



REVISIONES
CLÍNICAS EN
MEDICINA INTERNA
EN 2025

ISBN 978-84-09-80854-0

Autoedición H. U. Sureste

Primera edición. Diciembre 2025

Coordinadora: Rosa M^a Martín Díaz

Url: <https://www.comunidad.madrid/hospital/sureste/profesionales/servicios-medicos/servicio-medicina-interna>

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- Gripe.** *María Belén Mateo Ramírez.* Página 4
- Bacteriemia por *S. aureus*. Actualización del manejo clínico.** *Laura Díaz García.* Página 9
- Virus del Nilo occidental.** *Rosa María Martín Díaz.* Página 15
- Manejo de la tromboembolia pulmonar aguda en urgencias del H. U. Sureste.** *Ana Belén Mancebo Plaza.* Página 22
- Trombosis venosa profunda de miembro superior.** *Beatriz Chulvi Calvo.* Página 26
- Trombosis asociada a cáncer.** *Estrella Díaz de Mayorga Muñoz.* Página 32
- Orbitopatía tiroidea.** *Andrés Felipe Cardona Arias.* Página 39
- Ecografía clínica en el riesgo cardiovascular.** *Ángela Rodrigo Martínez.* Página 47
- Lipoproteína a.** *Luis Cornide Santos.* Página 49
- Chemsex y revisión de drogas.** *María Teresa Pérez Sanz.* Página 54
- Hiperalgnesia inducida por opioides, a propósito de un caso.** *María Herrera Morueco.* Página 59
- Miocarditis y miocardiopatía inflamatoria. Documento de consenso SEC-GT.** *Paula Nadal Gómez.* Página 66
- Miocardiopatías infiltrativas.** *María Pilar Arcos Pereda.* Página 69
- Polineuropatías.** *Lourdes Daneri Vallerias.* Página 73
- Cáncer primario de origen desconocido.** *Ana Rojas Romero.* Página 77
- Leiomioma esofágico.** *Sandra Scarleth Mendoza Lizardo.* Página 83

GRUPE. *María Belén Mateo Ramírez*

1. RELEVANCIA:

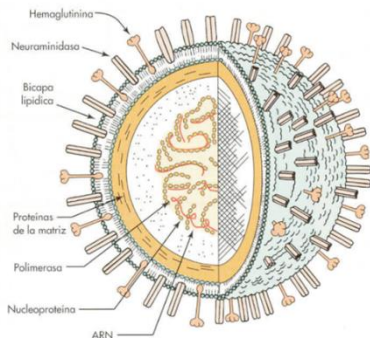
La gripe es una enfermedad vírica estacional frecuente en todo el mundo. Se estima que cada año hay unos mil millones de casos de gripe estacional, de los que entre tres y cinco millones presentan una enfermedad respiratoria grave. Se calcula que entre 290 000 y 650 000 muertes anuales se deben a enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional, a las que se suman las muertes debidas a complicaciones por la gripe. En España en el periodo 2024-2025 provocó más de 33.000 hospitalizaciones, más de 1800 ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos y más de 1800 fallecimientos. Todo ello supone un coste económico y personal.

2. VIRUS INFLUENZAE:

El virus de la gripe pertenece a la familia Orthomyxoviridae. Su virulencia depende de diferentes factores, entre los que destacan: la rápida capacidad de replicación, su alta tasa de mutación, su capacidad para evadir la respuesta inmune y, el daño tisular (provocado por una respuesta inmune intensa).

En cuanto a su estructura, consiste en un ARN monocatenario, rodeado de una envoltura lipídica, la cual procede de la membrana plasmática de las células del huésped. Esta envoltura lipídica tiene dos glucoproteínas en la superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (NA), ancladas en las proteínas de membrana (M).

La hemaglutinina se une a los receptores de ácido siálico presentes en la superficie de los eritrocitos y del epitelio de la vía respiratoria superior. Esta unión activa la endocitosis.



La neuraminidasa escinde el ácido neuramínico (componente de la mucina de las células epiteliales de la mucosa) y expone el ácido siálico que se encuentra debajo. Además, cuando el virión sale de la célula infectada, queda adherido por la hemaglutinina al ácido siálico; la neuraminidasa se encargará de escindir esta unión.

Figura 1. Estructura del virus de la gripe.

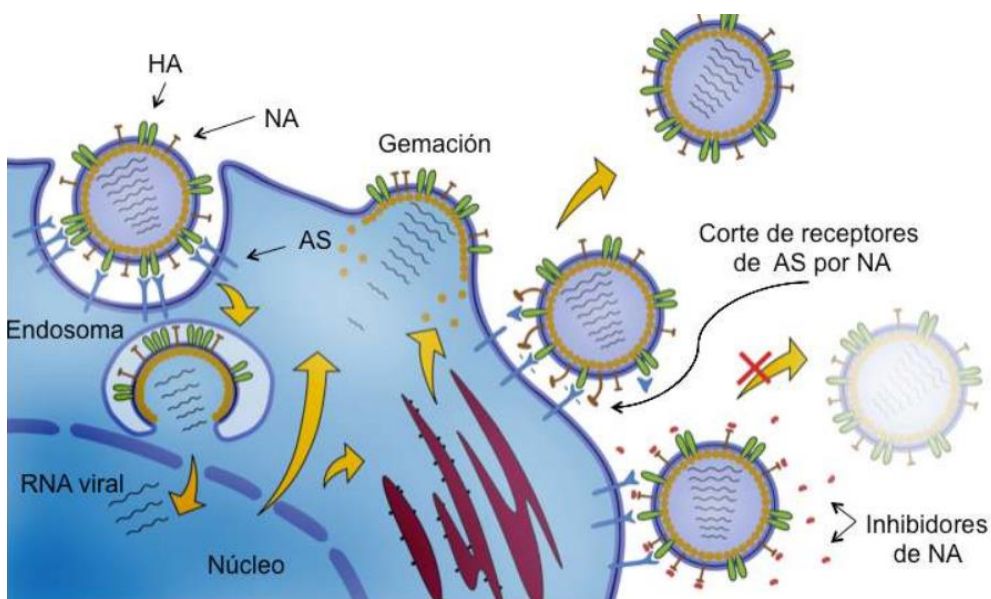


Figura 2. Mecanismo de infección y ciclo viral:

1. Adsorción y entrada: La unión de la hemaglutinina a los receptores del ácido siálico en la superficie de las células epiteliales respiratorias genera la endocitosis.
2. Fusión: Las proteínas del canal iónico M2 facilitan el transporte de protones, acidificando el endosoma. Esta acidificación provoca un cambio conformacional en la hemaglutinina, que permite la fusión de la membrana del endosoma con la del virus. Es entonces cuando se libera el genoma, con la ARN polimerasa vírica en el citoplasma celular, que finalmente llega al núcleo.
3. Transcripción y replicación del RNA viral a ARN mensajero: ocurre en el núcleo.
4. Traducción de las proteínas, que se ensamblarán en el núcleo, y posteriormente se exportan al citoplasma.
5. Liberación: Las proteínas virales y gemación de los nuevos virus ocurre a nivel de la membrana citoplasmática. Estos nuevos virus están unidos a los receptores del ácido siálico por la hemaglutinina. La neuraminidasa rompe esta unión, permitiendo la liberación del virus de la célula infectada. Los fármacos inhibidores de la NA se unen a ésta, inhibiéndola y evitando de este modo la liberación de virus de la célula.

Tipos de gripe:

- **Gripe A:** Se clasifican de acuerdo con el subtipo de las glucoproteínas de superficie, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), el lugar geográfico y año de aislamiento y el número secuencial entre los virus aislados. Son los causantes de las pandemias. Los principales subtipos son H1, H2, H3 y, N1 y N2. Actualmente los virus circulantes son H1N1 y H3N2.
- **Gripe B:** Genéticamente más estables (muta 2-3 veces más despacio que la gripe A).
- **Gripe C:** Causantes de infecciones leves.
- **Gripe D:** No afectan a humano.

3. INFECCION:

La transmisión de la gripe tiene lugar a través de secreciones de vías respiratorias (gotitas de secreciones de >5 micromicras generadas al toser o estornudar a 1 o 2 metros de distancia) o de fómites (<5 micromicras). El tiempo de incubación es de 1 a 3 días, siendo el periodo de transmisibilidad desde 24 horas antes del inicio de síntomas, hasta 5-7 días tras el inicio de síntomas. El pico máximo es a los 2 o 3 días. En inmunosuprimidos, niños, obesos, pacientes con enfermedades crónicas o que reciben tratamiento con corticoides este tiempo puede alargarse hasta 2 o 3 semanas.

Desde las vías respiratorias superiores el virus puede progresar hasta las vías respiratorias inferiores, penetrando por endocitosis en el epitelio, en las células endoteliales y en los macrófagos alveolares. La respuesta innata activará la producción de interferón tipo I, III. La respuesta adaptativa, la secreción de citosinas para eliminar el virus, pudiendo causar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Habrá trombosis capilar, necrosis focal, congestión de la pared alveolar infiltrado inflamatorio, formación de membrana hialina, y edema pulmonar.

Los síntomas más frecuentes son cefalea retroocular, conjuntivitis, faringitis, y rinorrea. En los niños puede cursar con diarrea o dolor abdominal. También haber pacientes asintomáticos. Las complicaciones más relevantes son neumonía, agudización de comorbilidad secundaria y sobreinfección bacteriana. En los casos más complicados, fallo multiorgánico, miositis, pericarditis, miocarditis, síndrome de Guillain Barré, encefalitis, encefalopatía postviral (a las 3 semanas), síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica. Los virus H5N1 y H7N9 son causantes de una alta mortalidad cuando aparece neumonía hemorrágica.

Los pacientes con más riesgo de complicación son los mayores de 65 años de edad, embarazadas, inmunosuprimidos, obesos o con comorbilidad.

4. DIAGNOSTICO:

Existen diferentes técnicas, siendo la más precisa la PCR (Polymerase Chain Reaction) en muestras de secreción respiratoria. Los falsos negativos suelen suceder si se extrae la muestra 4 días después del inicio de la clínica. La detección de antígenos de la gripe tiene una alta especificidad, pero menor sensibilidad (70% en el caso de la Gripe A y 30% en la gripe B), por lo que, en caso de negatividad, convendría confirmar con PCR. El cultivo en líneas celulares y la serología no se usan.

El diagnóstico mediante pruebas, está indicado en periodos de circulación del virus en los pacientes con riesgo de complicaciones (inmunodeprimidos, embarazadas, pacientes que han presentado una exacerbación de su enfermedad con clínica respiratoria aguda), neumonías, y cuando el resultado vaya a modificar la actitud terapéutica. Fuera del periodo de circulación, se recomienda en inmunodeprimidos, pacientes con comorbilidades o con síntomas respiratorios agudos y contacto epidemiológico.

5. TRATAMIENTO:

El tratamiento suele ser sintomático. El uso de antivirales está recomendado en pacientes con infecciones graves que precisan hospitalización, obesos ($IMC \geq 35$ kg/m²), inmunosuprimidos, con comorbilidades importantes, neoplasia activa, así como sus convivientes, menores de 5 años y mayores de 65 años, durante el embarazo y puerperio, niños y adolescentes que tomen ácido acetil salicílico. También en pacientes ambulatorios sin factores de riesgo, pero con fiebre $>38.5^{\circ}C$ y afectación del estado general, cuando hayan pasado menos de 48 horas desde el inicio de síntomas.

El tratamiento antiviral debe iniciarse lo antes posible, sin esperar el resultado de las pruebas diagnósticas.

Es recomendable descartar coinfección bacteriana si existe deterioro tras una mejoría inicial, ausencia de mejoría al tercer día de tratamiento antiviral, o en casos de enfermedad grave. En aquellos pacientes que precisan ingreso en UCI, habrá que considerar también la posibilidad de coinfección por *Aspergillus* e iniciar tratamiento empírico.

6. ANTIVIRALES.

Clasificación:

- INHIBIDORES DE NEURAMINIDASA: Oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir.
- INHIBIDORES DE ENDONUCLEASA: Baloxavir.
- ADANTAMAMOS: Debido a la alta de resistencia, no se recomienda su uso.

No existe un claro beneficio en realizar asociaciones de fármacos.

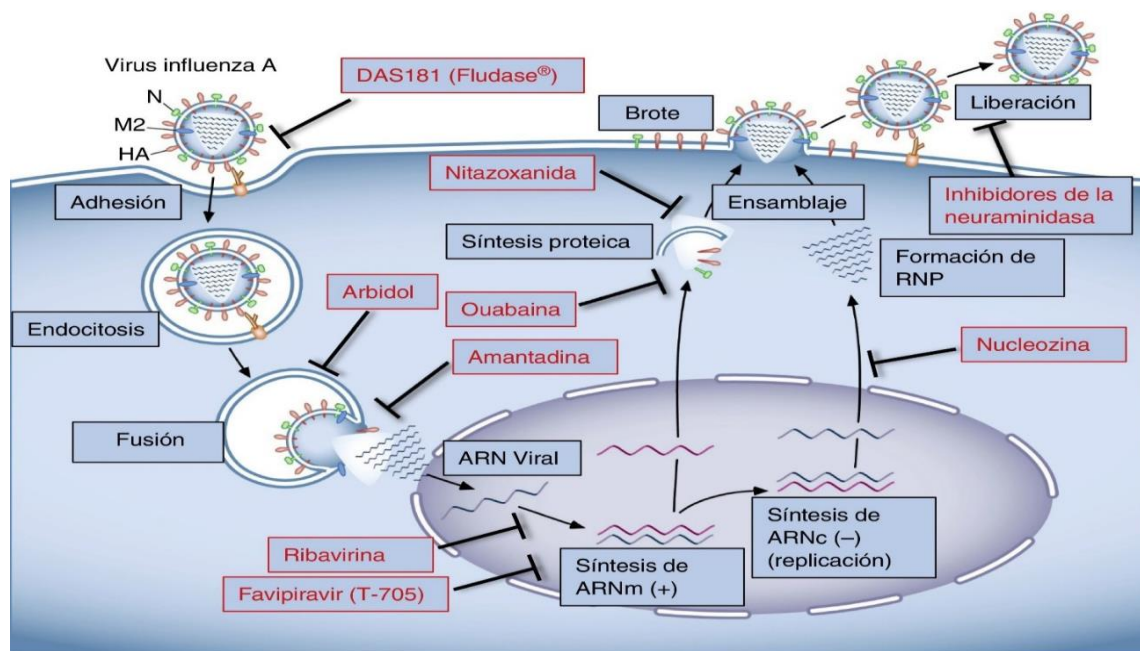


Figura 3. Ciclo del virus de influenza A y los mecanismos de acción de los antivirales.

6.1. INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA (En España).

1. OSELTAMIVIR (75 mg cada 12 horas vía oral durante 5 días): Es el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento en la Gripe A y B. Su eficacia terapéutica mejora cuando se inicia de forma precoz (<48 horas). En paciente graves y embarazadas puede iniciarse pasados 5 días.

Se ha descrito aparición de resistencias en un 1% por mutaciones puntuales en los genes de la hemaglutinina o neuraminidasa.

Efectos secundarios:

- Gastrointestinales (náuseas, epigastralgia, vómitos). Estos terminan por desaparecer; además mejoran al ingerir oseltamivir con alimentos. Existe mayor riesgo de aparición en ancianos.
- En adolescentes se han descrito trastornos psiquiátricos.

2. ZANAMIVIR (10mg cada 12 horas vía inhalada durante 5 días): Es activo frente a cepas resistentes al oseltamivir.

Efectos secundarios: Broncoespasmo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3. PERAMIVIR (300 o 600mg intravenoso en dosis única).

6.2. INHIBIDORES DE LA ENDONUCLEASA: Inhiben la endonucleasa dependiente de la caperuza de la ARN-polimerasa dependiente de ARN, una enzima específica del virus de la influenza presente en la subunidad polimerasa ácida del complejo de la ARN polimerasa vírica. Al inhibir la transcripción, inhiben la replicación.

BALOXAVIR (40 mg en dosis única vía oral; si >80kg, 80mg).

7. TRATAMIENTO EN GRIPE NO SEVERA: Revisión de un artículo “**Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**” (Gao et al., JAMA Internal Medicine, enero 2025):

El objetivo fue determinar cuál era el antiviral más eficaz en pacientes con gripe no grave. Para ello se revisaron 7 bases de datos desde 1971 hasta 2023. Los fármacos implicados fueron baloxavir, oseltamivir, zanamivir, peramivir, umifenovir, laninamivir, Favipiravir y amantadina. Se incluyeron 73 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 34.332 participantes en un análisis de red basado en el enfoque frecuentista y evaluación GRADE.

Los principales resultados determinaron el escaso efecto en la reducción de la mortalidad con cualquier antiviral en cualquier grupo de riesgo (bajo o alto riesgo), así como en la reducción de ingresos hospitalarios en los pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo baloxavir podría reducir las hospitalizaciones.

Table 3. Summary of Effects of Antivirals vs Standard Care or Placebo

Antivirals	Absolute effect (95% CI)									
	Mortality per 1000		Admission to hospital per 1000		Admission to ICU per 1000	Any adverse events per 1000	Adverse events related to treatments per 1000	Serious adverse events per 1000	Time to alleviation of symptoms, d	Duration of hospitalization, d
	Low-risk patients	High-risk patients	Low-risk patients	High-risk patients						
Baseline risk	0.2	2	3	21	2	346	122	5	4.92	5.52
Baloxavir	-0.03 (-0.17 to 0.76) ^a	-0.34 (-1.72 to 7.64) ^a	-2 (-3 to 1) ^a	-16 (-20 to 4) ^b	No data	-52 (-87 to -17) ^a	-32 (-52 to -6) ^a	1 (-4 to 5) ^d	-1.02 (-1.41 to -0.63) ^d	No data
Favipiravir	-0.09 (-0.19 to 1.63) ^a	-0.86 (-1.92 to 16.30) ^a	-1 (-3 to 24) ^a	-9 (-20 to 171) ^c	No data	-14 (-62 to 45) ^c	-13 (-41 to 24) ^b	-2 (-7 to 4) ^d	-0.46 (-0.96 to 0.03) ^d	No data
Laninamivir	-0.10 (-0.20 to 4.79) ^a	-1.00 (-1.98 to 47.92) ^a	0 (-3 to 163) ^a	2 (-21 to 979) ^b	No data	-38 (-332 to 654) ^c	No data	-4 (-11 to 3) ^d	-0.57 (-1.01 to -0.14) ^b	No data
Oseltamivir	-0.03 (-0.13 to 0.21) ^a	-0.32 (-1.32 to 2.14) ^a	-1 (-1 to 1) ^a	-4 (-10 to 4) ^a	-2 (-7 to 3) ^a	-10 (-28 to 10) ^c	28 (12 to 48) ^d	0 (-3 to 2) ^d	-0.75 (-0.93 to -0.57) ^d	-0.35 (-3.19 to 2.49) ^c
Peramivir	-0.12 (-0.19 to 0.61) ^a	-1.22 (-1.92 to 6.08) ^a	No data	No data	19 (-17 to 55) ^c	-14 (-38 to 17) ^c	-1 (-32 to 39) ^b	0 (-7 to 6) ^b	-0.95 (-1.28 to -0.62) ^b	-1.04 (-3.90 to 1.82) ^c
Umifenovir	-0.03 (-0.20 to 9.26) ^a	-0.30 (-1.96 to 92.62) ^a	-2 (-3 to 17) ^a	-15 (-21 to 120) ^c	No data	-114 (-253 to 235) ^c	-52 (-94 to 45) ^c	No data	-1.10 (-1.57 to -0.63) ^b	No data
Zanamivir	-0.02 (-0.13 to 0.26) ^a	-0.24 (-1.32 to 2.56) ^a	1 (-1 to 2) ^a	4 (-4 to 15) ^a	No data	-28 (-48 to -7) ^b	6 (-12 to 26) ^b	2 (-1 to 6) ^b	-0.68 (-0.93 to -0.43) ^d	-1.10 (-2.30 to 0.10) ^c
Amantadine	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	-0.78 (-1.30 to -0.26) ^b	No data

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

^c Very low certainty.

^a High certainty.

^d Moderate certainty.

^b Low certainty.

Figura 4. Resultados principales del artículo “Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Instituto de Salud Carlos III.
<https://vgripe.isciii.es/inicio.do;jsessionid=5DCD0FC0D00ECA550BDFE5AC1B9A5029>
2. Mensa et al. Guía terapéutica antimicrobiana 2025 (2025). Editorial Antares.
3. Clinical Key. Influenza. 2024. Elsevier BV. https://www-clinicalkey-es.m-hso.a17.csinet.es/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-56a176a0-75fd-4efe-a7a2-a81feb0c206e
4. Medicine. Infecciones por el virus de la influenza. G. Barahona M, Dueñas E.
5. MC Maroto Vela et al. Gripe clásica y actual. Actual. Med. 2009, 42-48.
6. Luciano Amarelle, Emilia Lecuona Jacob I. Sznajder et al. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo. Arch Bronconeumol. 2017. 53; 19-26.
7. Gao et al. Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Internal Medicine. Enero 2025.

BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO CLÍNICO. Laura Díaz García

Introducción.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es una de las principales causas de bacteriemia y de especial importancia por su gravedad ya que produce endocarditis infecciosa en el 10-15% de los pacientes y tiene una mortalidad mayor del 25% a los 3 meses y de hasta un 30% al año.

Es de peor pronóstico si el paciente tiene comorbilidades, si la infección es producida por *S. aureus* *meticilin-resistente* o si el tiempo de crecimiento de los hemocultivos (tiempo en detectar la bacteria en el medio de hemocultivo) es menor o igual a 12 horas.

Valoración inicial.

El *S. aureus* es una bacteria que se encuentra en personas colonizadas. Se encuentra en la piel y en ocasiones en mucosas como la orofaringe, las narinas, las axilas o el área perineal.

Cerca del 40% de personas sanas están colonizadas, y es aún más frecuente en pacientes en diálisis, diabéticos insulino-dependientes, tratamiento crónico con corticoides, necesidad de inyecciones repetidas, dermatitis atópica o úlceras cutáneas crónicas.

Teniendo esto en cuenta, ante un paciente con bacteriemia por *S. aureus* debemos buscar el foco de la infección que puede estar en heridas, inyecciones o canalización de catéteres recientes.

Además es fundamental descartar o confirmar si el paciente presenta un catéter intravenoso (vía venosa periférica o central), dispositivos intravasculares (marcapasos, DAI) o prótesis articulares para valorar si se trata de una bacteriemia asociada a dichos dispositivos o complicada por infección de los mismos.

También es muy importante en la valoración inicial del paciente si tiene clínica compatible con "metástasis" infecciosa o complicación de la bacteriemia como dolor óseo (posible espondilodiscitis), dolor abdominal o fiebre prolongada.

Por tanto, en todos los pacientes se debe realizar una exploración física completa y detallada, que incluya auscultación cardíaca y pulmonar, exploración abdominal, exploración neurológica y exploración exhaustiva de la piel para valorar si hay una puerta de entrada de la infección o datos de complicación de la misma, como la presencia de nódulos de Osler o lesiones de Janeway (sugestivos de endocarditis).

Pruebas complementarias

Ante un paciente con bacteriemia por *S. aureus* se deben realizar de forma obligada las siguientes pruebas complementarias:

- Análisis de sangre completo que incluya hemograma, bioquímica con función renal e iones, perfil hepático, reactantes de fase aguda.
- ECG
- Ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes
- Hemocultivos de control desde inicio de antibioterapia cada 48 horas hasta hemocultivos negativos.
- Radiografía de tórax

El ecocardiograma transtorácico es muy importante realizarlo en todos los pacientes para valorar si hay signos de endocarditis. Si embargo, el ecocardiograma transesofágico es más sensible que el transtorácico para descartar la misma, aunque no está exento de riesgos (riesgo de perforación 1/5000 pacientes).

Está indicado realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) en pacientes con mayor riesgo de endocarditis.

Existe una escala pronóstica llamada VIRSTA Score que se puede utilizar para valorar la indicación de realización del ETE.

Dicha escala proviene de un estudio de cohortes que incluyó a más de 2000 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* para averiguar los factores de riesgo de desarrollo de endocarditis. Según dicha escala, un score igual o mayor a 3 es indicación de realización de ETE, y un score igual o menor a 2 tiene un valor predictivo negativo de desarrollo de endocarditis del 98,8%.

Las condiciones clínicas que componen el VIRSTA Score son las siguientes:

- Embolismo cerebral o periférico: 5 puntos
- Meningitis: 5 puntos
- Dispositivo intracardíaco : 4 puntos
- Endocarditis infecciosa previa: 4 puntos
- Uso de drogas por vía parenteral: 4 puntos
- Valvulopatía: 3 puntos
- Bacteriemia persistente: 3 puntos
- Osteomielitis vertebral: 2 puntos
- Infección adquirida en la comunidad (no nosocomial): 2 puntos
- Shock séptico: 1 punto
- Proteína C reactiva >190 mg/L: 1 punto

En función de la clínica que presente el paciente, en ocasiones se deben realizar otras pruebas complementarias:

- Si el paciente presenta dolor lumbar: se debe realizar resonancia magnética (RMN) de columna lumbosacra para descartar espondilodiscitis u osteomielitis vertebral.
- Si el paciente presenta cefalea o clínica neurológica se debe realizar tomografía axial computerizada (TAC) o RMN craneal (más sensible para valoración de embolismos sépticos)
- Si el paciente presenta dolor abdominal o lumbosacro se debe realizar TAC de abdomen para descartar abscesos retroperitoneales o en órganos intraabdominales.

Otra prueba complementaria que ha adquirido importancia en los últimos años es la PET – TC. Es útil para valorar foco de la infección, si hay presencia de embolismos sépticos o signos de endocarditis.

El uso de PET – TC en la bacteriemia por *S. aureus* ha demostrado modificar la pauta antibiótica, reducir la mortalidad y mejor manejo de control del foco de infección.

Manejo terapéutico inicial.

El tratamiento es antibioterapia intravenosa con antibióticos adecuados para el *S. aureus* , y se decidirá en función de si es sensible o no a metilicina.

Además de iniciar antibioterapia, es fundamental retirar el catéter endovascular implicado si lo hay y hacer control adecuado del foco de infección.

La duración del tratamiento y en ocasiones la decisión de modificar la pauta antibiótica depende de si la bacteriemia es complicada o no.

Existen dos formas de clasificar la bacteriemia: como complicada y no complicada, o en función del riesgo de complicarse. Esto último se ha propuesto recientemente.

Las diferencias son las siguientes:

Clasificación convencional	Manejo basado en el riesgo de complicación
<p>Bacteriemia no complicada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis descartada • Ausencia de prótesis • Hemocultivos negativos tras 2 – 4 días • Defervescencia tras 72 horas de antibioterapia • Ausencia de evidencia de metástasis sépticas <p>Bacteriemia complicada: no cumple los criterios anteriores</p>	<p>Características del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente con prótesis • ADVP • Antecedentes de endocarditis <p>Características de la bacteriemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración • Adquisición de la comunidad • Tiempo hasta hemocultivo positivo desde su incubación (menos tiempo , mayor riesgo) • Retraso del tratamiento <p>Curso clínico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente • Foco de infección desconocida • Signos de infección metastásica

Tabla modificada de: Contemporary management of Staphylococcus aureus bacteriemia. Daniel J Minter. 10 de noviembre de 2023; 77 (11): e57 – e68. doi: [10.1093/cid/ciad500](https://doi.org/10.1093/cid/ciad500)

Tratamiento antibiótico.

Ante una bacteriemia por *S. aureus* hay que cubrir siempre la posibilidad de que sea meticilín-resistente (SARM) antes de tener el antibiograma.

La pauta antibiótica empírica inicial debe realizarse con uno de los siguientes:

- Vancomicina (20 - 35 mg/kg/dosis de carga: posteriormente 15 - 20 mg/kg/dosis cada 8 -12 horas (si CMI <2 mcg/mL))
- Daptomicina 8 – 10 mg/kg/día.

A continuación se expone el tratamiento de la bacteriemia por SAMS.

Los betalactámicos son mejor opción antibiótica que el resto de antibióticos porque son más bactericidas. Por tanto, si se trata de un SAMS debemos utilizar uno de los siguientes:

- Cloxacilina 2 gramos cada 4 horas vía intravenosa.
- Cefazolina 2 gramos cada 8 horas vía intravenosa

Terapia combinada de inicio se utiliza de forma habitual en muchos centros hospitalarios, incluso de forma empírica. Sin embargo, no se han demostrado beneficios cuando se ha evaluado.

En caso de que se trate de una bacteriemia complicada por SAMS (ver criterios en tabla previa) se puede plantear:

- Cefazolina y Daptomicina
- Cefazolina y Fosfomicina iv (100-300mg/kg (peso ajustado)/día, dividido en 3-4 tomas) .

