

ANALES DE MEDICINA INTERNA

Fundado en 1963
Prof. J. de Portugal y Prof. M. Díaz Rubio

Cartas al Director

Reflexiones sobre la pauta con heparinas de bajo peso molecular más idónea para la profilaxis antitrombótica en artroplastia de cadera y rodilla

Sr. Director:

Hemos leído la excelente revisión del Dr. Gabriel et al. (1) acerca de la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) publicada en su revista. Al hilo de lo referido por los citados autores respecto a las medidas profilácticas frente a la ETE en los pacientes quirúrgicos, quisiéramos efectuar una serie de comentarios derivados de nuestras investigaciones (2-4) sobre el empleo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como régimen antitrombótico en cirugía sustitutiva de cadera y rodilla.

A nuestro juicio, la profilaxis con HBPM en prótesis total de cadera y rodilla debería iniciarse ineludiblemente en la fase preoperatoria. En este sentido, hemos podido constatar que, ya antes del acto quirúrgico, estos pacientes muestran una elevación significativa de marcadores hipercoagulativos con respecto a individuos sanos de edad media parecida (2); además, dicho estado de activación coagulativa no estaría relacionado con el número de factores de riesgo comúnmente asociados a la ETE y presentes en el enfermo antes de la intervención (3), todo lo cual nos induciría a pensar, en concordancia con otros equipos de trabajo (5), que la propia enfermedad osteoarticular por la que se establece la indicación quirúrgica podría ser la responsable de la estimulación basal de la cascada coagulativa en este tipo de enfermos. Resultaría interesante, por tanto, examinar si la implantación de una profilaxis preoperatoria más precoz podría reducir la incidencia de tromboembolismo venoso en este tipo de cirugía (2).

Finalmente, estamos plenamente de acuerdo con el Dr. Gabriel et al. (1) en que la profilaxis con HBPM en cirugía protésica de cadera y rodilla no debe circunscribirse sólo al ámbito hospitalario, ya que en estos enfermos el riesgo trombótico posee un patrón prolongado en el tiempo. Nuestro equipo, en un trabajo semejante al de Dahl et al. (6), pudo observar una elevación máxima de los niveles del dímero D y del fragmento 1, 2 de la protrombina dentro de la primera semana del período postoperatorio, estos marcadores hipercoagulativos no experimentaron una reducción significativa en sus valores hasta que no hubo transcurrido mes y medio desde la realización de la artroplastia, siendo la duración media de la pauta de HBPM empleada de 14 días (4). Para evaluar correctamente la potencial trascendencia

clínica de este último hallazgo se requieren ensayos complementarios a los señalados en la revisión (7-9), donde se combine la utilización seriada de pruebas biológicas con técnicas diagnósticas por imagen preferiblemente no invasivas (10).

T. Iturbe Hernández, *R. de Miguel Olmeda, R. Cornudella Lacasa, M. Gutiérrez Martín

*Servicios de Hematología y *Traumatología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza*

1. Gabriel F, Labiós M, Balaguer V, Fernández A. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. Análisis de estas dos opciones. *An Med Interna* (Madrid) 1999; 16: 590-600.
2. Iturbe T, Cornudella R, De Miguel R, Azaceta G, Fuertes MA, Seral F, Gutiérrez M. Persistencia del estado de hipercoagulabilidad tras artroplastia de cadera y rodilla: ¿cuál debe ser la duración óptima de las pautas antitrombóticas en esta cirugía? *Rev Clin Esp* 1999; 199: 511-516.
3. Iturbe T, Cornudella R, De Miguel R, Olave MT, Moreno JA, Gutiérrez M. Existence of a hypercoagulability state prior to prosthetic hip or knee surgery. *Haematologica* 1999; 84: 87-88.
4. Iturbe T, Olave MT, De Miguel R, Cornudella R. Valoración biológica de los factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en artroplastia de cadera y rodilla. *Rev Iberamer Tromb Hemostasia* 1998; 2: 65-66.
5. Francis CW, Marder VJ, McCollister E, Yaukoolbodi S. Two-step warfarin therapy. *JAMA* 1983; 249: 374-378.
6. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, et al. Increased activation of coagulation and formation of late venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995; 80: 299-306.
7. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-228.
8. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
9. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26-31.
10. Crippa L, Ravasi F, Vigano D'Angelo S, et al. Diagnostic value of compression ultrasonography and fibrinogen-related parameters in the detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip replacement: a pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1235-9.

Sr Director:

En respuesta a su invitación para responder al análisis que se hace de nuestro trabajo. *Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. Análisis de estas dos opciones* (1), queremos hacer las siguientes puntualizaciones:

La incidencia de las trombosis venosas profundas (TVP) en los pacientes sometidos a artroplastias de cadera y rodilla sin profilaxis antitrombótica previa, oscila entre un 40-84% (2). Incluso con una profilaxis efectiva, el riesgo residual de padecer una trombosis sigue siendo alto (14-36%) (2). Las consecuencias a largo plazo también representan un problema de gran magnitud, puesto que el 50-60% y el 30% ,respectivamente, de los pacientes con TVP proximales y distales, desarrollarán una insuficiencia venosa crónica (3). Por todo ello, se hace necesario identificar preoperatoriamente a los pacientes con alto riesgo de padecer una trombosis postoperatoria, para administrarles una profilaxis antitrombótica adecuada.

La revisión de las pruebas hemostáticas preoperatorias sugiere que el estasis sanguíneo, la lesión del endotelio vascular, el empeoramiento global de la actividad fibrinolítica in vitro, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), y la liberación de la tromboplastina tisular se asocian con las TVP postoperatorias (4,5) . De todas ellas, la única que ha demostrado una relación significativa con el episodio trombotico ha sido el acortamiento del TPTa (5). Acortamiento que se correlaciona positivamente con otros marcadores de la hipercoagulación sanguínea,- factor VIIIc, resistencia a la proteína C activada, fragmentos 1+2 de la protrombina, complejos trombina antitrombina, y el dímero D-. Sin embargo, de los análisis multivariantes realizados se deduce que el TPTa fue el único parámetro que presentó una asociación significativa, aunque pequeña (4%, o alrededor de 1,6 segundos) con la trombosis venosa postoperatoria. De ahí que no tenga ninguna utilidad como predictor de esta enfermedad (5). Últimamente se ha apuntado la posibilidad de que una resistencia disminuida a la proteína C activada, por otra parte asociada con la presencia del factor V Leiden, pueda ser utilizada como marcador biológico de TVP postoperatoria, extremo este que necesita ser confirmado con investigaciones posteriores (5).

Con respecto a las variables clínicas, las únicas que aparentemente se asocian con la aparición de TVP secundarias a la cirugía de cadera son la edad, la obesidad, el sexo femenino y las venas varicosas, asociación por otra parte demostrada en estudios epidemiológicos y patológicos (5).

Aunque el diagnóstico clínico de las TVP en este tipo de pacientes tiene una baja sensibilidad y especificidad (6), es posible que la combinación de una serie de datos clínicos, análisis bioquímicos como el dímero D (7) y técnicas no invasoras como el ecodoppler (8), nos permita su diagnóstico urgente con un grado razonable de fiabilidad.

Desde un punto de vista terapéutico, actualmente, se recomienda la utilización de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante las cinco semanas siguientes al alta hospitalaria, tratamiento mucho más efectivo que el clásico de 10-14 días (9). Recientemente se ha comercializado en nuestro país la hirudina recombinante(r-hirudina), que inhibe directamente la trombina independientemente de la antitrombina III o del cofactor II de la heparina. Aunque su indicación principal es la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina, también se utiliza en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (10).

