

radiológico lítico-destructivo predominante en los cuatro pacientes, no se observaron otros territorios afectados y las gammagrafías óseas 99m Tc mostraron exclusivamente captación en el territorio óseo afecto. En ningun caso la médula ósea estaba infiltrada por linfoma. Los cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia y radioterapia local posterior con remisión completa hasta la actualidad, completándose con vertebroplastia y enclavamiento diafisario femoral en los pacientes con afectación L3 (caso 2) y fractura patológica (caso 4) respectivamente.

Nuestro trabajo confirma la baja prevalencia del LNHP (< 2%) similar al de otras series^{5,6,8,9}; así como el predominio en varones, el dolor como síntoma principal e inicial, la localización en huesos largos (fémur) y columna vertebral y el linfoma B de células grandes como tipo histológico predominante. El abordaje terapéutico con quimioterapia basada en régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) con o sin rituximab y radioterapia posterior es el actualmente recomendado⁵.

Bibliografía

- Dobson LS, Hancock H, Bright N, Robinson MH, Hancock BW. Localized non-Hodgkin's lymphoma: the Sheffield Lymphoma group experience (1970-1995). *Int J Oncol.* 1998;13:1313–8.
 - Dubey P, Ha CS, Besa PC. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1087–93.
 - Dahlin DC. *UK Bone Tumors.* 4.^a ed. Springfield, IL: Thomas; 1986. p. 208–26.
 - Limb D, Dreghorn C, Murphy JK, Mannion R. Primary lymphoma of bone. *Int Orthop.* 1994;18:180.
 - Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol.* 2007;18:129–35.
 - Horsman JM, Thomas J, Houg R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Oncol.* 2006;28:1571–5.
 - Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press; 2001.
 - Dürr HR, Müller PE, Hiller E, Maier M, Baur A, Jansson V, et al. Malignant lymphoma of bone. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002;122:10–6.
 - Heyning FH, Hogendoorn PCW, Kramer MHH, Hermans J. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases. *Leukaemia.* 1999;13:2094–8.
- M. García-García^a, D.P. Remolina-Cabrera^a,
A.C. Antolí-Royo^{b,*} y J.M. Martín-Enrique^c
- ^a Servicio de Medicina Interna I, Hospital Universitario de Salamanca, España
^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles, Ávila, España
^c Servicio de Traumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: acantoliroyo2002@yahoo.es
(A.C. Antolí-Royo).

doi:10.1016/j.rce.2011.01.020

Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con hepatitis crónica C tratados con interferón α pegilado

Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha

El interferón α pegilado (peg-IFN α), junto con ribavirina (RBV), constituye el tratamiento de elección para la hepatitis C debido a su alta eficacia terapéutica^{1,2}. Sin embargo, su utilización se asocia a una amplia gama de efectos adversos que dificultan el manejo terapéutico entre ellos la disfunción tiroidea (DT)³. En la literatura médica pocos estudios evalúan la incidencia, características e impacto de la DT en este contexto siendo sus resultados discordantes^{4–7}. A su vez en España, si bien hay un estudio que evalúa la DT en pacientes que han recibido INF α ⁸, no hay trabajos que evalúen los efectos de la formulación pegilada en pacientes sin coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana^{9,10}.

En este escenario hemos creído interesante estudiar la prevalencia de DT en estos pacientes, la existencia de factores relacionados con el huésped y/o la infección por virus C para su desarrollo y el impacto en el curso evolutivo del tratamiento.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes asistidos en nuestra consulta monográfica y protocolizada para el tratamiento de la hepatitis C entre el 1 de enero de años 2002 y 30 de junio de 2009 seleccionando para el análisis a aquellos enfermos que recibieron tratamiento con peg-IFN α 2a o 2b junto a RBV y que presentaban determinaciones hormonales antes del inicio del tratamiento antiviral, mensualmente durante el mismo y a los 6 meses de finalizado éste. Se definieron 4 tipos de DT: 1) hipotiroidismo manifiesto: cuando se identificó niveles de TSH > 4,940 mcg/ml y T4L < 0,70 ng/dl asociado a síntomas y que requirió tratamiento hormonal sustitutivo; 2) hipotiroidismo subclínico: cuando se detectó valores de TSH > 4,940 mcg/ml con T4L entre los valores normales; 3) hipertiroidismo manifiesto: cuando el valor de TSH fue < 0,350 mcg/ml y T4L > 1,75 ng/dl asociado a síntomas y que requirió tratamiento; y 4) hipertiroidismo subclínico: con valores de TSH < 0,350 mcg/ml y T4L entre los valores normales. Los datos fueron procesados por el software SPSS 15.0 siendo las variables continuas comparadas con la prueba de *T*-Student y las cualitativas con la χ^2 , o bien con el test exacto de Fisher cuando indicado.