En el caso de que la bacteriemia sea por SARM tenemos las siguientes opciones:

- **Vancomicina:** Importante: la CMI a Vancomicina debe ser ≤ 1.5 mcg/mL
A favor del uso de Vancomicina: hay mayor evidencia acumulada.
- **Daptomicina:** dosis de 8-10 mg/kg/día. NO se puede utilizar si el foco es neumonía.
Si fracaso de tratamiento con Daptomicina se debe volver a testar sensibilidad a Daptomicina. Ha demostrado no inferioridad respecto a la Vancomicina y en un estudio menor mortalidad.
- **Ceftarolina:** dosis 600 mg cada 8 horas o cada 12 horas con infusión durante 120 minutos cada dosis. Tiene evidencia demostrada en terapia combinada con Daptomicina frente a Vancomicina en monoterapia o Daptomicina en monoterapia.

En caso de bacteriemia complicada se puede plantear tratamiento combinado hasta hemocultivos negativos o defervescencia:

- Daptomicina y Ceftarolina
- Vancomicina y Ceftarolina
- Daptomicina y Fosfomicina (alérgicos a betalactámicos)

Una novedad importante en el manejo del tratamiento propuesto en los últimos años es que se puede plantear finalizar y secuenciar antibioterapia vía oral a los 5 – 7 días de tratamiento intravenoso si:

- Los hemocultivos de control son negativos y hay defervescencia
- Hay un adecuado control del foco.
- Sin datos de endocarditis ni metástasis infecciosas
- Sin dispositivo intracardíaco, valvulopatía o antecedente de endocarditis.

Esto se ha demostrado en el ensayo clínico SABATO en el que se comparó el paso a vía oral a los 5 – 7 días de bacteriemia no complicada con Clindamicina, Cotrimoxazol o Linezolid vs antibioterapia intravenosa durante los 14 días de tratamiento intravenosa (Cloxacilina, Cefazolina, Vancomicina o Daptomicina) y se demostró no inferioridad.

Por último es importante decidir la duración de la antibioterapia. Esta es la siguiente:

- Bacteriemia no complicada: 14 días de tratamiento. Se puede plantar secuenciar a vía oral.
- Bacteriemia complicada: 4 semanas de tratamiento intravenoso desde los primeros hemocultivos negativos.
- Si endocarditis, osteomielitis u otras complicaciones: manejo específico (4 – 8 semanas en función de la complicación).

Conclusiones

La bacteriemia por *S. aureus* es una infección grave con elevada mortalidad y porcentaje de complicaciones. Su manejo terapéutico adecuado es fundamental para que haya una buena evolución y requiere experiencia y conocimientos específicos de enfermedades infecciosas para elegir la mejor pauta antibiótica individualizada.

Bibliografía

- Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2022 Mar 23;28(8):1076–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.015>
- Minter DJ, Appa A, Chambers HF, Doernberg SB, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA, Division of HIV, Infectious Diseases, and Global Medicine at Zuckerberg San Francisco General Hospital, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA. Contemporary Management of Staphylococcus aureus Bacteremia—Controversies in Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023 Nov 10;e57-68. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad500>
- Calderón-Parra J *, De La Fuente Moral S, Díaz De Santiago A, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana (IDIPHISA). Majadahonda. Madrid. España. Protocol for the management of severe Staphylococcus aureus infections. Vol. 13, *Medicine*. 2022 p. 2937–44.
- Ghanem-Zoubi N, Kagna O, Abu-Elhija J, Mustafa-Hellou M, Qasum M, Keidar Z, et al. Integration of FDG-PET/CT in the Diagnostic Workup for Staphylococcus aureus Bacteremia: A Prospective Interventional Matched-cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jul 1;73(11):e3859–66. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa929>
- Thottacherry E, Cortés-Penfield NW. Evidence of Clinical Impact Supports a New Petition for Medicare Coverage of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Evaluation of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Focused Literature Review and Call to Action. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 May 7;75(8):1457–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac363>
- Chastain DB, Covert KL, Tu PJ, McDougal S, White BP, Cluck D. Therapeutic Options for Adult Patients With Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Narrative Review. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2023 Mar 22;57(11):1312–27. Available from: <https://doi.org/10.1177/10600280231158809>
- Legg A, Davis JS, Roberts JA. Optimal drug therapy for Staphylococcus aureus bacteraemia in adults. *Current Opinion in Critical Care* [Internet]. 2023 Jul 27;29(5):446–56. Available from: <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000001072>
- Adamu Y, Puig-Asensio M, Dabo B, Schweizer ML. Comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bloodstream infections: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS ONE*

[Internet]. 2024 Feb 21;19(2):e0293423. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293423>

- Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia [Internet]. Vol. 63, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019 p. e02483-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.02483-18>
- Huang C, Chen I, Lin L. Comparing the Outcomes of Ceftaroline plus Vancomycin or Daptomycin Combination Therapy versus Vancomycin or Daptomycin Monotherapy in Adults with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia—A Meta-Analysis. Antibiotics [Internet]. 2022 Aug 15;11(8):1104. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081104>
- Kaasch AJ MD, López-Cortés LE MD, Rodríguez-Baño J MD, Cisneros JM MD, Navarro MD MD, Fätkenheuer G, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk Staphylococcus aureus bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial [Internet]. Vol. 24, The Lancet Infectious Diseases. p. 523–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00756-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00756-9)
- Mensa, Soriano. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 34a. Antares Editorial; 2024. ISBN 978-84-88825-35-3

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL. Rosa María Martín Díaz

INTRODUCCIÓN:

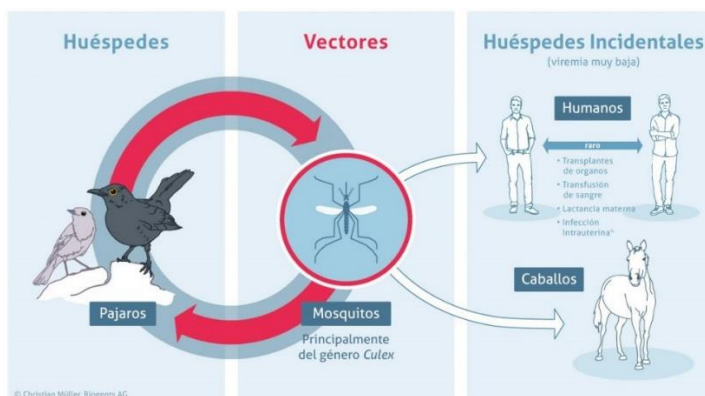
El virus del Nilo Occidental (VNO) se aisló por primera vez en 1937 en el distrito West Nile de Uganda. Entre 1950 y 1980 se ha aislado en diversos mosquitos, aves y mamíferos de Europa. En África, Australia e India se describieron inicialmente casos esporádicos y con el tiempo brotes y epidemias.

El VNO pertenece al género Flavivirus, de la familia Flaviviridae. Existen varios linajes filogenéticos, aunque solo el 1 y el 2 se han asociado a enfermedad en humanos. Tienen similares características de patogenicidad. En España ha habido casos de ambos linajes, aunque el 2 solamente en Cataluña (Tarragona y Lérida).

CICLO BIOLÓGICO:

Las aves son el reservorio primario, el vector es un mosquito y el ser humano y otros mamíferos (principalmente caballos) son huéspedes accidentales, que no perpetúan el ciclo.

La enfermedad se transmite por la picadura de un mosquito infectado. Hay más de 40 especies identificadas de mosquitos implicados, principalmente Culex. La transmisión persona-persona (por transfusión, trasplante, transplacentaria o exposición accidental por accidentes de laboratorio o autopsias) es muy infrecuente. En los humanos picados por mosquitos, el pico de viremia (alcanzado entre 4-8 días después de la inoculación) es muy bajo y no permite la infección de un mosquito que pique al humano.



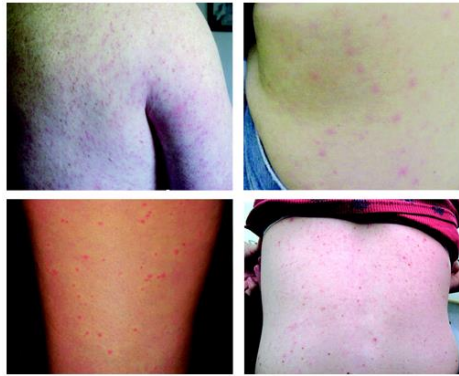
CLINICA:

El periodo de incubación es de 2-14 días, si bien puede prolongarse hasta 21 días en pacientes inmunosuprimidos. Lo más frecuente (80% de los casos) es que curse de forma asintomática. Aproximadamente el 80% de los casos cursan de forma asintomática. La inmunidad es duradera, siendo las reinfecciones muy infrecuentes. Es conocida la posibilidad de reacciones cruzadas entre anticuerpos de distintos flavivirus pero NO hay inmunidad cruzada. Se mencionan aspectos de las principales formas de presentación:

Fiebre del Nilo (FNO)

Es la manifestación clínica más frecuente. Su evolución es autolimitada (3-10 días). Suele presentarse con fiebre (aunque a veces puede no estar presente o haber únicamente febrícula), cefalea, malestar general, mialgias, lumbalgia y anorexia. Puede acompañarse de manifestaciones a múltiples niveles, como dolor ocular, faringitis, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La aparición de linfadenopatías generalizadas es infrecuente.

Entre un 25-50% de los pacientes presentan un rash, normalmente en tórax, dorso o brazos. Suele ser morbiliforme o maculopapular, puede acompañarse de disestesia y prurito. Aparece normalmente con la defervescencia clínica, su duración es menor de 1 semana y parece asociarse a menor riesgo de enfermedad neuroinvasiva.



Enfermedad neuroinvasiva

Cursa con fiebre. Tiene una mortalidad del 10%, siendo factores de riesgo la edad (mayores), el sexo masculino, la presencia de ciertas patologías (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, neoplasias o inmunosupresión). Puede cursar como:

- Meningitis. Es más frecuente en niños y jóvenes. Cursa de forma similar a otras meningitis virales.
- Encefalitis. Aparece más frecuentemente en pacientes de mayor edad. El espectro de gravedad es amplio, pudiendo presentarse desde los casos más leves como un síndrome confusional autolimitado a encefalopatía severa, coma y muerte los más severos. La presencia de síntomas extrapiramidales (temblor grueso, mioclonus -sobre todo en miembros superiores- o sintomatología parkinsoniana -rigidez, inestabilidad postural, bradicinesia-) eleva la sospecha diagnóstica.
- Parálisis flácida aguda. Es más frecuente en pacientes jóvenes. Suele cursar como debilidad asimétrica en extremidades en las primeras 48h de síntomas. Puede aparecer asociada a síntomas de meningitis o encefalitis.
- Otras manifestaciones: plexopatía braquial, neuropatía desmielinizante, axonopatía motora, polineuropatía axonal, compromiso de las raíces espinales ventrales, miastenia gravis, mielitis transversa aguda, síntomas similares a Guillain-Barré.
- Manifestaciones infrecuentes: parálisis de nervio craneal (dando lugar a debilidad facial), vértigo, disartria, convulsiones, ataxia cerebelosa, disfagia.

Manifestaciones oculares:

Lo más habitual es la presencia de coriorretinitis, hemorragias retinianas o vitritis. Es infrecuente la aparición de iridociclitis, vasculitis oclusiva o uveítis. La presencia de neuritis óptica / vasculitis oclusiva puede dar lugar a déficits visuales persistentes o permanentes, si bien es algo infrecuente.

Otras manifestaciones:

- Rabdomiolisis
- Fiebre hemorrágica con fallo multiorgánico y púrpura palpable
- Hepatitis (en ocasiones fulminante), pancreatitis
- Diabetes insípida central
- Miocarditis
- Miositis, orquitis

Manifestaciones congénitas:

Suelen cursar de forma asintomática. Se han descrito casos de coriorretinitis, daño cerebral, encefalitis, meningitis o rash.

Sintomatología persistente:

Es más frecuente (pero no exclusivo) en pacientes mayores y en los casos que han cursado como enfermedad neuroinvasiva. Las manifestaciones más frecuentes son dificultades cognitivas, déficit funcional persistente, fatiga, cefalea, dolor, mialgias... Pueden durar meses (a veces hasta un año) hasta su resolución, si bien en ocasiones la resolución es incompleta.

En los casos de parálisis flácida aguda, aproximadamente 1/3 experimentan recuperación completa, 1/3 recuperación parcial y 1/3 no recuperan. El tiempo de recuperación suele variar en torno a 6-8 meses.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático. No tienen efecto los antivirales (se han realizado estudios con ribavirina y aciclovir, demostrando ineficacia). En algunos casos individuales y tras valoración minuciosa del balance riesgo-beneficio se han usado esteroides (con objeto de disminuir el edema en casos de afectación neuroinvasiva severa) e inmunoglobulinas IV (en pacientes con inmunodeficiencia humoral y enfermedad neuroinvasiva).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Destacan:

- Análisis sanguíneos convencionales: los resultados son similares a los de otras infecciones virales:
- Estudios en LCR: se objetiva proteinorraquia (< 150 mg/dl) y pleocitosis moderada (<500 céls/μl) con predominio linfocítico, aunque en las fases tempranas pueden mostrar predominio neutrofílico. La normalidad celular no excluye la infección, pues un 3-5% de meningitis/encefalitis tienen recuentos normales. La anatomía patológica muestra linfocitos plasmocitoides y monocitos similares a células de Mollaret
- Pruebas de imagen: TAC (suele ser normal) y RMN (puede ser normal o tardar semanas en aparecer alteraciones).
- Neurofisiología.
 - Meningitis/encefalitis: enlentecimiento generalizado en regiones frontales/temporales
 - Parálisis flácida aguda: potenciales de acción nerviosa sensorial (PAAN) normales, velocidades de conducción nerviosa normales, potenciales de fibrilación generalizados y potenciales de acción motora compuestos (PAAM) que varíen entre normales y notablemente disminuidos
- Pruebas de detección viral específica. Constituyen parte de los criterios diagnósticos.
 - PCR: en suero, LCR y orina. Su negatividad no excluye la infección (puede ser negativa en casos de viremias bajas y de corta evolución). La rentabilidad es algo mayor en orina, pues la excreción viral puede ser prolongada.
 - Ac en LCR y suero. Su determinación se realiza en paralelo a la PCR. La IgM se positiviza en la 1ª semana de enfermedad y la IgG al 8º día.

DEFINICIÓN DE CASOS

Se distinguen: casos probables (cumplen criterios clínicos y criterios probables de laboratorio) y casos confirmados (cumplen criterios confirmatorios de laboratorio).

- **Criterios epidemiológicos:** cumple al menos 1 de los siguientes:
 - Reside/ha visitado/ha estado expuesto a picaduras de mosquito en zonas en las que se haya detectado VNO
 - Hay datos indicativos de transmisión persona-persona: vertical (recién nacido de madre con infección activa), transfusión sanguínea o trasplante en ausencia de otro mecanismo de transmisión
- **Criterios clínicos:** presenta al menos 1 de las siguientes manifestaciones clínicas: encefalitis, meningitis, parálisis flácida aguda o síndrome de Guillain Barré. Pueden acompañarse (o no) de fiebre.
- **Criterios de laboratorio:** Se definen como:
 - Caso probable: Ac IgM positivos en suero
 - Caso confirmado: al menos 1 de:

- ❖ Aislamiento viral en muestra clínica (sangre/orina/LCR)
- ❖ Detección de ácido nucleico viral en muestra clínica
- ❖ Ac IgM en LCR
- ❖ Título elevado de IgM + IgG + confirmación por PCR en suero

Hay que considerar el estado vacunal frente a otros flavivirus (encefalitis japonesa, fiebre amarilla, encefalitis transmitida por garrapatas) pues pueden dar lugar a la presencia de falsos positivos por reacción cruzada. Dado que los Ac IgM no cruzan la barrera hematoencefálica, si son positivos en una muestra de LCR es indicativo de enfermedad neuroinvasora y, por tanto, criterio confirmatorio.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

Se trata de una enfermedad de declaración obligatoria urgente. Es una enfermedad emergente, la detección del primero caso ya se considera brote.

Los primeros datos en España datan de estudios retrospectivos de los años 90 con sueros de seres humanos de los años 80 de la zona del delta del Ebro donde se aislaron anticuerpos frente al VNO. Los programas de vigilancia activa comenzaron en 2001 (red EVITAR – équidos) y 2007 (plan de vigilancia VNO - aves, équidos y mosquitos).

Actualmente hay 2 tipos de vigilancia:

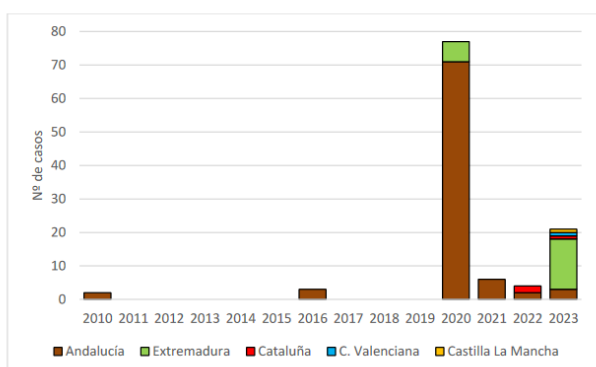
- Pasiva: animales con sintomatología
- Activa: identificación del VNO por PCR en mosquitos capturados por trampas en áreas de riesgo (Doñana, delta del Ebro, humedales de Cataluña, Valencia, Murcia y Baleares). Se realiza desde finales de primavera hasta finales de otoño.

La vigilancia en humanos tiene como objetivos la detección precoz para establecer medidas preventivas y de control oportunas y la identificación de nuevos territorios epidémicos.

CASUÍSTICA EN ESPAÑA

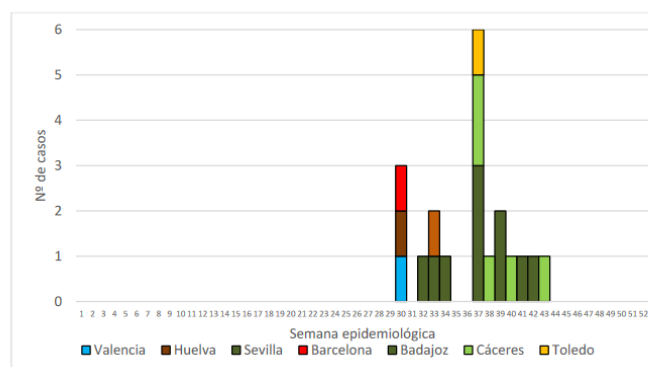
Los primeros casos en humanos diagnosticados prospectivamente datan de 2010. Se muestran en las siguientes figuras los casos diagnosticados desde 2010 hasta 2023.

Figura 1. Casos autóctonos de FNO según año de inicio de síntomas y CA*. España, 2010- 2023.



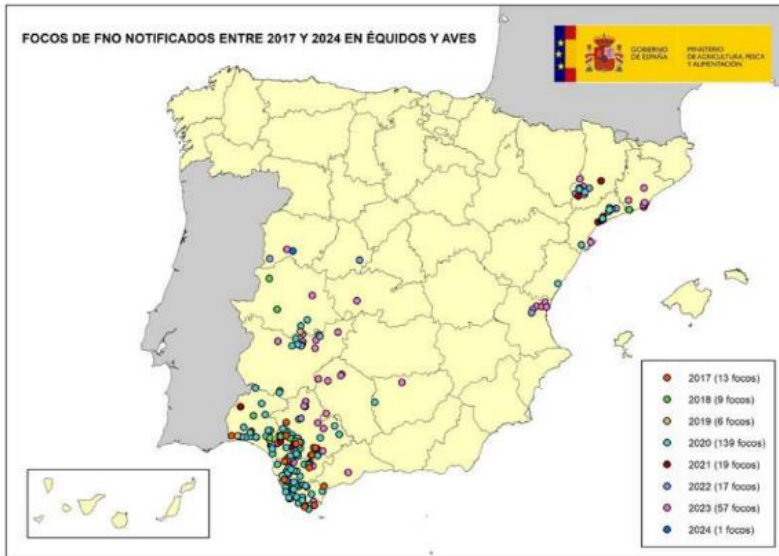
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). *CA del caso: de exposición o de contagio

Figura 2. Casos autóctonos de FNO según provincia de exposición y semana epidemiológica. España, 2023.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Fiebre del Nilo Occidental, 2023

En 2024 hasta la semana 41 (7-13/octubre) se diagnosticaron 119 casos en seres humanos, de los cuales 11 fallecieron (10 en Andalucía y 1 en Extremadura). De los 119 casos, 92 se diagnosticaron en Andalucía (82 en Sevilla, 2 en Huelva, 4 en Jaén, 2 en Córdoba y 2 en Cádiz) y 27 en Extremadura (23 en Badajoz y 4 en Cáceres)



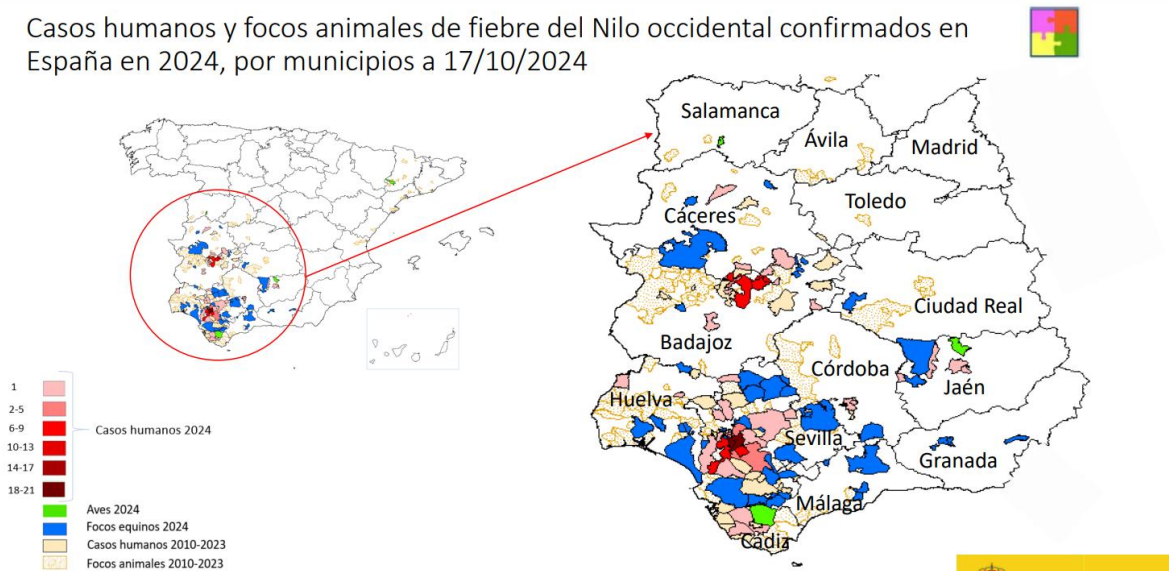
MINISTERIO DE AGRICULTURA, PESCA Y ALIMENTACIÓN
Focos de Fiebre del Nilo Oriental notificados entre 2017 y 2024 en équidos y aves.

En 2024, en la semana 40 había 57 focos identificados en animales: 9 en aves silvestres (repartidas entre Salamanca, Sevilla, Jaén, Cádiz, Huelva y Lérida) y 48 en équidos (22 en Sevilla, 5 en Huelva, 7 en Cádiz, 5 en Jaén, 3 en Cáceres, 3 en Badajoz y 1 en Ciudad Real). En la semana 41 la cifra de focos identificados ascendió a 75.

Fuente:

<https://fundacionio.com/situacion-del-virus-del-nilo-occidental-en-espana-se41/>

Casos humanos y focos animales de fiebre del Nilo occidental confirmados en España en 2024, por municipios a 17/10/2024



Fuente: Elaborado por el Centro de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad con datos de RENAVE (casos humanos confirmados de 2010 a 2023); Servicios de epidemiología de las CCAA (casos humanos confirmados en 2024) y RASVE (focos equinos y de aves)

https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/2024_1018_MAPA_VNO.pdf

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Destacan las siguientes:

- Medidas de protección individual: uso de mosquiteras en puertas/ventanas, ropa manga larga y repelentes.
- Reducción de las superficies de desarrollo del mosquito (agua estancada).
- Disponibilidad de vacuna para caballos.
- Identificación de posibles focos de larvas de mosquitos transmisores (Cx perexiguus, Cx pipiens, Cx modestus) al inicio de la temporada y uso de larvicidas autorizados.

- Protección de trabajadores (RD 64/1997 y 2230/1982) contra riesgos relacionados con exposición a agentes biológicos y necropsias
- Respecto a las hemodonaciones:
 - ✓ En zonas de riesgo:
 - ❖ En caso de presentar síntomas compatibles en los 14 días post-donación, los donantes son advertidos para comunicarlo al centro de extracción.
 - ❖ Se realiza cuarentena de los componentes sanguíneos hasta su análisis mediante pruebas de detección de ácidos nucleicos. Si no se pueden analizar, se suspenden temporalmente las colectas.
 - ❖ Si el donante tiene un diagnóstico previo reciente de VNO o presenta síntomas compatibles con el diagnóstico, se le excluye durante 120 días.
 - ✓ En zonas no de riesgo: se excluye a los donantes durante los 28 días siguientes a abandonar una zona de riesgo salvo que se pueda realizar una prueba de detección VNO mediante amplificación genómica de ácido nucleico con resultado negativo.
- Conocer el potencial riesgo de enfermedad para facilitar su detección precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- UpToDate [base de datos en Internet]. Uptodate.com. [fecha de acceso 24 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-west-nile-virus-infection?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20West%20Nile%20virus%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1
- UpToDate [base de datos en Internet]. Uptodate.com. [fecha de acceso 24 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-west-nile-virus-infection?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20West%20Nile%20virus%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1
- Consejería de Salud y Consumo, Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Servicio de Vigilancia y Salud Laboral. *Protocolo de vigilancia y alerta de fiebre del Nilo occidental (West Nile)*. Sevilla: Junta de Andalucía; 2023. [Internet]. Fecha de acceso 24 de octubre de 2024. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/sites/default/files/inline-files/2024/03/PROTOCOLO%20de%20FIEBRE%20DEL%20NILO%20OCCIDENTAL-%20WEST%20NILES_SVEA2023.pdf.
- Informe epidemiológico sobre la situación de la fiebre del Nilo occidental en España. Año 2023. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. [Internet]. Fecha de acceso 24 de octubre de 2024. Disponible en: <https://cne.isciii.es/documents/73819/5d3676a2-3c0b-12ad-0d8e-0888cf94d4a7>
- Ministerio de Sanidad. *Virus del Nilo Occidental. Acuerdos del Comité Científico para la Seguridad Transfusional* [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [fecha de acceso 24 Octubre 2024]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/Virus_Nilo_Occidental.pdf
- Fundación iO. Situación del Virus del Nilo Occidental en España – SE41. [Internet]. Fecha de acceso 24 de octubre de 2024. Disponible en: <https://fundacionio.com/situacion-del-virus-del-nilo-occidental-en-espana-se41/>

- Ministerio de Sanidad. *MAPA_VNO*. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [internet]. Fecha de acceso 24 de octubre de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/20241018_MAPA_VNO.pdf

MANEJO DE TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA EN URGENCIAS DEL HOSPITAL SURESTE. Ana Belén Mancebo Plaza

Numerosos estudios demuestran la importancia del diagnóstico precoz, estratificación del riesgo y tratamiento basado en guías de práctica clínica

Problemas actuales:

1. Falta de adherencia de los clínicos a los protocolos diagnósticos.
2. Falta de experiencia de los clínicos en la estratificación del riesgo.
3. Falta de evidencia científica robusta que avale el uso de nuevos tratamientos de reperfusión (mecánicos y farmacomecánicos)

Existe espacio considerable de mejora en el manejo de pacientes con TEP aguda sintomática.

1. Importancia del diagnóstico correcto: la falta de adherencia a los protocolos empeora el pronóstico de los pacientes con sospecha de TEP
2. Importancia de la estratificación pronóstica: imprescindible para la elección de la mejor opción terapéutica y del lugar de tratamiento.
3. Importancia de los nuevos tratamientos de reperfusión: evidencia científica es débil. Asociación inversa ente el número de procedimientos realizados y mortalidad a corto plazo.

El objetivo principal del manejo de TEP en urgencias es que cualquier paciente con sospecha o diagnóstico de TEP, atendido en urgencias del HSE, reciba la mejor atención médica posible basada en la evidencia científica. Nos centraremos en los siguientes puntos:

1. Manejo diagnóstico más adecuado en función de su situación hemodinámica
2. Estratificación precoz del riesgo del paciente con TEP confirmado
3. Manejo terapéutico inicial más adecuado.
4. Decidir ubicación más adecuada en función del riesgo
5. Identificar pacientes que requieren unidad de cuidados intensivos o activación del código TEP.

1. **Manejo diagnóstico más adecuado en función de su situación hemodinámica:** siguiendo los siguientes algoritmos según estabilidad hemodinámica del paciente

FIGURA 2. Paciente estable hemodinámicamente con sospecha de TEP*.

