

# ANALES DE MEDICINA INTERNA

Fundada en 1983  
Prof. J. de Portugal y Prof. M. Díaz Rubio

## Cartas al Director

### Genética de las sobrecargas y el síndrome congénito de hiperferritinemia y cataratas

Sr. Director:

Recientemente he leído con interés una revisión sobre las sobrecargas férricas en la revista que Ud. dirige (1). Se trata de una correcta y completa revisión analítica, incluida la descripción molecular de los diferentes genes conocidos implicados en el metabolismo del hierro, incluido el de la L-ferritina. Los autores incluyen escuetamente diferentes cuadros de hemocromatosis y otras sobrecargas férricas. Entre estos cuadros han incluido curiosamente el "síndrome de hiperferritinemia con catarata congénita autosómica dominante o también denominado como *"síndrome congénito de hiperferritinemia y cataratas"* (2).

Sin entrar a discutir si dicha entidad se trata o no de una enfermedad, de lo que no hay duda es de que no se trata de precisamente de un cuadro de sobrecarga férrica, tal como lo han incluido los autores en el desarrollo del texto (1), no así en la Tabla. El síndrome de "cataratas e hiperferritinemia congénitas" (SCHC) fue descrito inicialmente por Girelli y cols. en 1995 (2). Como bien describen Zúñiga y Orera (1), esta nueva entidad de clara causa congénita, con la identificación de múltiples alteraciones moleculares (3), se asocia con unos valores séricos elevados de ferritina, pero sin signos ni evidencias de sobrecarga férrica y presencia de cataratas nucleares concéntricas bilaterales de herencia dominante.

Las alteraciones han sido identificadas en la región 5' del gen de la subunidad L de la ferritina, localizado éste en el brazo largo del cromosoma 19, la cual tiene una longitud de escasos 255 pares de bases. La consecuencia de estas alteraciones es una síntesis no controlada de la L-ferritina, la cual no responde a la retroalimentación negativa del "elemento de respuesta al hierro" al encontrar éste cambios estructurales o configuracionales en el bucle del extremo 5'. Así se produce un cúmulo progresivo de subunidades L de ferritina a modo de tetrámeros, que se refleja únicamente con un dudoso depósito hialino en el hígado sin daño acompañante -sólo descrito en un paciente-, y en el cristalino donde se produce su opalescencia o aparición de cataratas nucleares concéntricas bilaterales. Aunque las alteraciones genéticas son vecinas y similares su mayor proximidad al bucle justificaría la gravedad clínica de los diferentes polimorfismos fenotípicos,

tanto en los diferentes valores de ferritina, como en lo que a la agresividad de las cataratas se refiere, variando desde una exéresis en la infancia hasta un diagnóstico casual en la 3a y 4a década de la vida (4).

En el corto período transcurrido desde la primera publicación se han podido identificar más de una decena de alteraciones genéticas diferentes en el gen de la subunidad L de la ferritina (3), a nivel del "elemento respondedor al hierro", encontradas en múltiples familias no relacionadas en Francia, Italia, Alemania, Reino Unido, e incluso en España (3-7). Además de estas tres familias españolas descritas, conocemos la existencia de varias familias afectas más, por lo que puede ser que el SCHC no sea tan esporádico como se pensaba, y como lo demuestra la descripción de las múltiples diferentes alteraciones moleculares (tanto mutaciones y como deleciones) (3). Además se han descrito otros cuadros de hiperferritinemia sin sobrecarga con alteraciones en gen de la ferritina H y de los otros genes de su regulación (Dr. M. Cazzola, comunicación personal).

La hiperferritinemia es un dato analítico frecuente en la clínica diaria, y nos obliga a la realización de un diagnóstico diferencial frente a una serie de circunstancias o situaciones clínicas tales como la hemocromatosis, porfirias, hepatopatías, tanto agudas como crónicas, procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, neoplásicos, eritropoyesis ineficaces o sobrecarga transfusional entre las causas más frecuentes. Entre éstos hay que destacar: la hemocromatosis, la siderosis alcohólica y el SCHC, ya que las primeras tienen una elevada prevalencia en la población occidental, y que una correcta orientación diagnóstica apoyada en una serie de sencillas pruebas analíticas, de alta reproducibilidad y bajo coste económico (valores de transferrina y de saturación de transferrina), nos muestra las diferencias entre dichas entidades, todas con hiperferritinemia, pero con valores distinguibles de la saturación de la transferrina, de la sideremia y del hierro hepático (4,9).