F. Gabriel Botella, M. Labiós Gómez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

- Gabriel F, Labiós M, Balaguer JV, Fernández A. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. Análisis de estas dos opciones. An Med InternA (Madrid) 1999; 16: 590-600
- Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1995; 108: 312-334
- Verstraete M. Prophylaxis of venous thromboembolism. Br Med J 1997; 314: 123-125
- Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. J Bone Joint Surg 1999; 81: 654-659
- Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: The ECAT DVT study. Thromb Haemost 1999; 81: 879-886
- Khan SR, Josep L, Abenheim L, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. Thromb Haemost 1999; 81: 353-357
- De Moerloose P. D-Dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism: which test for which diagnostic strategy?. Thromb Haemost 2000; 83: 180-181
- Venet C, Berger C, Tardy B, Viallon A, Decousus H, Bertrand JC. Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient polytraumatisé. Presse Medicale 2000; 29: 68-75
- Hull RD, Pineo GF. Extended prophylaxis against venous thromboembolism following total hip and knee replacement. Haemostasis 1999; 29: 23-31
- Kelton JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. Sem Hematol 1999; 36: 17-21.

Fascitis necrosante

Sr Director:

La fascitis necrosante por *Streptococcus pyogenes* es una infección muy poco habitual de los tejidos subcutáneos y de las fascias. Generalmente se inicia en las extremidades tras un traumatismo o de modo espontáneo. No se forma casi gas y el exudado producido no tiene un olor intenso. Tiene un curso muy rápido, existe dolor, tumefacción y enrojecimiento con una sensibilidad extrema al tacto en la zona afectada. Se extiende con gran rapidez. El enfermo presenta taquicardia, escalofríos y fiebre alta. La fascitis necrotizante requiere un elevado índice de sospecha diagnóstica pues la precocidad en la instauración del tratamiento es de vital importancia en la evolución de la enfermedad.

Por su rareza nos parece interesante presentar brevemente un nuevo caso estudiado por nosotros.

Se trata de una mujer de 88 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con nifedipino. Diez días antes de su ingreso había tenido un proceso catarral, siendo tratada con cefonicid por vía intramuscular durante siete días. Al quinto día la paciente refiere dolor y enrojecimiento en el glúteo derecho, siendo tratada con diversos analgésicos y antiinflamatorios sin mejoría. En los tres días previos a su consulta actual tiene fiebre de 39°C, deterioro importante del estado general y oligoanuria. Es remitida a urgencias. A la exploración física: T.A.: 60 mmHg de presión sistólica. 140 l.p.m. 39°C. Obnubilada. No rigidez de nuca. No déficits focales neurológicos. Responde al dolor con retirada de los miembros. Pupilas isocóricas y normorreactivas. A. Pulmonar: Murmullo vesicular conservado y simétrico. A. Cardíaca: Tonos rítmicos, rápidos, soplo sistólico. Abdomen: Blando, depresible, no organomegalias, con escasos ruidos intestinales. Se aprecia una extensa zona eritematosa-cianótica con múltiples vesículas hemorrágicas que se extiende por ambos glúteos hasta ambas regiones inguinales y tercio superior de los muslos. Laboratorio. Coulter. 16.000 leucocitos con 12.000 neutrófilos. Ht°: 46%. Hb: 14 g/dl. Pl: 260.000. Actividad de protrombina del 35%. Fibrinógeno de 80 mg/dl. Bioquímica Destacan glucemia de 60 mg/dl. Urea: 190 mg/dl. Creatinina de

4,5 mg/dl. CPK de 2600 U/l. GOT de 340 U/l. Na: 132 mmol/l. K: 5,8 mmol/l. Gasometría arterial (respirando aire ambiente). PH: 7,20. PO₂: 46 mmHg. PCO₂: 26 mmHg. C03H: 14 mEq/l.

R.X. Tórax 2P: No cardiomegalia. No condensaciones pulmonares. E.C.G.: Taquicardia sinusal. No datos de isquemia aguda. R.X. pelvis: No se evidencian lesiones óseas. No hay gas subcutáneo. Se extrajeron 3 hemocultivos y un cultivo de las vesículas hemorrágicas. Posteriormente se administraron 5.000.000 de Unidades de Penicilina G. sódica. Durante su estancia de 5 horas en urgencias el estado de la enferma se deterioró aún más. La zona afectada se extendió hasta ambas mamilas y distalmente afectaba por debajo de las regiones poplíteas. Se comentó a la familia la posibilidad de tomar otras medidas (cirugía, ventilación mecánica, etc) que fueron rechazadas, solicitando el alta voluntaria. Unos días después se recibieron 3 hemocultivos positivos a *Streptococcus pyogenes* y un cultivo de las vesículas. asimismo positivo al mismo microorganismo, sensible a penicilina, cefotaxima, cloramfenicol, clindamicina y vancomicina. En la evolución de la fascitis necrotizante la piel se tornará cianótica y posteriormente pálida. Se formaron vesículas rellenas de un material oscuro. Al desbridar se observará que la fascia está tumefacta y desvitalizada. La necrosis subcutánea se extenderá varios centímetros más allá de la zona teóricamente afectada (1). La fascitis necrotizante por *Streptococcus* puede ser causada también por *Streptococcus* del grupo C y G de Lancefield. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la celulitis aguda, en la que no suele existir intenso dolor ni síntomas sistémicos. También hay que efectuar el diagnóstico diferencial con la gangrena gaseosa, en la que se evidenciara abundante gas y además existiera intensa hemólisis con afectación muscular muy importante (2). El tratamiento requerirá un desbridamiento quirúrgico amplio y agresivo(3). Una vez realizados los correspondientes cultivos de sangre y de las vesículas se debe indicar un tratamiento antibiótico por vía intravenosa a dosis elevadas. El antibiótico de elección es la penicilina G sódica a dosis mínimas de 20 millones al día (4,5). La clindamicina y la ceftriaxona constituyen también alternativas válidas (6).

F. Marcos Sánchez, F. Árbol Linde, A. Palomo Arellano, J.C. Aparicio Martínez, A. Durán Pérez Navarro

Servicios de Medicina Interna y de Medicina Intensiva. Hospital del Insalud. Talavera de la Reina (Toledo)

1. Shulman ST. Severe group A-streptococcal infections. Crit Care Med 1993; 21: 5319-5321.
2. Sarmiento X, Torradella P, Soler M. Fascitis necrosante. Med Intensiva 1995; 19: 208-212.
3. Feingold DS, Hirschmann JU. Necrotizing fascitis. En Gorbach, Barlett y Blacklow. Infections diseases. Eds. Saunders. 1992: 1073-1075.
4. Beathard GA, Guckian JC. Necrotizing fascitis due to group A-B-hemolytic *Streptococci*. Arch Intern Med 1967; 120: 63-67.
5. Betriu C, Sánchez A, Gómez M, Cruceyra A, Picajo JJ. Antibiotic susceptibility of group A *Streptococci*. A 6 year follow up study. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1665-1667.
6. Stevens DL. Invasive group A *Streptococcal* infections. Clin Infect Dis 1992; 14: 2-13.

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y *Coxiella burnetii*

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) es una enfermedad poco frecuente que ha recibido mul-

titud de denominaciones desde 1901 (1) (Lange) hasta 1985 (2), en que se estableció como entidad con características clínicas, radiológicas, pronósticas y anatomopatológicas propias (3). Respecto a estas últimas: se caracteriza por la presencia de tejido de granulación polipoide en la luz de los bronquiolos respiratorios y alvéolos, así como la presencia de exudados fibrinosos, macrófagos espumosos intraalveolares e inflamación de la pared intraalveolar, asociada a infiltrado intersticial con conservación de la arquitectura pulmonar con un patrón de distribución broncocéntrica y disposición parcheada, estas características diferencian esta entidad de la bronquiolitis obliterante (BO) en la que hay ausencia de tejido de granulación en el ductus alveolar y alvéolo, compartiendo ambas entidades el tejido de granulación en la luz de las pequeñas vías aéreas que en la BO puede llegar a la obstrucción completa de la misma. Asimismo se diferencian claramente desde el punto de vista pronóstico.