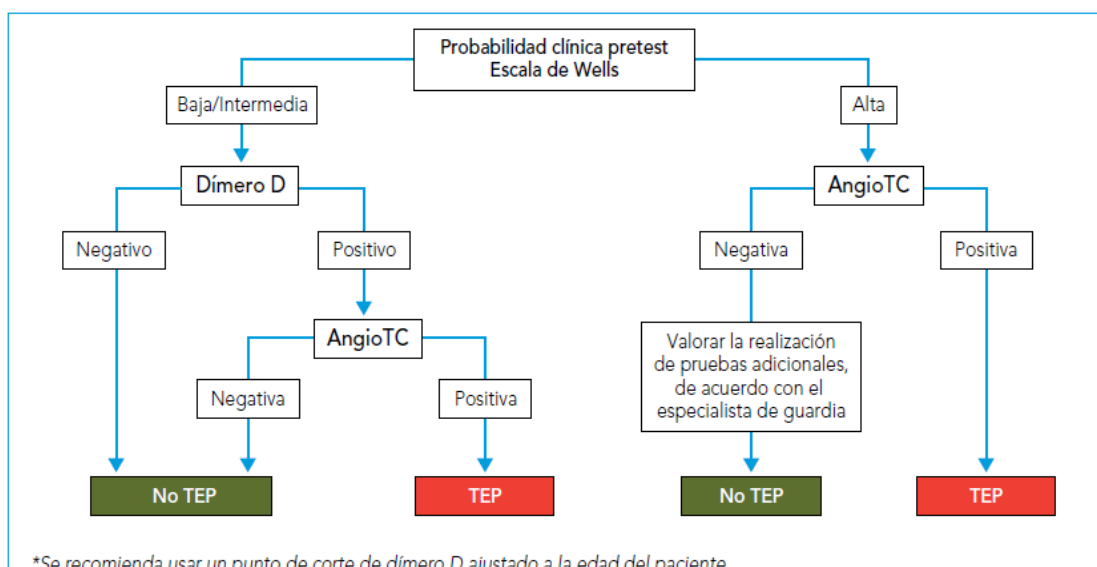
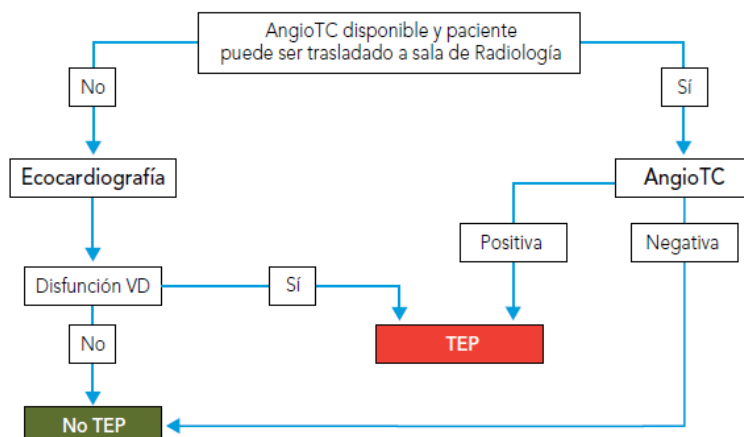


FIGURA 1. Paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de TEP.



2. Estratificación precoz del riesgo del paciente con TEP confirmado

Clasificar al paciente en riesgo: bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y de alto riesgo siguiendo la clasificación de la sociedad europea de cardiología

A) Pacientes de riesgo bajo: Pacientes con escala PESI simplificada negativa más ausencia de dilatación de ventrículo derecho en angioTC de torax realizada para el diagnóstico. No requieren de forma obligada biomarcadores cardiacos, ecocardiografía ni ecografía de compresión de miembros inferiores. En caso de que dichas pruebas estuvieran disponibles, deben ser negativas.

B) Paciente de riesgo intermedio-bajo: Pacientes con escala PESI simplificada positiva con ausencia de dilatación de ventrículo derecho en angioTC de tórax o en ETT o ausencia de daño miocárdico.

C) Paciente de riesgo intermedio-alto:

1. Pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto según la clasificación de la ESC: estabilidad hemodinámica más daño miocárdico (es decir, troponina cardiaca elevada) mas dilatación/disfunción del ventrículo derecho.

2. Pacientes sin criterios absolutos TEP de riesgo intermedio-alto (según clasificación de la ESC) pero con acumulación de factores de mal pronostico: taquicardia (ej., FC > > 100/min), hipotensión limite(ej., PAS 90-100 mmHg), hipoxemia (ej., satO2 < 90%), dilatación/disfunción del ventrículo derecho, carga trombótica alta en la angiotomografía computarizada, trombos en cavidades cardiacas derechas, trombosis venosa profunda residual concomitante, daño miocárdico (i.e., elevación de la troponina cardiaca), elevación del lactato serico, entre otros.

D) Pacientes de riesgo alto

1. Parada cardiaca.

2. Presion arterial sistolica (PAS) < 90 mmHg, con o sin shock asociado.

3. Necesidad de tratamiento vasopresor para conseguir una PAS \geq 90 mmHg.

4. Necesidad de soporte respiratorio avanzado (oxigenoterapia de alto flujo o ventilacion mecanica) para un adecuado intercambio gaseoso.

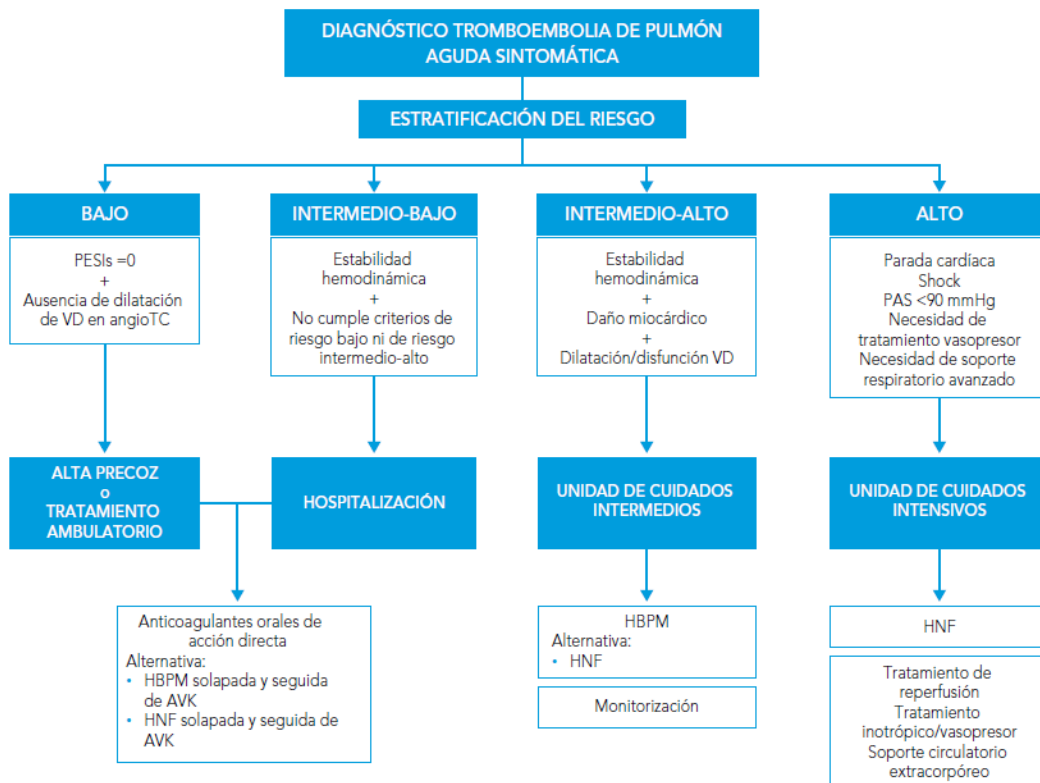
TABLA 2. Escala PESI simplificada.

Variable	Puntuación
Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardiaca \geq 110/min	1
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	1
Saturación de O ₂ en sangre arterial < 90%	1
<i>Riesgo bajo: 0 puntos</i>	
<i>Riesgo alto: \geq 1 punto</i>	

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic instability ^a	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III–V or sPESI \geq 1	RV dysfunction on TTE or CTPA ^b	Elevated cardiac troponin levels ^c
High		+	(+) ^d	+	(+)
Intermediate	Intermediate–high	-	+ ^e	+	+
	Intermediate–low	-	+ ^e	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assesment optional; if assessed, negative

©ESC 2019

3. Manejo terapéutico inicial más adecuado.



PESIs : Pulmonary Embolism Severity Index simplificada
VD : ventrículo derecho
TC : tomografía computarizada
PAS : presión arterial sistólica

HBPM : heparina bajo peso molecular
AVK : antagonistas de la vitamina K
HNF : heparina no fraccionada

4. Decidir ubicación más adecuada en función del riesgo

- A) Pacientes de riesgo bajo: ingreso en planta de Hospitalización con alta precoz.
- B) Paciente de riesgo intermedio-bajo: ingreso en planta de Hospitalización
- C) Paciente de riesgo intermedio-alto: Requieren ingreso en UCI.
Si no son candidatos a ingreso en UCI se mantendrán monitorización en sala de Observación de urgencias 24-48h, según evolución clínica
- C) Pacientes de riesgo alto: requieren ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos

5. Identificar pacientes que requieren unidad de cuidados intensivos o activación del código TEP

A) Paciente de riesgo intermedio-alto:

- Requieren ingreso en UCI.

-Llamar a Unidad de Coronarias de Hospital Universitario de Gregorio Marañón para ver si son candidatos a traslado para observación y tratamientos de reperusión si fuera necesario

B) Pacientes de riesgo alto: requieren ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos y Activación Código TEP.

Bibliografía:

1. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism: analysis of individual participants' data from six studies. *Eur Respir J.* 2014; 44:694-703.
2. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018; 51:1800445.
3. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al. Multidisciplinary consensus for the management of pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58: 246-54.
4. Sam A, Sanchez D, Gomez V, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2011; 37: 762766.
5. Mirambeaux R, Rodriguez C, Muriel A, et al. Comparison of various prognostic scores for identification of patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2023; 223: 61-8.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS):The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41:543-603.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBRO SUPERIOR

Beatriz Chulvi Calvo

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda del miembro superior (TVPMS) es la formación de un trombo en el sistema venoso profundo del brazo. Es una entidad poco frecuente, supone el 6% de la totalidad de las trombosis venosas profundas (TVP) con una incidencia estimada de 0.98/10.000.

Se clasifican en primarias o no provocadas, 20% del total, sería la trombosis de esfuerzo o Síndrome de Paget-Schroetter, y secundarias o asociadas a catéteres, marcapasos, neoplasia, traumatismos, tratamiento hormonal...suponen 80-90% del total.

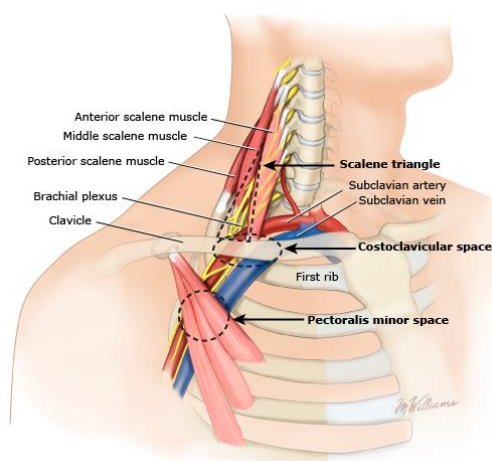
ANATOMÍA

El sistema venoso superficial del miembro superior está formado por la vena basílica, cefálica, cubital media y cefálica accesoria. La basílica atraviesa la aponeurosis del brazo y tiene un tramo en el sistema venoso profundo hasta su unión con la vena braquial.

El sistema venoso profundo en el antebrazo lo forman la vena radial, cubital y las interóseas, en el brazo la vena braquial y axilar que llega a la subclavia al pasar el margen externo de la primera costilla.

El síndrome del opérculo torácico (SOT) fue descrito por primera vez por James Paget en 1855 y posteriormente por Leopold Van Schroetter en 1884. Hughes en 1949 acuñó el término de Síndrome de Paget-Von Schroetter y a partir del siglo XX se empezó a llamar Trombosis de esfuerzo. Tiene lugar en el espacio delimitado por la unión costoclavicular, la primera costilla, triángulo de los escalenos y músculo pectoral menor.

Se produce un mecanismo de cizalla a nivel costoclavicular anterior, una hipertrofia de los pectorales que estrechan el ángulo costoclavicular produciendo un daño en la vena por trauma repetido que lleva a una fibrosis, engrosamiento y lesión en la íntima, pudiendo acabar finalmente en una trombosis.



EPIDEMIOLOGÍA

En la trombosis primaria la localización más frecuente es en la vena axilar y subclavia, la edad de presentación en torno a los 30 años, tiene una incidencia de 1-2 casos/100.000 pacientes/año y se identifica una alta prevalencia de trombofilia.

En la trombosis secundaria la localización más frecuente es en la vena subclavia, yugular, axilar y braquial, la edad de presentación es en la década de los 60 con una incidencia mucho mayor 1.8/100

pacientes/año, hay una alta prevalencia de uso de catéteres (90%) también neoplasias, hormonoterapia...

FACTORES DE RIESGO

En la trombosis primaria o de esfuerzo hasta en un 60-80% se afecta el brazo dominante, es más frecuente en varones musculados que tienen profesiones o practican deportes de riesgo, en los que se realiza movimientos repetidos de hiperabducción o rotación externa del miembro superior.

Dentro de las primarias en el SOT venoso puede haber alteraciones anatómicas congénitas (costilla cervical, inserciones tendinosas anómalas, bandas musculares...) o alteraciones anatómicas adquiridas (callo de fractura clavicular, hipertrofia de músculo escaleno anterior o subclavio...)

En la trombosis secundaria el factor de riesgo más importante es el uso de catéteres, cualquier tipo tiene potencial para producir una trombosis pero hay una serie de características que influyen en la probabilidad de desarrollarla

1. Tipo de catéter: los centrales de inserción periférica (PICC) son los responsables de hasta una 40% de las TVP asociadas a catéter, mid-line tienen un riesgo bajo de 1.4%, catéteres tipo reservorio con un riesgo de un 4%, catéteres venosos centrales (CVC) con riesgo similar al PICC a lo que hay que añadir otras posibles complicaciones como el neumotórax y por último los catéteres periféricos que pueden producir trombosis venosa superficial.
2. Número de luces del catéter, el riesgo aumenta cuando pasamos de 2 a 3 luces, de ahí la importancia de elegir el adecuado para las características de nuestro paciente.
3. Relación entre el tamaño del catéter y el diámetro de la vena, a menor relación el flujo es más lento con mayor probabilidad de estasis y de trombosis.
4. Número de intentos para la canalización, si el tiempo excede los 25 minutos se aumenta el riesgo.
5. Colocación de la punta del catéter, hay menos riesgo sin queda alojada en la cava o aurícula derecha dado que supone un menor contacto con el endotelio y mayor dilución de agentes vasculotóxicos. Siempre se debe comprobar la posición tras la canalización de la vía.
6. Lugar de inserción, más riesgo si se canaliza la yugular interna.
7. Tipo de material, suponiendo menos riesgo los fabricados con silicona o poliuretano.
8. Tiempo desde la inserción, siendo el mayor riesgo en los diez primeros días.
9. Presencia de infección, por la probabilidad de desarrollar un trombo séptico.

En un metaanálisis donde se recogieron más de 5000 pacientes con cáncer portadores de catéter entre los años 1995 y 2008, 425 de ellos desarrollaron una trombosis (7.5%), los factores de riesgo más importantes fueron que tuvieran historia previa de trombosis, colocación inadecuada de la punta del catéter o canalización de vena subclavia.

En otra revisión sistemática y metaanálisis que recogía 11 estudios y fue publicado en la revista Lancet en 2013, se objetivó que los PICC se asociaban a mayor riesgo de trombosis que los CVC sobre todo en pacientes críticos o con cáncer.

Otros factores de riesgo en la TVP secundaria son el cáncer, hormonoterapia, trombofilia, antecedente de enfermedad tromboembólica previa

CLINICA

Los síntomas más frecuentes son edema y dolor (40-80%), pesadez, parestesias, cambios en la coloración, debilidad. El signo de Urschel es la presencia de venas colaterales en el hombro y zona pectoral. La TVP puede ser asintomática y debe sospecharse si hay mal funcionamiento del catéter. Se puede producir embolia de pulmón hasta en un 3-12% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos son inespecíficos y se solapan con otras patologías como linfedema o infección de partes blandas.

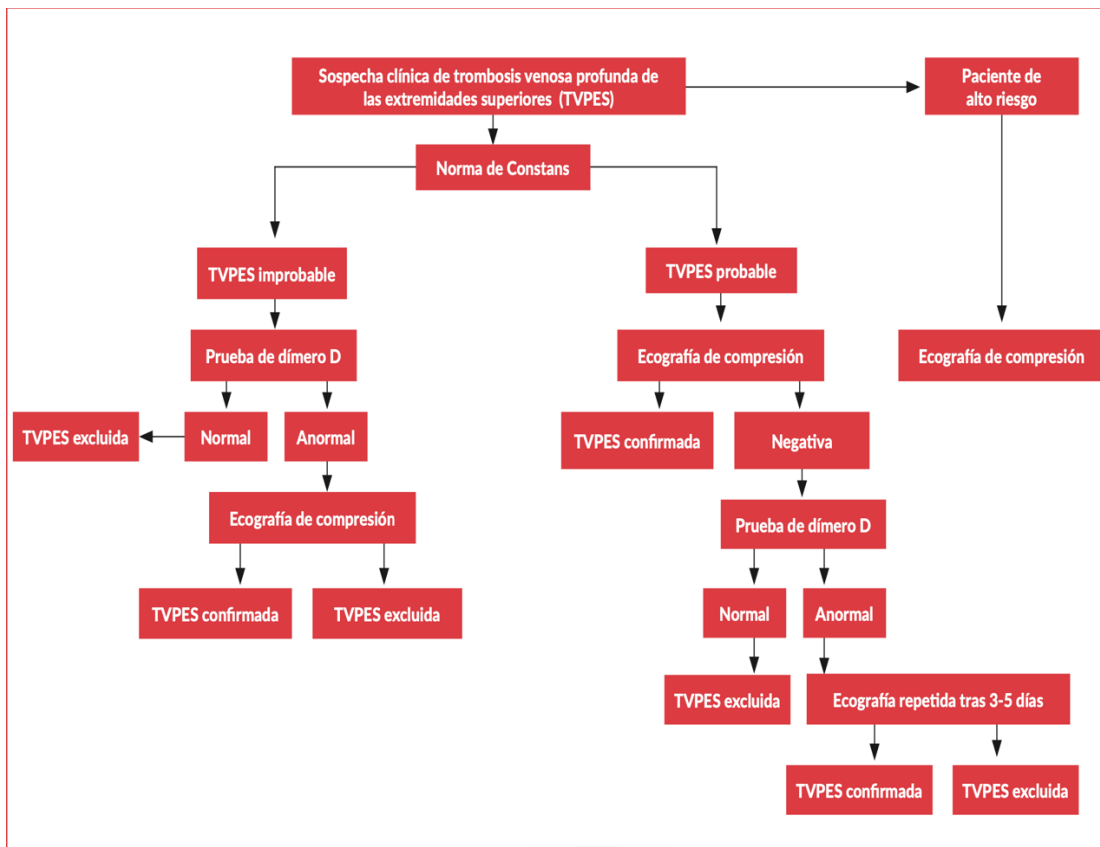
Una vez establecida la sospecha deberíamos evaluar la probabilidad clínica. Las escalas de predicción que usamos para TVP de miembros inferiores (Ej. Escala de Wells) no han sido validadas en miembro superior. Constans et al desarrollaron una escala de predicción a partir de una cohorte de 140 pacientes con sospecha de TVPMS y fue confirmada en 50 pacientes. Se realizó una validación interna con pacientes del mismo hospital y una validación externa con un grupo retrospectivo ambulatorio. Es una escala útil para identificar pacientes de alto riesgo

ÍTEMS	PUNTUACIÓN
Catéter central o marcapasos previo	+1
Dolor localizado	+1
Edema Unilateral	+1
Otros diagnósticos	-1

Si la puntuación es -1 o 0 la probabilidad es baja, 1 punto probabilidad intermedia y 2 o más puntos probabilidad alta.

Dentro de las pruebas de imagen disponemos de la *Venografía* que actualmente está en desuso y existe riesgo de perpetuar la trombosis por contraste, *ecografía de compresión* con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 93%, siendo muy útil el Doppler para evaluar la parte proximal de la subclavia ya que se interpone la clavícula. Si realizamos ecografías seriadas se llega al diagnóstico en el 10% de las ecografías no concluyentes, la *tomografía computerizada* nos permite descartar SOT si se realiza dinámico con los brazos en posición neutra y en hiperabducción, además de poder descartar otras causas de compresión como adenopatías, cáncer...por último la *resonancia magnética* con la que hay una experiencia limitada.

En el estudio prospectivo ARMOUR que analizaba una cohorte de pacientes hospitalizados y ambulatorios con sospecha de TVPMS combina la escala de predicción de Constans, el dímero D y la ecografía de compresión, propone un algoritmo diagnóstico. Se considera pacientes de alto riesgo a los que tienen cáncer, catéter venoso central, marcapasos, edad mayor de 75 años o están hospitalizados, a este grupo se le hace ecografía directamente. En los pacientes de bajo riesgo con dímero D normal se excluye TVP.



TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones (embolia de pulmón, síndrome posttrombótico y recurrencias) y si el paciente es portador de catéter venoso establecer una estrategia de acceso venoso.

La base del tratamiento es la anticoagulación pero no hay ensayos aleatorizados ni estudios controlados que evalúen específicamente el manejo de la TVPMS, las recomendaciones están basadas en estudios pequeños y extrapolación de estudios de TVPMI, aunque la evidencia es escasa demuestra que el tratamiento con Heparina de bajo peso molecular (HBPM), Anti Vitamina K (AVK) y anticoagulantes de acción directa (ACOD) es eficaz y seguro. La duración del tratamiento debe ser al menos de 3 meses y mantenerlo mientras el cáncer esté activo o se mantenga el catéter venoso.

Con respecto a la trombolisis en la TVPMS primaria se puede plantear en los primeros 15 días de inicio de síntomas. Se realiza infusión de alteplasa siempre con catéter y debe ir seguido de descompresión quirúrgica. Se debe considerar en pacientes jóvenes con síntomas severos que necesiten buena funcionalidad del brazo y tengan bajo riesgo hemorrágico

En la TVPMS secundaria asociada a catéter se pueden usar fibrinolíticos a través del catéter si este no se retira y está obstruido. No se recomienda la trombólisis por la ausencia de evidencia y se podría considerar solo en pacientes con síntomas severos afectación extensa, mala respuesta a anticoagulación, bajo riesgo hemorrágico y necesidad de buena funcionalidad del brazo.

Terapia compresiva y uso de venotónicos no hay evidencia para su utilización y las guías se pronuncian en contra para la prevención de síndrome posttrombótico con un grado de evidencia 2C, tienen utilidad en beneficio sintomático.

Resumiendo, con respecto al manejo de la TVPMS primaria las guías clínicas recomiendan anticoagulación convencional. En una revisión sistemática y meta-análisis para el manejo del síndrome de Paget-Schroetter, se analizaron 25 estudios con un total de 1511 pacientes. Concluyen que aunque no hay ensayos clínicos los resultados globales son buenos con trombólisis local seguida de cirugía descompresiva.

¿Cuándo realizar la cirugía? Algunos autores proponen esperar 1-3 meses para que se repare el daño endotelial, otros en el mismo ingreso.

El paciente debe permanecer anticoagulado hasta la cirugía y el abordaje quirúrgico dependerá de la anomalía identificada y la experiencia del cirujano.

En la TVPMS secundaria la anticoagulación debe ser mínimo de 3 meses, si el catéter no es funcional, está infectado o ya no es necesario debe retirarse.

¿Cuándo retirarlo? Este tema es controvertido por la posibilidad de desarrollar una embolia de pulmón con la retirada. En un estudio retrospectivo de 480 pacientes con cáncer hematológico y trombosis asociada a catéter, no se encontraron diferencias en la incidencia de EP a los 7 días con la retirada precoz (menos de 48 horas) o tardía (más de 48 horas desde el inicio de la anticoagulación.)

Si el catéter no se retira, en el paciente sin cáncer se debe mantener el tratamiento anticoagulante mientras tenga el catéter (grado de recomendación 2C) en el paciente con cáncer se debe mantener el tratamiento anticoagulante mientras tenga el catéter (grado de recomendación 1C)

Si el catéter se retira, en el paciente sin cáncer mantener el tratamiento anticoagulante 3 meses (grado de recomendación 1B), en el paciente con cáncer mantener tratamiento anticoagulante 3 meses (grado de recomendación 2C)

PROFILAXIS DE TVP ASOCIADA A CATÉTER

No hay evidencia que la profilaxis farmacológica disminuya la incidencia de TVP y no se recomienda en ninguna guía clínica.

Las recomendaciones están orientadas a disminuir la incidencia de trombosis asociada a PICC: implante del catéter guiado por ecografía, inserción en el lado derecho para localizar la punta en cava-aurícula derecha, elección adecuada del número de luces, retirada precoz si no es necesario y se podría plantear profilaxis en casos seleccionado de alto riesgo.

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones se puede desarrollar embolia de pulmón en el 3-12% de los casos de TVPMS, la recurrencia ocurre en un 2% de los casos el primer año y hasta un 7% a los 5 años y por último el síndrome posttrombótico por persistencia del trombo o reflujo valvular venoso

Para poder evaluar esta última complicación, disponemos del Score de Villalta modificado, aunque es una medición no estandarizada.

CONCLUSIONES

1. La TVPMS se clasifica en primaria (entre las que se encuentra el S.Paget-Schoetter) y secundaria (catéteres, cáncer y otros).
2. El DD tiene un alto valor predictivo negativo y la ecografía de compresión es el método de elección en el diagnóstico.
3. Debemos elegir el catéter de forma adecuada para disminuir el riesgo de trombosis asociada a catéter.
4. No hay evidencia para indicar profilaxis en la inserción de un CVC.
5. La clave del tratamiento es la anticoagulación que debe mantenerse un mínimo de 3 meses.

6. En la TVPMS primaria se debe realizar descompresión quirúrgica precedida o no de trombolisis.
7. En la TVPMS asociada a catéter hay que valorar la necesidad de mantener o retirar el catéter.
8. Las complicaciones como embolia de pulmón o Síndrome post trombótico son menos frecuentes que en la TVP de miembro inferior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verso M, Agnelli G, Bagatella P, Camporese G, Casara D, De Angelis V, et al. A pooled análisis of risk factors for central venous catheter-related thrombosis in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(6):1050-1057.
2. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(2):312-319.
3. Constans J, Salmi LR, Sevestri-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M et al. A clinical prediction score for upper extremity Deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008; 99(1):202-207.
4. Van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, et al. Diagnostic management of suspected upper extremity Deep vein thrombosis: the ARMOUR study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):66-73.
5. Karaolanis G, Antonopoulos C, Koutsias S, Tzimas P, De Borst G, Geroulakos G et al. A systematic review and meta-analysis for the management of Paget-Schroetter síndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):801-810.
6. Houghton DE, Billett HH, Gaddh M, Onadeko O, George G, Wang TF et al. Risk of pulmonary emboli after removal of an upper extremity central catheter associated with a Deep vein thrombosis. *Blood Advances.* 2021 27;5(14):2807-2812.
7. Karthaus M, Kretschmar A, Kroning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2006;17(2):289-296.

TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER. Estrella Díaz de Mayorga Muñoz

La trombosis asociada al cáncer (TAC) es una complicación frecuente y de gran importancia clínica ya que asocia a una elevada morbimortalidad, y afecta al pronóstico y al tratamiento del cáncer. La presentación clínica más habitual es el tromboembolismo pulmonar (TEP) o la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, al igual que en la población general. Otras formas de presentación menos frecuentes son las trombosis venosas en localizaciones atípicas, la trombosis arterial o la microangiopatía trombótica.

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis en pacientes con cáncer es de 4 a 7 veces más frecuente que en la población general. Hasta un 20-30% de eventos trombóticos se asocian a cáncer.

El aumento de incidencia se deba posiblemente a varios factores: Desarrollo de la medicina con aumento progresivo de la esperanza de vida y de la incidencia del cáncer, aumento progresivo de la supervivencia en pacientes oncológicos; uso de catéteres venosos centrales; desarrollo y generalización de pruebas de imagen, lo que conlleva un aumento del diagnóstico de ETEV incidental.

El 80% de los casos se diagnostican en el medio ambulatorio, debido probablemente al uso generalizado de trombopprofilaxis en el medio hospitalario.

Supone un importante aumento de mortalidad en estos pacientes. Esto puede explicarse por la morbilidad asociada a la trombosis, pero también por el hecho de que el desarrollo de trombosis ocurre más frecuentemente en pacientes con tumores de comportamiento más agresivo.

FISIOPATOLOGÍA

La relación entre cáncer y trombosis es bidireccional. Por un lado, la presencia de células tumorales induce el desarrollo de trombosis mediante la producción de factor tisular y otras moléculas procoagulantes o que interfieren en el proceso de la fibrinólisis; y por la producción de citoquinas y activación celular. Por otro lado, la activación del sistema homeostático facilita la progresión local y la diseminación del cáncer a través de la producción de proteasas, formación de estroma tumoral y neoangiogénesis; la intravasación de células malignas; el transporte plasmático de células tumorales mediante agregados plaquetarios y microtrombos facilitando mecanismos de evasión inmune, y la extravasación de células malignas a distancia.