Creemos que se debe incluir al SCHC en los protocolos diagnósticos de cataratas congénitas o de pronta aparición (menores de 50 años), y entre las causas a descartar ante una hiperferritinemia, promoviendo la máxima difusión para evitar estudios innecesarios y diagnósticos incompletos (10), ya que ante un diagnóstico erróneo de hemocromatosis podremos someter a nuestros pacientes a incontables controles así como a innecesarios y caros análisis genéticos, biopsias hepáticas, mielogramas o incluso sangrías con el postrero y rápido desarrollo de una anemia ferropénica (4,9).

J. A. García-Erce, C. Salvador Osuna

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

1. Zúñiga Cabre A, Orera Clemente MA. Genética de las sobrecargas férricas. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 195-201.
2. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M: Linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br Haematol* 1995; 90: 931.
3. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM: a catalog of human genes and genetic disorders develop by the National Center of Biotechnology Information): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
4. García-Erce A, Cortés T, Salvador-Osuna C, Pérez-Lungmus G. Síndrome de cataratas e hiperferritinemia congénitas. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 398.
5. Cervera Bravo A, Sebastián Planas M, Arabe Arabe A, Díez Sáenz A, Avilés Egea M, Balas Pérez A. Hiperferritinemia aislada en un lactante sano: síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 267-70.
6. Balas A, Avilés M, García-Sánchez F, Vicario L, Cervera A. Description of a new mutation in the L-ferritin iron-responsive element associated with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome in a Spanish family. *Blood* 1999; 93: 4020-1.
7. Perez de Nanclares G, Castano L, Martul P, Rica I, Vela A, Sanjurjo P, AldamizEchevarria K, Martinez R, Sarrionandia M. Molecular analysis of hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome in a large Basque family. *Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (3): 295-300.
8. García Erce A, Cortés T, Cremonesi L, Cazola M, Pérez-Lungmus G, Grasa M, et al. Hiperferritinemia familiar y cataratas congénitas: dos nuevas familias aragonesas. XLIV Reunión Nacional de la AEHH XVIII Congreso Nacional de la SETH, Tarragona, en Octubre 2002.
9. García Erce A. Síndrome congénito de hiperferritinemia y cataratas. *An Esp Pediatr* 2002 (prensa).
10. Remacha AF. El metabolismo del hierro (Fe): Nuevos aspectos metabólicos y fisiopatológicos. En: García-Conde (ed) *Hematología, Citocinas, Inmunoterapia y Terapia Celular*. Edit. Arán Ediciones. Madrid 2001. p. 189-204.

## Mesotelioma pleural difuso maligno con presentación radiológica inusual

Sr. Director:

El mesotelioma maligno difuso (MMD) es un tumor infrecuente relacionado con la exposición previa al asbesto. Aunque se origina principalmente en pleura puede surgir en otras serosas como peritoneo y pericardio (1). El hallazgo radiológico más frecuente es el derrame pleural (DP) unilateral (2). Presentamos el caso de un paciente con MMD pleural que se presentó sin DP.

Varón de 55 años, consumidor de 60 g/día de etanol, no fumador. Empleado en la industria pesada con exposición a asbesto 25-30 años antes. Desde hacía ocho días notaba disnea para medianos esfuerzos que había progresado hasta hacerse de reposo. Mencionaba también sudoración profusa continua, disminución del apetito y de peso (no cuantificado), tos no productiva y dolor en hemitórax derecho de carácter pleurítico durante el último mes. En el examen físico se apreció un acusado deterioro del estado general con constantes vitales conservadas, palidez cutáneo-mucosa, hipoventilación generalizada en hemitórax derecho, abdomen distendido con disminución de ruidos peristálticos y percusión mate en ambos flancos.