Presentamos un varón de 73 años diabético y exfumador importante, con un cuadro de una semana de evolución de malestar general, tos, expectoración ocasionalmente hemoptoica, disnea de reposo, dolor pleurítico izquierdo, fiebre, escalofríos y lumbalgia. En la exploración física destaca una febrícula, cianosis, taquicardia rítmica, hipoventilación con sibilancias aisladas y crepitantes en ambas bases. Analíticamente mostraba una neutrofilia con elevación de la VSG (87), fibrinógeno y proteína C. La gasometría: pO₂ 40, pCO₂ 35, SatO₂ 78%. En la radiografía de tórax había infiltrados bilaterales mixtos alveolointersticiales (Fig. 1A). En la TAC torácica se apreciaban infiltrados parcheados bilaterales de predominio alveolar principalmente en bases. En la broncoscopia se encontraron signos de EPOC. Las poblaciones linfocitarias del BAL fueron las siguientes: CD2 86%, CD19 0,1%, CD4 31,8%, CD8 43,1% y CD4/CD8=0,73. La biopsia transbronquial fue diagnóstica de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (Fig. 1B). La serología fue positiva para *Coxiella burnetii* a título de 1/160, siendo negativa para el resto de neumonías atípicas. La espirometría mostraba: FVC 82%, FEV1 49,2%, FEV1/FVC 45,8 y TLCO 54%. El paciente fue tratado inicialmente con eritromicina tras el diagnóstico de infección respiratoria, evolucionando hacia la mejoría clínica y gasométrica. Una vez realizado el diagnóstico de BONO se añadió 60 mg/día de prednisona siendo la mejoría más importante. Dos meses más tarde el paciente acudió al servicio de urgencias presentando a su llegada una parada cardiorespiratoria, falleciendo a causa de la misma.

La etiología de la BONO puede ser idiopática o asociada a diversos procesos como infecciones (virales, legionella (4), *plasmidium vivax*), fármacos (amiodarona, L-triptófano, nitrofurantoina), inhalación de tóxicos (amoníaco, cloro, fosgeno, dióxido de nitrógeno y de azufre, óxido de cadmio, ozono, sulfuro y fluoruro de hidrógeno, polvo de talco, oxígeno, acramin FWN (S. Ardystil) (5), enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide, polimiositis, esclerodermia, Sjögren), crioglobulinemia, colitis ulcerosa, síndromes mielodisplásicos, radioterapia, trasplante de médula ósea y de corazón-pulmón. Los síntomas aparecen de forma subaguda desde pocos meses hasta una semana antes de la consulta y se caracterizan por tos, fiebre, disnea, dolor torácico y síndrome constitucional (6,7). La radiología simple habitualmente presenta infiltrados alveolares e intersticiales, con frecuencia bilaterales y en ocasiones migratorios, de predominio periférico en la TAC (8). Las pruebas de función respiratoria se caracterizan por un patrón restrictivo salvo en los fumadores (9), en los que el patrón es con más frecuencia obstructivo. Una alteración casi constante es la disminución de la capacidad de difusión pulmonar. La realización de una fibrobroncoscopia suele mostrar datos inflamatorios inespecíficos, permitiéndonos la realización de un BAL que presentará una elevación de la celularidad, más a expensas de linfocitos que de neutrófilos, un ratio CD4/CD8 disminuido. Asimismo la fibrobroncoscopia nos permite la toma de biopsias transbronquiales que con frecuencia son diagnósticas. El



Fig. 1.

tratamiento con prednisona inicialmente a dosis de 1-1,5 mg/día con progresivas reducciones cada 2-3 meses hasta aproximadamente un año, mostrará una respuesta satisfactoria en la mayoría de los casos, aunque se pueden encontrar recaídas al disminuir la dosis. Se han ensayado otros tratamientos empíricos como la administración de forma prolongada de eritromicina a bajas dosis (600mg/día) con buenos resultados. La evolución en general es buena con el tratamiento corticoideo (>80%) con rápida mejoría clínica (menos de un mes) seguida de una analítica y radiológica más lenta (2-4 meses). Un bajo porcentaje (5%) fallará pese al tratamiento. Se ha encontrado evolución peor en los fumadores, por el daño pulmonar concomitante, especulándose incluso sobre el posible papel etiológico del tabaco en la BONO. También se considera factor de mal pronóstico el patrón intersticial en la radiografía de tórax.

Nuestro paciente era un fumador importante de muchos años de evolución, presentando características propias de ello (patrón obstructivo en espirometría, hipoxemia importante) que junto con un patrón también con características intersticiales en radiografía de tórax confieren peor pronóstico en una entidad en que habitualmente es bueno. Por otro lado, a la vista de la serología positiva para *Coxiella burnetii* y la buena respuesta inicial al tratamiento con eritromicina antes del inicio de la prednisona, consideramos que la *Coxiella burnetii* es una etiología posible para la BONO, así como se ha postulado para otras infecciones como la legionella.

J.I. Elejalde Guerra, J. L. Alonso Martínez, M. L. Abínzano Guillén, T. Rubio Vela, C. Valentí*

*Servicios de Medicina Interna y *Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona (Navarra)*

1. Lange W. Über eine eigenthümliche erkrankung der kleinen bronchien und bronchiolen. *Deutsche Arch Klin Med* 1901; 70:342-364.
2. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J* 1985; 312:152-158.
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992 (suppl);102:2-6.
4. Sato P, Madtes DK, Thorning D, Albert RK. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. *Chest* 1985; 87:840-842.
5. Solé A, Marco V, González A. A new pulmonary syndrome in workers of textile aerography (Ardystil syndrom). *Immunological studies. Eur Res J* 1993; 6:607S.
6. Bilbao J, Romero M, Álvarez O, Zapatero A, Vigil L, García E, Varela M, Ruiz J. Bronquiolititis obliterante con neumonía organizativa. Revisión de seis casos. *Rev Clin Esp* 1996;196:103-106.
7. Solé A, Cordero M, Martínez E, Vera F. Bronquiolititis obliterante con

neumonía organizada. Características clínicas y evolutivas. *Rev Clin Esp*; 196:99-102.

8. Preidler KW, Szolar DM, Moelleken S, Tripp R, Schreyer H. Distribution pattern of computed tomography findings in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Invest Radiol* 1996; 31(5): 251-255.
9. McKusker K. Mechanims of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *Am J Med* 1992;93(1A):18-21.
10. Ichikawa Y, Ninomiya H, Katsuki M, Hotta M, Tanaka M, Oizumi K. Low-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Kurume Med J.* 1993; 40(2): 65-7.

Hepatopatía precoz inducida por ticlopidina

Sr. Director:

La ticlopidina es un fármaco antiagregante plaquetario eficaz en el tratamiento y prevención de los accidentes cerebrovasculares y de las lesiones cardíacas isquémicas, entre otras (1-4). El 50% de los pacientes en tratamiento con ticlopidina presentan complicaciones, siendo la más frecuentes las gastrointestinales (dispepsia y diarrea), si bien la más peligrosas son las hematológicas (neutropenias) (2-4). A nivel hepático, hasta el 4% de los pacientes presentan anomalías analíticas, lo que obliga a suspender el tratamiento en el 50% de los casos (2). Presentamos un nuevo caso de alteración de las pruebas hepáticas por ticlopidina.