FACTORES DE RIESGO

La etiología de la ETEV en pacientes con cáncer, al igual que en población general, suele ser multifactorial de acuerdo con el modelo patogénico clásico de la triada de Virchow: Disminución del flujo vascular + Lesión endotelial + Hipercoagulabilidad.

En los pacientes con cáncer suelen coexistir varios factores de riesgo. Podemos diferenciarlos en 3 grupos: los relacionados con el tumor, los relacionados con el paciente, y los relacionados con el tratamiento del cáncer.

Factores de riesgo del paciente:

- Generales: Antecedente personal o familiar ETEV, sexo, edad, grupo sanguíneo no-O, obesidad, hospitalización, inmovilidad, cirugía
- Enfermedad venosa: Varices, malformaciones venosas, sd May-Thurner, agenesia de la VCI
- Gestación: Embarazo, parto y puerperio
- Enfermedades concomitantes: Enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna
- Fármacos: Antipsicóticos, terapia hormonal combinada
- Trombofilias: Hereditarias (polimorfismos protrombina, F. V Leyden, déficit proteína C, proteína S y antitrombina), adquiridas (SAF)
- Alteraciones analíticas: anemia, leucocitosis, trombocitosis

Factores de riesgo relacionados con el tumor:

- Tumor primario: Páncreas, gástrico y cerebral (muy alto riesgo); pulmón, ginecológico, germinal y urotelial (alto riesgo); próstata, mama, colorectal (bajo riesgo).
- Cáncer activo, infiltración vascular...
- Alto grado histológico
- Adenocarcinoma, tumor productor de mucina
- Primeros 3 meses tras el diagnóstico de cáncer; fases avanzadas de progresión tumoral.
- Perfil genético molecular: Adenocarcinoma pulmonar con translocación ALK, ROS-1; Mutación KRAS; Mutación JAK-2

Factores de riesgo relacionados con el tratamiento:

- Tratamiento oncológico sistémico: Quimioterapia mieloablativa, hormonoterapia (moduladores de receptores de estrógenos (tamoxifeno, raloxifeno), análogos de gonadotropinas (leuprolide, acetato de goserelina), antiandrógenos (bicalutamida)), inmunomodulares (talidomida, lenalidomida), anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), antiangiogénicos (anti-VEGF (bevacizumab, afibercept, ramucirumab), anti-TKI (sunitinib, axitinib, regorafenib)), inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunológicos PD-1, PD-L1, CTLA-4, Inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina (abemaciclib, palbociclib, ribociclib))
- Cirugía
- Catéter venoso: Los catéteres tipo PICC tienen más riesgo que los reservorios tipo port-a-cath. Influyen también otros factores como la posición y características del catéter, la técnica de colocación, la coexistencia de infección o compresión vascular...
- Terapias de soporte: Corticoides a dosis altas, acetato de megestrol, G-CSF, eritropoyetina, transfusión de hemoderivados

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, superponible al diagnóstico de la ETEV no asociada a cáncer. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, con síntomas como edema de MMII, dolor, síntomas torácicos o cardiovasculares.

El diagnóstico diferencial es aún más complejo ya que los síntomas de ETEV también suelen ser atribuibles a la propia neoplasia, la toxicidad de los tratamientos y a otras complicaciones.

En muchas ocasiones, es un hallazgo incidental.

Las escalas de probabilidad son menos útiles que en la ETEV no asociada a cáncer. El rendimiento de la determinación del D-dímero y de las escalas de probabilidad pretest son deficientes, con alto

porcentaje de falsos positivos. Por tanto, si existe sospecha clínica de trombosis asociada a cáncer, hay que hacer directamente una prueba de imagen.

Las pruebas de imagen que se utilizan son las habituales: eco-doppler de miembros para el diagnóstico de TVP, angioTAC de arterias pulmonares para el diagnóstico de TEP, RM en casos de algunas trombosis de localización atípica, y gammagrafía V/Q en casos de alergia al contraste o $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$.

TRATAMIENTO

Fase aguda y largo plazo (3-6 meses)

El pilar fundamental del tratamiento es la anticoagulación, con un doble objetivo: detener la progresión del trombo y evitar su recurrencia.

Historia de la evidencia científica del tratamiento anticoagulante:

Los estudios en vida real relevaron que los pacientes con trombosis asociada a cáncer en tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK) tenían mayor dificultad para controlar el INR; así como mayor riesgo de recurrencia y de sangrado. Por esta razón, se realizaron ensayos clínicos con HBPM (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina) frente a AVK, objetivando mayor eficacia del tratamiento (reducción de un 40% de riesgo de recurrencia), sin objetivar diferencias de sangrado mayor ni mortalidad. No existen estudios que comparen la eficacia y seguridad de las diferentes HBPM, ni tampoco que comparen anticoagulantes de acción directa (ACODs) versus AVK en pacientes con TAC.

El análisis ad hoc de la población oncológica de los ensayos clínicos de fase III de ACODs frente a AVK en población general, no mostró diferencias en eficacia y seguridad en el subanálisis de la población con cáncer. Estos resultados llevaron al diseño posterior de ensayos clínicos específicos en pacientes con TAC. Se realizaron ensayos clínicos de fase III que compararon ACOD anti-Xa versus HBPM en estos pacientes: Edoxabán en Hokusai-VTE-Cancer, Rivaroxabán en SELECT-D y CASTA-DIVA, Apixabán: ADAM-VTE y Caravaggio, y varios de ellos en el ensayo CANVAS. No existen estudios con Dabigatrán.

En el metaanálisis de Frere et al se objetivó: mayor eficacia de los ACODs respecto a HBPM, con una disminución significativa de recurrencias; mayor incidencia de sangrado no mayor clínicamente relevante; y no diferencias en sangrado mayor ni mortalidad.

Los sangrados mayores más frecuentes se presentaron en pacientes con tumores gastrointestinales no operados en caso de tratamiento con edoxabán o rivaroxabán, pero no en los pacientes tratados con apixabán.

Los criterios de exclusión fueron en general: ECOG 3-4 o esperanza de vida $< 3 \text{ m}$ (o 6 m), $\text{ClCr} < 30$, plaquetas < 50.000 , insuficiencia hepática (cirrosis Child B o C o transas $\times 3$)

Anticoagulación:

Por tanto, con un nivel de evidencia 1ª, se recomienda anticoagulación con HBPM o ACOD anti-Xa como primera elección para la mayoría de los pacientes con TAC. Los AVK se reservan para casos muy seleccionados que no puedan ser tratados con ACOD o HBPM. Aunque no hay evidencia de calidad, se puede considerar fondaparinux en pacientes con hipersensibilidad a HBPM que no pueden ser tratados con ACOD o AVK.

Para elegir entre HBPM o ACODs hay que individualizar según diferentes factores:

- Vía de administración disponible (oral, parenteral)
- Tipo y localización del tumor
- Riesgo hemorrágico (HBPM de elección en tumores digestivos y genitourinarios intraluminales no resecaados)
- Comorbilidades (trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal), alergias
- Posibles interacciones farmacológicas (Moduladores CYP3A4, glicoproteína-P)
- Acceso a medicamentos (coste, cobertura sanitaria)
- Valores y preferencias del paciente

En relación al evento trombótico índice, los datos observacionales disponibles apoyan abordar el tratamiento anticoagulante de manera similar en los pacientes con TVP proximal o distal, y para los pacientes con ETV incidental.

En casos de trombosis venosa superficial, se debe considerar la extensión y proximidad al cayado a la hora de individualizar el tratamiento, sabiendo que el pronóstico es similar a la TVP en algunos estudios observacionales.

También se debe individualizar el manejo del TEP subsegmentario aislado y valorar completar estudio con eco-Doppler venoso de extremidades.

Riesgo hemorrágico

El riesgo hemorrágico está aumentado en pacientes con TAC. Las complicaciones hemorrágicas ocurren tren 2 y 3 veces más en pacientes anticoagulados por TAC que en la población general.

No existen modelos predictivos de sangrado validados en estos pacientes, por lo que se recomienda realizar una estimación clínica muy cuidadosa del riesgo, teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente y extremar las precauciones.

Algunas variables que presentan un riesgo de sangrado aumentado son:

- Variables comunes a la población general: riesgo de caídas, consumo de alcohol, antiagregantes, corticoides...
- Características del tumor y el tratamiento antineoplásico: hipervascularización, localización intraluminal no resecaado digestivo alto o vía urinaria, afectación del sistema nervioso central, infiltración vascular, tipo escamoso (más riesgo que adenocarcinoma), antecedente de sangrado, trombocitopenia por infiltración o por quimioterapia, tratamiento antiangiogénico
- Comorbilidades y circunstancias específicas: insuficiencia renal o hepática, anemia, gastritis, exploraciones o tratamientos invasivos, coagulopatía, infiltración tumoral hepática...

Algunas de estas variables se asocian al mismo tiempo a mayor riesgo de sangrado, pero también a mayor riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa, como la edad, el sexo, el IMC, el TEP como evento índice, la comorbilidad cardiovascular, la localización y extensión del cáncer, el uso de quimioterapia, etc, lo que hace que el manejo de estos pacientes sea mucho más complejo.

Pacientes frágiles:

En pacientes particularmente frágiles se recomienda individualizar el tratamiento en base al mejor juicio clínico teniendo en cuenta datos de vida real, valoración interdisciplinar, valores y preferencias del paciente, monitorizar más estrechamente y promover la educación sobre los síntomas de alarma.

Fase extendida (>6 meses)

En este escenario, el nivel de evidencia es limitado y de baja calidad.

El ensayo clínico Hokusai VTE Cancer fue el único que de manera opcional prolongó el tratamiento anticoagulante hasta los 12 meses, algo que ocurrió en la mitad de los pacientes del estudio. Comparaba edoxabán con dalteparina, y no hubo diferencias en eficacia, seguridad ni mortalidad.

El Cancer-DACUS evaluaba la trombosis venosa residual. Se objetivó que los pacientes sin trombosis venosa residual tenían menor riesgo de recurrencia, y en los pacientes con trombosis venosa residual la incidencia era similar tanto en pacientes bajo tratamiento con HBPM durante 12 meses como en aquellos sin tratamiento extendido. Estos resultados deben tomarse con cautela dado el pequeño tamaño muestral, la baja proporción de pacientes con cáncer metastásico, etc.

En el estudio ONCO DVT se comparó edoxaban durante 3 meses frente a 12 meses en pacientes con TVP distal asilada. Se objetivó una menor tasa de recurrencia en el grupo de tratamiento extendido, sin diferencias en eventos de sangrado mayor.

El estudio AMPLIFY-EXT es el ensayo donde se evalúa el tratamiento extendido con apixabán comparando dosis plenas vs dosis reducidas. La población oncológica fue menor del 2% por lo que no se pueden extraer conclusiones en estos pacientes.

En los ensayos clínicos EVE y API-CAT se comparó el tratamiento extendido con apixabán a dosis plenas vs reducidas en pacientes con TAC. El EVE comparó apixabán 2.5mg cada 12h vs 5mg cada 12h en pacientes oncológicos con ETV tratada 6-12 meses. El objetivo primario fue evaluar el riesgo de sangrado. El seguimiento fue de 12 meses. No se objetivó una reducción de los eventos hemorrágicos con las dosis reducidas de apixabán. En el ensayo API-CAT se incluyeron 1766 pacientes oncológicos con una media de 69 años, el 43.4% eran hombres. La mediana de seguimiento fueron 11.8 meses. Los principales tipos de cáncer fueron: mama (22.7%, colon o recto (15.2%), sistema ginecológico (12.1%) y pulmón (11.3%). El evento índice fue una TVP proximal en el 24.5% y un TEP en el 75.5%. Se comparó apixabán 5mg cada 12h vs 2.5mg cada 12h. Los resultados fueron de no inferioridad para recurrencia y mortalidad, se objetivaron menos eventos hemorrágicos con las dosis reducidas.

No disponemos de ningún modelo predictivo de recurrencia en pacientes anticoagulados por TAC que haya sido validado de forma homogénea y prospectiva.

Existen variables que se asocian a mayor riesgo de recurrencia:

- ETV previa
- Sexo femenino
- Cáncer de pulmón frente a mama
- Cáncer diseminado frente a localizado
- Cáncer avanzado o metastásico
- Tumores de alto riesgo trombótico
- Adenocarcinoma frente a otras histologías
- <65 años
- Diagnóstico cáncer <3m
- Enfermedad renal crónica
- Presencia de trombosis venosa residual, filtro de VCI y obstrucción trombótica pulmonar residual.

La recomendación hasta el momento es la de mantener tratamiento anticoagulante extendido a partir de los 6 meses en los pacientes con cáncer activo y/o que reciben tratamiento antineoplásico sistémico, con las dosis establecidas (no reducidas) de HBPM o ACOD, con un nivel de evidencia bajo (2C). También valorarlo en aquellos pacientes en los que el riesgo de recurrencia supere al

hemorrágica, con una reevaluación periódica del riesgo y teniendo en cuenta las preferencias del paciente.

Hay que considerar otros factores para individualizar la decisión de mantener o suspender la anticoagulación, como son:

- Evaluación del cáncer: tipo, estadio, situación...
- Tratamiento oncológico
- Evento trombotico índice
- Riesgo hemorrágico
- Otras comorbilidades y factores protromboticos
- Factores de riesgo psicosocial
- Valores y preferencias del paciente

Siempre hay que reevaluar al paciente periódicamente y corregir los FR potencialmente reversibles de sangrado y recurrencia ETEV.

TROMBOPROFILAXIS EN CANCER

Existen varias escalas de predicción del riesgo trombotico en pacientes con cáncer, como la escala de Khorana (valoración del riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con quimioterapia), el Vienna CATS, CARTAGO, COMPASS-CAT, ONKOTEV... Es importante identificar aquellos pacientes con alto riesgo trombotico y bajo riesgo de sangrado que puedan beneficiarse de la tromboprofilaxis.

Según el ámbito distinguimos 3 situaciones de tromboprofilaxis: pacientes hospitalizados por causa médica, pacientes ambulatorios en tratamiento quimioterápico y pacientes quirúrgicos.

Pacientes oncológicos hospitalizados

En pacientes hospitalizados con enfermedad médica aguda o movilidad reducida se recomienda ofrecer tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de sangrado o contraindicación. No se recomienda ofrecerla de rutina en pacientes ingresados para procedimientos menores, quimioterapia, trasplante de células madre o médula ósea. La tromboprofilaxis se realiza con HBPM a dosis profilácticas.

Pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria

La tromboprofilaxis no se recomienda de manera rutinaria en estos pacientes. Sólo se recomienda ofrecerla en pacientes de alto riesgo (por ejemplo escala de Khorana ≥ 2 puntos, o de alto riesgo por otras escalas).

La tromboprofilaxis se puede realizar con HBPM a dosis profilácticas, apixabán 2.5mg cada 24h o rivaroxabán 10mg cada 24h. También se recomienda tromboprofilaxis en los pacientes con mieloma múltiple e tratamiento con regímenes con talidomida o lenalidomida y dexametasona. En pacientes de bajo riesgo trombotico se puede realizar con HBPM profiláctica o dosis bajas de AAS, y en pacientes de alto riesgo con HBPM a dosis profilácticas.

Pacientes oncológicos quirúrgicos

Se recomienda ofrecer a todos los pacientes que van a someterse a cirugía mayor oncológica, tanto por laparotomía como laparoscopia, excepto contraindicación por sangrado activo, alto riesgo de sangrado u otras situaciones.

Se recomienda tromboprofilaxis con HBPM a dosis profilácticas. Iniciar entre 10-12h antes de la operación y continuarla al menos 7-10 días. Extender a 4 semanas en casos de cirugía abdominal o pélvica abierta o laparoscópica mayor por cáncer, con alto riesgo trombótico (movilidad disminuida, obesidad, antecedentes ETV, FR adicionales...). En caso de cirugía de bajo riesgo, individualizar la duración según el vaso.

La profilaxis extendida puede realizarse con HBPM o bien apixabán 2.5mg cada 24h o rivaroxabán 10 mg cada 24h.

La profilaxis mecánica puede combinarse con la farmacológica para mejorar la eficacia especialmente en casos de alto riesgo trombótico, pero no se recomienda en monoterapia.

CONCLUSIONES

Trombosis asociada a cáncer

- Complicación frecuente y asociada a elevada morbimortalidad.
- Coexistencia de múltiples factores de riesgo (paciente - tumor – tratamiento).
- Clínica y diagnóstico similar, pero bajo rendimiento de escalas pronósticas. Ante sospecha clínica, realizar angioTAC.
- Tratamiento fase aguda y largo plazo: HBPM o ACOD anti-Xa. Especial cuidado con riesgo hemorrágico.
- Tratamiento fase extendida: Mantener en pacientes con cáncer activo y/o que reciben tratamiento antineoplásico sistémico (baja evidencia). ¿Dosis reducidas? Individualizar y reevaluar periódicamente.

Tromboprofilaxis primaria en pacientes con cáncer:

- Hospitalizados: en general sí (no si únicamente ingresan para procedimientos de bajo riesgo).
- Quimioterapia ambulatoria: no de rutina, valorar en pacientes de alto riesgo.
- Cirugía mayor: en general sí; preoperatoria y hasta 7-10 días – 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

A. Villalobos, R. Valle, J. Pagán-Escribano et al. Recomendaciones 2024 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) para el manejo de la trombosis venosa asociada al cáncer. Revista Clínica Española 225 (2025) 35---44

Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, ArcelusJI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol.2023;41:3063---71.5

I. Mahé M. Carrier et al. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. NEJM 2025 Mar 29

J. Portillo Sánchez. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. Rev Clin Esp. 2020;220(S1):17---24

ORBITOPATÍA TIROIDEA. Andrés F. Cardona Arias

La oftalmopatía tiroidea (OT), también conocida como orbitopatía tiroidea y oftalmopatía de Graves (OG), es una enfermedad orbitaria muy común, siendo la causa más frecuente de proptosis tanto unilateral como bilateral en los adultos.

Las mujeres tienen cinco veces más probabilidad de verse afectadas por la OT que los hombres, pero esto refleja la mayor incidencia de enfermedad de Graves en el sexo femenino.

La OT ocurre clásicamente en paciente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves. No obstante, en torno al 4% de paciente con OT no presentan hipertiroidismo (son eutiroideos o hipotiroideos) y un 2-6% de estos pacientes presentan hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). En general la oftalmopatía precede a la disfunción tiroidea en el 20% de los casos (OT entre los 18 meses antes o posteriores de la aparición de disfunción tiroidea).

La presencia de OT en pacientes que tienen una función tiroidea normal sin historia previa de tratamiento se denomina oftalmopatía de graves eutiroidea (OGE).

La mayoría son casos leves (77%), las moderadas-graves son aproximadamente 22% (son las que necesitan tratamiento precoz y agresivo) y raramente con compromiso visual (1%).

PATOGENIA

La OT se origina por una reacción autoinmunitaria en la que anticuerpos reaccionan contra las células glandulares tiroideas y los fibroblastos orbitarios. Estos fibroblastos orbitarios expresan niveles altos de receptores de TSH, lo que les convierte en diana del proceso autoinmune.

La reacción autoinmunitaria produce inflamación de los músculos extraoculares, tejidos intersticiales, grasa orbitaria y glándulas lagrimales. Esta inflamación se caracteriza por:

- Infiltración celular pleomorfa.
- Aumento de la síntesis de glucosaminoglicanos.
- Inhibición acuosa por ósmosis.

Como consecuencia, hay un incremento del volumen del contenido orbitario, especialmente los músculos, que pueden aumentar hasta ocho veces de tamaño. Puede producirse elevación secundaria de la presión intraorbitaria y compresión del nervio óptico. La consiguiente degeneración de las fibras musculares da lugar a fibrosis, que limita el movimiento del músculo afectado, derivando en miopatía restrictiva y diplopia.

La oftalmopatía tiroidea se relaciona con la formación de anticuerpos frente al receptor de TSH (TRAbs) que incluyen:

- Inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (*thyroid-stimulating immunoglobulin -TSI-*)
- Inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de tirotrópina (*Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin -TBI-*)

Las concentraciones de TRAbs se correlacionan directamente con la actividad clínica y la severidad de la OT, lo que sugiere que el receptor de TSH es el autoantígeno primario en la OT.

CUADRO CLÍNICO

La OG cursa típicamente con una fase inicial congestiva (inflamatoria) de enrojecimiento y dolor ocular que tiende a remitir al cabo de 1-3 años. Le sucede una fase fibrótica en la que no se objetiva dicha inflamación, aunque puede haber limitación indolora a los movimientos. Los hallazgos clínicos pueden dividirse en:

- **Afectación de partes blandas:**
 - Síntomas: Sensación de arenilla, enrojecimiento ocular, lagrimeo, fotofobia, malestar retroocular.
 - Signos: Congestión epibulbar (hiperemia focal intensa en las inserciones de los músculos rectos horizontales), edema periorbitario que puede asociarse a quemosis y prolapso de grasa retroseptal hacia los párpados, insuficiencia e inestabilidad lagrimal.
- **Retracción palpebral:** retracción de los párpados superiores e inferiores en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves. Se postula que los altos niveles circulantes de hormonas tiroideas inducen hiperfunción del músculo de Müller por exceso de estimulación simpática.
 - Síntomas: Los pacientes pueden referir sensación de excesiva apertura ocular o dificultad para cierre palpebral.
 - Signos:
 - El borde palpebral superior normalmente queda 2 mm por debajo del limbo. Se sospechará retracción palpebral cuando el borde esté al nivel o por encima del limbo superior, dejando expuesta la esclera.
 - El borde del párpado inferior normalmente se apoya en el limbo inferior. Se sospechará retracción cuando pueda verse la esclera situada por debajo.
 - El signo de Dalrymple es la retracción de los párpados en posición primaria de la mirada.
 - El signo de Kocher describe la mirada fija y «atemorizada», especialmente cuando el paciente mira con atención.
- **Proptosis:**
 - Síntomas similares a los de retracción palpebral.
 - Signos: La proptosis es axial, unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica, y a menudo permanente. La proptosis grave puede impedir el cierre palpebral y, junto a la retracción de los párpados y la disfunción lagrimal, dar lugar a queratopatía por exposición, úlceras e infecciones corneales
- **Neuropatía óptica:** Complicación grave que ocurre en el 1% de los casos causada por la compresión que ejercen sobre el nervio óptico o su vascularización en el ápex orbitario los músculos rectos congestionados e hipertróficos. Puede ocurrir en ausencia de proptosis.
 - Síntomas: Pérdida de agudeza visual, alteración de la percepción cromática (discromatopsia).
 - Signos:
 - La agudeza visual (AV) suele estar reducida, pero no de forma invariable.
 - La pérdida de saturación cromática es una característica muy sensible.
 - Puede apreciarse una disminución en la percepción de la intensidad de la luz.
 - La presencia de un defecto pupilar aferente relativo es un motivo de preocupación.
 - Los defectos campimétricos pueden ser centrales o paracentrales y combinarse con defectos de haces de fibras nerviosas. Estos hallazgos, junto con el aumento de la presión intraocular, pueden hacer que se confunda con un glaucoma primario de ángulo abierto.
 - La papila óptica puede estar normal, edematosa o, raramente, atrófica.

- **Miopatía restrictiva:** Entre el 30 y el 50% de los pacientes con OT sufren oftalmoplejía, que puede ser permanente. Los movimientos oculares se restringen al principio por el edema inflamatorio y después por la fibrosis.
 - Síntomas: Diplopia.
 - Signos en orden aproximado de frecuencia:
 - Déficit de supravversión causado por contractura fibrótica del recto inferior. Es el problema de motilidad ocular más frecuente y puede simular una parálisis del recto superior.
 - Déficit de abducción por fibrosis del músculo recto medial, que puede simular una parálisis del VI par.
 - Déficit de infraducción secundario a fibrosis del músculo recto superior.
 - Déficit de aducción causado por fibrosis del recto lateral.

FACTORES DE RIESGO de aparición o de progresión de OT.

- Inadecuado control de la función tiroidea (tanto el hiper como el hipotiroidismo pueden empeorar la OT).
- Niveles elevados de los TRAbs.
- Tabaco.
- Tratamiento con radioyodo.
- Colesterol total y LDL elevado.
- Otros: Sexo (mujeres más frecuentes, hombres peor), estrés, edad avanzada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudios analíticos.

Si el diagnóstico es evidente clínicamente, no son necesarias más pruebas más allá de un análisis de sangre para valorar la función tiroidea y anticuerpos antitiroideos.

Exploración de campo visual.

Se realizará un examen del campo visual si se sospecha afectación del nervio óptico o como parte de una exploración inicial incluso aunque no haya deterioro visual aparente.

Estudios de imagen orbitaria.

En ciertas circunstancias está indicado el estudio radiológico de la órbita mediante resonancia magnética (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) o ecografía orbitaria:

- Diagnóstico diferencial: Cuando existen dudas diagnósticas, las pruebas de imagen permiten identificar el patrón característico de la oftalmopatía tiroidea, consistente en agrandamiento del vientre muscular de los músculos extraoculares con preservación de los tendones, y descartar otras causas de proptosis.
- Evaluación de neuropatía óptica.
- Planificación quirúrgica previo a la descompresión orbitaria.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Lesiones orbitarias: Meningiomas, linfomas, fístula carótido-cavernosa, celulitis orbitaria, pseudotumor cerebri, metástasis.

- Miositis orbitaria.
- Miopatía muscular ocular inducida por drogas.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad de IgG4.

EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD Y SEVERIDAD

Es necesario evaluar la actividad clínica y la severidad de la OT ya que marcará el abordaje terapéutico.

Actividad (CAS, *Clinical Activity Score*): Se considera activo si $\geq 3/7$ en la primera visita.

- Dolor retrobulbar espontáneo.
- Dolor al mirar hacia arriba o abajo.
- Enrojecimiento de los párpados.
- Enrojecimiento de la conjuntiva.
- Inflamación del párpado.
- Inflamación de la conjuntiva (quemosis).
- Inflamación de la carúncula o de la plica.

En las revisiones, se evalúa sobre 10 puntos, se tienen en cuenta los previos además de:

- Aumento de exoftalmos/proptosis de $>2\text{mm}$ en menos de 3 meses.
- Disminución de la movilidad ocular >8 grados en menos de 3 meses.
- Disminución de agudeza visual de más de 1 línea en menos de 3 meses.

Severidad.

- Leve: Mínimo o no impacto en calidad de vida que justifiquen inmunosupresión o intervención quirúrgica. Habitualmente uno o más de los siguientes:
 - Retracción palpebral $< 2\text{mm}$.
 - Compromiso de tejido blando leve.
 - Exoftalmos < 3 mm de lo esperado para raza y sexo.
 - Diplopia ausente o intermitente.
 - Exposición corneal que responde a lubricantes.
- Moderada - grave: Pacientes sin afectación amenazante para la visión que tienen suficiente impacto en su calidad de vida que justifiquen el riesgo de inmunosupresión (enfermedad activa) o cirugía (si inactiva).
 - Retracción palpebral $\geq 2\text{mm}$.
 - Compromiso de tejido blando moderado-grave.
 - Exoftalmos $\geq 3\text{mm}$
 - Diplopia constante.
- Amenazante para la visión: Neuropatía óptica distiroidea (DON), laceración corneal, subluxación ocular

TRATAMIENTO DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA.

Medidas generales para la mayoría de los pacientes.

El tratamiento general para los pacientes con OT incluye:

- Revertir y tratar el hipertiroidismo si está presente. De igual forma, vigilar y tratar el hipotiroidismo yatrógeno.
- Cese del hábito tabáquico.
- Evitar el radioyodo siempre que sea posible. En caso de precisararlo instaurar medidas preventivas como la pauta de ciclo corto de corticoterapia.
- Medidas locales con el fin de mejorar los síntomas: Estas medidas incluyen las lubricantes tópicos (lágrimas artificiales durante el día y geles/pomadas oftálmicas por la noche). Dormir con el cabecero elevado. Inyección de toxina botulínica en el músculo elevador para reducir la retracción del párpado superior.

Tratamiento médico de la OT.

Orbitopatía tiroidea leve.

Además de las medidas locales, se recomiendan suplementos de Selenio (100 mg cada 12 horas) durante 6 meses.

Se debe vigilar a los pacientes con OT leve dado que un 15% pueden evolucionar a OT moderada-severa.

Orbitopatía tiroidea moderada-severa activa.

El objetivo del tratamiento es acortar la fase activa de la enfermedad y mejorar las manifestaciones oculares subjetivas y objetivas. Junto con las medidas general, la mayoría de los pacientes requerirán terapia adicional.

El tratamiento de primera línea elegido por la gran mayoría de las guías y recomendaciones son los **glucocorticoides**. Típicamente se administran en forma de bolos intravenosos de metilprednisolona (500 mg) una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de otros seis bolos de metilprednisolona (250 mg) durante otras 6 semanas. Algunas guías, como las propuestas por el grupo europeo en oftalmopatía de graves (EUGOGO), apoyan la asociación de corticoides con Micofenolato (360 mg cada 12 horas) durante 24 semanas, esta última recomendación basada en el ensayo MINGO (Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy) de *Kahaly et al.*

En pacientes con OT más grave se podrían utilizar dosis más altas de glucocorticoides.