Radiografía simple de tórax: engrosamiento pleural derecho difuso con calcificaciones basales bilaterales, sin evidencia de derrame pleural. Tomografía computerizada torácica-abdominal

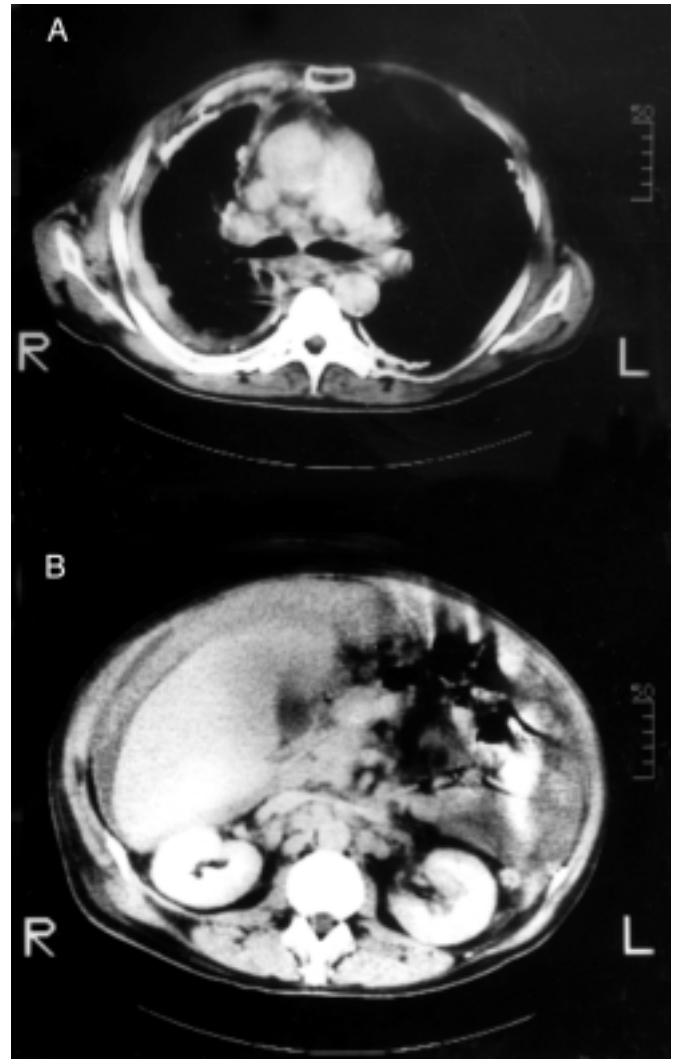


Fig. 1. 1A: TC torácico en el que se aprecia engrosamiento pleural difuso en pulmón derecho, irregular, con ausencia de derrame pleural, placas calcificadas curvilíneas bilaterales sugestivas de exposición a asbesto (alteraciones compatibles con MMD derecho extenso). Adenopatías mediastínicas múltiples.

1B: TC abdominal que revela infiltración peritoneal difusa afectando epiplon, configurando grandes masas y ascitis moderada de alta densidad.

(Fig. 1A y B): proceso infiltrativo pleural derecho extenso con adenopatías hiliares y mediastínicas sugestivas de MMD. Placas pleurales que sugieren exposición a asbesto. Patrón infiltrativo peritoneal difuso sugestivo de mesotelioma con grandes masas sólidas prehepáticas, perihepáticas, subhepáticas y difusas por todo el peritoneo. Laboratorio: VSG 109 mm/h, hemoglobina 10,6 g/dl, hematocrito 31,9%, VCM normal, recuento y fórmula leucocitarios normales, plaquetas 713.000/mm<sup>3</sup>. Gasometría arterial respirando aire ambiente: pO<sub>2</sub> 66 mmHg, sat.O<sub>2</sub> 94%, pCO<sub>2</sub> 34 mmHg, equilibrio ácido-base normal. Alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario normales, Ca-125 94,6 U/ml (0-35). Tinción para BK en esputo: negativa. Líquido ascítico: proteínas 5,04 g/dl (suero 7,01), LDH 6240 U/l, amilasa y ADA normales, eritrocitos 8,021/mm<sup>3</sup>, leucocitos 1963/mm<sup>3</sup> (79% neutrófilos, 21% linfocitos), tinción de Gram, BK y cultivo para aerobios: negativos. Citología positiva para malignidad (mesotelioma

maligno, subtipo epitelial). Estudio inmunohistoquímico: queratina positivo, calretinina positivo, vimentina negativo, CEA negativo, E-caderina negativo, MOC-31 negativo. Evolución: rápido deterioro del estado general falleciendo al cabo de un mes tras ingreso. La necropsia confirmó el diagnóstico de MMD pleuro-peritoneal.