Varón de 91 años, con antecedente de AIT hace 2 meses, en tratamiento desde entonces con salicilatos. El paciente suspendió el tratamiento por presentar una hemorragia digestiva alta no complicada, por lo que se inició tratamiento con ticlopidina (500 mg/día) y con omeprazol (20 mg/d). Una semana después reingresa por astenia y alteraciones analíticas. El hemograma, el estudio de coagulación y la bioquímica fueron normales, a excepción de GOT 68 U/l, GPT 70 U/l, GGT 52 U/L, F. alcalina 259 U/l y ferritina 1800, hallazgos no observados en su anterior ingreso. Estudios serológicos y microbiológicos negativos. Marcadores tumorales negativos. Durante el ingreso el paciente continuó con astenia y continuó presentando un aumento progresivo de los enzimas hepáticos y de la ferritina, hasta presentar cifras de GOT 72 U/l, GPT 127 U/l, GGT 98 U/L, F. alcalina 362 U/l y ferritina 4500. Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales; y la ecografía abdominal informó de esteatosis hepática. Ante la sospecha de un efecto adverso mediado por la ticlopidina, dado que con anterioridad el paciente ya había sido tratado con omeprazol sin complicaciones, se suspendió el tratamiento con ticlopidina, remitiendo de un modo progresivo y completo las alteraciones analíticas en el plazo de 15 días. La reacción adversa se comunicó al Centro Regional de Farmacovigilancia, quedando validada en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) (Registro n.º 275).

Los efectos adversos al tratamiento con ticlopidina suelen cursar en pacientes de edad elevada, manifestándose entre 1 semana y 3 meses (5). En nuestro paciente se establece una precoz y estrecha correlación entre el inicio del tratamiento con ticlopidina y la aparición de alteraciones hepáticas. Si bien el fármaco sufre una metabolización hepática, no se conoce con exactitud el mecanismo por el que este fármaco es hepatotóxico, hepatotoxicidad reflejada en nuestro paciente, no sólo por el aumento de los enzimas hepáticos, sino por el aumento de la ferritina, dato éste que no hemos encontrado que fuera comunicado con anterioridad. A la vista de la afectación hepática descrita, y tal y como señalan diversos autores (5,6), en los pacientes en tratamiento con ticlopidina, se hace imprescindible, además de la vigilancia hematológica, realizar controles hepáticos en los primeros tres meses de tratamiento.

Por último señalar que según la base de datos FEDRA, entre Enero de 1995 y Enero 1999, se han notificado 488 reacciones adversas a ticlopidina (Tiklid® y Ticlodone®), de ellas, en 56 casos (11,4%) se comunicó afectación hepática. Pensamos, que dado que con cierta frecuencia aparecen publicadas en esta Revista reacciones adversas a fármacos, sería interesante refrendar los datos del Sistema Español de Farmacovigilancia con el objeto de conocer su situación a nivel nacional.

J. R. Blanco, M. Márquez, J. Salcedo, M. Zabala

Servicio de Medicina Interna Hospital San Millán. Logroño

1. Flores-Runk P, Raasch RH. Ticlopidine and antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1090-8.
2. Gent M, Blakey JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinsky VC, HARBISON JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 2: 1215-1220.
3. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Plise-Philips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
4. Noble S, Goa KL. Ticlopidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the prevention of cerebral ischaemia and stroke. *Drugs & Aging* 1996; 8: 214-232.
5. Klepser TB, Jogerst GJ. Ticlopidine induced elevated liver enzymes. *Pharmacother* 1997; 17:819-821.
6. Sanjuán Portugal F, Jiménez Sáenz J, Naya Manchado J, Fuentes Solsona F. Hepatitis colestásica por ticlopidina: presentación de un nuevo caso. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 540-541.

Déficit adquirido del factor VIII

Sr Director:

La presentación de un paciente con un posible trastorno hemorrágico requiere inicialmente una aproximación a través de la historia clínica, de las características del sangrado y la asociación con posibles factores desencadenantes (1). La cuantificación de plaquetas y los tiempos de hemorragia (TH), de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (APTT) nos darán la idea de que paso o pasos están alterados (1,2). Presentamos un anciano que consultó por fenómenos hemorrágicos que eran debidos a un déficit adquirido del F-VIII.

Varón de 88 años diagnosticado de artrosis de cadera por lo que caminaba ayudado con bastones ingleses. Consulta al notar la aparición de hematomas en ambos miembros superiores, básicamente en las zonas de contacto con los bastones. No presentaba hematomas a otros niveles ni otros signos de sangrado. En la exploración física estaba hemodinámicamente estable y en ambos miembros superiores destacaba un gran hematoma que los ocupaba por completo; especialmente intenso en las zonas de contacto con los bastones ingleses, con empastamiento pero sin datos de compromiso neurológico ni arterial. Entre los datos complementarios Hb: 10,9 g/dl, Hcto: 33,4%, VCM: 97, Plaquetas: 381.000/mm. El estudio de coagulación reveló un tiempo de protrombina (TP) del 100% y un tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) de 90" y una APTT con plasma control de 50". En el estudio completo de coagulación la cuantificación de los factores IX, XI, XII fue normal pero no la del factor VIII que fue del 9% (déficit adquirido del factor VIII). Se inició tratamiento sustitutivo con concentrados de factor VIII y 2 ciclos con-

secutivos de gammaglobulina IgG (0,4 g/kg durante 5 días) sin obtenerse respuesta. Se continuó con tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida oral y esteroides) con lo que la concentración del factor vm comenzó a subir a partir del 7º día (15%), alcanzando cifras alrededor de 30% al día 20º. Se mantuvo el tratamiento con ciclofosfamida y se retiraron los esteroides. Tres meses más tarde, estaba asintomático, y la concentración del factor VIII permanecía en torno al 40%. Durante el ingreso, se realizó un estudio completo que descartó todas las causas secundarias de déficit adquirido de factor VIII y fue etiquetado como idiopático.

Discusión: El descubrimiento de un déficit de factor vm en un adulto habitualmente está en relación con la existencia de un inhibidor del mismo (2-4). Estos inhibidores se han descrito asociados a transfusiones múltiples de este factor (como ocurre en un 6-8% de hemofílicos) o de forma espontánea (5-7). Aunque la forma espontánea constituye casi hasta el 40 de los casos, existe una asociación descrita entre esta entidad y diversas enfermedades (18%), como conectivopatías, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores malignos, enfermedades de la piel (pénfigo), ciertas drogas (5%) (penicilina), y estados post-parto (7-9). Es un trastorno predominante en pacientes ancianos: en el 73% de los casos son mayores de 50 años, que afecta a ambos sexos por igual. Las manifestaciones clínicas oscilan desde hemorragias espontáneas con riesgo vital y muerte hasta detección casual por alargamiento de APTT (7,10).

El tratamiento de estos pacientes debe ir enfocado, por un lado, a evitar la aparición de hemorragias potencialmente mortales con el aporte exógeno, bien de factor VIII, o bien de factores de la coagulación, y por otro, a intentar suprimir el inhibidor. Para esto último se han utilizado esteroides, inmunosupresores, solos o en combinación (ciclofosfamida o azatioprina), inmunoglobulina a altas dosis de Ig G, antifibrinolíticos y plasmáferesis con resultados variables (7,9-11). La desaparición espontánea es variable (más frecuente en los estados postparto y cuando el título de anticuerpo inhibidor es más bajo).

E. Pintor Holguín, M. Velasco Arribas, P. Mínguez García, P. Ramón Pardo, M. Ruiz Yagüe, A. Fernández-Cruz Pérez

Servicio de Medicina Interna III. Hospital Clínico Universitario "San Carlos". Madrid

1. Moraleda JM, Sánchez I, Vicente V. Orientación clínica de las diástasis hemorrágicas. *Medicine (Edición española)* 1996; 7:1477-1481.
2. Furie B. Acquired anticoagulants. En: Williams et al. *Hematology*. 4th edition 1990: 1514-1522. Mc Graw-Hill.
3. Kunkel LA. Acquired circulating anticoagulants. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1341-1355.
4. Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991; 91: IS.
5. Gilles JG, Desqueper B, Lenk H, Vermeylen J, Saint-Remy JM. Neutralizing antiidiotypic antibodies to factor VIII inhibitors after desensitization in patients with hemophilia A. *I Clin Invest* 1996; 15: 97(6), P 1382-8.
6. Schoppmann A, Waytes A. Factor VIII Inhibitor and Severity of Hemophilia. *Thromb Haemost* 1996; 76(2): P 280.
7. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitorstofactorVIII. *Thrombos.Haemostas*. 1981; 45: 200-03.
8. Hultin MB. Acquired inhibitors in malignanmt and non-malignant disease states. *Am J Med* 1991; 91: 9S.
9. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995; 73(1): P 1-5.
10. Colvin BT, Hay CR, Hill FG, Preston FE. The incidence of factor VIII inhibitors in the United Kingdom, 1990-93. *Br J Haematol* 1995; 89(4): P 908-10.
11. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledon LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86: 797-804.