En pacientes no respondedores al tratamiento previo se podrán tener en cuentas las siguientes opciones terapéuticas:

- Segunda administración de bolos de metilprednisolona pero a dosis mayores: 750 mg semanales durante 6 semanas seguidos de 500 mg semanales otras 6 semanas.
- **Radioterapia (RT) externa.** En pacientes con diplopia o motilidad restringida pese al tratamiento con corticoides se puede recurrir a la RT. La RT con corticoides intravenosos asociados ha demostrado mejores resultados que en monoterapia. Hay que tener precaución en pacientes menores de 35 años, diabéticos con retinopatía e hipertensos graves.

- **Terapias biológicas.** Las indicaciones en el momento actual son como uso compasivo pero su uso cada vez es más amplio y lo convierten en una alternativa eficaz en el tratamiento de la OT.

- **Tocilizumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6). Varios estudios apoyan su eficacia y seguridad en la OT y para algunos autores es el tratamiento biológico de elección por su perfil de seguridad y efectividad.
- **Rituximab.** Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD20 expresado en las células B. Dos ensayos clínicos aleatorizados han arrojado resultados contradictorios con respecto a la eficacia de Rituximab, aunque los pacientes diferían en la gravedad y duración de la enfermedad. A destacar que el ensayo que demostró la eficacia trató la enfermedad en una fase más temprana de la evolución e incluyó pacientes más gravemente afectados.
- **Teprotumumab.** Teprotumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 frente al receptor de IGF-1). Aunque por el momento no disponible en España, es especialmente útil en pacientes con proptosis, diplopia o afectación de tejidos blandos significativa. De especial interés es que la mejoría la proptosis podría ser independientemente de la duración de la enfermedad según el estudio de *Douglas et al.* Teprotumumab puede causar efectos adversos importantes, especialmente la pérdida de audición.

- **Otros:** Corticoides orales combinados con inmunosupresores clásicos como Ciclosporina o Azatioprina. En progresivo desuso por su tolerancia y perfil de efectos adversos.

Orbitopatía tiroidea amenazante para la vista.

El deterioro o pérdida de visión puede deberse a neuropatía óptica compresiva (neuropatía óptica distiroidea -DON-), exposición con ulceración corneal severa y, en raros casos, subluxación ocular. Su tratamiento supone una emergencia para evitar el daño permanente en la visión.

En el tratamiento de la DON los glucocorticoides intravenosos (dosis altas entre 0,5 y 1 gramo de metilprednisolona) representan la única opción terapéutica no quirúrgica en la OT amenazante para la vista. Si no hay respuesta en las dos primeras semanas de tratamiento médico el paciente ha de ser intervenido quirúrgicamente de forma urgente.

Existe evidencia, aunque escasa por el momento (series de casos), que muestran eficacia de Tocilizumab y Teprotumumab como tratamiento de rescate en escenarios de corticorresistencia.

Tratamiento quirúrgico de la OT.

Indicado en pacientes con defectos persistentes en los que la OT permanece estable durante al menos seis meses y la enfermedad tiroidea esta correctamente controlada. En caso de ser preciso, se utilizan distintos procedimientos siguiendo siempre un orden lógico: Descompresión orbitaria en primer lugar, cirugía de músculos extraoculares para corregir miopatía restrictiva y por último cirugía palpebral.

Bibliografía

1. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* julio de 2025;13(7):600-14.
2. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 25 de febrero de 2010;362(8):726-38.
3. Clinical features and diagnosis of thyroid eye disease - UpToDate [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-thyroid-eye-disease>
4. Takasu N, Oshiro C, Akamine H, Komiya I, Nagata A, Sato Y, et al. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. *J Endocrinol Invest.* septiembre de 1997;20(8):452-61.
5. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid.* diciembre de 2000;10(12):1093-100.
6. Tabasum A, Khan I, Taylor P, Das G, Okosieme OE. Thyroid antibody-negative euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160008.
7. Suzuki N, Noh JY, Kameda T, Yoshihara A, Ohye H, Suzuki M, et al. Clinical course of thyroid function and thyroid associated-ophthalmopathy in patients with euthyroid Graves' disease. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:739-46.
8. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology.* 1 de octubre de 2021;185(4):G43-67.
9. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junio de 2022;51(2):287-304.
10. Treatment of thyroid eye disease - UpToDate [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-thyroid-eye-disease>
11. Marqués-Fernández V, Galindo-Ferreiro A, Palacios-Mures JM, Villacorta-Martín M del M, Marqués-Fernández V, Galindo-Ferreiro A, et al. Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. *Revista ORL.* diciembre de 2023;14(4):277-87.
12. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid.* diciembre de 2022;32(12):1439-70.
13. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology.* agosto de 2005;112(8):1472-7.
14. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* abril de 2018;6(4):287-98.
15. Sun A, Wang X, Qu J, Wu Y. The Efficacy and Safety of Intravenous Tocilizumab to Treat Graves' Ophthalmopathy: A Systematic Review and Single-arm Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 de febrero de 2025;110(3):e886-96.
16. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2015;100(2):432-41.

17. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2015;100(2):422-31.
18. Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, Barbesino G, Ugradar S, Batten R, et al. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. *JAMA Ophthalmol.* 1 de abril de 2022;140(4):328-35.
19. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 21 de diciembre de 2023;109(1):25-35.
20. Alves Junior JM, Bernardo W, Villagelin D. Effectiveness of Different Treatment Modalities in Initial and Chronic Phases of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 15 de octubre de 2024;109(11):2997-3009.
21. Abumohssin AG, Alshareef RA, Aljohani S, Alqutub A, Alqutub A. Comparative efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, and teprotumumab in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* julio de 2025;39(10):1901-32.
22. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med.* 11 de febrero de 2021;10(4):706.

ECOGRAFÍA CLÍNICA EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Ángela Rodrigo Martínez

La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) constituye la primera causa de mortalidad mundial y en España. Siendo la aterosclerosis la enfermedad subyacente en todo el espectro de la EVA. Hoy día existen escalas como la de Framingham o las nuevas SCORE2 y SCORE-OP que nos ayudan a estimar el riesgo cardiovascular (RCV). Pero se sabe que incluso pacientes con RCV bajo o moderado desarrollan aun así enfermedad cardiovascular (ECV). Es por ello que es tan importante afinar las técnicas diagnóstico-pronóstico de cara a un tratamiento y seguimiento más estrecho. Actualmente, en la práctica clínica realizamos despistaje de cardiopatía y nefropatía con electrocardiograma, ecocardiograma reglado, filtrado glomerular y albuminuria. Pero las últimas guías europeas del manejo de dislipemias 2019 y de prevención de ECV establecen la ecografía carotídea y femoral como métodos diagnósticos de ECV subyacente según la carga de la placa y el número de territorios afectados. También la Lipoproteína A (LpA) y el score de calcio de un TAC de coronarias. Pero nosotros nos centraremos en la ecografía.

La presencia de **ateroesclerosis subclínica** detectada por ecografía en sujetos aparentemente sanos y de **bajo** riesgo se relaciona con la presencia de eventos cardiovasculares y muerte en el seguimiento a 10 años. Es por ello que se establece la importancia de la reestratificación del RCV. El protocolo de exploración para diagnóstico de placa establece la definición de placa como Las lesiones o profusiones en la pared arterial que cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- Zona localizada íntima-media >1-5mm protuyendo la luz y que se diferencia de la zona circundante
- Engrosamiento focal en la pared arterial que penetra 0,5mm en su luz.
- Engrosamiento focal de la pared de al menos 50% superior al grosor del espesor media alrededor.

Todo esto tiene que ser confirmado en dos proyecciones y es importante destacar que no medimos el tamaño de la placa en sí sino sus características. Según su ecogenicidad podemos dividir la placa en:

- Tipo I: hipoecogénica homogénea.
- Tipo II: predominio hipoecogénica, heterogénea.
- Tipo III: predominio hiperecogénica, heterogénea.
- Tipo IV: hiperecogénica homogénea.
- Tipo V: calcificadas.

El protocolo VASUS ha sido diseñado por médicos españoles en donde buscaremos y describiremos las placas en tres territorios; carotídeo, femoral y de aorta abdominal.

1. Carótidas: El paciente está en decúbito supino, con el cuello en extensión y girado entre 15-30° en sentido contralateral al lado explorado. Se realiza un barrido transversal desde la región supraclavicular, (origen de la ACC) hasta el ángulo mandibular. Después se realiza un giro de 90° para comenzar el barrido longitudinal que incluye la visualización de todas las partes del eje. Posteriormente se hace un barrido longitudinal con Doppler color. Si hay placa o sospecha de estenosis se deberá realizar un Doppler pulsado pero para ello se requiere experiencia.
2. Femorales: El paciente se coloca en decúbito supino con una leve rotación externa de la cadera en el miembro a explorar. Se coloca la sonda sobre la región inguinal, y localizamos la AFC justo por debajo del ligamento inguinal, al lado de la vena femoral, seguimos su

trayecto, hasta la bifurcación, donde da lugar a una rama anterior, femoral superficial, y una posterior, femoral profunda. Esto lo realizaremos en corte longitudinal, transversal y doppler color.

3. Aorta: El paciente está en decúbito supino, y en casos en los que no sea posible su visualización se puede colocar en decúbito lateral izquierdo. Desde su salida por el diafragma donde es más ancha, (< 2 cm), y va disminuyendo su calibre hasta la bifurcación, a nivel del ombligo, donde mide en torno a 1,5 cm. Reseñar que el 90% de los aneurismas están por debajo de la salida de las arterias renales. Se medirá el diámetro de la aorta así como un barrido longitudinal, transversal y con doppler color para la identificación de las placas.

El protocolo VASUS incluye un subapartado que es VASUS+ en el que se añadirá la ecocardiografía. En ella valoraremos la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo y el tamaño de la aurícula izquierda. Para ello usaremos la sonda sectorial con el eje paraesternal largo y el apical 4 cámaras.

Todo esto será recogido en un informe para la valoración del paciente y la reestratificación del RCV para prevención de ECV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateo EM, Alonso RG, Sánchez CS, Tung-Chen Y, Rodilla E, Romero LB, García-Donaire JA, Bonilla-Hernández MV, Muñoz-Rivas N, Castilla-Guerra L. Positioning for the use of multivessel clinical ultrasound in vascular risk evaluation: VASUS+ protocol. 2024 recommendations of the Vascular Risk Group, clinical ultrasound of the Spanish Society of Internal Medicine and Spanish Society of Hypertension and Vascular Risk. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2025 Apr-Jun;42(2):108-115. doi: 10.1016/j.hipert.2024.11.003. Epub 2025 Mar 10. PMID: 40118714.
2. Beltrán LM, Rodilla E; Grupo de Trabajo de Ecografía Clínica y Riesgo Vascular. Clinical ultrasonography in cardiovascular risk. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Aug-Sep;220(6):364-373. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.11.019. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32143834.

LIPOPROTEÍNA (a). Luis Cornide Santos

ESTRUCTURA, SÍNTESIS y CATABOLISMO

Es una proteína hidrofílica y altamente glicosilada, con un elevado grado de homología con el gen del plasminógeno.

Contiene fundamentalmente apolipoproteína B100 (apoB) y apo(a).

Se considera que tanto la síntesis como el catabolismo son fundamentalmente hepáticos, sin conocerse completamente estos mecanismos.

No parece que el receptor de cLDL tenga un papel importante en la retirada de la circulación de la lipoproteína (a) (Lp(a)).

LIPOPROTEÍNA (a) COMO FACTOR PATOGENICO EN LA ARTERIOSCLEROSIS

La lipoproteína (a) es considerada como factor patogénico en la arteriosclerosis por su tendencia al acúmulo en la pared arterial, su capacidad para iniciar la inflamación vascular y para facilitar la progresión de la lesión arteriosclerosa.

Los fosfolípidos oxidados, mayoritariamente transportados en el suero por la Lp(a), han sido propuestos como mediadores en los mecanismos proinflamatorios y procalcificantes en la lesión arteriosclerosa de la pared vascular o en las válvulas cardíacas.

Además, se sospecha una posible capacidad protrombótica.

LIPOPROTEÍNA (a) Y ENFERMEDAD VASCULAR

Numerosos estudios epidemiológicos la relacionan con la enfermedad vascular arteriosclerótica. Los primeros estudios prospectivos en los años 90 no encontraron una correlación consistente, probablemente debido al uso de métodos de medición poco precisos y no estandarizados. En los últimos años, estudios epidemiológicos y genéticos sugieren una asociación causal entre niveles elevados de Lp(a) y la enfermedad coronaria, la estenosis aórtica, el ictus aterotrombótico y la enfermedad arterial periférica, incluso con niveles bajos de cLDL.

DETERMINACIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN EL LABORATORIO

No existe una uniformidad en su determinación, tanto en metodología como en unidades de medida. Conviene saber que la conversión de mg/dl a nmol/l o viceversa no es lineal.

La determinación de lipoproteína (a) no es necesario realizarla en ayunas. Se recomienda no realizarla durante procesos agudos, pues disminuye su concentración, salvo en el síndrome coronario agudo.

UMBRALES DE RIESGO

- **Lp(a) <30 mg/dl (aprox 75 nmol/l)**: bajo riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.
- **Lp(a) 30-50 mg/dl**: zona gris. Valorar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.
- **Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l)**: riesgo incrementado.
- **Lp(a) 100-200 mg/dl (200-400 nmol/l)**: riesgo alto.
- **Lp(a) >200 mg/dl (400 nmol/l)**: riesgo muy elevado, similar al de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

PREVALENCIA DE LA ELEVACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (a) EN ESPAÑA

En un cribado poblacional realizado en las Islas Canarias en 2012 se encontraron valores superiores a 47 mg/dl en el 13,7% de la población general. En poblaciones seleccionadas, con alto riesgo cardiovascular o enfermedad vascular establecida, su prevalencia es del 25-30%.

FACTORES QUE INFLUYEN EN SU CONCENTRACIÓN

Su concentración es bastante estable a lo largo de la vida adulta, pues hasta en un 80-90% está condicionada genéticamente. Es ligeramente más alta (5-10%) en mujeres.

Se han descrito concentraciones mayores en raza negra, sudasiática, caucásica y china.

El tipo de dieta, el ejercicio físico y el ayuno apenas influyen en su concentración.

La insuficiencia renal, las enfermedades inflamatorias crónicas, el hipotiroidismo, el embarazo, la menopausia y la hormona de crecimiento aumentan sus niveles.

Situaciones clínicas de gravedad con riesgo vital, la insuficiencia hepática, el hipertiroidismo y el tratamiento hormonal sustitutivo disminuyen sus niveles.

Los cambios en el estilo de vida, los cambios hormonales y otras patologías concomitantes tienen una influencia modesta en su concentración respecto a la influencia condicionada genéticamente.

LIPOPROTEÍNA (a) Y ENFERMEDAD CORONARIA

Concentraciones crecientes de Lp(a) se asocian de manera independiente con la enfermedad coronaria, siendo mayor la magnitud de esta asociación en poblaciones en prevención primaria. Por cada incremento de 10 mg/dl aumenta un 9% el riesgo de infarto de miocardio.

En prevención secundaria, existe relación con la recurrencia de episodios cardiovasculares.

LIPOPROTEÍNA (a) Y ESTENOSIS AÓRTICA

Existe una asociación significativa entre la elevación de Lp(a) y la estenosis aórtica calcificada.

Una concentración de Lp(a) >90mg/dl multiplica x3 el riesgo de padecerla.

Además, predice una progresión acelerada de la estenosis aórtica y un mayor riesgo de necesidad de sustitución valvular, especialmente en pacientes jóvenes.

OTRAS ASOCIACIONES RELACIONADAS CON LA ELEVACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (a)

La elevación de lipoproteína (a) también se ha relacionado con:

- Mayor riesgo de ictus aterotrombótico.
- Mayor riesgo de enfermedad arterial periférica, con mayor velocidad de progresión y mayor riesgo de amputación en caso de concentración de Lp(a)>30mg/ml.
- Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (¿mediado por mayor riesgo de infarto de miocardio y de estenosis aórtica?).
- Posible relación con la fibrilación auricular.

LIPOPROTEÍNA (a) Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Respecto a la asociación entre la lipoproteína (a) y la diabetes mellitus tipo 2, en estudios poblacionales, se ha sugerido una relación inversa entre las concentraciones de Lp(a) y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

Esta relación no es lineal y se manifiesta de forma más acusada con concentraciones muy bajas de Lp(a) (<3,5 nmol/l), y deja de ser evidente con concentraciones medias o altas. Se desconoce si realmente es una relación de causalidad.

Los grandes ensayos clínicos con inhibidores de PCSK9 sugieren que el potencial riesgo diabético del descenso de Lp(a) sería ampliamente superado por el beneficio del marcado descenso del cLDL.

MEDICIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN LA CLÍNICA. CONSIDERACIONES GENERALES

La determinación de la lipoproteína (a) en la clínica mejora la estimación del riesgo cardiovascular en conjunto con otros factores de riesgo.

La ausencia de tratamientos efectivos para reducir la concentración de Lp(a) de forma relevante y la falta de estandarización en su medición han retrasado la incorporación sistemática de su determinación en las guías de prevención cardiovascular.

Como norma general se considera suficiente realizar una única determinación, ya que los niveles están condicionados genéticamente en gran medida y, en general, se mantienen estables a lo largo de la vida.

MEDICIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN LA CLÍNICA. ¿CUÁNDO Y A QUIÉN?

Se recomienda realizar la medición de la Lp(a) en las siguientes situaciones:

- Pacientes con enfermedad vascular arteriosclerótica (sobre todo en enfermedad cardiovascular precoz)
- Estenosis aórtica calcificada en menores de 65 años
- Hipercolesterolemia familiar
- Historia familiar de elevación de Lp(a)
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz en ausencia de otros factores de riesgo
- Pobre respuesta al tratamiento con estatinas
- Como parte de la primera evaluación del riesgo cardiovascular, para mejorar la estratificación del riesgo

UTILIDAD DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN LA REESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

A la hora de evaluar el riesgo cardiovascular de un paciente, el clínico debe tener en cuenta que hay una considerable infraestimación de este riesgo si la Lp(a) está elevada y no se tiene en cuenta (**ver Tabla 1**).

Ya que no existen fármacos comercializados diseñados para modificar los niveles de Lp(a), conocer este riesgo incrementado obligaría a ser más intensivo en el control de otros factores de riesgo cardiovascular del paciente, como el c-LDL (**ver tabla 2**) o la hipertensión arterial, y mitigar al menos parte del riesgo global, aunque no se modifiquen los niveles de Lp(a).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA REDUCIR LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNA (a). SITUACIÓN ACTUAL

Es necesario conocer que actualmente no existe ningún fármaco aprobado para reducir específicamente las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a). Además, los cambios en la dieta y el estilo de vida saludable no reducen de manera significativa la elevación de Lp(a).

Los inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab) reducen la Lp(a) un 25-30%, en ensayos clínicos diseñados para reducción de c-LDL, lo que impide extraer conclusiones definitivas al respecto.

Inclisarán (pequeño ARN de interferencia dirigido a PCSK9 intracelular) ha logrado reducciones del 20%, pero se desconoce si esta reducción conlleva algún beneficio clínico.

Por otro lado, la aféresis de lipoproteínas es capaz de alcanzar una reducción de Lp(a) en un 70-80%, consiguiendo una mejoría de la perfusión miocárdica y del angor en pacientes con angina refractaria.

Se necesita, por tanto, el desarrollo de nuevos fármacos cuya diana terapéutica sea Lp(a). Existen actualmente varios ensayos clínicos en marcha (Pelacarsen).

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, Perez-Martinez P, Civeira F, Cuende-Melero JI, Gomez-Barrado JJ, Lahoz C, Pintó X, Suarez-Tembra M, Lopez-Miranda J, Guijarro C. Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice. *Clin Investig Arterioscler*. 2024 Jul-Aug;36(4):243-266.
2. F. Blanco-Vaca, J.W. Gaubatz, N. Bren, B.A. Kottke, J.D. Morrisett, J. Guevara Jr. Identification and quantification of apolipoproteins in addition to apo[a] and apo B-100 in human lipoprotein[a]. *Chem Phys Lipids*, 67–68 (1994), pp. 35-42.
3. Y. Kaiser, M. Daghem, E. Tzolos, M.N. Meah, M.K. Doris, A.J. Moss, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol*, 79 (2022), pp. 223-233.
4. N.C. Ward, G.F. Watts, W. Bishop, D. Colquhoun, C. Hamilton-Craig, D.L. Hare, et al. Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ*, 32 (2023), pp. 287-296.
5. P.R. Kamstrup. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem*, 67 (2021), pp. 154-166.
6. C. Lamina, N.C. Ward. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 349 (2022), pp. 63-71.
7. F. Kronenberg, S. Mora, E.S.G. Stroes, B.A. Ference, B.J. Arsenault, L. Berglund, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*, 43 (2022), pp. 3925-3946.
8. T. Arrobas Velilla, C. Guijarro, R. Campuzano Ruiz, M. Rodriguez Pinero, J.F. Valderrama Marcos, A. Perez Perez, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile?. *Clin Investig Arterioscler*, 35 (2023), pp. 91-100.
9. J. Cegla, R.D.G. Neely, M. France, G. Ferns, C.D. Byrne, J. Halcox, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*, 291 (2019), pp. 62-70.
10. L.M. de Boer, A.O.J. Oorthuys, A. Wiegman, M.W. Langendam, J. Kroon, R. Spijker, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 29 (2022), pp. 779-792.
11. S. Tsimikas, P.M. Moriarty, E.S. Stroes. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol*, 77 (2021), pp. 1576-1589.
12. NCT04023552. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD 2023.

Tabla 1. Reestimación del riesgo cardiovascular ajustado por niveles de Lp(a)

Lp(a)		Coeficiente de corrección del riesgo CV estimado	Exceso de riesgo por niveles de Lp(a)
mg/dL	nmol/L		
25	50	1,16	Ninguno o leve
37,5	75	1,24	
50	100	1,34	Moderado
75	150	1,54	
100	200	1,78	Alto
125	250	2,05	
150	300	2,36	
175	350	2,73	
>200	>400	>3	Muy alto

Tabla 2. Incremento del riesgo cardiovascular según concentraciones de Lp(a) y grado de reducción de c-LDL para mitigar dicho aumento, dependiendo de la edad

Lp(a) nmol/l	Lp(a) mg/dl	Percentil Lp(a)	Riesgo de ECV debido al aumento de Lp(a)	Intensificación de la reducción del colesterol-LDL (mg/dL) (mmol/l) que se necesita para mitigar el incremento del riesgo de ECV causado por la Lp(a)			
				≥30 años	≥40 años	≥50 años	≥60 años
320	150	99	2,56	46,3	54,0	65,6	88,8
270	125	97,5	2,19	38,6	46,3	57,9	73,3
220	100	93,5	1,87	30,9	34,7	46,3	57,9
170	75	90	1,60	23,1	27,0	34,7	42,4
120	50	82,5	1,37	15,4	19,3	23,1	30,9
70	30	75	1,17	7,7	7,7	11,6	15,4
20	9	50	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.

CHEMSEX Y REVISIÓN DE DROGAS. María Teresa Pérez Sanz

Introducción

El chemsex es un fenómeno social caracterizado por el uso intencional de sustancias psicoactivas antes o durante las relaciones sexuales con el objetivo de aumentar el deseo, la excitación y prolongar la actividad sexual. Se observa principalmente en hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH), así como en diversas identidades del colectivo LGTBIQ+. Constituye un problema de salud pública debido a su relación con infecciones de transmisión sexual (ITS), adicciones, violencia sexual y complicaciones médicas. Las aplicaciones de geolocalización, los espacios donde se realizan los encuentros y las motivaciones personales juegan un papel fundamental. No todo consumo sexualizado de drogas constituye chemsex, y no toda práctica de chemsex implica un consumo problemático.

La prevalencia varía ampliamente entre estudios (4–94%), influida por los métodos de reclutamiento, los perfiles de los participantes y la definición de sustancias incluidas. En España, una encuesta a 2843 HSH mostró que el 27,5% había consumido drogas para mantener relaciones sexuales en el último año. Entre quienes viven con infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los estudios U-Sex indican que entre un 25–29% practicó chemsex en el último año, con un 4,6% de uso por vía inyectada (*slam*).

Las drogas que se utilizan habitualmente son drogas con efecto de alta desinhibición sexual, para facilitar la práctica sexual durante horas o incluso días. En los estudios internacionales sobre todo destaca el uso de mefedrona, metanfetamina y el ácido gamma-hidroxibutírico (GHB). En los estudios realizados en nuestro país también se usan otras sustancias como los poppers, fármacos para la disfunción eréctil, cocaína, cannabis y 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA).

Las consecuencias del chemsex abarcan múltiples áreas. En salud sexual, se asocia a mayor riesgo de adquisición de la infección por VIH y otras ITS, dificultades para mantener sexo sin sustancias, conflictos de pareja y episodios de violencia sexual. A nivel mental y conductual destaca la alta prevalencia de patología dual, trastornos por uso de sustancias, ansiedad, depresión, conducta suicida, trauma y psicosis. También se observan complicaciones médicas graves como infecciones cutáneas, abscesos, bacteriemias o endocarditis, así como repercusiones sociales: pérdida de autocuidado, aislamiento, deterioro laboral, problemas económicos y conflictos legales.

Por lo tanto, el chemsex es un reto en el que vamos a tener que actualizar nuestros conocimientos técnicos (tipo de sustancias utilizadas), los conocimientos clínicos (cómo manejamos las complicaciones derivadas del uso de sustancias como las intoxicaciones) y también tenemos que tener competencias culturales (tenemos que conocer el lenguaje que usan los usuarios, por qué consumen...). Ello hay que adaptarlo a distintos contextos y tratamientos.

Factores de riesgo y protectores

Los principales factores de riesgo para la práctica de chemsex incluyen características individuales y contextuales. Entre las poblaciones más expuestas se encuentran los HSH con VIH, quienes ejercen trabajo sexual, las personas migrantes y quienes usan la profilaxis preexposición del VIH (PrEP). También influyen la homofobia o LGTBIQ+fobia interiorizadas, que pueden generar

tensiones en la identidad sexual y corporal, así como la creciente cultura de ocio sexualizado y la normalización del consumo recreativo en determinados entornos urbanos.

A nivel psicológico, los problemas de salud mental previos y la presencia de traumas —como abusos en la infancia, discriminación, serofobia o pobreza — aumentan la vulnerabilidad. Estos factores pueden favorecer estrategias desadaptativas de regulación emocional basadas en el uso de sustancias o en el sexo compulsivo. El estilo de apego también es relevante, ya que la búsqueda de intimidad en un contexto de dificultades relacionales puede facilitar el recurso al chemsex. Además, dentro de las propias sesiones pueden producirse experiencias traumáticas vinculadas a la falta de consentimiento.

Como factores protectores destacan disponer de información fiable sobre los riesgos y mantener una vida social y de ocio amplia y diversa, que pueda ofrecer vías alternativas de apoyo y bienestar.

Prevención

La prevención del Chemsex debe centrarse en los grupos con mayor riesgo y utilizar canales adecuados, evitando la estigmatización. Es fundamental adaptar los mensajes al contexto comunitario y contar con la participación de usuarios y exusuarios para reforzar su eficacia. En consultas especializadas — como las de PrEP — se recomienda realizar un cribado periódico mediante preguntas sobre consumo sexualizado, duración de las sesiones, uso inyectado, preocupaciones del paciente y necesidades de información.

El Ministerio de Sanidad propone las siguientes preguntas para hacer el cribado:

- PREGUNTA 1: En los últimos doce meses ¿has consumido drogas para practicar sexo? (En caso afirmativo, convendría confirmar o descartar si se trata de chemsex, a través de las siguientes preguntas)
- PREGUNTA 2: Y ese consumo para practicar sexo, ¿se ha dado en sesiones de larga duración?
- PREGUNTA 3: ¿En el último año te has inyectado drogas en este contexto?
- PREGUNTA 4: ¿Te preocupa algo respecto a este consumo o estas prácticas?
- PREGUNTA 5: ¿Te gustaría tener más información sobre cómo reducir los riesgos en relación con el consumo de drogas para tener sexo?

La atención clínica debe ofrecer un espacio seguro y no juzgador, proporcionando información rigurosa y trabajando habilidades como la gestión de la presión grupal.

Las intervenciones se orientan a la prevención de ITS y de complicaciones físicas y psicológicas, aplicando estrategias de reducción de daños.

Estrategia de reducción de daños

La estrategia de reducción del daño se basa en programas, intervenciones y políticas que buscan reducir los riesgos y daños a nivel de salud, social y económico. Consiguen también reducir la incidencia o diseminación del problema.

Hay varias campañas por internet para recibir información sobre el consumo más seguro de sustancias y las prácticas que se puedan hacer en el Chemsex. Algunos ejemplos son:

- Se recomienda usar tubos largos para fumar y que la sustancia se enfríe para que no quemé las vías respiratorias.
- En el caso de la vía intravenosa, se recomienda usar su propio material (jeringuillas personales) y usar medidas de asepsia.
- Si se usa la vía rectal se recomienda no usar aguja (algo que se puede olvidar en un estado de intoxicación).
- Medidas específicas de uso intranasal: pulverizar o triturar bien la sustancia, alternar fosas nasales, usar una superficie limpia, irrigar fosas nasales con suero fisiológico, utilizar turulo propio, limpio y desechable.
- Se recomienda llevar agua y comida, tener el móvil cargado, y si se va a usar una cabina no cerrar con pestillo por el riesgo de sobredosis.

