

En la *Opera medica* se incluye el *Elogio*, un texto escrito por Raiumundo Delasso, discípulo de Sánchez en el que, entre otras cosas, detalla como fue el final de su vida:

*Se extinguió de pura vejez o por habersele agotado el calor natural de la primitiva humedad, cuya pérdida el primero en sufrirla, fue el estómago que comenzó a desfallecer, sobreviniéndole, al principio, la disminución y después la abolición de la facultad retentiva de los alimentos y, con ella, una extrema inapetencia que lo llevó a la pérdida de la fuerza vital.*

A partir de esta descripción, Álvarez-Blázquez, en su tesis doctoral<sup>7</sup>, emitió una hipótesis diagnóstica de la causa de la muerte del filósofo y médico: un cáncer de estómago o de esófago que provocó vómitos pertinaces y secundariamente caquexia.

## EPÍLOGO

Al igual que con otras de sus obras, Sánchez finaliza sus escritos médicos con el enigmático *¿Quid? ¿A qué se refería con este misterioso interrogante? Probablemente, nunca lo sabremos.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. González M. Francisco Sánchez Médico e filósofo, prototipo de home renacentista. Álbum da Ciencia. Disponible en: <http://www.culturagalega.org/albumdaciencia/detalle.php?id=463&autor=Francisco%20S%20nchez> [Fecha de acceso: 24/05/2023]
2. Torre E. Francisco Sánchez. Real Academia de la Historia. Disponible en: <https://dbe.rah.es/biografias/53183/francisco-sanchez> [Fecha de acceso: 24/05/2023]
3. Biedma J. Francisco Sánchez el escéptico. eSefarad. Disponible en: <https://esefarad.com/francisco-sanchez-el-esceptico/> [Fecha de acceso: 24/05/2023]
4. Orden Jiménez RV. Francisco Sánchez, el escéptico: breve historia de un filósofo desenfojado. Fundación Ignacio Larramendi: Madrid; 2012
5. González M. Francisco Sánchez o “Escéptico”. Un médico filósofo de oríen galego no Renacemento europeo. En Barreiro XL. O Pensamento galego na Historia. Universidade de Santiago de Compostela; 1990. p. 129-141.
6. Palacios FA. Francisco Sánchez. Que nada se sabe. Madrid: Colección Austral. Espasa Calpe; 1991.
7. Álvarez-Blázquez D. La vida y la obra del célebre médico gallego Francisco Sánchez “El Escéptico”, profesor en Toulouse (1.550-1.623) [Tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela; 1960.
8. Mellizo C. Sobre la duración y la brevedad de la vida. Museo Diocesano de Tui. Imprenta Guardesa: Tui; 1982.
9. García Rodríguez S. Francisco Sánchez: ¿escéptico académico o pirrónico? *Azafa Rev Filos.* 2020; 22: 193-217.

# Enfermedad relacionada con IgG4 en paciente con antecedente de linfoma MALT gástrico: un gran reto diagnóstico y terapéutico

## *IgG4 related disease in a patient with a history of gastric MALT lymphoma: a great diagnostic and treatment challenge*

Beatriz Lacruz-Escalada<sup>1</sup>, Jesús Ibáñez-Olcoz<sup>1</sup>, Jesús María Elizalde-Eguinoa<sup>2</sup>, Joao Modesto-Dos Santos<sup>1</sup>, Julio Sánchez-Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

### ABSTRACT

We describe a case of a 57-year-old woman with a history of gastric MALT lymphoma and interstitial nephritis attributed to chemotherapy. In the study of chronic diarrhea, we found an atrophic pancreas, with elastase deficiency. Autoimmune pancreatitis is suspected. A significant elevation of serum IgG4 was observed. With these data, a review of the renal biopsy performed 10 months earlier was carried out. Immunohistochemistry reveals a significant number of IgG4-producing plasma cells. In the lungs, the patient has nodules, adenopathies and infiltrates. The diagnosis we arrived at is IgG4-related disease.

**Keywords:** Immunoglobulin G4-Related Disease, Autoimmune Pancreatitis, Nephritis, Interstitial, Lymph Nodes.

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 57 años con antecedentes de linfoma MALT gástrico y nefritis intersticial atribuida a la quimioterapia. En el estudio de diarrea crónica encontramos un páncreas atrófico, con deficiencia de elastasa. Se sospecha pancreatitis autoinmune. Se comprueba una elevación importante de IgG4 sérica. Con estos datos, se procede a la revisión de la biopsia renal realizada 10 meses antes. La inmunohistoquímica revela un número significativo de células plasmáticas productoras de IgG4. En los pulmones, la paciente tiene nódulos, adenopatías e infiltrados. El diagnóstico al que llegamos es Enfermedad relacionada con IgG4.

**Palabras clave:** Enfermedad relacionada con Inmunoglobulina G4, Pancreatitis autoinmune, Nefritis intersticial, Ganglios linfáticos, Nódulos pulmonares múltiples.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 se considera un trastorno sistémico, crónico e inflamatorio autoinmune que se caracteriza por el agrandamiento de los órganos afectados, niveles elevados de IgG4 en plasma con abundante infiltración de plasmocitos con IgG4 y fibrosis.<sup>1</sup>

### HISTORIA CLÍNICA

#### Antecedentes, enfermedad actual, exploración física

Acude a nuestra consulta una mujer de 57 años con antecedentes de linfoma gástrico de tipo tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (1999) con remisión completa, gastritis multifocal atrófica, insuficiencia renal crónica 3b (monorrena, riñón derecho afecto de nefritis intersticial) y nódulos pulmonares con quantiferón positivo (2011) que presenta deposiciones blandas amarillentas postprandiales de dos meses de evolución asociado a dolor abdominal cólico y pérdida de unos 8 Kg de peso en un año. Además refiere tos con expectoración desde hace unos meses y aparición de pequeñas lesiones cutáneas dispersas, algunas vesiculosas.

En la exploración física destaca dolor leve a la palpación en epigastrio así como presencia de pápulas y pústulas aisladas en tronco y palmas, valoradas por Dermatología como pustulosis exantemática de etiología no aclarada ya que no se realizó biopsia cutánea.

#### Pruebas complementarias

En el análisis realizado, presenta discreta leucocitosis con neutrofilia y linfocitosis, serie roja y plaquetas normales. Creatinina de 1,49 mg/dl y elevación de velocidad de sedimentación globular a 38 mm/hora. Gamma-Glutamiltransferasa de 144 U/L, bilirrubina y demás enzimas hepáticas normales.

Alfa-Amilasa 127 U/L y lipasa normal. Inmunoglobulina G elevada de 1733 mg/dL (550 - 1630), subclases Ig G1 864 mg/dL (490-1140), Ig G2 695 mg/dL (150 - 660), Ig G3 55 mg/dL (20-110), Ig G4 841 mg/dL (8 - 140). Inmunoglobulina A y M normal. Anticuerpos ASCA, AMA, ASMA, ANCA, Celiaquía negativos. Elastasa fecal < 15 microgrs/gramo (> 200 mcg/g). Baciloscopia y cultivo para BK: Negativos, por lo que se descartó infección activa tuberculosa.

La paciente tenía realizado un TAC abdominal 10 meses antes al tiempo que se realizó la biopsia renal (Fig. 1), donde se observaba un páncreas atrófico, riñón izquierdo pequeño, riñón derecho de 9.8 cm, morfología lobulada y áreas hipodensas que no captan el CIV, de aspecto infiltrativo y algunas seudonodulares.

En la biopsia renal realizada se observan signos de nefropatía inflamatoria intersticial crónica: En zona túbulo-intersticial se apreciaban focos de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Predominio de células T (CD3+). Escasos linfocitos B. Células plasmáticas maduras. Túbulos y glomérulos normales.