Sepsis dental como causa de fiebre de origen desconocido

Sr. Director:

La fiebre de origen desconocido (FOD) tras su definición en 1961 por Petersdorf y cols. (1) y pese a los grandes avances tecnológicos a nuestro alcance, presenta en series publicadas a los largo de los años (2-4), un aumento progresivo en el número de casos no diagnosticados.

Se presenta un caso de sepsis dental como causa de FOD, siendo ésta una causa que puede escapar a nuestra detección.

Un varón de 36 años inmunocompetente fue ingresado en nuestro centro para estudio de síndrome febril de 2 meses de evolución. El paciente había sufrido gingivitis de repetición en los 5 últimos años, con un episodio de dolor y tumefacción a nivel de molares de arcada dentaria inferior 1 año antes; por lo que acudió a su odontólogo que le trató con antiinflamatorios no esteroideos durante 10 días, encontrándose asintomático desde entonces. El cuadro actual se inició 2 meses antes con fiebre elevada (40 °C) y escalofríos. Fue tratado con cefuroxima, remitiendo la fiebre durante 3 semanas, reapareciendo posteriormente con imagen de condensación en lóbulo inferior izquierdo en radiografía de tórax. Se trató de nuevo con cefuroxima durante 10 días, siendo ingresado en nuestro hospital 15 días después por presentar de nuevo fiebre elevada (40 °C), sudoración, astenia, anorexia, pérdida de peso y tos con expectoración oscura. En la exploración física el paciente estaba febril (39,5 °C) y con palidez de piel y mucosas. En la analítica destacaba una anemia normocítica (Hb de 9 g/dl), trombopenia (108.000 plaquetas/mm³), ferritina y fibrinógeno elevados y una VSG de 70 a la primera hora. Un urino cultivo fue estéril. Se procesaron 3 esputos para estudio de micobacterias que fueron negativos por baciloscopia. Una radiografía de tórax, demostró una imagen nodular en lóbulo superior derecho; por ello se le realizó una broncoscopia, encontrándose un árbol bronquial normal con cultivos (incluido micobacterias) estériles, así como citología negativa. El octavo día de su ingreso se nos informó del crecimiento en hemocultivos de un germen en medio anaeróbico por lo que se inició tratamiento con clindamicina y gentamicina. Horas después, el paciente sufrió un deterioro hemodinámico que motivó su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde desarrolló pancitopenia e insuficiencia cardíaca. Se confirmó el crecimiento de *Bacteroides fragilis* y *Morganella morgagni*. Se realizó ecocardiografía estudio de médula ósea y enema opaco sin encontrarse alteraciones. Se solicitó una tomografía computerizada (TC) abdominal donde se objetivó una hepatosplenomegalia homogénea. Una TC torácica mostró signos de edema cardiogénico e imagen compatible con neumonía basal posterior izquierda. Se mantuvo el tratamiento antibiótico, precisando transfusión de concentrados de hemáties y apoyo inotrópico con lo que el paciente experimentó una buena evolución clínica siendo alta de la UCI el quinto día de su ingreso. Se continuaron los estudios en busca de foco séptico primario realizándose una gammagrafía con citrato Ga-67 donde se encontró un foco hiperfijante a nivel de hemimandíbula izquierda. Un estudio radiológico de la zona afectada mostró una zona radiolúcida en molar de arcada inferior izquierda sin signos de osteomielitis. Tras la exodoncia y legrado alveolar con eliminación de contenido purulento permaneció asintomático con analítica y gammagrafía normales.

Este paciente puede englobarse en el concepto descrito por Knockaert y cols. (5) como FOD recurrente o episódico, definido por los criterios clásicos con fiebre fluctuante con intervalos libres de al menos 2 semanas; siendo ésta la forma de presentación de alrededor de la mitad de los casos de sepsis de origen dental (6).

La fiebre elevada (39 °C) y la positividad de los hemocultivos en nuestro caso, son hechos infrecuentes en otros casos descritos

en la literatura (6). Destacar también la presencia de pancitopenia, embolismos sépticos pulmonares y deterioro hemodinámico que motivó su ingreso en la UCI.

La gammagrafía con citrato Ga-67 corporal total, fundamental en el diagnóstico de este paciente, es una técnica de imagen de alta sensibilidad (70-75%) en el estudio de la FOD (7,8), sin olvidar los falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos o con tratamiento antibiótico previo.

Pese a la gran ayuda que los estudios microbiológicos y gammagráficos supusieron en este caso, consideramos que la anamnesis, la exploración metódica y los estudios radiológicos sobre el área dental, son los hechos fundamentales que nos llevarán a considerar dicho foco como causa de FOD.

F. J. Nuño Mateo, J. Noval Menéndez, J. Fernández Bustamante, T. Suárez Echevarría, C. Gallo

Servicio de Medicina Interna Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
2. Eyckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J. Unexplained fever: seven year experience. *Acta Clin Belg* 1973; 28: 232-23.
3. Larson EB, Featherstone HS, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982, 61: 269-292.
4. Barbado FJ, Vázquez JJ, Pena JM, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med* 1984; 15: 185-192.
5. Knockaert DC, Laurent PhD, Vaneste J, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. *Medicine* 1993; 72: 184-195.
6. Siminoski K. Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 16: 550-554.
7. Hilson JW, Maisey N. Gallium-67 scanning in pyrexia of unknown origin. *British Medical Journal* 1979; 1330-1331.
8. Habibian MR, Staab EV, Mathews HA. Gallium citrate Ga-67 scans in febrile patients. *JAMA* 1975; 233: 1073-1076.

Apraxia buco-facial y anartria, forma de comienzo excepcional de degeneración córtico-basal

Sr. Director:

La asociación de signos corticales focales y de signos subcorticales responde a la definición clínica de degeneración córtico-basal (DCB) descrita por Rebeiz y cols. (1) en 1968.

Describimos el caso de un paciente en que la sintomatología neurológica de aparición progresiva corresponde a un síndrome clínico de DCB cuyo interés reside en la forma de debut consistente en cambios articulatorios del habla hasta llegar a una apraxia buco-facial y anartria junto con el predominio inhabitual de cambios expresivos mayores y su asociación a una apraxia gestual severa.

Mujer de 44 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. Hace dos años comenzó a tener dificultad para articular las palabras que progresivamente se fue acentuando hasta abocar en una anartria. A este cuadro se añadió en el último año, disfasia para sólidos y líquidos junto a sialorrea.