Los usuarios deberían conocer las distintas características de las sustancias: su potencia, los tipos de efectos, la duración de los mismos, los efectos adversos previsibles, la toxicidad, el riesgo de abuso y dependencia y la posibilidad de adulteraciones. Es importante que las personas lleven sus propias sustancias y las utilicen de la forma más responsable posible.

El efecto real depende de la cantidad de droga contenida en la dosis y otros factores tales como la tolerancia a la droga consumida.

En general, las vías de administración de drogas que permiten una llegada rápida al cerebro favorecen su potencial de adicción y/o dependencia. Este es el caso de la vía intravenosa y fumada.

Tipos de sustancias

Las drogas utilizadas en contextos de chemsex pueden agruparse en estimulantes, depresoras y psicodélicas, cada una con perfiles de efecto y riesgo específicos.

Entre los estimulantes, la cocaína, la metanfetamina, el MDMA y derivados como el speed, la mefedrona o el alfa-PiHP producen euforia, aumento de energía y del deseo sexual, además de favorecer la desinhibición. Sus vías de administración son variadas (oral, nasal, fumada, rectal o intravenosa) y muchas presentan una bajada marcada con síntomas ansioso-depresivos. Destacan riesgos como la alta adicción (especialmente en consumo fumado o intravenoso), complicaciones cardiovasculares, psicosis, hipertermia y redosificación compulsiva.

Entre las drogas depresoras, el GHB/GBL es la más relevante: actúa como depresor anestésico con un margen de seguridad muy estrecho, riesgo elevado de coma, interacciones graves con alcohol y un síndrome de abstinencia potencialmente mortal. Los poppers, inhalados, producen vasodilatación rápida con efectos breves pero con riesgos como cefalea, mareos, metahemoglobinemia o alucinaciones, y un potencial significativo de sobredosificación por repetición de inhalaciones.

En cuanto a las sustancias psicodélicas, incluyen LSD, ketamina, cannabis (THC y CBD), 2C-B, setas y DMT. Producen alteraciones perceptivas, emocionales y cognitivas, con experiencias que pueden oscilar entre lo místico y lo angustioso. Algunas, como la LSD o el 2C-B, tienen efectos prolongados y pueden desencadenar trastornos psicóticos en personas vulnerables; la ketamina añade un componente disociativo y riesgos orgánicos como daño urinario. El cannabis presenta efectos muy variables según la proporción THC/CBD y la dosis, desde relajación hasta ansiedad o episodios psicóticos.

El tusi es un mix en forma de polvo formado por varias sustancias estimulantes, depresoras y psicodélicas. Suelen contener ketamina, MDMA y cafeína. También se ha visto 2C-B, fármacos como el paracetamol, cocaína... por lo que tiene efectos impredecibles de una muestra a otra. Se suele consumir oral y esnifada.

A grandes rasgos, se van a producir los siguientes efectos según se mezclen un tipo de sustancias u otras:

- Estimulantes + depresoras (ej. cocaína + alcohol): pueden enmascarar los efectos de una y otra, llevando a sobredosis por subestimación del efecto real.
- Estimulantes + estimulantes/empatógenas (ej. MDMA + anfetaminas): sobrecargan el sistema nervioso, elevando el riesgo de toxicidad serotoninérgica.
- Empatógenas + psicodélicas (ej. MDMA + LSD): pueden intensificar la experiencia emocional y sensorial, aumentando riesgos de ansiedad, confusión o colapso psicológico.
- Depresoras + depresoras (ej. alcohol + GHB): suman sus efectos, con alto riesgo de depresión respiratoria y coma.
- Psicodélicas + psicodélicas (ej. LSD + psilocibina): intensifican la experiencia, con posible pérdida de control y mayor riesgo de mal viaje.

Manejo urgente de las intoxicaciones

La atención inicial ante una sospecha de intoxicación debe seguir los principios básicos de la emergencia médica: valoración ABCD, obtención rápida de muestras y realización de medidas de descontaminación según la vía de exposición (cutánea, ocular o digestiva).

En la mayoría de los casos no existe un antídoto específico, por lo que el tratamiento se basa en medidas de soporte y control sintomático. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el manejo de convulsiones y agitación. En intoxicaciones por estimulantes, el abordaje incluye enfriamiento, hidratación y benzodiazepinas. Para los opioides se administra naloxona, mientras que las intoxicaciones por benzodiazepinas pueden revertirse con flumazenilo en situaciones seleccionadas. En el caso de los poppers, el tratamiento de elección ante metahemoglobinemia es el azul de metileno.

Para asesoramiento especializado, se recomienda contactar con el Instituto Nacional de Toxicología, disponible las 24 horas en los teléfonos 915 620 420 y 914 112 676.

Recursos para los usuarios

Se puede conseguir información fiable sobre los distintos tipos de drogas y su consumo en los siguientes recursos web:

- sexoyplacer.info
- chemsafe.org
- energycontrol.org
- ladrogopedia.com
- stopsida.org
- apoyopositivo.org/blog/pausachemsex

Bibliografía

1. Seminario SEIMC: Nuevos retos en el abordaje del Chemsex.
2. Íncera D, Gámez M, Iburguchi L, García A, Zaro I, Alonso A. Aproximación al Chemsex en España 2021: Encuesta sobre hábitos sexuales y consumo de drogas en España entre hombres GBHSH. Madrid: Apoyo Positivo e Imagina Más; 2022. Disponible en: <https://apoyopositivo.org/wp-content/uploads/2022/05/Aproximacion-al-Chemsex-2021.pdf>
3. Guía rápida de abordaje del chemsex para profesionales sanitarios. Mérida: Servicio Extremeño de Salud; 2023. Disponible en: https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded_files/CustomContentResources/guia_chemsex.pdf
4. Ministerio de Sanidad. Chemsex [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [fecha de consulta: 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/home.htm>
5. Energy Control. Energy Control [Internet]. Barcelona: Asociación Bienestar y Desarrollo (ABD); [fecha de consulta: 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://energycontrol.org/>
6. Hernández JS, Piqué J, Santa Isabel D, Vázquez MA. Slamming: Guía para la reducción de daños asociados al uso de drogas inyectables en las sesiones de sexo [Internet]. 3ª ed. Barcelona: Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH); 2024 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.gtt-vih.org/wp-content/uploads/2024/05/Guia_slamming_2024_web.pdf
7. Stop Sida. Sexo&placer [Internet]. Barcelona: Stop Sida; [fecha de consulta: 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://sexoyplacer.info/>
8. Curto J, Dolengevich H, Soriano R, Belza MJ. Documento técnico: abordaje de la salud mental del usuario con prácticas de chemsex. Madrid: MSD; 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/docs/Abordaje_salud_mental_chemsex.pdf
9. López Alba A, Parra González A, Rubio Valladolid G. Trastornos por consumo de alcohol y otras drogas. En: Aparicio Minguijón EM, Caso Laviana JM, Díaz Santiáñez M, Fernández Argüeso A, Heredia Mena C, Muñoz Hernández M, Salmerón Godoy L, Sánchez Fernández M, Verdejo Gómez MA, coordinadores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 9.ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2022. p. 1461-1480.

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES, A PROPÓSITO DE UN CASO. María Herrera Morueco

Caso clínico:

Se trata de un varón de 35 años, ex consumidor de heroína y cocaína, en tratamiento con metadona 20mg diarios desde hace 5 años.

Ingresa en el hospital tras un accidente de tráfico presentando múltiples fracturas que precisan varias intervenciones quirúrgicas, siendo una de ellas una fractura abierta de tibia que precisa tratamiento con fijador externo.

El paciente aqueja de dolor muy severo en relación a la fractura abierta y al fijador, por lo que se le pauta tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y tramadol inicialmente, asociados a la metadona, a pesar de lo cual refiere mal control del dolor. Por este motivo, se añade al tratamiento petidina en infusión continua, sin mejoría.

En este contexto de queja de intensificación del dolor, se le pautan dosis extras de cloruro mórfico intravenoso a demanda, tras lo cual refiere, no sólo ausencia de mejoría del dolor, sino empeoramiento del mismo con aparición de dolor mal definido y generalizado, que se desencadena ante cualquier estímulo (incluso el roce de las sábanas). De forma progresiva, presenta, además, un cuadro confusional con agitación psicomotriz, labilidad emocional, discurso incoherente y episodios de desorientación, que mejora con benzodiazepinas.

Ante la sospecha de neurotoxicidad e hiperalgesia inducida por opioides, se decide retirar del tratamiento los opioides, manteniendo únicamente la metadona junto con las benzodiazepinas e hidratación intravenosa.

En las siguientes 24 horas se objetiva resolución completa del cuadro, con desaparición de las quejas de dolor, la alodinia, los síntomas conductuales y el síndrome confusional.

Introducción, conceptos y epidemiología

El uso de opioides como tratamiento tanto del dolor oncológico como crónico no-oncológico está cada vez más extendido¹, siendo actualmente la piedra angular del tratamiento del dolor moderado e intenso, especialmente en los pacientes en situación de cuidados paliativos, en los que ha supuesto un hito importante en el manejo avanzado del control de síntomas.

En los últimos años, la tasa creciente en la prescripción y toma de analgésicos opioides, ha supuesto un grave problema de salud, debido al potencial riesgo de abuso y efectos secundarios². Algunos países, como Estados Unidos, se han enfrentado en las últimas décadas a una crisis en materia de salud pública, en relación con el uso y abuso de los opioides, que incluso ha llegado a ser considerado una emergencia de salud pública nacional³. La llamada “epidemia o crisis de los opiáceos” desde la década de 1990, ha llevado, según los CDC (Centros para el Control de enfermedades de EEUU), entre 1999 y 2019, a que casi 500.000 personas perdieron la vida por sobredosis de opioides, ya sea recetado por un médico o de forma ilegal⁴. (fig.1)

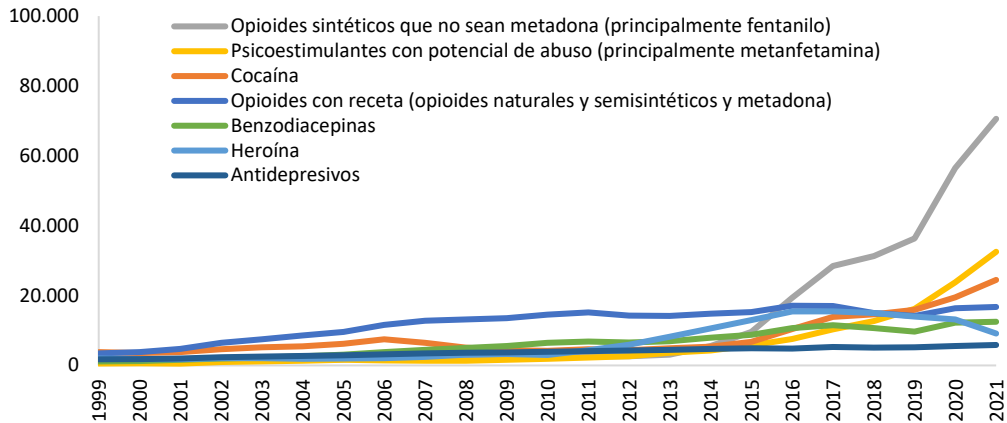
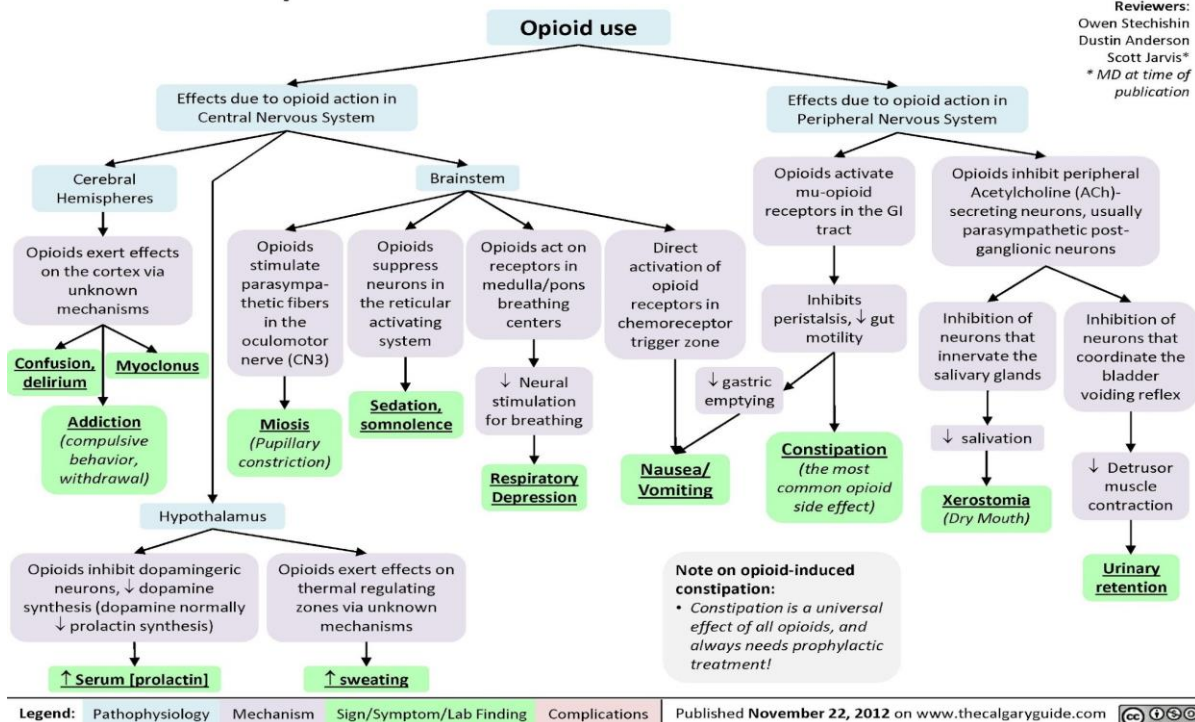


Figura 1. Muertes por sobredosis a nivel nacional, número entre todas las edades, 1999-2021. En general, las muertes por sobredosis de drogas aumentaron de 2019 a 2021 con más de 106.000 muertes por sobredosis de drogas reportadas en 2021. Las muertes por opioides sintéticos distintos de la metadona (principalmente fentanilo) siguieron aumentando con 70.601 muertes por sobredosis notificadas en 2021. Las muertes relacionadas con estimulantes, incluida la cocaína o los psicoestimulantes con potencial de abuso (principalmente la metanfetamina), también siguieron aumentando con 32.537 muertes por sobredosis en 2021 (Fuente: CDC WONDER).

De los múltiples efectos secundarios de los opioides (fig.2), los más descritos y conocidos son los digestivos (náuseas, vómitos, estreñimiento) y la depresión respiratoria. Destacan, no obstante, por su importancia clínica y por el desconocimiento habitual entre los profesionales sanitarios, los neurotóxicos⁵, que incluyen: alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones, alodinia y la denominada hiperalgesia inducida por opioides (HIO).

Side Effects of Opioid medications

Author:
Yan Yu
Reviewers:
Owen Stechishin
Dustin Anderson
Scott Jarvis*
* MD at time of publication



Además de estos efectos secundarios, existen otros fenómenos derivados del uso prolongado de opioides. Es fundamental hacer un diagnóstico diferencial estos fenómenos y la HIO, puesto que el manejo clínico es radicalmente diferente^{6,7,8}:

- La dependencia se define como la aparición de un síndrome de retirada o abstinencia, cuando se interrumpe bruscamente la administración del opioide, se reduce su dosis drásticamente o se administran antagonistas.

- La tolerancia es la pérdida de potencia analgésica del opioide, que hace necesario el incremento de la dosis para conseguir el mismo efecto.

- La hiperalgesia, según la definición de la International Association for the Study of Pain (IASP), es un respuesta aumentada frente a un estímulo normalmente doloroso⁸.

- La **Hiperalgesia inducida por opioides (HIO)**, es un estado paradójico de hipersensibilidad a los estímulos dolorosos que aparece en pacientes en tratamiento con analgésicos opioides. Se produce un aumento paradójico de la percepción del dolor por parte del paciente, sin estar justificado por progresión de la enfermedad ni por un síndrome de "retirada". Su principal característica es que empeora con el aumento de dosis del fármaco y mejora con la reducción e incluso con la retirada del mismo. Fue descrita por primera vez en una revista revisada por pares en 1943. Sin embargo, ya en 1870, Albutt, ya escribía que la morfina podía tener el efecto contrario al buscado para aliviar el dolor. Posteriormente en 1880, de nuevo el Dr. Rossbach describe asimismo que con la dependencia a opiáceos aparecen síntomas opuestos al efecto deseado (inquietud, trastornos del sueño, hiperestesia, neuralgia, e irritabilidad)⁹.

Se desconoce su prevalencia real. Numerosos autores consideran que está infradiagnosticada, por la dificultad en su reconocimiento y el desconocimiento por parte de los profesionales sanitarios.

Se ha descrito principalmente en cuatro escenarios:

- ex adictos a opioides en tratamiento con metadona
- exposición perioperatoria a opioides.
- exposición aguda en pacientes que no tomaban previamente
- exposición prolongada en pacientes con dolor crónico o adictos a opiáceos.

Actualmente, cada vez se describe con más frecuencia en pacientes en cuidados paliativos, con independencia del uso previo de opioides y de la dosis.

Mecanismos Patogénicos.

Los mecanismos patogénicos involucrados en la HIO aún no están bien definidos. Hay múltiples estudios que proponen varios mecanismos posibles que, probablemente, intervienen de forma multifactorial^{10,11}.

Se piensa que podría ser el resultado de cambios neuroplásticos en el SNC que llevan a una sensibilización de las vías nociceptivas.

El mecanismo principal en la mayoría de estudios, parece ser la disminución del umbral del dolor por la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato y aspartato) y su unión al receptor NMDA (mecanismo común con la hiperalgesia secundaria)

Algunos autores sugieren un mecanismo neuroinmune según el cual el uso crónico de opioides activa la microglía con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias que aumentarían la excitabilidad neuronal. Otros mecanismos que se han postulado son la potenciación postsináptica a largo plazo o un posible aumento de activación de las vías nociceptivas a nivel medular por las dinorfinas espinales.

Diagnóstico

Es eminentemente Clínico. No hay examen de laboratorio o de imagen que pueda apoyar el diagnóstico^{1,7,11,12}.

Debemos sospecharlo ante un paciente que, bajo tratamiento con opioides, presenta los siguientes criterios clínicos:

- Un dolor cualitativamente distinto al que presentaba, difuso, mal definido, con una distribución más amplia que el dolor inicial que motivó la prescripción, e incluso en una localización diferente.
- Que no responde e incluso empeora con el incremento de dosis del opioide.
- Es frecuente la asociación con otros síntomas de neurotoxicidad como alodinia, confusión, agitación psicomotriz, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones, etc
- Que mejora con la reducción o retirada del fármaco.

Tratamiento:

La primera medida debe ser la reducción de la dosis y/o retirada del opioide utilizado. Si se produce mejoría clínica, es criterio diagnóstico de HIO^{7,11}.

Debemos hacer un seguimiento muy estrecho acompañado de otras medidas generales:

- Hidratación, cuyo objetivo es eliminar los metabolitos activos de los opioides (ya que son hidrosolubles en su mayoría y se eliminan por vía renal).
- Tratamiento de los síntomas neurotóxicos asociados (con benzodiazepinas y neurolepticos)

Se debe plantear la rotación del opioide, ya que puede mejorar no solo la HIO, sino otros efectos neurotóxicos de los mismos^{7,13,14}, debido a que la mayoría de estos están relacionados con el acúmulo de metabolitos. Según la mayoría de publicaciones parece que la metadona es el más recomendable por su antagonismo con el receptor NMDA, su elevada biodisponibilidad, su vida media larga y su bajo coste, además de su bajo riesgo de toxicidad¹⁶. Otros autores han propuesto la rotación a buprenorfina, sin embargo no se ha demostrado su eficacia, pues al tratarse de un agonista de los receptores mu con actividad variable sobre los receptores kappa, por un lado aportaría ventajas sobre la analgesia pero por otro lado podría potenciar la propia HIO¹⁷.

Por otro lado, se ha estudiado la asociación de otros analgésicos o coadyuvantes como la gabapentina (análogo del GABA), o los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo2 porque se ha visto que tienen actividad antagonista con los receptores NMDA, con escaso resultado^{15,18}. Otros fármacos que han sido propuestos son la ketamina o el sulfato de magnesio, por su antagonismo con el receptor NMDA, aunque su papel es principalmente preventivo, reduciendo la aparición de HIO en pacientes quirúrgicos¹⁸. También se han sugerido el dextrometorfano o el propofol, con efectos controvertidos, y la dexmetomidina¹⁵, que puede aumentar el efecto analgésico de los opioides reduciendo su consumo en el postoperatorio y las unidades de intensivos.

Conclusiones:

Los opioides son fármacos fundamentales para el tratamiento del dolor moderado-severo. El uso de opioides obliga a un seguimiento estrecho del paciente.

Hay que conocer bien sus múltiples e importantes efectos secundarios:

- Tienen especial relevancia los efectos neurotóxicos de los opioides.
- Se deben evitar las asociaciones de opioides: sobre todo agonistas-antagonistas.

El dolor no siempre se resuelve al aumentar la dosis de opioide.

- Requiere hacer un buen diagnóstico diferencial (fisiopatológico y etiológico).
- El propio tratamiento puede ser responsable del empeoramiento del dolor.

Se debe sospechar HIO ante un paciente que en tratamiento con opioides, presenta:

- Aumento intensidad del dolor, está mal definido o presenta cambios en sus características y/o distribución.
- En ausencia de progresión de la enfermedad o complicaciones.
- Empeoramiento con el aumento de dosis del fármaco.
- Mejoría con reducción/retirada del mismo.
- Asociación con alodinia/otros síntomas de neurotoxicidad: dentro de los cuales, aunque menos conocidos, tienen una especial relevancia los neurotóxicos (mioclonías, confusión, delirium)

Se recomienda como tratamiento:

- Hidratar al paciente y tratar los síntomas asociados.
- Plantear la rotación a otros opioides (preferiblemente metadona o buprenorfina aunque hay menos evidencia en ésta)
- con otros fármacos no hay mucha evidencia: buprenorfina, gabapentina, ketamina, propofol)

Bibliografía

1. Guichard L, Hirve A, Demiri M, Martinez V. Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. Clin J Pain. 2021 Oct 26;38(1):49-57. doi: 10.1097/AJP.0000000000000994. PMID: 34699405.

2. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20. PMID: 18443635.
3. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician*. 2010 Sep-Oct;13(5):401-35. PMID: 20859312.
4. NIDA. Muertes por sobredosis de drogas: Hechos y cifras. National Institute on Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/las-tendencias-y-estadisticas/indices-de-muertes-por-sobredosis>. Agosto 21, 2024.
5. Cid, M. L.(2008). Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 15(8), 521-526.
6. Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol*. 2012 Dec;8(4):387-92. doi: 10.1007/s13181-012-0260-0. PMID: 22983894; PMCID: PMC3550256.
7. Gil Martín A., Moreno García M., Sánchez-Rubio Ferrández J., Molina García T.. Hiperálgesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev.Soc.Esp.Dolor*. 2014 Oct21(5):259-269.
8. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249. PMID: 460932.
9. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61. PMID: 21412369.
10. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:160-182. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346146.
11. Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting Opioid-Induced Hyperalgesia in Clinical Treatment: Neurobiological Considerations. *CNS Drugs*. 2015 Jun;29(6):465-86. doi: 10.1007/s40263-015-0255-x. PMID: 26142224.
12. Brush D. E. (2012). Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(4), 387–392.
13. Koponen ME, Forget P. Pharmacological Interventions for Opioid-Induced Hyperalgesia: A Scoping Review of Preclinical Trials. *J Clin Med*. 2022 Nov 29;11(23):7060. doi: 10.3390/jcm11237060. PMID: 36498635; PMCID: PMC9735807.
14. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):e114-e126. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.019. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30915985.
15. Wilson SH, Hellman KM, James D, Adler AC, Chandrakantan A. Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. *Pain Manag*. 2021

Apr;11(4):405-417. doi: 10.2217/pmt-2020-0105. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33779215; PMCID: PMC8023328.

16. Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E, Casuccio A. Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: Switching and re-titration to intravenous methadone. *Ann Palliat Med*. 2012 Apr;1(1):10-3. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2012.01.02. PMID: 25841426.
17. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for neuropathic pain--targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009 Dec-2010 Jan;26(6):470-3. doi: 10.1177/1049909109341868. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19666890.
18. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res*. 2012 Apr;65(4):411-29. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.002. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22311381.

MIOCARDITIS Y MIOCARDIOPATÍA INFLAMATORIA. DOCUMENTO DE CONSENSO SEC-GT. Paula Nadal Gómez.

La miocarditis es una entidad clínica caracterizada por la inflamación del tejido miocárdico, cuya etiología es diversa. Entre las causas más frecuentes se encuentran las infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias y parasitarias); los procesos autoinmunes (como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide); los autoinflamatorios (como la sarcoidosis o la enfermedad inflamatoria intestinal); las causas genéticas y neoplásicas; así como las formas tóxicas, que pueden derivarse de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, a penicilinas), de agentes antineoplásicos (inmunoterapia), de hormonas o de sustancias como anfetaminas, cocaína, venenos, descargas eléctricas o radiación.

La identificación clínica de la miocarditis requiere familiaridad con sus múltiples formas de presentación. Habitualmente se precede de fiebre y síntomas prodrómicos en las semanas previas. Posteriormente, puede manifestarse de manera asintomática (detectada por alteraciones electrocardiográficas), con dolor torácico de características similares a la pericarditis o al síndrome coronario agudo (forma más prevalente), disnea o insuficiencia cardíaca en fases agudas o subagudas, palpitaciones, síncope, arritmias, muerte súbita o evolución hacia miocardiopatía establecida.

Ante la sospecha clínica, se recomienda realizar una analítica sanguínea, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma transtorácico (ETT). En la analítica destacan la troponina —frecuentemente elevada en fases agudas, aunque con escasa correlación con la severidad clínica y cuya normalidad no excluye el diagnóstico— el péptido natriurético tipo B (proBNP) —relacionado con el grado de insuficiencia cardíaca— y los marcadores inflamatorios, que suelen ser positivos. El estudio etiológico básico debe incluir serologías (VIH, VHC, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*), test rápido para estreptococo beta hemolítico grupo A y perfil inmunológico básico (ANA, factor reumatoide).

El ECG suele mostrar alteraciones en la mayoría de los casos, aunque su normalidad no excluye la enfermedad. Las alteraciones pueden incluir cambios en el segmento ST o en la onda T, ondas Q patológicas, bloqueos de conducción o extrasístoles frecuentes. La presencia de voltajes bajos, arritmias ventriculares y trastornos de conducción se asocia a formas de alto riesgo. Los bloqueos auriculoventriculares avanzados deben hacer sospechar sarcoidosis cardíaca, enfermedad de Lyme o miocarditis inducida por inmunoterapia. El ETT debe realizarse al inicio de la sospecha clínica y repetirse en la semana siguiente si la evolución es desfavorable. La evaluación temprana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) permite estratificar la gravedad. Los hallazgos pueden incluir engrosamiento miocárdico, alteraciones segmentarias de la contractilidad y derrame pericárdico. En casos con sospecha etiológica específica, se deben realizar estudios dirigidos como coprocultivo, análisis de tóxicos en orina o PCR nasofaríngea para virus respiratorios.

Una vez completado el estudio inicial, la estrategia diagnóstica adicional dependerá de si se trata de una miocarditis no complicada (FEVI >50%) o complicada (FEVI <50%, arritmias ventriculares, bloqueo auriculoventricular avanzado, insuficiencia cardíaca aguda o shock cardiogénico). En casos no complicados o con FEVI reducida, pero sin insuficiencia cardíaca ni arritmias, se recomienda realizar una resonancia magnética cardíaca (RMC) dentro de los primeros siete días. Aplicando los criterios de Lake Louise actualizados en 2018, que evalúan la presencia de edema y fibrosis miocárdica, se puede establecer un diagnóstico no invasivo de miocarditis, aunque sin determinar la etiología. Si los hallazgos son inconclusos o sugieren sarcoidosis, se puede complementar con tomografía por emisión de positrones (PET) o estudio genético.

En casos de miocarditis complicada, se indica la realización de biopsia endomiocárdica para análisis histológico, inmunohistoquímico y PCR viral (parvovirus B19, herpesvirus humano tipo 6, enterovirus, adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr). También se recomienda esta técnica en pacientes que podrían

beneficiarse de tratamiento específico, como aquellos con miocarditis aguda inducida por inmunoterapia, formas crónicas refractarias al tratamiento estándar tras tres meses, o enfermedades autoinmunes con afectación cardíaca. El resultado puede confirmar el diagnóstico o ser no concluyente, en cuyo caso se puede ampliar el estudio con RMC, PET, nueva biopsia o análisis genético.