El MMD es un tumor maligno que se localiza habitualmente en pleura o peritoneo. La mayoría de casos son unicavitarios aunque, ocasionalmente, puede ocurrir la afectación simultánea de ambas serosas (3). El MMD posee una baja incidencia: 15 casos por 10<sup>6</sup> varones/año y 2 casos por 10<sup>6</sup> mujeres/año (1), esta claramente relacionado con la exposición al asbesto (aparece en el 50-80%), teniendo una incidencia significativamente mayor en los países industrializados. Debido a su largo período de latencia y al establecimiento de medidas de control del polvo hacia finales de los 60 y comienzo de los 70 (4) el MMD ha alcanzado un pico de incidencia en los últimos veinte años (3,4). La frecuencia del MMD en nuestro país es desconocida debido al escaso nº de publicaciones y a su carácter retrospectivo (5,6). El cuadro clínico, inespecífico e insidioso, explica el habitual retraso diagnóstico. Los síntomas de presentación más frecuentes son el dolor torácico no pleurítico y la disnea (5,6). Tardíamente puede aparecer un síndrome constitucional como en el caso que se presenta, si bien la sudoración profusa es inusual (2,5,6). El DP unilateral suele constituir una manifestación temprana de la enfermedad, de hecho representa el hallazgo radiológico más frecuente (2) y, durante el curso clínico, hasta un 95% de pacientes puede desarrollarlo (4,7). La ausencia de DP en el caso presentado es, por lo tanto, infrecuente (8) y podría explicarse debido a la tendencia del DP a desaparecer conforme progresa la enfermedad y aumenta el tamaño tumoral (4). La citología del líquido ascítico puede confirmar el diagnóstico, teniendo presente la existencia de hasta un 40% de falsos negativos. La citología del líquido pleural tiene escaso rendimiento diagnóstico (6). El diagnóstico definitivo del MMD se realiza mediante el estudio histológico de la biopsia pleural complementado con técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica. El pronóstico del MMD es, invariablemente, fatal con una supervivencia media inferior al año. La quimioterapia, radioterapia y cirugía, solas o en combinación apenas han logrado modificar la supervivencia media (2). En conclusión: la ausencia de DP no permite excluir en el diagnóstico diferencial al MMD pleural.

#### E. Antón Aranda, A. Otegui Recio, J. Martí Cabané

*Servicio de Medicina Interna. Hospital de Zumárraga (Osakidetza). Guipúzcoa*

1. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 328-34.
2. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1234-44.
3. Lattanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997; 30: 403-18.
4. Gotthrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest* 1991; 100: 1003-6.
5. Mesia R, Pallares C, Mendoza L, Bellet M, Vega M, Leon C, et al. Mesothelioma maligno pleural. Características clínicas, factores pronósticos y tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 455-9.
6. Montero C, Yebra MT, Bouso M, Blanco M, Veres A, Otero I, et al. Mesothelioma difuso maligno: aportación de 23 casos. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 665-8.
7. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 patients. *AJR* 1990; 155: 965-9.
8. Jover A, Vilà M, Salud A, Porcel JM, Vicente P. Mesothelioma pleural maligno con manifestación radiológica inusual. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 354-6.

## Hematoquecia por úlcera de Dieulafoy colónica en paciente con valvulopatía mitral intervenida y gastritis crónica atrófica

Sr. Director:

La lesión de Dieulafoy descrita por este autor en 1887 (1) consiste en una anomalía vascular que por regla general asienta en el estómago proximal, aunque se van a describir todo tipo de localizaciones desde esófago, duodeno, colon, recto hasta ano (2). Es más frecuente en pacientes varones que en mujeres y va a representar una causa rara de hemorragia digestiva baja (3). Presentamos el caso de una mujer de 62 años con el diagnóstico previo de valvulopatía mitral severa, intervenida con implantación de prótesis metálica y gastritis crónica atrófica, con déficit de hierro y vitamina B<sub>12</sub>, que ingresa por hematoquecia y en donde la colonoscopia resultó diagnóstica.