En la exploración neurológica destacaba unas facies amílica con apraxia óculo-parpebral y escaso parpadeo, reflejo glabellar inagotable e hipotonía facial. Igualmente presentaba una anartria, con apraxia buco-linguo-facial con incapacidad para sacar la lengua o movilizarla al ordenárselo, de silbar o de hacer una mueca;

severa disfagia con sialorrea pero con reflejo nauseoso presente y signo de la cortina de Vernet negativo. La exploración de los pares craneales era normal. En el resto de la exploración neurológica destacaba un síndrome acinético-rígido de predominio izquierdo con movimientos involuntarios como mioclonías a la estimulación sensorial, reflejos osteotendinosos exaltados y reflejo cutáneo-plantar en flexión bilateral. La sensibilidad era normal. Existía una apraxia gestual severa (con imposibilidad de imitar posturas bilaterales como cruzar las manos, realizar un doble anillo con los dedos, etc.), una apraxia ideomotriz (incapacidad de ejecutar gestos simbólicos convencionales como indicar locura, despedirse, saludo militar, etc.), una apraxia ideatoria (incapacidad de encender una cerilla, de meter un papel en un sobre...) y una apraxia del vestirse. La escritura era imposible, reducida a algunos puntos sobre una hoja. Existían argumentos en favor de una disfunción frontal como indiferencia en el plano afectivo y grasping reflejo.

—Pruebas complementarias: los análisis generales fueron normales. El análisis de L.C.R. que incluía proteinograma y serología para *Borrelia*, V.I.H., VDRL, *Brucella*, A.N.A. y viral neurológica fue negativa. El estudio electrofisiológico (E.E.G. y E.M.G.) fue normal. La resonancia magnética presentaba atrofia cerebral severa córtico-subcortical difusa de predominio biparietal. El S.P.E.C.T. cerebral (con inyección de HMPAO-Tc99m y realización de tomografía axial computerizada por emisión de fotón simple a 360° en 64 imágenes) mostraba severa hipocaptación cortical difusa indicativa de hipoperfusión, más llamativa en la corteza de los lóbulos frontal, parietal y temporal derechos y con menor intensidad en los núcleos de la base del mismo lado.

La DCB es un síndrome lentamente progresivo caracterizado por un síndrome acinético-rígido asimétrico a menudo acompañado por movimientos involuntarios como mioclonías (2), parestia supranuclear de la mirada, signos corticales lateralizados tales como síndrome de la mano ajena, pérdida de la sensibilidad y también apraxia. La apraxia ha sido descrita cerca del 80% de pacientes y es esencial para el diagnóstico clínico. La apraxia ideomotora es el tipo más frecuente en la DCB. Hay un subgrupo de pacientes con DCB que tienen una severa apraxia (ideomotora e ideatoria) que se correlacionan con un déficit global cognitivo y que puede resultar de un daño cortical adicional parietal o difuso (3-5). Los trastornos cognitivos son usualmente de desarrollo tardío en el curso de la enfermedad y las alteraciones del habla suelen ser mínimas o estar ausentes. La apraxia buco-facial, aunque presente, ocurre tardíamente en el curso de la DCB, aunque raramente puede ser la manifestación inicial junto con pérdida de potencia del habla (6).

La presentación clínica inicial del paciente es una alteración en la articulación de las palabras con apraxia buco-facial de aparición progresiva. Los cambios del habla dominan el cuadro. Se trata de cambios articulatorios complejos constituidos por la unión de un síndrome de desintegración fonética, una disartria piramidal y una auténtica anartria. Estos cambios articulatorios del habla junto con la anartria y la apraxia buco-facial como norma de comienzo de una DCB son excepcionalmente descritos en la literatura (7-9).

El paciente ha presentado durante su evolución un síndrome acinético-rígido de predominio izquierdo y apraxia ideatoria e ideomotora. Igualmente se han asociado trastornos del movimiento como mioclonías focales, confinadas a un brazo, más evidentes en respuesta a una estimulación sensorial.

La presentación clínica de nuestra observación concuerda con las imágenes de la R.M.N. y del S.P.E.C.T. que muestran atrofia cortical bilateral afectando principalmente al lóbulo frontal y parietal en el hemisferio opuesto al de la extremidad afectada.

La instalación progresiva de una apraxia, un síndrome extrapiramidal y la ausencia de lesión cerebral, excepto la atrofia cortical en neuroimagen, son los criterios clínicos de DCB establecidos por Blin y cols. en 1992 (10). En conclusión, los cambios

articulatorios del habla inaugurales (anartria) y una apraxia buco-facial con trastornos deglutorios pueden constituir una forma de comienzo excepcional de DCB.

X. Camino Ortiz de Barrón, A. Casas Vara, J. Olascoaga Urtaza, A. Pierola Zabala, J. Urcola Echevarría

Sección de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Guipúzcoa. San Sebastián

1. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968; 18: 20-33.
2. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Brown P, Britton TC, Marsden CD. The myoclonus in corticobasal degeneration. Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. *Brain* 1994; 117: 1197-1207.
3. Leiguarda R, Lees AJ, Merello M, Starkstein S, Marsden CD. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 455-459.
4. Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornykiewicz O et al. Cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40: 1203-1212.
5. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994; 117: 1197-1207.
6. Lang A. Corticobasal ganglionic degeneration presenting with progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1101.
7. Tyrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RSJ, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990; 113: 1321-1336.
8. Croisille B, Laurent B, Michel D, Le Bars D, Cinotti L, Mauguier F. Différentes modalités cliniques des aphasies dégénératives. A propos de trois cas. *Rev Neurol* 1991; 147: 192-199.
9. Cohen L, Benoit N, Van Eeckhout P, Ducarne B, Brunet P. Pure progressive aphemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 923-924.
10. Blin J, Vidailhet MJ, Pillon B, Dubois B, Feve JR, Agid Y. Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov Disord* 1992; 7: 348-354.

Hipercoagulabilidad y cardiopatía isquémica: potencial interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y elementos celulares implicados en la hemostasia

Sr. Director:

En un estudio publicado en su revista por el Dr. Marín y cols. (1) sobre el infarto agudo de miocardio (IA en pacientes jóvenes y con positividad para los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), se refiere como único hecho diferencial en este subgrupo de enfermos la disminución moderada de los niveles de proteínas C y S transcurridos tres meses como mínimo desde el IAM. Pensamos que este hallazgo podría explicar de forma satisfactoria la mayor incidencia de fenómenos trombóticos venosos en los pacientes con AAF (2), pero no la del IAM, puesto que dadas las características hemorreológicas del lecho arterial, elementos celulares tales como las plaquetas y los monocitos tendrían una especial protagonismo en el proceso tromboformativo coronario (3), mientras que el déficit de proteínas C o S jugaría un papel secundario en dicho territorio vascular (2).

La hipótesis en vigor sobre la etiopatogenia del síndrome de AAF implica que, en realidad, estos autoanticuerpos van dirigidos contra proteínas que se unen a los fosfolípidos (PL) de mem-

brana, y contempla como posibles antígenos *diana* exclusivamente a la b2-glicoproteína 1 (b2-GPI), en el caso de los anticuerpos anticardiolipina, y para los AAF con actividad anticoagulante lúpico (AL), además de la citada b2-GPI, otras proteínas candidatas serían la protrombina y, en menor medida, los AL podrían tener afinidad por las proteínas C y S o por la anexina V (4).

Al parecer, una de las funciones de la b2-GPI sería retirar del torrente circulatorio a PL con carga aniónica y acción procoagulante para ser procesado por el sistema mononuclear fagocítico (S); la interacción entre el AAF, la b2-GPI y su correspondiente receptor de membrana, incrementaría la avidéz de esta proteína por los PL de las superficie endotelial o plaquetaria, dificultando así la actividad de la b2-GPI. Posteriormente se induciría la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio (4) que atraerían a la zona a monocitos estimulados, constituyendo estos últimos una importante fuente de factor tisular, el principal promotor de la cascada coagulativa (6).

El hecho de que en la enfermedad coronaria, genéricamente considerada, los agregados monocítico-plaquetares se perfilen como los marcadores de activación plaquetaria más sensibles (7), o de que se haya descrito un aumento significativo del recuento monocitario en los días subsiguientes a un IAM (8), suponen indicios a favor de la participación de ambos elementos celulares en la etiopatogenia de la cardiopatía isquémica. Finalmente, no debería resultarnos extraño que en el estudio de Marín y cols. (1) los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes con síndrome AAIF se diesen en similar proporción al restante grupo con IAM. La trombosis, tanto arterial como venosa, hoy en día es concebida como una entidad de herencia poligénica en la que la clínica sólo se daría cuando, como consecuencia de la interacción entre factores genéticos y ambientales, se sobrepasase un determinado *umbral de riesgo* que, en un mismo individuo, sería variable en el tiempo (9).