Figura 1. Áreas hipodensas en riñón derecho

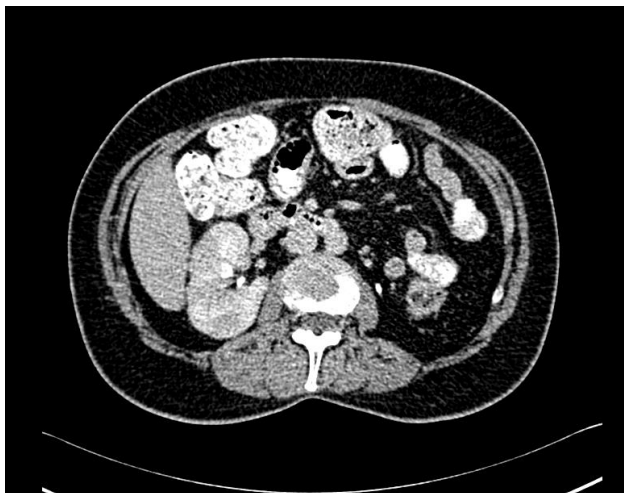
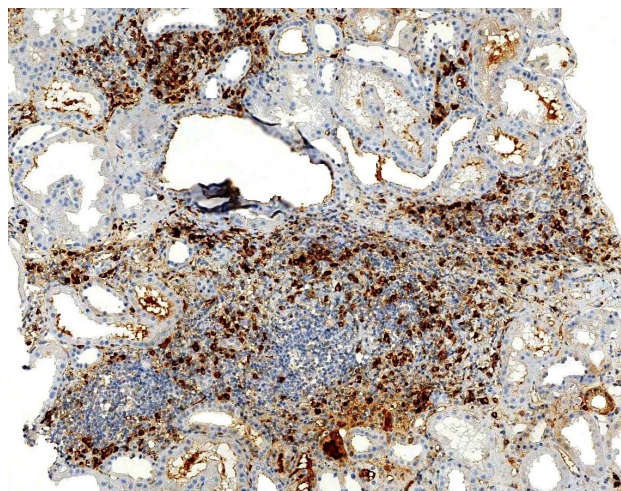


Figura 2. Tinción de células plasmáticas para IgG4 en la biopsia renal



En la revisión de la biopsia renal tras encontrar una elevación plasmática de IgG4, se encontró un número significativo de células plasmáticas en el intersticio, positivas con el anticuerpo anti-IgG4. (Fig. 2)

## EVOLUCIÓN

Ante la evolución clínica se solicita un TAC torácico donde se observan adenopatías mediastínicas paratraqueales bilaterales e hiliares pequeñas. Derrame pleural izquierdo leve, consolidación parenquimatosa en LII y pequeñas consolidaciones parcheadas en LSD, LM y LID. Nódulos pequeños en ambos hemitórax con crecimiento de alguno en LM y llingula.

Posteriormente 2 meses después se realizó una ecoendoscopia donde se observa el páncreas pequeño, con ecogenicidad dishomogénea. En cuerpo, área con aparente mayor heterogeneidad que no parece un carcinoma.

También se realizó una ecografía tiroidea donde se observa el tiroides de tamaño normal con aumento de la señal Doppler glandular, imágenes milimétricas nodulares marcadamente hipo-aneicoicas en ambos lóbulos y glándulas submaxilares hipoecoicas con pequeñas áreas seudonodulares más hipoecoicas en su interior.

## DIAGNÓSTICO

Con todo ello se llega al diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4, con manifestaciones clínicas de pancreatitis crónica con páncreas atrófico e insuficiencia pancreática. Nefritis intersticial, micronódulos pulmonares y adenopatías intratorácicas. Derrame pleural izquierdo, consolidación parenquimatosa en LII y pequeñas consolidaciones parcheadas en LSD, LM y LID. Probable tiroiditis y submaxilitis crónica.

Se instauró tratamiento con 32 mg diarios de metilprednisolona. Hubo que disminuir la dosis rápidamente debido a complicación con

miopatía esteroidea. La insuficiencia renal permanece estable con una dosis baja de 2,5 mg. de metilprednisolona. La reposición de enzimas pancreáticas soluciona la diarrea y no hay signos de mayor afección pulmonar.

## DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 produce un engrosamiento difuso o focal, con formación de masas o nódulos en varios órganos, de forma sincrónica o metacrónica, debido a la infiltración prominente de linfocitos y plasmocitos con fibrosis.<sup>2</sup>

Se desconoce la prevalencia de la enfermedad, la patogenia de esta enfermedad tiene una base autoinmune, con funciones importantes para las células B y T especialmente las células T auxiliares foliculares y CD4. Los anticuerpos IgG4 no parecen ser patógenos en sí mismos.<sup>3</sup>

Los órganos afectados incluyen el sistema nervioso central, lagrimal/salival, glándulas tiroideas, pulmones, páncreas, conducto biliar, hígado, tractos gastrointestinales, riñones, próstata, retroperitoneo, ganglios linfáticos, etc.<sup>2</sup>

Los síntomas clínicos varían dependiendo del órgano afecto y en muchos casos el tratamiento es efectivo con corticoides.<sup>2</sup>

El pronóstico no está claro, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar complicaciones graves como ictericia obstructiva debido a lesiones hepáticas, vesiculares o pancreáticas, hidronefrosis debido a fibrosis retroperitoneal o respiratorias debido a lesiones pulmonares.<sup>2</sup>

En nuestro caso, se ha llegado al diagnóstico de Enfermedad relacionada con IgG4 de acuerdo con los criterios de Umehara<sup>4</sup> con afectación de varios órganos, ya que en el momento del diagnóstico la paciente tenía pancreatitis crónica con páncreas atrófico e insuficiencia pancreática, nefritis intersticial, micronódulos pulmonares, adenopatías intratorácicas, infiltrados parcheados pulmonares, proba-

ble tiroiditis y submaxilitis crónica. Además, presentaba elevaciones notables de IgG4, por encima de 5 veces el valor normal y en la biopsia renal una proporción significativa de células productoras de IgG4.

Otros procesos pulmonares se diferencian sobre todo por la biopsia. En nuestra paciente no se ha hecho biopsia de lesiones pulmonares pero el hecho de encontrar células plasmáticas con expresión de IgG4 en otra localización (riñón) hace pensar en una misma causa para todos los órganos afectados.

La paciente recibió tratamiento con corticoides con evolución clínica favorable como otros casos presentados en la bibliografía.<sup>5,6</sup>

Las neoplasias pueden ser complicaciones en el tiempo del diagnóstico o en el seguimiento de pacientes con esta enfermedad.<sup>7</sup>

Al revisar la literatura no hemos encontrado casos de linfoma MALT gástrico previos a la enfermedad relacionada con IgG4 pero la relación existe en varios casos de linfoma MALT orbitario. Se cree que existe una relación entre el tumor y la inflamación porque la enfermedad relacionada con IgG4 puede ser un antecedente para el desarrollo de linfoma, particularmente linfoma MALT dentro del tejido orbitario.<sup>8</sup>

## CONCLUSIÓN

La asociación de pancreatitis, incluida la forma crónica con insuficiencia pancreática, nefritis intersticial y afección pulmonar con infiltrados, nódulos y adenopatías nos debe hacer sospechar en una Enfermedad relacionada con IgG4. La nefritis intersticial se suponía causada por quimioterapia para linfoma. Tras la revisión retrospectiva de la biopsia renal hemos llegado al diagnóstico de enfermedad por IgG4. Es un ejemplo de la utilidad de la labor integradora del médico internista.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):414-8.
2. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):126-38.
3. Haralampos M Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP, Master ACR George E Fragoulis, MD John H Stone, MD, MPH. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease. UpToDate. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-igg4-related-disease>.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30.
5. Higashioka K, Yoshida K, Oryoji K, Kamada K, Mizuki S, Tsukamoto H, Yokota E, Akashi K. A Case of Immunoglobulin G4-Related Disease with Extensive Multiorgan Involvements. *Case Rep Rheumatol*. 2015;2015:392893.
6. Saravanan M, Alexander S, Matthai SM, Korula A, Varughese S, Tamilarasi V. Immunoglobulin G4-related tubulointerstitial nephritis associated with interstitial pulmonary disease: Report of a case with review of literature. *Indian J Nephrol*. 2015;25(2):113-6.
7. Ishida M, Hodohara K, Yoshida K, Kagotani A, Iwai M, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Nakanishi R, Harada A, Yoshida T, Okabe H. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(11):2560-8.
8. Oleś K, Składzień J, Szczepański W, Okoń K, Leszczyńska J, Bojanowska E, Bartuś K, Mika J. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in the orbit: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphomas. *Med Sci Monit*. 2015;21:1043-50.