Un total de 110 pacientes presentaron todos los datos para realizar el análisis. Las características basales se exponen en la tabla 1. Siete pacientes (6,4%) presentaron alteraciones analíticas de la función tiroidea, 4 desarrollaron hipofunción tiroidea y tres hiperfunción tiroidea.

Tabla 1 Características de los pacientes analizados

| Características | Valores |
|--|---------------------------|
| Número de pacientes | 110 |
| Edad (DE) | 42 ± 8,36 (24-69) |
| Sexo (%) | |
| Hombre | 86 (78) |
| Mujer | 24 (22) |
| Genotipo (%) | |
| 1 | 54 (49) |
| 2 | 6 (5,5) |
| 3 | 44 (40) |
| 4 | 6 (5,5) |
| Carga viral (DE) | 4.125.521 (±3.637.107) |
| Log ₁₀ | 6,61 |
| Tipo de pegINF- α (%) | |
| 2a | 41 (37) |
| 2b | 69 (63) |
| Tratamiento completo (%) | 80 (72) |
| Motivo de tratamiento incompleto | |
| Ausencia de RVT (%) | 13 (43) |
| Abandono por mala tolerancia (%) | 16 (50) |
| Otra (%) | 1 (7) |
| RVS* (%) | 66 (60) |
| Antecedentes de patología tiroidea (%) | 4 (3,6) |

DE: desviación estándar; RVS: respuesta viral sostenida; RVT: respuesta viral temprana.

De estos, sólo dos mujeres (1,8%) presentaron cuadros manifiestos, una hipo y otra hipertiroidismo. Los 5 restantes desarrollaron DT subclínica. Estos trastornos ocurrieron entre la semana 4.^a y 16.^a del tratamiento. El sexo femenino fue el único factor predisponente para el desarrollo de alteración de la función tiroidea con expresión clínica manifiesta ($p=0,046$). No se detectaron diferencias significativas en relación con sexo, edad, nivel de ARN viral, niveles de anticuerpos, genotipo viral y tipo de peg-IFN α utilizado.

En cuanto a la evolución de los dos casos sintomáticos, la paciente de 45 años que presentó hipotiroidismo manifiesto requirió tratamiento con levotiroxina sin necesidad de suspender el tratamiento antiviral y después de tres años de finalizado el este último, continuó requiriendo terapia hormonal sustitutivo. Por su parte, la mujer de 38 años que presentó hipertiroidismo manifiesto debió suspender el tratamiento antiviral en la 6.^a semana, debido al difícil control clínico con fármacos β -bloqueantes. A los tres meses, los valores de TSH y T4L retornaron a la normalidad y la paciente se encontraba asintomática.

En el presente estudio la tasa de DT asociada al tratamiento con peg-IFN α se situó en el 6,4%, la mayoría subclínica. Estos resultados son similares a los hallados por Diago et al⁷ en su serie española de pacientes que habían recibido IFN α tres veces por semana, no pegilado, donde la prevalencia fue del 7,4% (sintomáticos el 1,4%), aunque contrastan con incidencias comunicadas en otras series de Australia⁴, Alemania⁵, Grecia⁶ y Taiwan⁷ donde detectaron DT en el 14, 18, 21 y 4% respectivamente, siendo clíni-

mente manifiesto en el 6, 7, 14 y 1,2%. Coincidientemente con nuestros resultados, en estos estudios el sexo femenino fue un factor de riesgo para DT.