T. Iturbe Hernández, R. Cornudella Lacasa, *A. Serrablo Requejo, M. A. Fuertes Palacio, M. Gutiérrez Martín

Servicios de Hematología del Hospital Clínico Universitario y de Cirugía General del Hospital "Miguel Servet". Zaragoza.

1. Marín F, Fernández P, Fernández C, Roldán V, Marco P. An Med Interna (Madrid) 1999; 16: 601.
2. Girolami A, Simioni P, Scarano L, Girolami B. Venous and arterial thrombophilia. Haematologica 1997; 82: 96-100.
3. Loscalzo J. Pathogenesis of thrombosis. In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams Hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1 525-1531 .
4. Roubey RA, Hoffman M. From antiphospholipid syndrome to antibody-mediated thrombosis. Lancet 1997; 350: 1491-1493.
5. Thiagarajan P, Le A, Benedict CR. 2- glicoprotein I promotes the binding of anionic phospholipid vesicles by macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2807-2811.
6. Cuadrado MJ, López-Pedrerá C, Khamashta MA, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. Arthritis Rheum 1997; 40: 834-841.
7. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri CR, Borbone ML, Becker RC, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 352-358.
8. Meisel SR, Pauzner H, Shechter M, Zeidan Z, David D. Peripheral monocytosis following acute myocardial infarction: incidence and its possible role as a beside marker of the extent of cardiac injury. Cardiology 1998; 90(1):52-57.
9. Rosendaal FR. Venousthrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353:1167-1173.

Sr. Director:

Queremos agradecer los comentarios hechos a nuestra carta (1), los cuales hemos leído con verdadero interés. En primer lugar queremos señalar que, efectivamente no creemos que el déficit de proteína C y S detectado en nuestros pacientes, en relación con los anticuerpos antifosfolípidos (MF), juegue un papel crucial en el proceso trombótico coronario, sino que es secundario al propio mecanismo patogénico de los MF detectados, como ya ha sido previamente demostrado (2,3). El interés de su descripción radica en que apenas existen series, en las que se muestren la presencia de marcadores de hipercoagulabilidad en los pacientes con MF.

No ha sido completamente aclarado el papel de los MF en la fisiopatología del síndrome coronario agudo. Se ha descrito la presencia de títulos elevados de MF en la fase aguda del infarto de miocardio (4), y una mayor prevalencia de anticuerpos anti-b2-glicoproteína I, en pacientes con angina inestable con respecto a aquellos con angina de esfuerzo estable⁵. También se ha descrito que los anticuerpos anticardiolipina han mostrado ser un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio o muerte cardiovascular³. Sin embargo, en un estudio previo, tras el análisis multivariado y el ajuste para los factores de riesgo cardiovascular, los MF no mostraron ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad, reinfarto o accidente cerebro-vascular no hemorrágico⁷. Así, como describíamos en nuestra carta¹, los pacientes con positividad para MF no difieren en la presencia de factores de riesgo cardiovascular ni en la evolución tras el infarto, respecto a aquellos con MF negativos. En un seguimiento de 6 años de nuestra serie, no ha habido diferencias en la evolución de los pacientes con MF positivos y negativos. Más aún durante este periodo, los títulos de MF de nuestros pacientes se han negativizado, con independencia de la aparición de nuevos eventos isquémicos, no habiéndose tampoco detectado, en la actualidad, la presencia de anticuerpos anti-b2-glicoproteína I.

La asociación de MF y factor tisular tampoco está totalmente establecida. En una serie de pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico, no encontramos diferencias significativas en el factor tisular entre pacientes y controles, además la concentración plasmática de factor tisular no se asoció con la presencia de AAF (8). En una población de 58 infartos consecutivos no complicados, los valores de factor tisular no se asociaron con el pronóstico de los pacientes tras cuatro año de seguimiento (datos aún no publicados).

Probablemente sea muy difícil establecer una relación causal entre la presencia de MF, y en general los marcadores de hipercoagulabilidad, y la etiopatogenia de los síndromes coronarios agudos.

F. Marín Ortuño, V. Roldán Schilling*, P. Fernández Abellán, J. Pineda Rocamora, P. Marco Vera**, F. Sogorb Garri**

*Servicios de Cardiología y **Hematología, Hospital General. *Unidad de Hematología. Hospital de San Vicente. Alicante*

1. Marín Ortuño F, Fernández Abellán P, Fernández Carballido C, Roldán Schilling V, Marco Vera P. Marcadores de hipercoagulabilidad en el infarto de miocardio. An Med Interna (Madrid) 1999; 16: 601.
2. Oosting JD, Derksen RHW, Bobbink Y, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood 1993; 81: 2618-2625.
3. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. Thromb Haemost 1996; 75: 721-724.
4. Finkelstein AY, Zandeman-Goddard G, Blank M, Lorber M, Lorber A, Faden D, Shoenfeld Y. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. Lupus 1995; 4: 309-313.

5. Farsi A, Domeneghetti MP, Fedi S, Capanni M, Giusti B, Marcucci R, Giurlani L, Prisco D, Passaleva A, Gensini GF, Abbate R. High prevalence of anti-b2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity* 1999; 30: 93-98.
6. Vaarala O, Mantaari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, Palosuo T. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-27.
7. Sletnes KE, Smith P, Abdel Noor M, Arnesen H, Wisloff F. Antiphospholipids antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992; 339: 451-453.
8. Fernández C, Roldán V, Marco P, Verdú J, Batlle E, Pascual E. High amounts of tissue factor pathway inhibitor in lupus patients and the relationship with lupus activity and damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 218.

Dolor abdominal agudo en el anciano

Sr. Director:

La consulta por dolor abdominal agudo en el anciano supone un reto por su manifestación insidiosa, con escasos síntomas y signos, y los datos poco específicos que se obtienen en las pruebas básicas urgentes (hemograma, bioquímica y radiografías simples).

A propósito de un caso vamos a repasar las características que hacen diferente el dolor abdominal agudo en los ancianos, sobre todo las dificultades que vamos a encontrar para hacer un diagnóstico exacto.