El manejo terapéutico incluye medidas generales como reposo, vigilancia clínica y monitorización continua. En formas no complicadas, el tratamiento analgésico con paracetamol o metamizol constituye la base, añadiendo colchicina si hay pericarditis concomitante. En formas complicadas, no existen recomendaciones específicas para la disfunción ventricular más allá de la terapia farmacológica estándar. Las arritmias suelen ser reversibles en la fase aguda, por lo que se recomienda tratamiento médico con betabloqueantes y evitar procedimientos invasivos. En la fase crónica, la persistencia de arritmias suele deberse a fibrosis residual.

El tratamiento específico de la miocarditis depende de la etiología subyacente y de los hallazgos obtenidos mediante biopsia endomiocárdica. En aquellos casos en los que la biopsia no muestra signos de inflamación y las PCR virales resultan negativas, no se indica tratamiento dirigido.

Cuando se evidencian datos de inflamación en la biopsia, pero las PCR virales son negativas, se debe considerar la posibilidad de estar ante alguna de las siguientes entidades:

- La **miocarditis linfocítica**, en la que se recomienda limitar el uso empírico de corticoides a las formas fulminantes o agudas complicadas.
- La **miocarditis eosinofílica**, cuyo manejo incluye la administración de corticoides y la retirada del fármaco responsable de la reacción de hipersensibilidad. En casos secundarios a granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, se puede añadir ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato. Si la causa es una infección por *Toxocara canis*, se indica albendazol; y si se trata de un síndrome mieloproliferativo, se emplea imatinib.
- La **miocarditis de células gigantes**, en la que todos los pacientes deben recibir corticoides a dosis altas junto con tratamiento inmunosupresor combinado, ya sea con ciclosporina y azatioprina o con micofenolato y tacrólimus.
- La **sarcoidosis cardíaca**, que se trata con corticoides en pauta descendente.
- La **miocarditis asociada a inhibidores del checkpoint inmunitario**, que requiere corticoides a dosis altas con reducción progresiva. En casos refractarios, pueden considerarse fármacos de segunda línea como alemtuzumab, globulina antimiocito o abatacept.

En los casos en los que las PCR virales son positivas, el tratamiento se establece en función del virus identificado:

- Las infecciones por **adenovirus** y **enterovirus** se tratan con interferón beta.
- Las causadas por **citomegalovirus** y **virus de Epstein-Barr** requieren ganciclovir o valaciclovir.
- En el caso del **parvovirus B19** y del **virus herpes humano tipo 6**, no se precisa tratamiento si no hay signos de inflamación en la biopsia. Si se detecta inflamación, es necesario distinguir entre dos escenarios: en ausencia de replicación viral activa, se indica tratamiento con corticoides y azatioprina; en presencia de replicación activa, se recomienda el uso de inmunoglobulinas, ganciclovir o valganciclovir, según corresponda.

El seguimiento a largo plazo se establece según la estratificación del riesgo. Los pacientes de bajo riesgo (miocarditis no complicada) deben ser evaluados a los 3 y 6 meses con ECG y analítica (hemograma, bioquímica, perfil hepático, función renal, reactantes de fase aguda y troponina). Si los resultados se normalizan, pueden ser dados de alta; en caso contrario, pasan a seguimiento de riesgo intermedio.

Los pacientes de riesgo intermedio requieren seguimiento durante un año, incluyendo las pruebas anteriores más ecocardiograma a los 6 meses, RMC al año y prueba de esfuerzo antes de retomar la actividad física. Los de alto riesgo (FEVI menor del 35% o fibrosis extensa en RMC) deben realizar además ETT y ECG Holter a los 3 meses, biopsia endomiocárdica si la etiología es incierta y no hay respuesta al tratamiento, y RMC a los 6 meses.

Bibliografía:

1. Álvarez P, Barge-Caballero E, et al. Diagnóstico y tratamiento de la miocarditis y la miocardiopatía inflamatoria. *Rev Esp Cardiol.* 2024;77(5):365–76.
2. E. Ammirati, J.J. Moslehi. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA.*, (2023), 329 pp. 1098-1113
3. A.L.P. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.*, (2013), 34 pp. 2636-2648
4. A. Younis, S. Matetzky, W. Mulla, et al. Epidemiology Characteristics and Outcome of Patients with Clinically Diagnosed Acute Myocarditis. *Am J Med.*, (2020), 133 pp. 492-499

MIOCARDIOPATÍAS INFILTRATIVAS. María Pilar Arcos Pereda

Introducción

Las miocardiopatías infiltrativas constituyen un grupo de enfermedades cardíacas en las que el miocardio se ve invadido por sustancias anormales. Estas infiltraciones alteran la arquitectura y la función del corazón, generando disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca y arritmias. Las sustancias responsables pueden ser proteínas, células inflamatorias o productos metabólicos, y su acumulación progresiva compromete la capacidad contráctil y la conducción eléctrica del corazón. Entre los ejemplos más relevantes se encuentran la amiloidosis, la sarcoidosis, la enfermedad de Fabry y la hemocromatosis, todas ellas con manifestaciones clínicas y pronósticos distintos pero con un denominador común: la afectación infiltrativa del músculo cardíaco¹.

Presentación del caso clínico

Se trata de un varón de 79 años con múltiples antecedentes: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular no valvular anticoagulada, insuficiencia renal crónica estadio G4/A3, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Refiere sarcoidosis pulmonar con secuelas radiológicas, artrosis y temblor en estudio. Su situación basal es de dependencia parcial, con un índice de Barthel de 55 y movilidad reducida.

En el curso evolutivo de su enfermedad renal no se había realizado biopsia renal, asumiendo como causas más posibles nefroangiosclerosis, nefropatía diabética, obesidad y el uso de productos de herbolario en el pasado.

El diagnóstico de sarcoidosis pulmonar era de décadas previas, había sido tratado con corticoides años atrás en otro centro, con pérdida de seguimiento. En las pruebas de imagen se apreciaban como secuelas radiológicas adenopatías calcificadas mediastínicas anteriores e hiliares, e infiltrados intersticiales bilaterales peribroncovasculares residuales.

En diciembre de 2024 ingresa en nuestro centro con una neumonía en la base pulmonar derecha, desarrollando insuficiencia cardíaca secundaria. En ese momento se decide realizar un ecocardiograma que muestra VI no dilatado, con espesores parietales ligeramente aumentados (espesor máximo 14mm), la función global es normal, sin alteraciones segmentarias. La aurícula izquierda está ligeramente dilatada y la aurícula derecha es normal, aunque el ventrículo derecho sí está ligeramente dilatado. Se aprecia disminución de la contracción longitudinal con la contracción radial preservada. Globalmente parece ligeramente disfuncionante, con TAPSE de 11mm. La válvula mitral es morfológicamente normal con una insuficiencia excéntrica que se estima como moderada II-III/IV. La válvula aórtica presenta mínima esclerosis, siendo funcionalmente normal. La válvula tricúspide es morfológicamente normal con insuficiencia ligera-moderada (II/IV) que permite estimar una PSAP en al menos 41mmHg. No hay derrame pericárdico.

A nivel analítico presenta deterioro de la función renal que se filia como síndrome cardiorenal tipo 3. Se solicita nuevo proteinograma con cadena ligera Kappa libre de 641.1 mg, con proteinuria Bence - Jones.



Se realiza estudio de TAC de tórax que no muestra cambios con respecto el estudio de hacía dos años, y en el que se describen múltiples adenopatías calcificadas hiliares y mediastínicas en todos los niveles de similar aspecto y tamaño, siendo las mayores las paratraqueales derechas (de hasta 16 mm). No hay derrame pleural ni pericárdico. El parénquima pulmonar tampoco muestra cambios relevantes, con presencia de múltiples bandas pleuroparenquimatosas bilaterales, algunas calcificadas en lóbulo superior derecho, así como placas pleurales calcificadas en lóbulo inferior derecho. Hay signos de enfisema centrolobulillar de predominio en campos superiores y ligero patrón en mosaico en bases pulmonares. Se objetivan además micronódulos pulmonares aislados y granulomas calcificados bilaterales.

En resumen, se trata de un paciente hipertenso, diabético, obeso y con enfermedad renal avanzada no bien filiada con antecedentes de gammopatía monoclonal de significado incierto y sarcoidosis pulmonar desde hace varias décadas y sin tratamiento ni seguimiento actualmente, que ingresa por cuadro respiratorio desarrollando insuficiencia cardiaca; en los datos del ecocardiograma no se puede descartar que presente una miocardiopatía infiltrativa. En consideración a sus antecedentes se plantea como posibilidades amiloidosis cardiaca o sarcoidosis cardiaca.

Amiloidosis cardiaca

La amiloidosis cardiaca es una forma de miocardiopatía infiltrativa en la que fibrillas de proteínas mal plegadas se depositan en el miocardio, alterando su estructura y función. Se han descrito hasta 36 proteínas con capacidad amiloidogénica. Los principales tipos son:

- amiloidosis por depósito de cadenas ligeras (AL), que se asocia principalmente a discrasias sanguíneas.
- amiloidosis por depósito amiloide sérico o amiloidosis secundaria (AA), que ocurre como complicación de enfermedades inflamatorias crónicas o infecciones persistentes.
- por depósito de transtirretina (ATTR), que puede ser hereditaria o adquirida (wild type).
- amiloidosis por depósito de amiloide derivado del factor quimotáctico leucocitario 2 (ALECT2).
- amiloidosis por depósito de beta-2-microglobulina (AB2M).

Los depósitos de amiloide pueden ser localizados o sistémicos, habiendo 3 tipos que pueden ocurrir tanto de forma localizada como generalizada (AL y AH, ATTR, AB2M)

En la práctica clínica, la amiloidosis AL afecta al corazón en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que la amiloidosis AA lo hace en un porcentaje mucho menor. La amiloidosis por transtirretina, tanto en su forma hereditaria como en la adquirida, puede comprometer el corazón en hasta tres cuartas partes de los casos².

Los síntomas más habituales incluyen insuficiencia cardíaca, angina, arritmias y valvulopatías. Otros síntomas que pueden asociar son:

Síntomas	Amiloidosis por AL	Amiloidosis por ATTRwt	Amiloidosis por ATTRv
Polineuropatía de fibra fina o gruesa	+	+	++
Disfunción autonómica	+	+	++
Hepatomegalia	+		
Proteinuria	++	+	+
Púrpura en la cara o el cuello	++		
Macroglosia	++		
Síndrome de túnel carpiano bilateral	+	+	++
Estenosis del canal lumbar	+	+	++
Rotura del tendón del bíceps		++	

En el ecocardiograma, las señales de alerta son el engrosamiento parietal ventricular, la textura brillante del miocardio, la dilatación auricular y la reducción del strain longitudinal global con preservación apical. La resonancia magnética cardíaca y la gammagrafía con SPECT son herramientas fundamentales para confirmar la sospecha y diferenciar entre los distintos tipos de amiloidosis³.

El modelo T-AMYLO, desarrollado en España, constituye una aplicación clínica que permite el despistaje de pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca por transtirretina, mostrando una elevada capacidad predictiva y un valor negativo cercano al 97%⁴.

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha elaborado una tabla de “red flags” para orientar la sospecha y el estudio de la amiloidosis cardíaca. Estas señales de alerta permiten identificar pacientes en los que debe considerarse activamente esta enfermedad infiltrativa⁵

Sarcoidosis cardíaca

La sarcoidosis cardíaca es otra entidad infiltrativa que puede presentarse de manera aislada o asociada a sarcoidosis sistémica. Se estima que más del 20% de los pacientes con sarcoidosis desarrollan afectación cardíaca, y en un cuarto de los casos esta es la única manifestación de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen bloqueos auriculoventriculares de alto grado, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, muerte súbita.

El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica, especialmente en individuos jóvenes con bloqueo AV inexplicable o disfunción ventricular sin causa aparente.

La resonancia magnética cardíaca puede identificar la presencia de edema (por imágenes ponderadas o mapeo en T2). La identificación de una señal T2 aumentada tiene un valor predictivo positivo adecuado, pero el valor predictivo negativo es bajo (la ausencia de edema no descarta inflamación miocárdica).

Los datos más sólidos sobre la presencia y la gravedad de la inflamación miocárdica se proporcionan mediante la PET-FDG cardiaca; se recomienda realizar esta prueba siempre que se consideren terapias inmunosupresoras para determinar la cantidad y la gravedad de la inflamación miocárdica y obtener una medida de referencia de la actividad de la enfermedad con el fin de realizar comparaciones futuras.

Los algoritmos diagnósticos actuales, como los propuestos por la American Heart Association en 2024, integran hallazgos clínicos, de imagen y, cuando es posible, histológicos⁶.

El tratamiento se basa en inmunosupresión, habitualmente con glucocorticoides, a los que se pueden añadir fármacos ahorradores como metotrexato o micofenolato. En casos refractarios se han utilizado agentes anti-TNF, aunque con precaución por el riesgo de empeorar la insuficiencia cardiaca. La monitorización mediante PET-FDG es esencial para evaluar la respuesta terapéutica y ajustar el tratamiento.

Resolución del caso clínico

A nuestro paciente se ha decidido realizar una resonancia magnética cardiaca que muestra un ventrículo izquierdo con espesores ligeramente aumentados y moderadamente en el septo medio. Se observa una zona de fibrosis y probable edema miocárdico en el segmento medio del septo. En conjunto los hallazgos son compatibles con sarcoidosis cardiaca.

Se inicia tratamiento con prednisona 30 mg/d, con control estrecho de glucemias y se solicita holterECG además de analítica con marcadores de actividad, ECA, serologías y quantiferon, junto con PET-TC, todo ello de cara a valorar la introducción de un fármaco ahorrador de prednisona que en el caso de este paciente con enfermedad renal avanzada, podría ser micofenolato.

Bibliografía

1. Kottam A, Hanneman K, Schenone A, et al. State-of-the-Art Imaging of Infiltrative Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(11):e000081.
2. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol*. 2020;143(4):322-34.
3. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89.
4. Arana-Achaga X, Goena-Vives C, Villanueva-Benito I, et al. Development and validation of the T-AMYLO score for transthyretin cardiac amyloidosis diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(5):727-739. doi:10.1016/j.jcmg.2022.11.017
5. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca y Fibrilación Auricular de la SEMI. Algoritmo diagnóstico y red flags en amiloidosis cardiaca. Sociedad Española de Medicina Interna. 2024. Disponible en: fesemi.org
6. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(21):e1197-e1216.

POLINEUROPATÍAS. Lourdes Daneri Valleras

INTRODUCCIÓN

Las polineuropatías se definen como la afectación del nervio periférico produciendo una serie de síntomas que pueden ser sensitivos, motores o autonómicos, generalmente con un gradiente distal (en guante y calcetín). En la mayor parte de ellas la distribución es simultánea en extremidades superiores e inferiores y de forma simétrica. Es por ello que existe un extenso grupo de enfermedades y procesos que la producen.

ETIOPATOGENIA

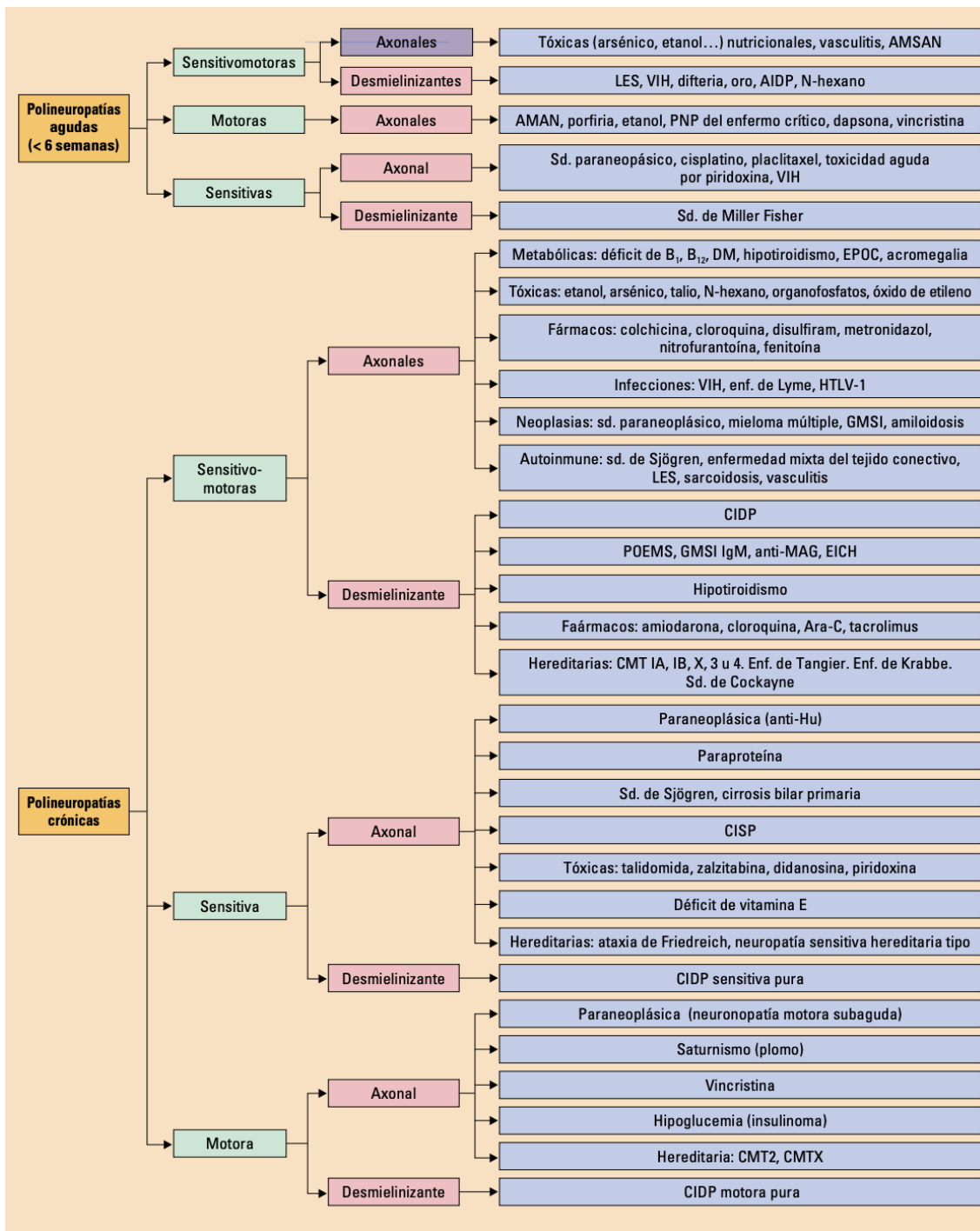
En cuanto a la etiopatogenia la estructura del nervio periférico se asemeja a un cable conteniendo múltiples fascículos de fibras mielinizadas y no mielinizadas, así como sus estructuras de soporte. Existen enfermedades inmunomediadas que pueden atacar por diversos mecanismos a la mielina que recubre los nervios, llevando a una disfunción de la transmisión del estímulo nervioso; ejemplos serían el síndrome de Guillain Barré típico o la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). De igual modo, existen por mecanismos inmunomediados enfermedades que se dirigen contra estructuras del nodo de Ranvier (nodopatías). El endoneuro que recubre los axones cuenta con pequeños vasos anastomosados de disposición longitudinal que nutren tanto el tejido conectivo como las fibras nerviosas. Estos son susceptibles de ser dañados por enfermedades que afectan a la vascularización de pequeño calibre como la diabetes mellitus (DM). El nervio cuenta con estructuras de protección más externas que son el perineuro y el epineuro, también ampliamente vascularizados. Las enfermedades sistémicas del tejido conectivo también pueden producir polineuropatía por afectación de estas vainas que rodean a los nervios periféricos, axones tóxicos (quimioterápicos), enfermedades metabólicas, así como por trastornos congénitos.

CLASIFICACIÓN

Respecto a la clasificación, las polineuropatías se pueden clasificar según la clínica, cronología (aguda menos de seis semanas, subaguda entre seis y ocho semanas y crónica más de ocho semanas) y según el patrón de afectación neurofisiológica dominante (axonal o desmielinizante).

En lo relacionado con la clínica, los principales síntomas motores son la debilidad, atrofia, fasciculaciones... En la esfera sensitiva encontramos síntomas como parestesias, dolor neuropático, ataxia, pseudoatetosis etc. Los síntomas autonómicos predominantes son la hipotensión ortostática, sequedad de piel y mucosas, visión borrosa, frialdad, sofocos, impotencia...

A continuación se muestran dos algoritmos de las polineuropatías según su cronología:



Serrano M, Barbero Jiménez DE, Villamor Rodríguez J. Polineuropatías. Medicine. 2023;13(77):4561-73

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

Por otro lado vamos a hacer una mención especial a una entidad conocida como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

Se trata de un trastorno autoinmune adquirido que afecta al sistema nervioso periférico produciéndose una desmielinización de nervios periféricos. Tiene un predominio masculino y el rango de edad más frecuente son los 30-60 años.

Las causas no son del todo claras en la mayoría de los pacientes. Si bien, se ha demostrado asociación con determinadas patologías como la enfermedad de Lyme, virus de hepatitis B o C, infección por VIH, lupus eritematoso sistémico, hipertiroidismo, síndrome nefrótico, trasplante de órganos sólidos o de médula ósea, enfermedad inflamatoria intestinal y procesos tumorales.

Existen varios fenotipos clínicos: CIDP típica (> 51%), predominio motor (4-10%), predominio sensitivo (4-35%) y otras variantes como el DADS (neuropatía adquirida desmielinizante distal simétrica) en torno a un 2-17% y MADSAM (neuropatía adquirida desmielinizante sensorial y motora multifocal) en torno a un 6-15%.

En adelante se resumen una serie de puntos clave de la CIDP:

- Cronología de al menos dos meses
- Afectación simétrica de miembros superiores e inferiores
- Músculos proximales involucrados junto con los músculos distales
- Hipo/arreflexia
- Ataxia sensitiva
- Curso progresivo o remitente-recurrente
- Mitad de los pacientes con formas atípicas
- Hiperproteinorraquia sin pleocitosis
- Evidencia de conducción de los nervios de una neuropatía desmielinizante
- Evidencia de biopsia de nervios de desmielinización segmentaria con o sin inflamación

El tratamiento de primera línea son las inmunoglobulinas (de primera elección en sintomatología aguda, control de la enfermedad a corto plazo) y los corticoides (clínica más insidiosa). La respuesta se evalúa a los 2-3 meses del tratamiento, presentando un 60% buena respuesta pero un 15-20% siendo refractarias al tratamiento de primera línea. Existen otras alternativas de tratamiento como son la ciclofosfamida, ciclosporina, rituximab, metrotexato, tacrolimus etc

BIBLIOGRAFÍA

- Serrano M, Barbero Jiménez DE, Villamor Rodríguez J. Polineuropatías. *Medicine*. 2023;13(77):4561-73
- Gutiérrez-Gutiérrez G. Protocolo diagnóstico de la polineuropatía. *Medicine*. 2015;11(78):4720-3
- García Forcada A.L.. Neuropatías, radiculopatías y plexopatías. *Medicine*. 2019;12(75):4423-36
- Lewis R, Shefner J, Eichler A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate; 2017.
- Escamilla-Ramírez A, López, Hernández JC, Díaz-Martínez R, Galnares-Olalde J, Vargas-Cañas ES. Patrones clínicos y neurofisiológicos de presentación temprana en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica de inicio agudo. *Rev Neurol*. 2022;75(11): 341-7.
- Llauradó A, Sánchez-Tejerina D, Vidal-Taboada JM, Salvadó M, Sotoca J, Juntas R. Biomarcadores pronósticos y de seguimiento en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. *Rev Neurol* 2022;74 (07):232-241
- Vidal N, Meza P, Benítez C, Jorquera O, Meza F. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2019;57(3): 283-294.

- Ignacio Pascual SI. Aspectos electrofisiológicos. Neurología: trastornos neuromusculares. An Pediatr Contin. 2007;5(5):266-78
- England JD et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. Muscle nerve. 2005;31:113-23.
- England JD et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Neurology.2009;72:185–192

CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO. Ana Rojas Romero

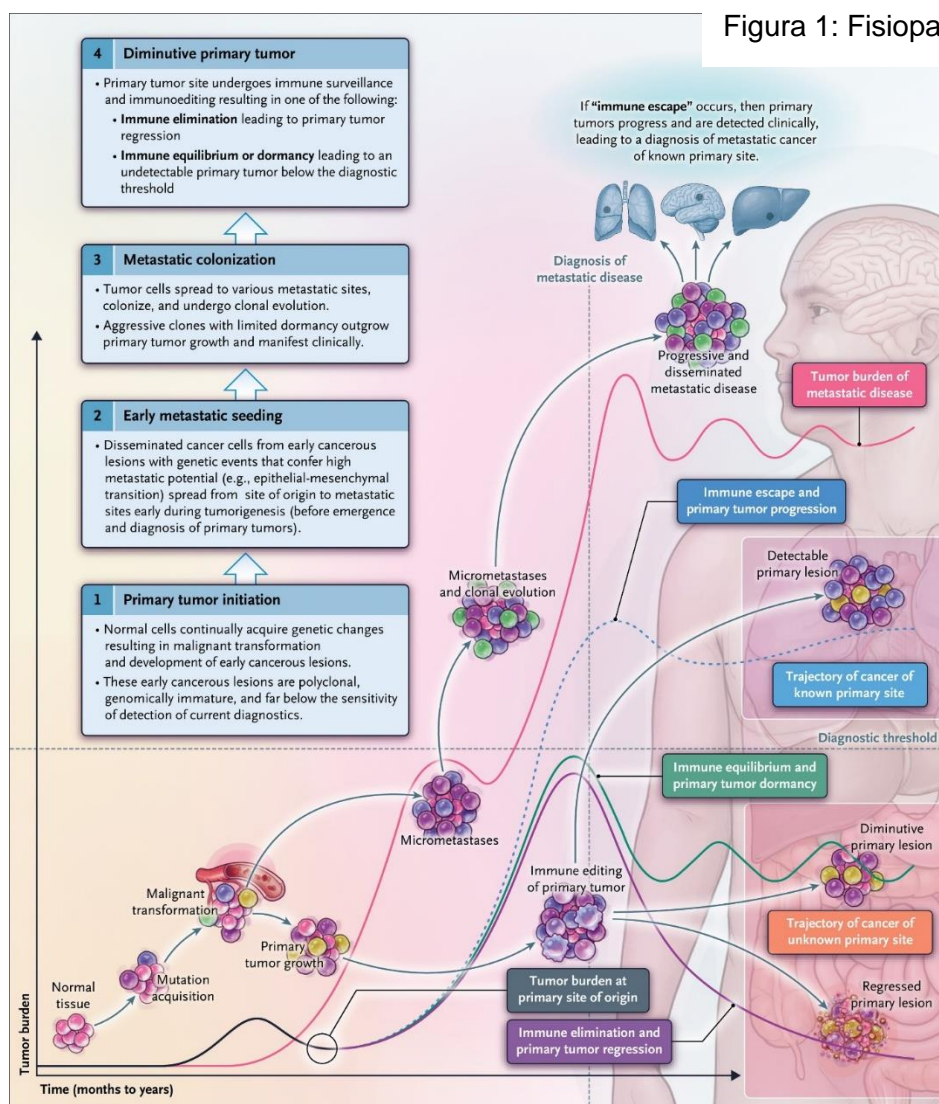
Introducción

El término “cáncer de origen primario desconocido” (CPD) engloba a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que comparten la característica de debutar clínicamente como enfermedad metastásica, documentada histológicamente, pero sin evidencia de sitio primario a pesar de haberse realizado un estudio exhaustivo¹.

La sociedad estadounidense contra el cáncer afirma que debe tratarse de un diagnóstico de exclusión, no debiendo utilizarse el concepto de “cáncer de origen primario desconocido” hasta haber completado el estudio diagnóstico.

Fisiopatología

Actualmente se plantean dos posibles hipótesis que intentan explicar la fisiopatología del cáncer primario de origen desconocido.



En la figura 1 se recoge un esquema ilustrativo²

de ambos modelos:

-Modelo de progresión paralela: este enfoque plantea que el tumor primario crece y se disemina de forma temprana antes de ser clínicamente detectable en su lugar de origen, de tal forma que se generan metástasis que ya están presentes en el momento del diagnóstico.

-Modelo de regresión del tumor primario: este modelo se centra en la hipótesis de que a medida que la enfermedad metastásica progresa y crece, simultáneamente el tumor primario es sometido a una extensa inmunooedición que provoca una regresión del tumor en sí mismo convirtiéndolo en una lesión primaria subclínica que se escaparía de los límites de la sensibilidad diagnóstica.

Epidemiología

El cáncer de sitio primario desconocido es un diagnóstico poco común que representa del 2 al 4% de todos los cánceres a nivel global³.

La Sociedad Americana Contra El Cáncer estima que en 2025 se diagnosticarán aproximadamente 37 370 casos nuevos de cáncer de sitio primario desconocido en los Estados Unidos.

En España la prevalencia se sitúa en torno al 3% de los casos oncológicos⁴.