# Proctitis infecciosa por *Streptococcus Pyogenes* y *Chlamydia Trachomatis* - A propósito de un caso

## *Infectious proctitis due to Streptococcus Pyogenes and Chlamydia Trachomatis - About a case*

Blanca Sánchez Galindo

Servicio de Salud de Castilla la Mancha. Centro de Salud Zona VIII. Albacete.

### ABSTRACT

We present the case of proctitis due to *Streptococcus pyogenes* and *Chlamydia trachomatis*, acquired by sexual transmission, in an immunocompetent patient. Sexually transmitted infections (STIs) are becoming more frequent and this possibility must be taken into account in the differential diagnosis of the causes of proctitis. The most frequent causative agents are *Chlamydia trachomatis*, *Gonococcus*, *Herpes simplex virus* and *Treponema Pallidum*, however, *Streptococcus pyogenes* infection should be assessed even in immunocompetent patients. It is important to consider sexually transmitted infections as a cause of proctitis to avoid a delay in antibiotic treatment and the development of complications.

**Keyword:** proctitis, sexually transmitted infection, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*.

### RESUMEN

Presentamos el caso de una proctitis por *Streptococcus pyogenes* y *Chlamydia trachomatis*, adquirida por transmisión sexual, en un paciente inmunocompetente. Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son cada vez más frecuentes y se debe de tener en cuenta esta posibilidad dentro del diagnóstico diferencial de las causas de proctitis. Los agentes causales más frecuentes son *Chlamydia trachomatis*, *Gonococo*, *Virus herpes simple* y *Treponema pallidum*, sin embargo, se debe de valorar la infección por *Streptococcus pyogenes* incluso en pacientes inmunocompetentes. Es importante tener en cuenta las infecciones de transmisión sexual como causa de proctitis para evitar un retraso en el tratamiento antibiótico y el desarrollo de complicaciones.

**Palabras clave:** proctitis, infección de transmisión sexual, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual son un motivo de consulta cada vez más frecuente en atención primaria y en la consulta especializada ambulatoria y hospitalaria. En las últimas décadas se ha producido un aumento progresivo de las infecciones de transmisión sexual (ITS), siendo estas el agente causal en un porcentaje importante de los casos de proctitis.<sup>1</sup>

La proctitis incluye un amplio espectro de enfermedades, ya sea infecciosas o no infecciosas. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la causa más frecuente de proctitis. Pese a ello, la incidencia de proctitis infecciosas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* y virus herpes simple ha ido aumentando en los últimos años<sup>2</sup>. Además, se han descrito otros microorganismos como los *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo A como causa de proctitis infecciosa, aunque siendo su aparición mucho menos frecuente<sup>3</sup>. La infección por estos últimos microorganismos se ha asociado a prácticas sexuales que incluyan contacto de secreciones orales con el área genital.<sup>4</sup>

*Chlamydia trachomatis* es la segunda causa de proctitis infecciosa después de *Neisseria gonorrhoeae* y se produce principalmente en hombres que tienen sexo con hombres y en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>2</sup>. *Chlamydia trachomatis* (CT) es una bacteria intracelular responsable de la infección anal de millones de personas a nivel global. Existen diversos genotipos de CT. Los genotipos A, B y C producen tracoma ocular, los D a K ocasionan formas más leves de ITS y los genotipos L1, L2 y L3 son responsables de un cuadro más agresivo, denominado linfogranuloma venéreo.<sup>5</sup>

La mayoría de las infecciones anorrectales producidas por *Chlamydia trachomatis* no son sintomáticas; cuando lo son y dependiendo de los genotipos implicados, el cuadro variará desde una proctitis con síntomas mínimos a cuadros más graves.<sup>5</sup>

Aunque la clínica y la imagen endoscópica sean superponibles a la proctitis causada por otras etiologías como la EII, es importante la sospecha diagnóstica y establecer el diagnóstico diferencial, ya que va a determinar el manejo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad.<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 30 años, sin hábitos tóxicos, que recibe profilaxis preexposición del VIH. Acudió a urgencias por diarrea de 4 días de evolución, presentando 6 deposiciones líquidas al día, sin observar restos patológicos asociado a sensación de tenesmo a nivel anal de 10 días de evolución, y dolor en hemiabdomen inferior, afebril, sin otra sintomatología asociada. Como antecedente de interés, el paciente refirió haber mantenido relaciones sexuales en forma de coito anal receptivo sin método barrera en los 15 días previos.

En la exploración física destaca dolor a la palpación profunda a nivel de hipogastrio. En el tacto rectal la mucosa era irregular. En la analítica de sangre se observó elevación de los reactantes de fase aguda sin leucocitosis asociada.

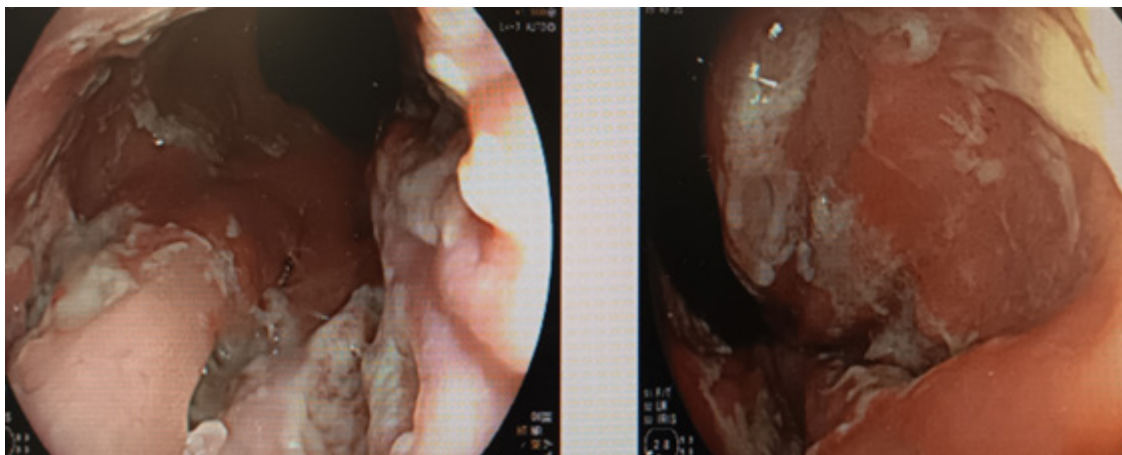


Figura 1. Imagen endoscópica en la que se observan ulceraciones amplias y profundas con fibrina.

Dados los hallazgos en la exploración física y en la analítica se decidió realizar una colonoscopia, en la que se observó desde margen anal hasta unos 5cm, la mucosa presenta aspecto edematoso, con amplias y profundas ulceraciones con fibrina y friabilidad al roce con el endoscopio (Figura 1). Dados los hallazgos y el contexto clínico del paciente se sospechó como primera posibilidad diagnóstica proctitis infecciosa. Se realizó un frotis rectal con empleo de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ITS y biopsia para cultivo.