Mujer de 89 años de edad con antecedentes de DMNID, EPOC, Insuficiencia Cardíaca y estreñimiento. Ingresó por un aumento progresivo de la disnea hasta hacerse de reposo, con ortopnea de 3 almohadas y aumento de edemas en miembros inferiores, coincidiendo con un cuadro catarral de vías altas. Al ingreso la enferma se encontraba afebril, taquipnéica, con trabajo respiratorio, cianosis e ingurgitación yugular. En la auscultación cardíaca estaba arritmica, a 140 lpm y en la pulmonar se auscultaban crepitantes en 2/3 inferiores de ambos hemitórax. La exploración abdominal era normal, con ruidos hidroaéreos presentes, sin masas ni visceromegalias, ni dolor a la palpación. Presentaba edemas en miembros inferiores con fóvea hasta rodillas. Hemograma: leucocitos 16.000 (Gr 86%, L 6%, Mo 2%), Hb 14,6 g/dl, Hto 42%, VCM 89. Plaquetas 123.000. Bioquímica con glucemia 136 mg/dl, urea 144 mg/dl, creatinina 1.2 mg/dl, siendo los valores de GOT, GPT, GGT, F. alcalina, LDH, Na y K normales. Coagulación con fibrinógeno: 610 g/l, resto normal. CG: Fibrilación Auricular con respuesta ventricular a 140 lpm. La Rx de tórax presentaba cardiomegalia con infiltrado intersticial bilateral. Se inicia tratamiento con oxigenoterapia, furosemida, digoxina y tratamiento antibiótico con amoxicilina clavulánico, con mejora progresiva de la enferma, desapareciendo paulatinamente los edemas en miembros inferiores y disminuyendo la sintomatología. A los 7 días del ingreso la enferma refiere dolor en hemiabdomen izquierdo. En la exploración se encuentra afebril, con TA 120/70, bien perfundida e hidratada. El abdomen está distendido, con escasos ruidos y dolor a la palpación en hipocondrio izquierdo, sin signos de irritación peritoneal. No refiere sintomatología urinaria, siendo la puñopercusión renal negativa. Se realiza un control analítico urgente, con hemograma: leucocitos 9.400 (Gr 86%, L 17,7%, Mo 6%), Hb 13,1 g/dl, Hto 37%, VCM 89 fl, Plaquetas 167.000. Bioquímica: glucosa 76 mg/dl, urea 74 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl, amilasa 28 UI/l, Na y K normales. Niveles de digoxina >2. GAB (con FiO₂ 24%): pH 7,43, pCO₂ 64, pO₂ 73, HCO₃ 43. Se realiza una Rx de Abdomen (imágenes de litiasis en hipocondrio derecho), y una Ecografía abdominal urgente, donde se aprecia una vesícula biliar con imágenes litiasicas en su interior, sin signos de colecistitis, y riñones de tamaño y ecogeni-

dad normales, siendo el resto de la exploración normal. Se solicita valoración por el Servicio de Cirugía, y ante la sospecha de diverticulitis, se inicia tratamiento con reposo intestinal y tratamiento antibiótico de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios. A los dos días la enferma se encuentra afebril, estable hemodinámicamente, con diuresis conservada, pero presenta taquipnea y refiere intenso dolor en hipocondrio izquierdo, presentando abdomen distendido, timpánico, sin ruidos hidroaéreos, palpándose una masa mal delimitada en hipocondrio izquierdo. En la Rx abdominal urgente no se observan imágenes sugestivas de obstrucción intestinal, y se realiza una Rx de tórax presentando aire libre intraperitoneal. La enferma es sometida a cirugía urgente, presentando diverticulitis con perforación intestinal y peritonitis fecaloidea.

Mientras que en el paciente joven la causa más frecuente de dolor abdominal es el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis, en los ancianos, en la mayoría de las series, es la patología biliar y la obstrucción intestinal la responsable de consulta por dolor abdominal, además de otras patologías que son muy infrecuentes en los jóvenes, como la patología tumoral o la vascular (1-6).

No solamente es diferente la etiología del dolor abdominal en el anciano respecto a los jóvenes, sino que son numerosas las dificultades a la hora de valorar adecuadamente a éstos enfermos (7,8), pudiéndolas resumir en un decálogo:

1. Al contrario que los enfermos jóvenes, que consultan nada más presentar la sintomatología, los ancianos suelen consultar pasadas horas o días del inicio de la clínica.

2. Los ancianos suelen presentar otras enfermedades de base (hasta el 65% se acompañan de al menos una enfermedad acompañante), que se descompensan y hacen difícil la valoración.

3. Deseo, tanto por parte del enfermo como del médico, de un manejo conservador, evitando tanto estudios como tratamientos innecesarios.

4. A veces es imposible o difícil de obtener los datos de la anamnesis, porque algunos de los enfermos presentan demencia, patología neurológica o alteración del nivel de conciencia.

5. La sintomatología suele ser de presentación subaguda y menos intensa. Los ancianos tienen una menor sensibilidad para el dolor, de forma que no suelen consultar por dolor de inicio agudo e intenso, sino por dolor larvado (4).

6. Escasez de signos físicos en la exploración. Los ancianos no suelen presentar signos de abdomen agudo, siendo infrecuente la presencia de abdomen en tabla. Suelen presentar dolor abdominal difuso, debiendo prestar atención a la defensa involuntaria y al dolor de rebote como signos indirectos de posible peritonitis.

7. Falta de alteraciones en los signos vitales. No suelen presentar fiebre ni taquicardia, siendo más frecuente encontrar hipotermia.

8. Es infrecuente la presencia de leucocitosis en el hemograma. Se suelen encontrar alteraciones hidroelectrolíticas y aumento de la creatinina, lo que puede llevarnos a diagnosticar casos de íleo paralítico secundario a alteraciones hidroelectrolíticas, en vez de pensar que son la consecuencia de la patología abdominal.

9. La Rx de Abdomen es anormal solo en el 10% de los casos. En los casos de sospecha de obstrucción intestinal, es donde más utilidad encontramos en la Rx de abdomen, aunque en las fases iniciales de la obstrucción la Rx puede ser normal sin observarse niveles hidroaéreos.

10. No solamente debemos pensar en patología abdominal, sino que puede ser dolor abdominal referido, procedente de patología extrabdominal, por lo que se debe realizar una Rx de tórax y un ECG. En los casos de dolor abdominal agudo, la combinación de una placa abdominal en decúbito supino y una placa de tórax frontal es la que más precisión diagnóstica tiene, llegando a un 98% (9).

Si la causa del dolor abdominal no está aclarada debemos sospechar la posibilidad de patología tumoral o vascular. Aproxima-

damente el 10% de los pacientes mayores de 50 años con dolor abdominal no filiado son de causa neoplásica, y el 10% de las consultas en mayores de 70 años son por patología vascular (1). La patología vascular suele presentarse en paciente con factores de riesgo cardiovascular, con dolor abdominal severo no localizado y con pocos hallazgos físicos. Como screening se ha sugerido la acidosis metabólica y la elevación de la fosfatasa alcalina, LDH y amilasa, siendo la Arteriografía la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad (10).

En nuestro caso, la enferma no presentó fiebre ni signos de inestabilidad hemodinámica. La ausencia de leucocitosis posiblemente se pueda justificar por el tratamiento antibiótico que estaba recibiendo. En la exploración física no presentaba signos de irritación peritoneal, y solamente al tercer día, coincidiendo con un aumento del dolor abdominal, se palpaba una masa en hipocondrio izquierdo, en relación con un probable plastrón inamatorio, presentando abdomen distendido y con escasos ruidos hidroaéreos. Durante los tres días de seguimiento del dolor abdominal se hicieron Rx de abdomen seriadas, sin aportar nuevos datos a los ya presentes.

M. Gómez Antúnez, A. Zaera Olombra, V. Viña, T. Pascual, A. Marco Mur

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Torre. Madrid

1. Dombal FT. Acute abdominal pain in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 331-335.
2. Muiño Míguez A, Rodríguez de Castro E, González Ramallo VJ, Lázaro Bermejo C, Hergueta Martín-Artajo L. Dolor abdominal en el servicio de urgencias. Seguimiento de pacientes con dolor no filiado. *An Med Interna (Madrid)* 1989; 6: 23-25.
3. Irvin TT. Surgical audit of the acute abdomen. *Br J Surg* 1989; 76: 1121-1125.
4. Bender J.S. Cuadro abdominal agudo. *Med Clin North A* 1989; 6: 1549-1558.
5. Fenyo G. Acute abdominal disease in the elderly. *Am J Surg* 1982; 143: 751.
6. Ponka J.L, Welborn J.K, Brush B.E. Acute abdominal pain in aged patients: an analysis of 200 cases. *J Am Geriatric Soc* 1983; 11: 993
7. Sanson TG, O Keefe KP. Evaluation of abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 615-627.
8. Cooper G.S, Shales D.M, Salata R.A. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 146-148.
9. Brazaitis MP, Dachman AH. Evaluacion radiográfica del dolor abdominal agudo de origen intestinal: criterio clínico. *Med Clin North Am* 1993; 5: 997-1019.
10. Pearigen P.D. Unusual causes of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 593-613.