La tasa de incidencia ha disminuido globalmente oscilando entre los 2-15 casos por 100.000 años-persona. Este descenso se debe fundamentalmente a la mejora de las técnicas de diagnóstico que han permitido encontrar el lugar de origen de la lesión primaria en un gran número de casos.

Dada la gran heterogeneidad de esta entidad clínica resulta especialmente difícil definir una serie de factores de riesgo. No obstante, la sociedad estadounidense contra el cáncer ha realizado algunas aproximaciones⁵:

- El CPD afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, con una razón hombre mujer de 1,3: 1
- Suelen diagnosticarse a partir de la 7ª década de la vida.
- Los factores de riesgo que se le asocian son factores que realmente podemos encontrar implicados en cualquier proceso oncológico: tabaquismo, consumo alcohol, diabetes mellitus tipo 2, IMC alto, bajo nivel socioeconómico y antecedentes familiares.

En un 33% de los casos, en el momento del diagnóstico existen metástasis en múltiples localizaciones, siendo las hepáticas las más frecuentes.

El subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, que desgraciadamente también será el de peor pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad va a ser complejo y va a necesitar el trabajo de un equipo multidisciplinar: la comunicación entre el médico clínico, radiólogo y patólogo va ser crucial durante todo el proceso diagnóstico.

El primer pilar del diagnóstico se centrará en recabar los datos de una historia clínica completa. Esta entidad clínica se trata de un síndrome muy heterogéneo que podrá manifestarse de multitud de maneras. El síntoma más frecuente en un 75% de los casos es el dolor⁶; otros síntomas comunes serán: ascitis, nódulos cutáneos, adenopatías, derrame pleural, hepatomegalia, deterioro funcional generalizado inespecífico o en forma del clásico síndrome constitucional (anorexia, astenia y pérdida involuntaria de peso).

Habrá que indagar no solo en los antecedentes médicos del paciente sino también en antecedentes familiares, laborales, hábitos tóxicos, cirugías previas y prestar especial atención a antecedentes de neoplasias previas revisando informes de biopsias y lesiones resecaadas si los hubiese ya que hasta el 25% de los pacientes con CPD se tratan de una recaída de una neoplasia maligna previa⁷.

La exploración física jugará otro papel clave en todo nuestro proceso diagnóstico, debiendo ser meticulosa y sistemática.

Con los datos recogidos en esta primera fase podremos hacer una primera aproximación clínica de nuestro paciente para orientar el lugar primario más probable en cada caso.

Pruebas complementarias

Las guías de la práctica clínica redactadas por la sociedad europea de oncología médica (ESMO)^{8,9} categorizan las pruebas complementarias en dos grandes grupos: las pruebas complementarias de primer nivel y de segundo nivel.

Las pruebas de primer nivel son aquellas que se realizarán en todos los pacientes sin excepción. Dentro de este grupo se incluyen: analítica con hemograma completo; bioquímica (incluyendo función hepática, LDH, electrolitos, proteinograma); sistemático de orina, test de sangre oculta en heces, radiografía de tórax, TC toraco-abdominopélvico y estudio histológico de una biopsia de la lesión en todos los casos.

Para poder acuñar el término cáncer de origen primario desconocido se deberá obtener una muestra de tejido para realizar el estudio anatomopatológico del mismo.

Se recomienda siempre que sea posible realizar una punción con aguja gruesa (BAG) de la lesión, pero servirá la PAAF o el líquido de una toraco o paracentesis en aquellos casos en los que técnicamente resulte imposible.

Con esa muestra se realizará un primer estudio histológico (examen al microscopio óptico y panel básico de inmunofenotipificación) que clasificará la muestra en 4 subgrupos: adenocarcinoma, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma escamoso y neoplasia indiferenciada; y nos ayudará a orientar las pruebas de segundo nivel que necesitaremos solicitar en caso de continuar con el estudio.

Una vez finalizada esta primera etapa diagnóstica lo siguiente que debemos hacer es valorar la utilidad de continuar con el estudio diagnóstico no solo por el coste del mismo sino también por el impacto de éste en el paciente. Es necesario balancear riesgos-beneficios en cada caso individual siendo conscientes de dos conceptos esenciales: en primer lugar, tan solo conseguiremos identificar el sitio primario de un 25% de los casos y en segundo, a pesar de ello el pronóstico global de esta entidad es malo con una supervivencia media de entre 6-12 meses con independencia de la localización del primario¹⁰.

Ante esta difícil decisión las guías de la práctica clínica^{8,9} abogan por que el clínico se apoye en escalas de valoración funcional como: la escala ECOG o el índice Karnofsky además de tener en cuenta una serie de factores que determinan un peor pronóstico y que recogemos a continuación: edad > 65 años, >2 metástasis en el momento de presentación o afectación de múltiples órganos; metástasis hepáticas; subtipo histológico: adenocarcinoma.

Si tras realizar este estudio de primer nivel y la valoración funcional posterior se decide continuar con el proceso diagnóstico, las guías de la práctica clínica recomiendan realizar las pruebas

complementarias de segundo nivel que incluyen aquellos estudios diagnósticos más complejos que se llevarán a cabo dependiendo de cada caso individualizado.

Dentro de estos estudios diferenciamos:

- Técnica de imagen: mamografía o RMN mama; ecografía testicular/tiroides/ ginecológica; PET-TC; RMN cabeza-cuello/ pélvicas; endoscopia o ecografía-endoscópica; laringoscopia o broncoscopia.
- Marcadores tumorales: las últimas actualizaciones de las guías recomiendan que los marcadores tumorales se utilicen como herramienta de apoyo en nuestro diagnóstico y para monitorizar el tratamiento, dada su baja sensibilidad y especificidad. Por ello se solicitarán según cada caso individual¹¹.
- Inmunohistoquímica: los estudios de inmunohistoquímica son muy complejos y extensos por este motivo suelen realizarse en varias fases. Existe una fase inicial en la que a la muestra se aplica un primer panel básico de anticuerpos, y a partir de los resultados se ampliará el estudio con paneles más específicos¹².
- Perfil molecular: gracias al avance tecnológico existen tratamientos dirigidos para moléculas concretas, en casos muy seleccionados se podrán realizar estos estudios en un grupo concreto de pacientes a los que podrá aportarles un beneficio terapéutico².

Tratamiento

Es imprescindible que seamos conscientes de que el objetivo del tratamiento en la mayoría de los pacientes va a ser principalmente paliativo debido a la naturaleza diseminada de la enfermedad.

En la mayoría de los casos el tratamiento se va a basar en quimioterapia (QT) empírica, sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que se beneficiaran de una terapia más dirigida y se engloban bajo la categoría de “subgrupo favorable”. La razón de esta nomenclatura reside en que estos pacientes presentan un patrón clínico-patológico que nos permite suponer el sitio primario en el que podría encontrarse el tumor y tratarlo como tal, aunque no se haya evidenciado dicha localización¹³.

Así, por ejemplo, en el supuesto de que nos encontremos a una mujer con carcinomatosis peritoneal aislada con una muestra de tejido con histología compatible con adenocarcinoma seroso, la trataremos como un cáncer de ovario estadio III/IV a pesar de no haber evidenciado el tumor en el ovario con los estudios anteriores.

Esta manera de enfocar terapéuticamente a los pacientes ha tenido un gran impacto en la supervivencia de los mismos, de ahí la importancia de identificarlos.

A continuación, dejamos una tabla extraída de la guía de la práctica clínica de la ESMO⁹ en la que se recogen los subtipos histológicos y el tratamiento propuesto basándose en el tumor equivalente en el que deberíamos pensar.

Abordaje óptimo de los pacientes en el grupo de cáncer de origen desconocido favorable		
Subtipo carcinoma de origen desconocido	Tratamiento propuesto	Tumor equivalente
Carcinoma pobremente diferenciado	QT combinada basada en platino	Tumor extragonadal germinal
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado	QT combinada con platino y etopósido	Cáncer de pulmón de células pequeñas
Adenocarcinomatosis peritoneal de histología serosa-papilar en mujeres	Resección quirúrgica seguida de QT basada en carboplatino y taxanos	Cáncer de ovario
Metástasis en adenopatías axilares en mujeres	Escisión quirúrgica de los ganglios, mastectomía o RT de mama y quimiohormonoterapia adyuvante	Cáncer de mama
Carcinoma escamoso con afectación de los ganglios cervicales no supraclaviculares	Cirugía de cuello y/o radiación bilateral del cuello y del eje cabeza-cuello. Para estadios avanzados, QT de inducción con combinación basada en platino o QRT	Cáncer de cabeza y cuello
Metástasis óseas con histología de adenocarcinoma en varón con elevación de PSA	Terapia hormonal con agonistas de LHRH y/o antiandrógenos	Cáncer de próstata

LHRH: *luteinizing hormone-releasing hormone* («hormona liberadora de gonadotropina»); PSA: *prostate specific antigen* («antígeno prostático específico»); QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

En el “subgrupo desfavorable” se incluirán aquellos pacientes sin unas características específicas en los que no podremos aplicar lo previamente expuesto. Desgraciadamente éstos suponen el 85% de los casos de CPD.

En estos casos las guías recomiendan utilizar un esquema de QT empírica paliativa con platinos +/- taxanos, el problema de estas terapias es la toxicidad que asocian. Por ello antes de tomar la decisión de tratar o no, habrá que valorar de nuevo parámetros como el estado funcional o valores de LDH que nos ayuden a la toma de decisiones.

Es necesario aclarar que a pesar de la toxicidad de estos tratamiento, sí que han demostrado prolongar la supervivencia de los pacientes. Se estima que sin tratamiento su supervivencia oscila entorno a los 5 meses de vida, frente a aquellos que sí reciben QT cuya supervivencia aumenta a 10-12 meses¹⁴.

Conclusión

El cáncer de origen primario desconocido engloba a un conjunto de entidades clínicas heterogéneas que deben categorizarse de esta manera una vez se ha realizado un estudio diagnóstico exhaustivo sin conseguir una localización primaria concluyente. La prevalencia de este tipo de neoplasia en España se sitúa en torno al 3% de los casos oncológicos y aunque puede no parecer una cifra significativa es necesario conocer el impacto que supone diagnosticar en estos pacientes y sus familias esta enfermedad dado que su supervivencia global se sitúa en torno a los 10-12 meses de vida.

Por este motivo, durante todo el estudio diagnóstico la comunicación interdisciplinar entre clínico-radiólogo y anatomopatólogo, así como la comunicación directa con el paciente y su entorno deberá ser fluida y constante, ya que tendremos que tomar decisiones, balanceando constantemente riesgos-beneficios, que influirán directamente en el tratamiento del paciente.

Bibliografía

1. (pdq®) PDQ. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Cancer.gov/espanol. 2011 [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/neoplasia>

2. Raghav, K. (2025). Cancer of unknown primary site. *The New England Journal of Medicine*, 392(20), 2035–2047. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2402691>.
3. Zolotykh MA, Mingazova LA, Filina YV, et al. Cáncer de origen primario desconocido y la hipótesis de la «semilla y el suelo». *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;196:104297-104297.
4. Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, Thomson CS, Oien KA. Epidemiología descriptiva del cáncer de localización primaria desconocida en Escocia, 1961-2010. *Cancer Epidemiol* 2014;38:227-234
5. Mnatsakanyan E, Tung W-C, Caine B, Smith-Gagen J. Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United States. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2014;25(6):747–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0378-2>
6. Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención. Enfermedad maligna metastásica de origen primario desconocido en adultos: diagnóstico y tratamiento. 26 de abril de 2023 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg104>).
7. Losa Gaspà F, Legido Díaz R, Sánchez Pérez S. Cáncer de origen desconocido: diagnóstico, tratamiento y avances tecnológicos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2025;165(5):107118.
8. Losa, F., Fernández, I., Etxaniz, O. et al. SEOM—GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol* **24**, 681–692 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02806-x>
9. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:228-246.
10. Kang, S., Jeong, J.H., Yoon, S., Yoo, C., Kim, K.-P., Cho, H., Ryoo, B.-Y., Jung, J. y Kim, JE (2021). Análisis de datos del mundo real de pacientes con cáncer de origen primario desconocido. *Scientific Reports*, 11 (1), 23074. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02543-1>
11. Fernández Cotarelo MJ, Guerra Vales JM. Aspectos fundamentales del diagnóstico del cáncer de origen desconocido. *Revista Clínica Española*. 2009;209(7):347–51
12. Selves J, Long-Mira E, Mathieu M-C, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2018;10(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10040108>
13. Losa Gaspà F, Legido Díaz R, Sánchez Pérez S. Cáncer de origen desconocido: diagnóstico, tratamiento y avances tecnológicos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2025;165(5):107118.
14. Liu R, Cao J, Gao X, Zhang J, Wang L, Wang B, et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumour Biol*. 2016;37(10):14083–8.

LEIOMIOMA ESOFÁGICO. Sandra Scarleth Mendoza Lizardo

Paciente varón de 34 años con clínica de reflujo gastroesofágico, disfonía y dolor retroesternal, sin disfagia, vómitos o regurgitación, pérdida de peso, síntomas B o síndrome constitucional. Antecedentes familiares de 2do grado de cáncer gástrico. A la exploración abdominal sin hallazgos relevantes.

En radiografía de tórax se objetiva masa retrocardíaca no conocida, (imagen 1). Ampliado estudio con TC de tórax en la que se objetiva masa paraesofágica inferior izquierda de 85 x 78 mm, sin adenopatías hiliares o mediastínicas, masa sospechosa de malignidad. (imagen 2). Analítica sin anemia, antígeno carcinoembrionario, Antígeno CA 19-9 y cromogranina negativos.

En TC de abdomen no se observan adenopatías intraabdominales o líquido libre, asas de delgado y marco cólico sin alteraciones reseñables. Descrita masa paraesofágica izquierda inferior que compromete su pared y estenosa su luz, sin observarse extensión infradiafragmática. (imagen 3).

En ecoendoscopia digestiva hallazgo a nivel de mediastino postero inferior, adyacente al esófago distal, se identifica una masa de aspecto sólido por su ecogenicidad y de bordes lisos que mide 5x8 cm aproximadamente. Paredes de esófago y estómago de grosor normal y estructura en capas conservada, sin adenopatías sugestivas de malignidad a nivel mediastínico, grosor perigástrico, ligamento gastrohepático y tronco celíaco.

En PAAF de masa mediastínica hallazgos histológicos sugestivos de tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Se completa estudio inmunohistoquímico para diferenciar con otros tumores esofágicos, siendo actina +, adenosina +, Ki 67 menor de 1%, resto de marcadores (CD 34, S100, C - lit, CKAE- AE3, cbcl2, CD10, STAT-6) negativos. Por tanto, masa mediastínica posterior compatible con leiomioma epiteloide.

Dado tamaño de tumoración y persistencia de molestias retroesternales, se decide tratamiento quirúrgico con resección de leiomioma esofágico distal y funduplicatura Dor asistida por robot. Paciente presenta buena evolución tras intervención, asintomático a nivel abdominal.

Se revisa bibliografía descrita sobre los tumores benignos de esófago por su baja frecuencia, valorando los avances recientes en el manejo de estas lesiones.

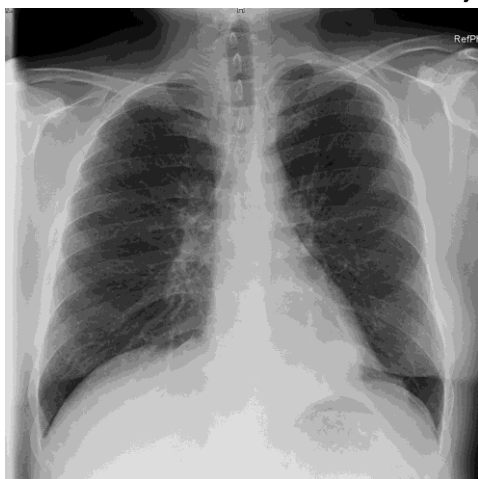
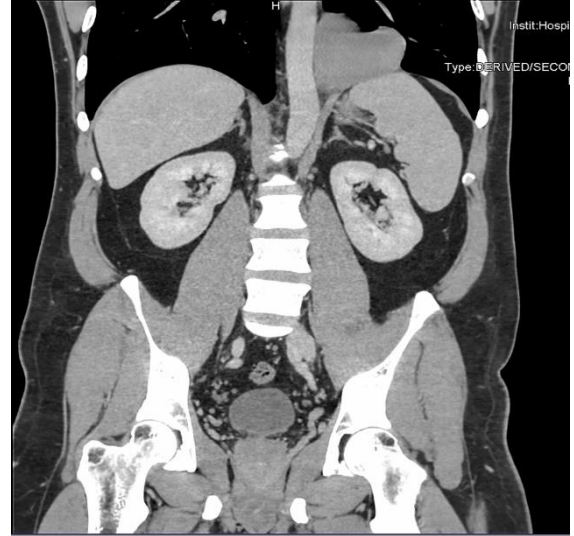
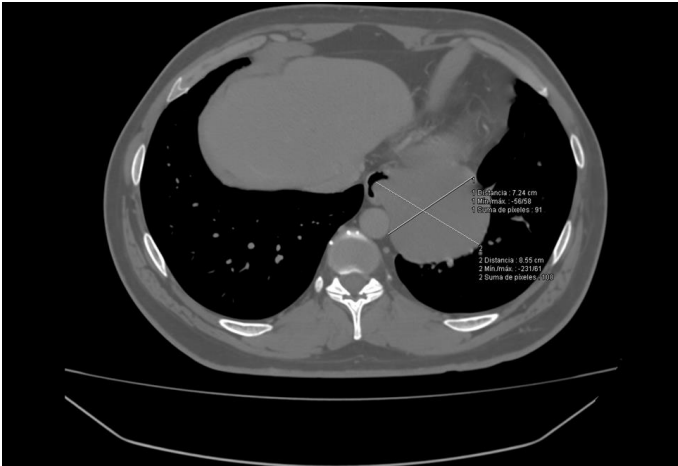


Imagen 1. Rx de tórax AP y lateral. Masa retrocardíaca de 5x 8 cm.



Imágenes 2 y 3. TC de tórax y abdomen: masa paraesofágica inferior izquierda de 85 x 78 mm, que compromete pared y estenosa luz del esófago.

Discusión:

El leiomioma es el tumor benigno esofágico más frecuente, si bien constituye una auténtica rareza. Representa el 0,4% de todos los tumores esofágicos, muy por detrás de los tumores malignos. ⁽¹⁾ Desde el punto de vista epidemiológico, es más frecuente en varones, en una proporción de 2:1, y con un pico de incidencia en la tercera a quinta década de la vida. ⁽²⁾

Tradicionalmente se han incluido a los leiomiomas dentro del grupo de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), sin embargo, los avances en el campo de la inmunohistoquímica y la biología molecular han demostrado que son dos entidades diferentes. ⁽²⁾ El leiomioma es un tumor de células musculares lisas, en su mayor parte de origen intramural, más frecuente en el tercio distal del esófago en unas cifras en torno al 56%. ⁽²⁾

Generalmente se presenta como una masa solitaria de forma ovalada que se origina en la muscular propia o en forma elongada, anular, en herradura o en espiral, rodeando la pared del esófago. Los leiomiomas pueden ser múltiples en aproximadamente un 5% de los casos. ⁽³⁾

Desde el punto de vista clínico, son tumores de crecimiento lento, en su mayor parte asintomáticos (15-50%), y en los que el diagnóstico se realiza tras un largo periodo de evolución. Un hecho curioso es que la presencia de síntomas no se relaciona con el tamaño del tumor. ⁽⁴⁾

La disfagia, que es el síntoma más frecuente (seguido de pirosis, regurgitación y dolor torácico), se establece cuando la afectación del órgano es importante. ⁽³⁾

Para llegar al diagnóstico de este tipo de tumores, existen múltiples pruebas, sin embargo, las que se deberían realizar en todos los pacientes son el EGD y la endoscopia oral. (imagen 4) Así mismo sería recomendable realizar una TC toracoabdominal y una ecoendoscopia, pues con ello se podría establecer si el origen del mismo es intramural o extrínseco. ⁽⁴⁾

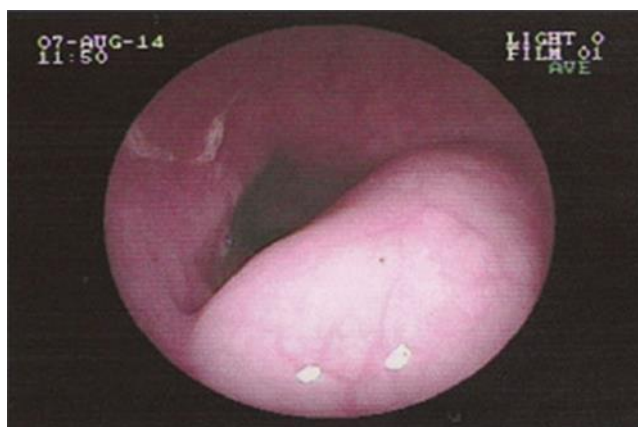


Imagen 4: Leiomioma esofágico visualizado en endoscopia digestiva alta. ⁽⁴⁾

La ecoendoscopia es útil e indispensable en tumores pequeños. No solo muestra la lesión dentro de la pared esofágica, tamaño, localización (plano de muscularis mucosae o muscular propia), sino sus relaciones con los órganos vecinos, lo que es de gran valor clínico para determinar el tratamiento óptimo, dependiendo de estas características. Hay consenso de que es la prueba más exacta para diagnosticar el leiomioma esofágico.⁽⁵⁾ (imagen 5).

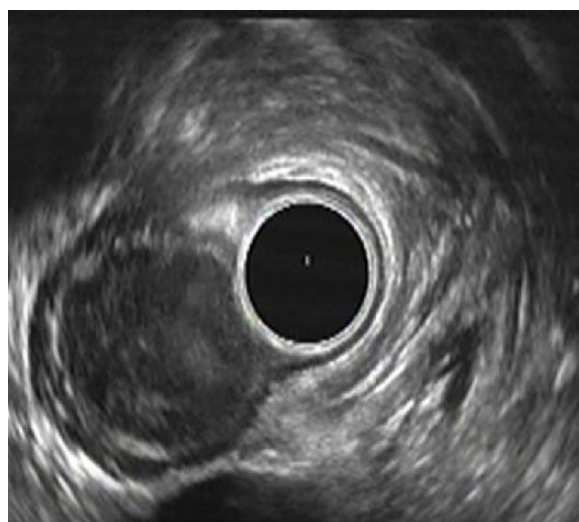


Imagen 5. Visión ecoendoscópica de leiomioma de esófago de 21x25mm. ⁽⁶⁾

Su diagnóstico diferencial debe establecerse con los tumores del estroma gastrointestinal y otros tumores benignos esofágicos. El aspecto endoscópico del leiomioma es el de una masa recubierta por mucosa normal. (imagen 4). ⁽⁷⁾

La realización de biopsia preoperatoria es un tema de debate en el leiomioma esofágico, se plantea que puede provocar una fuga esofágica o fístula a órganos contiguos con riesgo potencial de mediastinitis. Se considera, además, que durante la cirugía se pueden producir daños en la mucosa, por adherencias entre la superficie de punción y el tumor subyacente. ⁽⁸⁾

Algunos afirman que la aspiración con aguja fina no proporciona suficiente material para establecer un diagnóstico histopatológico preciso. El alto riesgo de complicaciones, como hemorragia y hematoma en contraposición al beneficio para el paciente con leiomioma esofágico, hace que no sea recomendable llevar a cabo este procedimiento diagnóstico. ⁽⁹⁾

La necesidad de resear o no un leiomioma se basa en los síntomas que produce, especialmente disfagia, y en el diagnóstico diferencial con los GIST. ⁽⁷⁾

El tratamiento de estos tumores continúa siendo motivo de controversia, aunque parece existir consenso en que se deben extirpar en pacientes sintomáticos. ⁽⁴⁾

Al momento de plantear una resolución quirúrgica se debe considerar el tamaño, la localización y la morfología del tumor. La escisión quirúrgica se recomienda en los leiomiomas sintomáticos, mayores de 5 cm, cuando hay ulceración de la mucosa y para establecer el diagnóstico histológico definitivo. ⁽⁴⁾

Las opciones de manejo se basan en el tamaño de las lesiones: para lesiones pequeñas (<2 cm) y asintomáticas, debe establecerse un consenso sobre la indicación de cirugía y el mejor método de tratamiento. Algunos investigadores sugieren y recomiendan la evaluación por ecografía endoscópica cada 1 o 2 años. Las razones de este enfoque son las siguientes: el leiomioma es un tumor de crecimiento lento, la transformación maligna es extremadamente rara y el trauma quirúrgico puede ser más perjudicial para el paciente. ⁽¹⁰⁾

Sin embargo, en las lesiones grandes (>5 cm) o sintomáticas, sin importar el tamaño, se debe resear el tumor considerando la enucleación quirúrgica. ⁽¹⁰⁾

Las opciones de manejo del leiomioma esofágico incluyen enucleación por toracotomía, enucleación endoscópica, inyección de alcohol, enucleación por videotoracosopia y enucleación asistida por robot; e incluso el surgimiento de la disección endoscópica submucosa tunelizada (ESTD) para la resección de tumores submucosos del esófago. ⁽¹⁰⁾

La enucleación esofágica del leiomioma vía abierta fue durante mucho tiempo el estándar de manejo de los tumores benignos, pero con la aparición del enfoque mínimamente invasivo se ha visto un descenso en el porcentaje de efectos adversos como el dolor y tiempo de estancia hospitalaria, en comparación con los procedimientos abiertos. ⁽¹⁰⁾

La evaluación de la pieza quirúrgica postoperatoria con hematoxilina eosina y la inmunohistoquímica postoperatoria es el patrón de oro para el diagnóstico de cualquier leiomioma, debido a que estas lesiones son CD34 y CD117 negativos, sin mutaciones c-KIT y son positivos para la desmina y la actina de músculo liso (SMA); mientras que los GIST suelen ser (aunque no siempre) negativos. (J) Los GIST presentan un patrón de inmunohistoquímica diferente, alrededor del 95% de los GIST son positivos para c-KIT (CD117), 60%-70% para CD34, 30%-40% para SMA y 5% para la proteína S-100. ⁽¹⁰⁾

El principal método de seguimiento de los pacientes posterior a la enucleación de tumores benignos de esófago aún no ha sido establecido. ⁽¹⁰⁾

La enucleación de leiomioma esofágico con asistencia robótica no solo permite la resección completa de la lesión, además ofrece ventajas como mejor exposición de las estructuras, una visión en 3D, magnificación de la imagen y mejor coordinación de los ojos y las manos del cirujano; sin embargo, faltan estudios sobre el abordaje por videotoracosopia. Aunque se ha establecido que este enfoque es factible y eficaz en el tratamiento quirúrgico de los leiomiomas del esófago. ⁽¹⁰⁾

En conclusión, el tratamiento del leiomioma esofágico mediante abordaje asistido por robot se ha asociado con una menor incidencia de lesión de la mucosa, además de reducción de la estancia hospitalaria debido a la disminución del dolor postoperatorio y de las fugas por laceración de la mucosa, y reincorporación más rápida a las actividades diarias. En nuestro caso, la enucleación y funduplicatura Dor asistida por robot presentaron un adecuado resultado postoperatorio.

Bibliografía

1. Martín Varela V, Ibarra S, Madera F, Cubas F, Gerardo Beraldo, Cabillón J, et al. Leiomioma de esófago: una causa infrecuente de disfagia. Reporte de un caso. *Salud Militar* 2017; 36(2):47-49.
2. Priego P, Lobo E, Rodríguez G, Alonso N, Gil Olarte M. A, Pérez de Oteyza J. et al. Tratamiento quirúrgico de leiomioma esofágico: análisis de nuestra experiencia. *Rev. esp. enferm. dig.* 2006 Mayo. 98 (5): 350-358.
3. Serrano García A; Lison P, Cámara Alcalá S, Gil Córcoles Y, Sánchez Martínez, J. Leiomioma esofágico. *CIR ESP.* 2024;102(S3): S255
4. Cárcamo C, Jorge F. Leiomioma esofágico. *Revista chilena de cirugía.* 2012; 64. 508-510.
5. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jun; 85(6):1117-1132.
6. Hernández Mondragón OV, Blancas Valencia J, Altamirano Castañeda ML. Resección endoscópica de leiomioma esofágico gigante por técnica de tunelización. *Revista de Gastroenterología de México.* 2015; 80 (2): 167-168.
7. Loviscek LF, Hyoun Yun J, Sun Park Y., Chiari A, Grillo C, M.C., Cenoz M.C. Cirugía Española Leiomioma de esófago. *Leiomyoma of the oesophagus.* 2009 Mar, 85 (39): 147-151.
8. Lombardo Vaillant T, de Quesada S. Leiomioma gigante del esófago. Presentación de un caso. *Medisur.* 2020 Ago; 18 (4): 712-720.
9. Kohli DR, Faigel DO. Esophageal leiomyomas: Making mole hills out of mole hills?. *Gastrointest Endosc.* 2018; 87 (2): 378-9.
10. Buitrago Ramírez MR, Ramírez Pereira J, Salcedo Miranda DF. Enucleación esofágica de leiomioma asistida por robot: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana De Gastroenterología.* 2018; 33(4), 448–453.