Si bien el hipotiroidismo ha sido la DT que más frecuentemente asociada al tratamiento con IFN α ^{2,3}, los pocos trabajos publicados con con peg-IFN α también difieren en este aspecto. En el trabajo de Vezali et al⁶, el 85% de la DT correspondió a hipotiroidismo, mientras que en la serie de Friedrich-Rust et al⁵, el 91% fueron hipertiroidismo. Por último, Jamil et al⁴ encuentran en su estudio un porcentaje similar al nuestro.

Debido a que las manifestaciones clínicas de DT en estos pacientes pueden solaparse con los típicos síntomas constitucionales pseudogripales asociados a la administración de la terapia antiviral, los expertos sugieren el control estricto de la función tiroidea antes, durante (cada 8 semanas) y al menos una vez finalizado del tratamiento con IFN α ^{1,3}. En nuestro estudio todos los casos de DT ocurrieron antes de las 16 semanas, siendo la media de tiempo para el diagnóstico del trastorno tiroideo de 10,3 semanas, algo similar a lo reportado por otros estudios^{4,5}. Con los datos disponibles actualmente en nuestra población, podría reconsiderarse la recomendación actual sobre el rastreo sistemático de disfunción tiroidea bimensual hasta finalizar el tratamiento antiviral, principalmente en pacientes asintomáticos luego de las 16 semanas, sobre todo en aquellos de sexo masculino.

Cabe remarcar que nuestro estudio tiene algunas limitaciones, siendo la principal su carácter retrospectivo. Al no disponer de ciertos datos como la presencia de anticuerpos antiperoxidasa previo al inicio del tratamiento en todos los pacientes, entre otros, no pudimos identificar otros factores predisponentes para el desarrollo de disfunción tiroidea. Asimismo, el número de casos incluidos definitivamente para realizar el análisis es relativamente bajo (110 pacientes) aunque es similar al de otros estudios⁴⁻⁷. Estas limitaciones hacen que los resultados deban ser interpretados con cautela y supone una confirmación con estudios prospectivos con mayor número de pacientes.

Bibliografía

1. Consenso de la AEEH para el tratamiento de la hepatitis B y C. Gastroenterol Hepatol. 2006;29 Suppl 2:S1–230.
2. Marcos Sánchez F, Albo Castaño MI, Casallo Blanco S. Tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C. Rev Clin Esp. 2007;207:150–1.
3. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2003;124:1711–9.
4. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, Tarquinio L, Nazareth S, Mc Inerney M, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:1017–23.
5. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2009;16:168–77.
6. Vezali E, Elefsiniotis I, Mihas C, Konstantinou E, Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: Virus- or therapy-related? Gastroenterol. Hepatol. 2009;24:1024–9.
7. Lee SD, Yu ML, Chen PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2-beta

- plus ribavirin and interferon alpha-2-beta plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat.* 2005;12:283–91.
8. Diago JL, del Olmo D, Alcázar V, Martínez de Icaya P, Rodríguez E, Martínez Montiel P. Thyroid disorders associated to interferon treatment in patients with chronic viral hepatitis or multiple sclerosis. *Med Clin (Barc).* 1999;113:50–1.
 9. Berenguer J. Infección por Virus de Hepatitis C en pacientes coinfectados por el VIH. *Rev Clin Esp.* 2010;210:338–41.
 10. Montes-Ramírez ML, Rodríguez-Zapata M. Alteraciones tiroideas tras el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: diferencias entre coinfectados y no coinfectados por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:211–4.

J. Montero-Tinnirello*, J. de la Fuente-Aguado,
M.S. Rodríguez-Pecci y F.J. Fernández-Fernández

Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Hospital Povisa, Pontevedra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(J. Montero-Tinnirello\).](mailto:jjmmmontero@hotmail.com)

doi:[10.1016/j.rce.2011.01.021](https://doi.org/10.1016/j.rce.2011.01.021)

Importancia de la variable «atención sanitaria» en los estudios sobre la infección urinaria comunitaria

Importance of the variable health care in the studies on community-acquired urinary tract infection

Sr. Director:

En el artículo de García Viejo et al¹ recientemente publicado en Revista Clínica Española se analizan las características clínicas y epidemiológicas, así como los microorganismos causales, las tasas de resistencia y el manejo terapéutico, de los pacientes ingresados con el diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) en distintos servicios de Medicina Interna de nuestro país. En relación a las variables recogidas en el estudio, los autores distinguen entre ITU nosocomial e ITU de adquisición comunitaria. Nos llama la atención que en la metodología no se haya incluido una definición precisa de cada una de ellas. Se suele considerar que la ITU es nosocomial si la clínica se inicia tras las primeras 48 horas del ingreso hospitalario y pensamos que ésta debe ser la definición que habrán utilizado los autores. Por este motivo, asumimos que el resto de ITU incluidas se habrán considerado comunitarias.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la realidad de las infecciones comunitarias es algo más compleja y que es importante distinguir entre las infecciones comunitarias relacionadas con la atención sanitaria (AS) de aquellas que no lo están. En el año 2002 Friedman et al², definieron unos criterios de bacteriemia relacionada con la AS y demostraron que la comorbilidad, el origen, su etiología y las tasas de resistencia eran más similares a las encontradas en pacientes con bacteriemias nosocomiales que a las objetivadas en pacientes con bacteriemia de adquisición comunitaria (AC). Desde entonces, la definición de infección relacionada con la AS utilizada por Friedman et al ha sido incorporada a diferentes entidades infecciosas entre las que se incluye la neumonía relacionada con la AS³.

Khawcharoenporn et al⁴ recientemente han resaltado en un grupo heterogéneo de pacientes con ITU, las diferencias en cuanto a la etiología y las tasas de resistencia entre

las ITU relacionadas con la AS (ITU-AS) y las de adquisición comunitaria (ITU-AC). La definición de ITU-AS utilizada por estos autores es, de nuevo, una adaptación de la enunciada por Friedman et al por lo que como recientemente se ha constatado, son necesarios estudios prospectivos para definir de forma adecuada las ITU-AS⁵.

A fin de valorar la relevancia de la AS en un grupo homogéneo de pacientes con ITU comunitaria, decidimos evaluar su importancia en nuestra base de datos en la que recogemos todos los varones ≥ 18 años que consultan a urgencias con ITU febril (ITUF). Definimos como ITUF-AS aquellas que cumplieron con alguno de los siguientes criterios: 1) ingreso hospitalario durante ≥ 48 horas en los 90 días previos; 2) residentes en centros de larga estancia; 3) tratamiento en régimen de hospitalización domiciliaria, 4) hospital de día, 5) curas ambulatorias, 6) hemodiálisis o 7) manipulación urológica, en los 30 días previos, así como a 8) los pacientes portadores de sonda urinaria permanente.

En la tabla 1 se muestra la etiología de las ITUF en función del lugar de adquisición. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor prevalencia de *E. coli* en las ITUF-AC respecto a las ITUF-AS (85,7 vs 68%; $p = 0,006$). El aislamiento de *Klebsiella* spp. y de *Pseudomonas* spp. fue superior en las ITUF-AS que en las ITUF-AC (14 vs 4,3%; $p = 0,043$ y 8 vs 1,4%; $p = 0,042$, respectivamente). En relación a las tasas de resistencia, en el caso de *E. coli*, objetivamos resistencia a quinolonas (las cepas intermedias y resistentes se valoraron conjuntamente) en el 70,6% en las ITUF-AS y en el 24,2% en el caso de las ITUF-AC ($p < 0,001$). Finalmente, se aislaron un mayor número de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en las ITUF-AS que en las ITUF-AC (11,6 vs 2,3%; $p = 0,023$). La relación entre la atención sanitaria y el aislamiento de microorganismos productores de BLEEs en infecciones comunitarias no es nueva, habiendo sido descrita anteriormente por Rodríguez-Baño et al⁶.

En conclusión, consideramos que el ámbito sanitario como origen de la infección debe ser tenido en cuenta en los estudios sobre ITU comunitaria dadas las diferencias existentes en cuanto a la etiología y a las mayores tasas de resistencia encontradas en éstas y que, por tanto, tienen implicaciones en las pautas de tratamiento empírico. Si bien es verdad que nuestro estudio incluye únicamente varones con ITUF, tenemos la impresión que encontraríamos diferen-