En el frotis rectal se identificaron tras empleo de la técnica PCR abundante *Streptococcus pyogenes* y *Chlamydia trachomatis*.

Como tratamiento se indicó ceftriaxona IM asociada a doxiciclina durante 1 semana, con desaparición de la sintomatología tras el tratamiento pautado.

## DISCUSIÓN

Los principales agentes infecciosos causantes de proctitis se transmiten por vía sexual y son *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Virus herpes simple, *Treponema pallidum* y menos frecuente el linfogranuloma venéreo. Los síntomas pueden variar según el agente patógeno causal, pero por lo general los síntomas son superponibles e indistinguibles de los presentes en la EI. Los síntomas más frecuentes son el tenesmo rectal, la diarrea, el sangrado rectal y la secreción mucosa, predominando en la sífilis el síntoma de dolor, mientras que las producidas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son menos dolorosas.<sup>1</sup>

Tras la introducción de la profilaxis preexposición para VIH, la incidencia de proctitis infecciosa ha ido en aumento, particularmente en hombres que practican sexo con hombres, lo que ha causado un repunte en hallazgos endoscópicos que eran poco habituales en las últimas décadas.<sup>6</sup>

Los hallazgos endoscópicos pueden ser similares en la proctitis de causa infecciosa y en la ocasionada por EI, como eritema, friabilidad de la mucosa, erosiones y/o úlceras profundas con exudado mucopurulento.<sup>6</sup> El diagnóstico diferencial con las causas no infecciosas es difícil, por lo que debe mantenerse una alta sospecha y tomar mues-

tras de heces para microscopia, cultivo y pruebas moleculares, así como realizar estudios endoscópicos con toma de biopsias.<sup>7</sup>

La proctitis causada por *Chlamydia trachomatis* suele ser hasta en el 70% de los casos asintomática, presentando un periodo de latencia de 7 a 10 días y se caracteriza por afectar a la mucosa rectal superficial y en la endoscopia se suele observar eritema con úlceras.<sup>8</sup>

Por su parte, *Streptococcus pyogenes* es una causa muy poco frecuente de proctitis, principalmente en niños, en los que la diarrea se asocia con fiebre y secreción rectal de sangre y moco. Sin embargo, en nuestro caso el paciente no presentaba ninguno de estos síntomas asociados.<sup>3</sup> Las prácticas sexuales que incluyan el contacto de secreciones orales con el área anogenital pueden favorecer la transmisión de gérmenes orofaríngeos a esta zona.<sup>4</sup>

La infección persistente por *Chlamydia trachomatis* puede llevar al desarrollo de complicaciones como la formación de abscesos perirrectales o estenosis, lo que subraya la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos.<sup>9</sup>

En la proctitis asociada a enfermedad de Crohn la afectación suele ser segmentaria, transmural y se pueden observar fístulas y fisuras. En la endoscopia destaca la aparición de aftas, úlceras serpinginosas, aspecto en empedrado y estenosis.<sup>8</sup>

En la proctitis asociada a colitis ulcerosa se suele afectar la mucosa de manera continua. En la endoscopia se observa pérdida del patrón vascular, eritema, edema, hemorragia espontánea o al roce, pseudopólipos, microabscesos crípticos y distorsión de las criptas.<sup>8</sup>

En el manejo de los pacientes con sospecha de proctitis infecciosa se debe incluir el análisis de ITS como las causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, virus herpes simple y sífilis. En la actualidad, el método estándar para el diagnóstico de la infección por *Chlamydia trachomatis* es la identificación de la bacteria en tejido o en fluidos del paciente.<sup>2</sup> En nuestro caso se detectó en la biopsia la infección por *Chlamydia trachomatis* asociada a *Streptococcus pyogenes*.

El tratamiento en los casos de proctitis por *Chlamydia trachomatis* es doxiciclina vía oral, dosis de 100mg cada 12 horas durante tres sema-

nas, como en nuestro paciente. Otras alternativas son el uso de macrólidos como eritromicina 500mg cada 6 horas durante tres semanas o azitromicina 1gr en dosis única semanal durante 3 semanas.<sup>2</sup>

Tras finalizar el tratamiento la respuesta clínica y endoscópica suele ser completa con desaparición de las lesiones en la gran mayoría de los pacientes.<sup>2</sup>

Concluimos que la proctitis de transmisión sexual es común y debe de considerarse en aquellos pacientes con prácticas sexuales de riesgo independientemente de su estado inmunológico. La proctitis por *Chlamydia trachomatis* asociada a *Streptococcus pyogenes* es poco habitual, pero debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la proctitis infecciosa. La presentación clínica de estos pacientes puede ser similar a aquellos con proctitis causada por EII, por ello es necesario conocer estas entidades para poder realizar una adecuada historia clínica y establecer un diagnóstico diferencial adecuado para determinar en cada caso el tratamiento más apropiado.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán P, Salvador L, Jiménez R. Proctitis de transmisión sexual, una entidad olvidada. RAPD ONLINE. 2021; 44 (2): 62-4.
2. Córdova A, Quera R, Contreras L, Catalán P, Quezada F, Tinoco J. Proctitis y enfermedad perianal de causa infecciosa: una mirada más allá de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Chilena Infectol. 2021; 38 (6): 820-3.
3. Barnham M, Al-Dabbagh AK, Gray C, Dyke GW. Necrotizing proctitis caused by *Streptococcus pyogenes*. J Infect. 2000; 40: 285-90.
4. La Rosa L, Serrano ME, Aguilera F, Cittadini J, Caffarena D, Miravalle IR, et al. Rectitis por *Streptococcus B* hemolítico grupo G. Acta Gastroenterol Latinoam. 2017; 47 (1): 68-71.
5. Svidler L, La Rosa L, Caffarena D, Santos B, Rodríguez M, Entrocassi AC. Proctitis infecciosa por *Chlamydia Trachomatis*. Rev Argent Coloproct. 2019; 30 (2): 57-64.
6. Hamud OS, Morales GA. Proctitis infecciosa por *Chlamydia trachomatis*, reporte de caso. Endoscopia. 2021; 33 (3): 119-21.
7. Santos AL, Coelho R, Silva M, Rios E, Macedo G. Infectious proctitis: a necessary differential diagnosis in ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis. 2019;34(2):359-62.
8. Moncada AC, Bernad B, Badia E, Ramos-Rosario HA, Arias L, Sicilia B. Proctitis: diagnóstico diferencial. A propósito de un caso. Enferm Inflam intest dia. 2015; 14 (1): 26-9.
9. Martín-Lagos A, Herrera MC, Lozano C. Proctitis y abscesos perirrectales: ¿algo más que pensar? Rev Esp Enferm Dig. 2018; 110 (6): 410-1.

# Espondilodiscitis multifocal y meningoencefalitis por *Staphylococcus aureus* en un paciente inmunocomprometido

## *Multifocal spondylodiscitis and meningoencephalitis due to *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient*

Joana Marques Dias, Carolina Abreu, Ana Grilo, Fernando Martos Gonçalves

Internal Medicine Department. Beatriz Ângelo Hospital. Loures (Portugal)

### ABSTRACT

Spondylodiscitis is a rare diagnosis, but its incidence has increased in recent years. It represents 3-5% of osteomyelitis, and the multifocal affliction is rare as it occurs in 4-8% of all spondylodiscitis. The occurrence of meningoencephalitis associated with spondylodiscitis is also a rare association.

We present the case of a 54-year-old woman diagnosed with multifocal spondylodiscitis complicated with meningoencephalitis and intracanal and paravertebral abscess with identification in blood cultures of *Staphylococcus aureus*. Immunosuppression with infliximab was identified as a risk factor.