Mujer sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de estenosis mitral severa y recambio valvular con prótesis metálica hace 5 años y anticoagulada con dicumarínicos orales, en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna por gastritis crónica atrófica y anemia megaloblástica en tratamiento con vitamina B12 intramuscular mensual. Desde 3 ó 4 días antes del ingreso presenta deposiciones de color rojo vinoso no melénicas, en número de 2 ó 3 diarias acompañadas de cierto grado de disconfort epigástrico y sin referir ingesta de fármacos gastroerosivos.

A la exploración física: TA 120/70 mm Hg, Tª 36,5° C, aceptable estado general, consciente sin focalidad neurológica, normohidratada con palidez mucocutánea, no ingurgitación yugular, auscultación cardíaca rítmica con soplo II/VI y clic metálico de apertura valvular en foco mitral a 90 latidos minuto, auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado sin ruidos anormales sobreañadidos no taquipneica, abdomen blando y depresible con peristáltica conservada sin presencia de masas ni megalias y con mínimo dolor a la palpación profunda en epigastrio pero sin presencia de peritonismo, miembros sin edemas sin ausencia de clínica de trombosis venosa profunda y con pulsos distales presentes.

En las exploraciones complementarias: hemograma con hemoglobina de 7 g/dl, hematocrito de 33%, VCM de 95 fl. Coagulación con actividad de protrombina del 33% e INR de 2,12. Bioquímica: glucosa de 124 mg/dl, colesterol de 253 mg/dl, fe 15 mcg/dl, transferrina 345 mg/dl, ferritina 21 ng/ml, ácido fólico 12,9 ng/ml y vitamina B<sub>12</sub> de 388 pcg/ml. Test de Combs directo negativo. Marcadores biológicos incluyendo x-fetoproteína, CEA, CA 19.9, CA 15.3, CA 125, antígeno de células escamosas y B2 microglobulina todos ellos negativos. La radiografía de abdomen muestra gas y heces en margen cólico y en la gastroscopia realizada de urgencia no se aprecian lesiones responsables de un sangrado agudo, objetivándose a nivel de la mucosa gástrica alteraciones compatibles con gastritis crónica atrófica, que se aseguran con las biopsias a ese nivel tras estudio anatomopatológico. En la colonoscopia se aprecia a 10 cm de la válvula ileocecal un punto de hemorragia activa (Fig. 1), tras lavado se observa una imagen de un vaso en la superficie mucosa con trayecto visible de 7 mm y con sangrado activo por uno de sus extremos, cesando la hemorragia tras inyección de adrenalina al 1/10.000 y posterior coagulación con gas argón. Con el diagnóstico de hemorragia digestiva baja por úlcera de Dieulafoy colónica se procede al alta hospitalaria, reiniciando de forma ambulatoria el tratamiento con dicumarínicos orales que la enferma precisa por prótesis metálica mitral, permaneciendo hasta la fecha sin evidencias de resangrado en los controles que se han realizado hasta la fecha en la consulta.

La enfermedad de Dieulafoy básicamente se localiza a nivel del estómago y por regla general cerca de la unión esofagogástri-

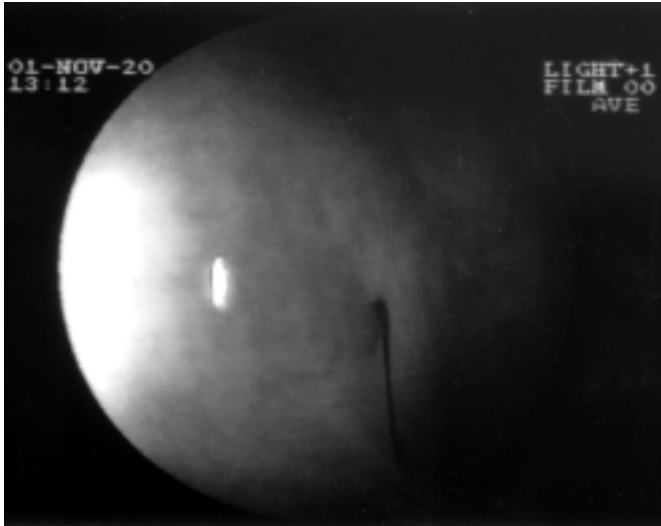


Fig. 1. Sangrado activo por ulceración en la mucosa colónica.