The patient underwent targeted antibiotic therapy, opting for the conservative strategy due to the surgical risk. There was a positive evolution with imaging resolution of the intracanal abscess.

This case is of particular importance due to its rarity of frequency and considering the etiological agent and the low frequency of this infection in patients under anti-TNF- $\alpha$  therapy.

**Keywords:** Discitis, Meningoencephalitis, *Staphylococcus aureus*, Biological therapy.

### RESUMEN

La espondilodiscitis es un diagnóstico poco frecuente, pero su incidencia ha aumentado en los últimos años. Representa el 3-5% de las osteomielitis, y la afección multifocal es rara, ya que se da en el 4-8% de todas las espondilodiscitis. La aparición de meningoencefalitis asociada a espondilodiscitis también es una asociación poco frecuente.

Presentamos el caso de una mujer de 54 años diagnosticada de espondilodiscitis multifocal complicada con meningoencefalitis y absceso intracanal y paravertebral con identificación en hemocultivos de *Staphylococcus aureus*. Se identificó como factor de riesgo la inmunosupresión con infliximab.

La paciente fue sometida a antibioterapia dirigida, optándose por la estrategia conservadora debido al riesgo quirúrgico. Hubo una evolución positiva con resolución imagenológica del absceso intracanal.

Este caso es de especial importancia por su escasa frecuencia y teniendo en cuenta el agente etiológico y la baja frecuencia de esta infección en pacientes bajo terapia anti-TNF- $\alpha$ .

**Palabras clave:** Discitis, Meningoencefalitis, *Staphylococcus aureus*, terapia biológica.

### BACKGROUND

Vertebral osteomyelitis, often called spondylodiscitis, corresponds to an infection with low incidence (0.2-2.4 cases per 100,000 people per year), but its incidence has risen due to improvement in accuracy of imaging diagnostic tests and a growing vulnerable population.<sup>1-3</sup>

Multifocal involvement is rare and often associated with granulomatous agents<sup>3,4</sup>. The association of meningoencephalitis and spondylodiscitis is also rare, reported in only 0.5% of cases.<sup>5</sup>

Immunosuppressive therapy appears as a risk factor for the occurrence of spondylodiscitis, however only a small number of cases reported for this infection are related to biological therapies such as anti-TNF- $\alpha$  drugs.<sup>3,6</sup>

### CASE PRESENTATION

We present the case of a 54-year-old woman, diagnosed with Crohn's disease 6 years before, treated with infliximab for the last 4 years, with good control of the disease and no complications. Clinical history also included depressive syndrome, inflammatory facial acne and

active smoking habits. Before the beginning of biological therapy, she was treated for latent tuberculosis with isoniazid for 9 months.

The patient was in her usual state of health up to 1 month before admission, when she starts to feel unwell non-specifically, complaining of lower back pain with mechanical rhythm and myalgias. She went to the emergency room due to somnolence, hetero aggressiveness and incoherent speech. Other symptoms were denied including fever, nocturnal sweating, weight loss, change in bowel pattern, diarrheal stools, abdominal pain or new skin lesions.

On observation, she was somnolent with incoherent but understandable speech, able to follow orders. She was febrile and hemodynamically stable. She had limited flexion of the upper limbs due to pain, no other neurological deficits, no stiff neck, and no other abnormalities on physical examination.

Analytically, we highlight the increase in inflammatory parameters and no other relevant alterations (Table 1). Lumbar puncture was compatible with meningitis. Cranial CT showed no alterations.

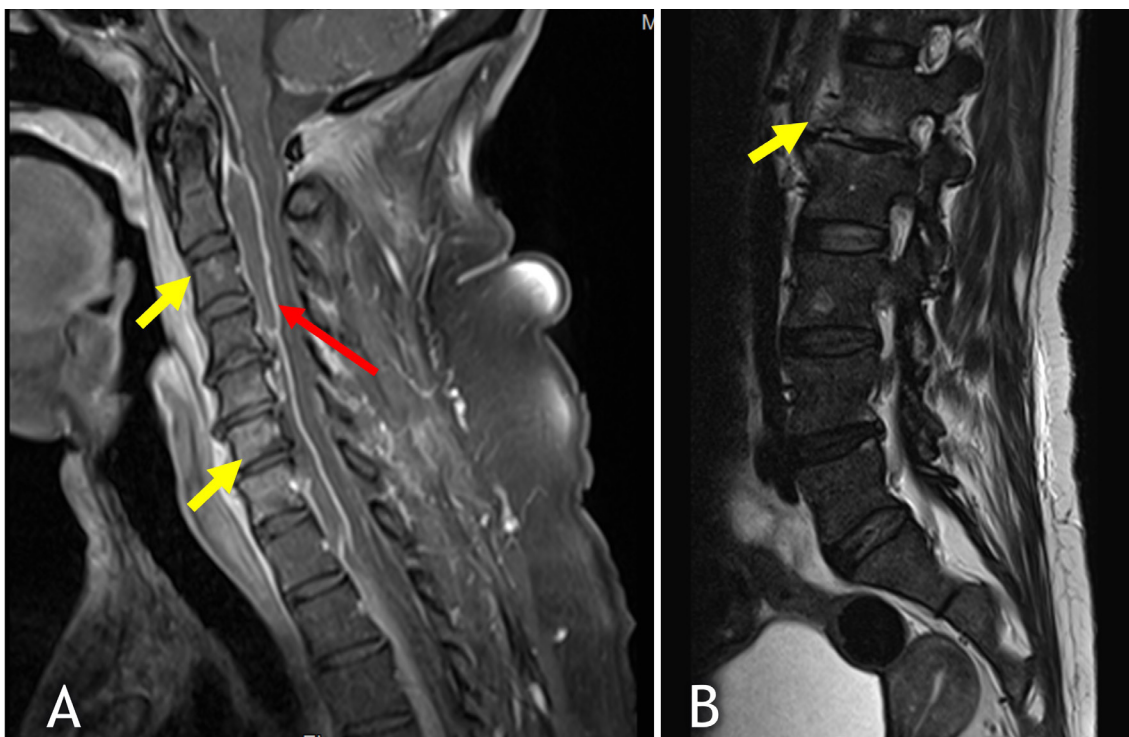


Figure 1. A – RM image (T1-weight) from cervical spine with evidence of spondylodiscitis (yellow arrows) and intracanalicular abscess (red arrow). B – RM image (T2-weight) from lumbar spine with evidence of spondylodiscitis (yellow arrow).

The adenosine deaminase was within normal range and the bacteriological and mycobacteriological examination of the cerebrospinal fluid (CSF) were negative, as well as the *Mycobacterium tuberculosis* DNA.

Blood cultures collected on admission isolated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the skull and the entire spine completed the study showing multiple foci of non-contiguous multifocal spondylodiscitis: spondylodiscitis of C1-C2, C4-D2, L1-L2, associated with cervical intracranial abscess located in anterior epidural space which compresses the medulla, and multiple pre and para vertebral abscesses at cervical and lumbar localization (Figure 1).

Initially, after CSF changes compatible with meningoencephalitis she went on broad-spectrum antibiotics, which was adjusted according to a sensitivity test for flucloxacillin 2g every 6 hours and associated with rifampicin 600mg/day. There was complete and quick regression of the behaviour abnormalities. New blood cultures were negative. Echocardiogram was performed to exclude endocarditis.

The case was discussed with Neurosurgery, but a conservative strategy was decided, given the surgical complexity and the possibility of permanent neurological damage. The decision was to maintain intravenous antibiotics for 8 weeks considering the presence of non-drained intracranial abscess. MRI reevaluation showed reduction in size of the abscess and continuation of oral flucloxacillin was maintained until its resolution (total of 12 weeks of antibiotics). She used a neck brace to ensure cervical immobilization and went into physiotherapy program with a favourable clinical course.

## DISCUSSION

Spondylodiscitis remains an uncommon diagnosis, corresponding to 3 to 5% of osteomyelitis. It's more frequent in patients over 50 years, with a higher incidence in men. Risk factors include *diabetes mellitus*, immunosuppression, history of infections, injecting drug use, human immunodeficiency virus infection, cardiovascular disease, obesity, renal failure, chronic hepatitis, rheumatic diseases, cancer, tuberculosis in the past, previous abdominal surgery, and sickle cell disease. A retrospective study of multifocal spondylodiscitis identified two patients with rheumatoid arthritis who were under anti-TNF-alpha drugs (namely adalimumab and etanercept).<sup>6,7</sup>

Pyogenic spondylodiscitis most frequently affects the lumbar spine followed by thoracic and cervical, with multifocal involvement occurring only in 4-8% of cases<sup>2,4,8</sup>. Cervical involvement is found to be associated with the presence of epidural abscess more frequently as well as neurological deficits when compared with the other segments of the spine.<sup>2</sup>

The association of meningitis and spondylodiscitis is rare, reported only in 0.5% of cases, and it can result of hematogenous or contiguous spreading of the infection.<sup>5</sup>

The clinical manifestation of spondylodiscitis is often nonspecific (presence of lower back pain, fatigue and fever) making imaging exams essential for diagnosis. Neurological deficits can occur in 33-79% of cases. MRI is currently the gold standard due to the high sensitivity and specificity. CT has lower sensitivity and specificity although it can identify changes in 94% of patients, but soft tissue assessment is limited with this technique. PET 18 F-fluorodeoxyglucose is an alternative exam if MRI cannot be used.<sup>2,3</sup>

PARAMETER (UNITS)	NORMAL RANGE	RESULTS
<b>Blood analysis</b>		
Haemoglobin (g/L)	115-160	119
Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /L)	4.00-10.00	17.96
PCR (mg/dL)	<0.50	12.22
Creatinine (mg/dL)	0.7-1.30	0.45
Urea (mg/dL)	19-49	14
Alanine transaminase (UI/L)	<34	12
Aspartate transaminase (UI/L)	<49	65
Alkaline phosphatase (UI/L)	46-116	112
<b>CRF analysis</b>		
Proteins (mg/dL)	15-45	582
Glucose (mg/dL)	40-70	27
Cells (leucocytes/uL)	<5	80
<b>Predominance of mononuclear cells</b>		

Table 1. Analytics parameters, on admission

The identification of the etiological agent is crucial for therapeutic guidance. Overall identification of agents is possible in 49-83% of cases. The most frequent agent associated with multifocal spondylodiscitis is *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* and fungal species. Agent identification in blood cultures occurs in 25-70% of cases; CT-guided fine-needle material collection allows for agent identification between 19-50%; Surgical biopsy allows the detection in 68-93% of cases.<sup>9,10</sup>

The latest guidelines for treatment of spondylodiscitis suggest delaying the start of antibiotic therapy until the responsible agent is identified unless hemodynamic instability or neurological degradation arises. The duration of the antibiotic course as well as the duration of intravenous antibiotic therapy remains under discussion with some authors demonstrating shorter courses (6 weeks) as not inferior to the longer duration (12 weeks)<sup>1,2,7,9</sup>. The addition of rifampicin is of benefit in bone infections.<sup>3</sup>

## CONCLUSION

The presented case is important since it presents a case of multifocal spondylodiscitis associated to meningoencephalitis to *Staphylococcus aureus*. As a risk factor she was on immunosuppressive treatment with infliximab, which is a complication only identified in occasional cases.

MRI was essential for the diagnosis, allowing the identification of several non-contiguous foci of infection as well as the presence of intracanal abscess and paravertebral phlegmon. The surgical procedure was high-risk, and a conservative strategy was adopted.

Despite the complications identified namely meningitis and presence of an intracanal abscess there was a favourable evolution with antibiotics.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

## SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

## ETHICAL ASPECTS

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

## REFERENCES

1. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clinical Infectious Diseases*.2015;61:e26–e46.
2. Stangenberg M, Mohme M, Mende KC, Thiesen DM, Krätzig T, Schoof B et al. Impact of the localization on disease course and clinical management in spondylodiscitis. *International Journal of Infectious Diseases*.2020;99:122–30.
3. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*.2010;65:iii11-24.
4. Teo M, Trivedi R, Murphy M. Non-contiguous multifocal *Staphylococcus aureus* discitis: Involvement of the cervical, thoracic and lumbar spine. *Acta Neurochir*.2010;152(3):471–4.
5. Sheybani F, Figueiredo AHA, Brouwer MC, van de Beek D. Vertebral osteomyelitis in bacterial meningitis patients. *International Journal of Infectious Diseases*.2021;111:354–9.
6. Voelker A, von der Hoeh NH, Gulow J, Tschöcke SK, Heyde CE. Multifocal infections of the musculoskeletal system: description of a safe one-step procedure for eradication of associated spinal infections. *Patient Saf Surg*.2013;7(30):1-9.
7. Locke T, Kell ME, Bhattacharyya D, Cole AA, Chapman ALN. Spontaneous methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis - Short course antibiotic therapy may be adequate: Evidence from a single centre cohort. *J Infect Public Health*.2014;7(1):44–9.
8. Henkelmann J, Denecke T, Pieroh P, Einhorn S, von der Hoeh NH, Heyde C-E et al. Total spine magnetic resonance imaging for detection of multifocal infection in pyogenic spondylodiscitis: a retrospective observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders*.2021;22(78):1–8.
9. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int*.2017;114:875–82.
10. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl*.2008;105(10):181–7.



# Toxicidad hepática por fingolimod

## Hepatic toxicity by fingolimod

Juan Sebastian Theran León<sup>1</sup>, Gabriel José Arenas Peña<sup>2</sup>, Laura Yibeth Esteban Badillo<sup>1</sup>, Karen Vanessa Oliveros Araujo<sup>3</sup>, Luis Andrés Dulcey<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Familiar. Universidad de Santander. Bucaramanga (Colombia)

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna. Sub-especialista en hepatología y trasplantes de hígado. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

<sup>3</sup> Médico general. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga (Colombia)

<sup>4</sup> Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de los Andes. Bogotá (Colombia)

### ABSTRACT

We present the case of a patient with a history of multiple sclerosis under chronic fingolimod treatment who presents abdominal pain associated with jaundice associated with transaminitis that by biopsy is associated with late hepatotoxicity due to fingolimod.

**Keywords:** Fingolimod, multiple sclerosis, hepatotoxicity.

### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con antecedente de esclerosis múltiple en manejo con fingolimod de manera crónica quien presenta dolor abdominal asociado a ictericia asociado a transaminitis que por biopsia se asocia a hepatotoxicidad tardía debido a fingolimod.

**Palabras clave:** Fingolimod, esclerosis múltiple, hepatotoxicidad.

### INTRODUCCIÓN

El fármaco fingolimod fue aprobado para el tratamiento oral de la esclerosis múltiple remitente-recurrente, actúa como un antagonista no selectivo de los receptores de fosfato de esfingosina 1 (S1PR) y como un antagonista funcional selectivo del subtipo S1P<sup>1</sup> por inducción de la regulación a la baja del receptor. Inhibe la salida de linfocitos potencialmente autorreactivos de los ganglios linfáticos al sistema nervioso central por lo que se considera un inmunosupresor selectivo<sup>2</sup>. En general este fármaco tiene un buen perfil de seguridad, se han documentado alteraciones cardíacas como la bradicardia sintomática prolongada y el enlentecimiento de la conducción auriculoventricular sin consecuencias clínicas, edema macular leucopenia y transaminitis sin síntomas clínicos<sup>3</sup>. A continuación, se presenta el caso de una paciente en manejo con este fármaco quien presentó síntomas clínicos asociado a elevación de las pruebas hepáticas.

### CASO CLÍNICO

Adulta media de 46 años de edad, con antecedente de esclerosis múltiple en manejo con Fingolimod 0.5mg al día hace 7 años, quien consultó por presentar clínica de 1 día de evolución caracterizada por dolor abdominal, de predominio en epigastrio e hipocondrio derecho, asociado a tinte icterico y coluria, se toma ecografía de abdomen total donde no se identifica vesícula por antecedente de colecistectomía, la vía biliar intra y extrahepática tienen curso y calibre normal. Colédoco de 3,9 mm, se identifican alteraciones, se toma perfil hepático con GGT 473.04 U/l, AST 739.30 U/l, ALT 1460.40U/l Bilirrubina total 10.12 mg/dl, Bilirrubina directa 7.64 mg/dl, Bilirrubina indirecta 2.48 mg/dl, amilasa 59U/l, antígeno para hepatitis B negativo, anticuerpos para hepatitis C negativos, anticuerpos para hepatitis A negativos, anticuerpos anti músculo liso negativos, anticuerpos anti nucleares no reactivos, anticuerpos anti mitocondriales no reactivos.

Ante sospecha de hepatotoxicidad inducida por Fingolimod se suspende el medicamento y se solicita biopsia hepática que reporta tejido hepático de arquitectura conservada con presencia de 7 tríadas portales sin presencia de actividad necroinflamatoria ni proliferación ductular, a nivel lobulillar se reconoce degeneración balonzante, he-

patocitos con cambio gigantocelular, degeneración xantomatosa focal y presencia de actividad lobulillar moderada a expensas de Polimorfonucleares neutrofilos y eosinófilos. No se reconoce necrosis ni fibrosis. Se realizan coloraciones especiales de PAS con y sin diastasa siendo negativa para depósitos, el azul de prusia es negativo para depósito de Hierro, el retículo con colapso focal de la trama, la coloración de Tricomo de Masson es negativa para fibrosis.

Se considera biopsia hepática compatible con injuria tóxica medicamentosa y se da manejo con esteroides sistémicos con mejoría de perfil hepático y tinte icterico.

### DISCUSIÓN

Las elevaciones de aminotransferasas transitorias, asintomáticas y leves a moderadas ocurren con frecuencia con la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la esclerosis múltiple, la hepatotoxicidad clínicamente aparente es rara<sup>4</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual fingolimod podría causar daño hepático. Se metaboliza extensamente en el hígado a través del sistema del citocromo P450, predominantemente CYP-4F2<sup>5</sup>. Se ha encontrado que los pacientes de género masculino y de mayor edad se vieron afectados con mayor frecuencia por la elevación de las transaminasas, tal vez debido a la expresión dependiente del sexo del citocromo P450.<sup>6</sup>

Es de gran importancia para la evaluación inicial el uso de las transaminasas como predictores de daño hepático; sin embargo, muchas veces estos niveles pueden estar fuera del rango normal sin ningún daño aparente al hígado y varían significativamente entre diferentes poblaciones demográficas<sup>7</sup>. Adicionalmente se deben evaluar los medicamentos concomitantes para relacionar posibles interacciones medicamentosas y la realización de biopsia es de gran importancia para diferenciar la enfermedad hepática inducida por medicamentos de la hepatitis autoinmune.<sup>8</sup>

En conclusión, el uso de fingolimod tiene riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes deben ser informados sobre las posibles complicacio-

nes hepáticas de su tratamiento y deben ser educados para informar al médico sobre la aparición de síntomas como ictericia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o anorexia.

#### FUENTE DE FINANCIACIÓN

No fue requerida.

#### CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés por parte de los autores.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se declara que se han seguido los protocolos establecidos por la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Asimismo, se da cumplimiento a las normas éticas sobre investigación en seres humanos contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;185:34–49.
2. Bargiela NF, García CM, Arufe VG, Hermida JRV, Herranz IM. Fingolimod in multiple sclerosis: profile of use in habitual practice. *European journal of hospital pharmacy: science and practice*. 2020;27(6):346–9.
3. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, et al. 5 years safety of fingolimod in real world: First results from PANGAEA, a non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod, on safety and adherence after 5 years of fingolimod in daily clinical practice (P5.365). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement).
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. In: Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p. Bookshelf ID: NBK547852. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
5. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, Gasbarrini A, Mirabella M, Grieco A. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. *CNS drugs*. 2021;35(8):861–80.
6. Manni A, Direnzo V, Iaffaldano A, Di Lecce V, Tortorella C, Zoccolella S, et al. Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort. *Brain and Behavior*. 2017;7(10):804.
7. Joni SS, Cheshmavar M, Shoureshi P, Zamani Z, Taosi N, Akbari M, et al. Effects of fingolimod treatments on alanine transaminase and aspartate transaminase levels in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2020;12(3):94.
8. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020;72(2):671–722.

# Lesión cutánea del muslo como expresión metastásica de neoplasia mamaria

## *Skin lesion of the thigh as a metastatic expression of breast neoplasia*

Raquel Afonso, Joana Urbano

Internal Medicine. Unidade Local de Saúde do Alto Minho. Viana do Castelo (Portugal)

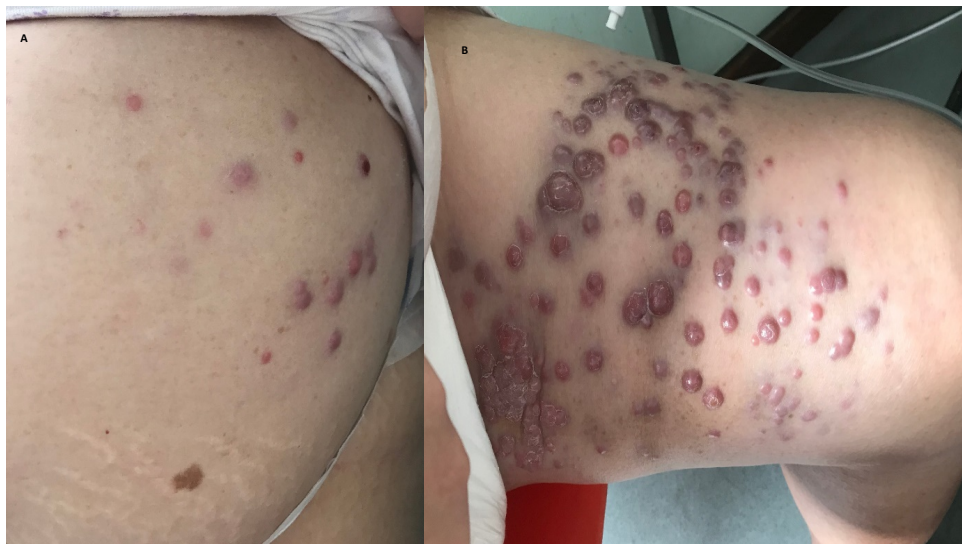


Figure 1: Cutaneous metastasization of breast carcinoma in the abdomen (1A) and left thigh (1B).

### CASE DESCRIPTION

An 87-year-old woman, diagnosed with stage IIIA invasive carcinoma of the left breast (T3N2M0) 8 months ago, under hormone treatment (refused surgery), presented to the emergency service with nodular skin lesions on the abdomen and right thigh with 2 months of evolution (Figure 1), very painful, requiring daily analgesia with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); and decreased urine output for 1 week.

The patient was hospitalized for severe oliguric acute kidney injury with metabolic acidemia, in the context of excessive consumption of NSAIDs and for clarification of skin lesions. Skin biopsy was performed, with anatomopathological examination suggesting infiltration of the dermis by malignant neoplasm with characteristics of breast carcinoma.

Re-staging showed no metastasis to other organs.

Despite fluid therapy, the patient had an unfavorable clinical evolution, and was not considered a candidate for renal function support therapy, and died following renal dysfunction and metabolic acidosis.

Cutaneous involvement by neoplasms is uncommon - 0.5 to 9% of cases<sup>1,2</sup>. In relation to breast cancer, cutaneous metastases occur in only 2% of patients and are an indicator of poor prognosis<sup>1,2</sup>, as in the case described.

When present, metastasization occurs by continuity, and is most often seen in the thorax<sup>1</sup>. In the present case, metastases were found in the abdomen and lower limb, which are less typical sites; the exuberance of the skin lesions is also noteworthy.

#### CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there were no conflicts of interest in carrying out the present work.

#### FUNDING SOURCES

There were no external funding sources for this article.

#### ETHICAL ASPECTS

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

### REFERENCES

1. Wong CY, Helm MA, Helm TN, Zeitouni N. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *Int J Dermatol*. 2014;53(1):56-60.
2. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*. 2003;96(2):164-7.

Correspondencia: anaraquel\_75@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Afonso R, Urbano J.

Skin lesion of the thigh as a metastatic expression of breast neoplasia. *Galicia Clin* 2023; 84-4: 35.

Recibido: 31/01/2023 ; Aceptado: 21/03/2023 // <https://doi.org/10.22546/71/4070>

# A propósito de un caso: síndrome de la bolsa de orina violeta

## Apropos of a case: purple urinary bag syndrome

Carlota Quiroga-Fernández<sup>1</sup>, Miriam Dorado-Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Saúde de Os Mallos. Xerencia de Atención Primaria A Coruña. SERGAS. A Coruña.

<sup>2</sup> Centro de Saúde de Elviña-Novo Mesoiro. Xerencia de Atención Primaria A Coruña. SERGAS. A Coruña.

### CASO CLÍNICO

Varón de 29 años, con antecedentes de un mielomeningocele y vejiga neurógena secundaria, portador de talla vesical desde hace un año. Acude al centro de salud por presentar coloración violácea de la orina en la bolsa urinaria de 24 horas de evolución.

Niega fiebre, dolor abdominal u otra clínica acompañante. Niega toma de fármacos (no toma ningún tratamiento habitual), alimentos o bebidas que pudieran contribuir a dicha coloración. Ante este fenómeno se pide analítica sanguínea, sedimento urinario y urocultivo urgentes. La analítica de sangre no arroja ninguna alteración; hemograma sin alteraciones, función renal normal. El sedimento urinario demuestra un pH de 9, leucocituria, nitritos negativos, proteinuria negativa y hematuria. Además, nos informan de la presencia de abundantes gérmenes y cristales de fosfato. En el urocultivo revisado unos días más tarde aparece *Escherichia Coli* multisensible.

De forma empírica se instaura tratamiento al paciente con una cefalosporina de tercera generación con recuperación de la coloración normal de la orina a las pocas horas del inicio del tratamiento.



Figura 1. Paciente con síndrome de orina púrpura.

### DISCUSIÓN

Este es un caso del característico fenómeno llamado síndrome de orina púrpura. Pese a que se piensa que es un hallazgo poco frecuente, algunos estudios hablan de una prevalencia de hasta un 9,8% en pacientes institucionalizados con sondaje vesical permanente<sup>1</sup>. Algunos de los factores de riesgo para la aparición de este fenómeno son el sexo femenino, el estreñimiento, la presencia de insuficiencia renal, aumento de triptófanos en la dieta o presentar sondaje urinario prolongado. Deben darse varios de estos fenómenos de forma simultánea para que se produzca este característico cambio de coloración<sup>2</sup>. En nuestro paciente confluían al menos dos factores; la presencia de una bolsa de orina compuesta de cloruro de polivinilo, y una talla vesical permanente.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son aquellos productores de sulfatasas y fosfatasas: *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Proteus Mirabilis* o *Pseudomona Aeuruginosa*.<sup>3</sup>

El triptófano de la dieta está presente en proteínas de origen animal, y a nivel intestinal se metaboliza a indol. Éste, a nivel hepático se metaboliza a sulfato de indoxilo que se excreta por la orina. Las

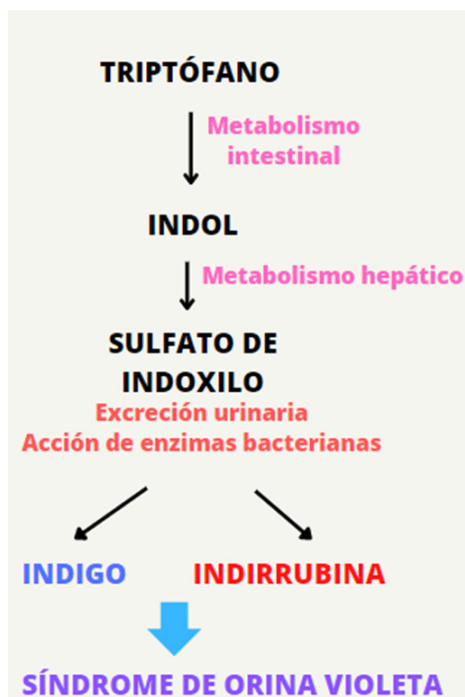


Figura 2. Cascada bioquímica del síndrome de orina violeta (elaboración propia).

Correspondencia: carmaseda@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Quiroga-Fernández C, Dorado-Gómez M.

A propósito de un caso: síndrome de la bolsa de orina violeta. Galicia Clin 2023; 84-4: 36-37.

Recibido: 09/02/2023 ; Aceptado: 13/03/2023 // <https://doi.org/10.22546/71/4074>

sulfatasas y fosfatasas de las bacterias anteriormente mencionadas interactúan con el sulfato de indoxilo dando lugar a índigo (azul) e indirrubina (rojo), que interactúan a su vez con el tubo de la sonda para dar lugar a una coloración azulada o violácea de la orina.<sup>4</sup>

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con alteraciones en la coloración de la orina provocadas por ciertos medicamentos como rifampicina, azul de metileno o hidroxibalamina intravenosa o por condiciones hereditarias como alcaptonuria o porfiria.<sup>5</sup>

El tratamiento se basa en el de la infección subyacente, así como el control de otros factores de riesgo modificables que presente el paciente (evitar sondajes, insistir en técnicas de manipulación asépticas, control del estreñimiento...). Conocer este fenómeno puede conllevar un tratamiento precoz de la infección urinaria, reduciendo así las posibilidades de complicaciones o ingresos hospitalarios. Aunque se trata de una entidad generalmente benigna si se trata la infección urinaria, se han descrito casos de gangrena de Fournier en pacientes con antecedentes de síndrome de orina púrpura. Además, existe una mayor morbimortalidad en infecciones urinarias asociadas a este síndrome con respecto a infecciones urinarias que no presentan este fenómeno de coloración.<sup>6</sup>

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lin CH, Huang HT, Chien CC et al. Purple urine bag syndrome in nursing homes: ten elderly case reports and a literature review. *Clin Interv Aging*. 2008; 3(4): 729-34.
2. Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2013; 2(1): 104-5.
3. Taylor Allen W, Vearrier L. Reprint of: Purple Urine bag syndrome. *Dis Mon*. 2022; 68(9): 101426.
4. Khan F, Chaudhry MA, Qureshi N et al. Purple urine bag syndrome: an alarming hue? A brief review of the literature. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 419213.
5. Popoola M, Hillier M. Purple Urine Bag Syndrome as the Primary Presenting Feature of a Urinary Tract Infection. *Cureus*. 2022; 14(4): e23970.
6. Tasi YM, Huang MS, Yang CJ et al. Purple urine bag syndrome, not always a benign process. *Am J Emerg Med*. 2009; 27(7): 895-7.