ca, aunque se han descrito todo tipo de localizaciones a nivel del tubo digestivo, e incluso hasta en el canal anal (4). Desde el punto de vista histológico va a consistir en la presencia de una arteria de la submucosa que sangra a partir de un pequeño defecto de la mucosa, con integridad del resto de la mucosa circundante y sin presentar las típicas alteraciones vasculares arrosariadas que constituyen la angiodisplasia. La enfermedad de Dieulafoy se ha descrito en alguna ocasión en pacientes con síndrome de Behçet (5), cáncer gástrico (6) o paraganglioma mesentérico (7), sin haber encontrado en la base de datos del Pub Med hasta la fecha (*Dieulafoy disease and atrophic gastric*) ninguna comunicación como la aquí referida, en donde en la misma paciente se asocia una estenosis mitral severa intervenida con prótesis metálica y en tratamiento con dicumarínicos orales, con una gastritis crónica atrófica y una hemorragia digestiva baja por enfermedad de Dieulafoy colónica, siendo esta asociación probablemente casual, sin que se puedan obtener ningún tipo de relación causal etiológica posterior.

La forma de presentación clínica de esta entidad a nivel colónico está representada básicamente por episodios de hematoquecia por regla general indolora, representando el 2% de las hemorragias digestivas bajas (8). El diagnóstico es fundamentalmente endoscópico y de certeza con el estudio histológico, representando un papel no desdeñable la arteriografía cuando el sangrado es importante y la endoscopia no resulta diagnóstica. El tratamiento es fundamentalmente endoscópico (9) y angiográfico, con gran cantidad de tratamientos endoscópicos, siendo la inyección de adrenalina aislada o combinada con un método térmico el más utilizado en la práctica clínica médica en la actualidad. En aquellos casos en los cuales el tratamiento con endoscopia resulta fallido se puede recurrir a la cirugía.

**I. Tárraga Rodríguez, V. García García, J. Moreno Salcedo, P. Ferreras Fernández, J. Solera Santos**

*Servicios de Medicina Interna y Digestivo. Hospital General. Albacete*

1. Dieulafoy G. Exulceration simples: L'intervention chirurgicale dans la hematemese foudroyante consecutive a l'exulceration simple de l'estomac. Bull Acad Med 1897; 39: 49-84.
2. Rivera Vaquerizo PA, Barajas Martínez JM, Blasco Colmenarejo M, Vicente Gutiérrez M, García García V, Pérez Flores R. Lower gas-

trointestinal bleeding due to Dieulafoy's in the upper colon. Gastroenterol Hepatol 2001; 24 (7): 343-5.

3. Maire F, Sèller C, Cervoni JP, Danel C, Barbier JP, Landi B. Dieulafoy colonic ulcer. A rare cause of lower gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22 (11): 958-60.
4. Azimuddin K, Stasik JJ, Rosen L, Rieter RD, Khubchandani IT. Dieulafoy's lesion of the anal canal: a new clinical entity. Report of two cases. Dis Colon Rectum 2000; 43 (3): 423-6.
5. Arendt T, Kloehn S, Bastian A, Bewing B, Lins M, Moning H, et al. A case of Behçet's syndrome presenting with Dieulafoy's ulcer. Z Gastroenterol 1997; 35 (10): 935-38.
6. Leone O, Zanelli M, Santini D, Minn F, Marrano D. Dieulafoy's disease associated with early gastric cancer. J Clin Pathol 1995; 48 (3): 267-70.
7. Pol B, Richieri JP, Cucchi A, Saux MA. Dieulafoy's ulcer and mesenteric paraganglioma: an incidental association? Presse Med 1996; 25 (25): 1168.
8. Enns R. Dieulafoy's lesions of the rectum: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. Can J Gastroenterol 2001; 15 (89): 541-5.
9. Scmulewitz N, Baillie J. Dieulafoy lesions: a review of 6 years of experience at a tertiary referral center. Am J Gastroenterol 2001; 96 (6): 1688-94.

## Edema pulmonar e insuficiencia renal en paciente adicto a cocaína (*crack*)

Sr. Director:

El consumo de cocaína está aumentando en España (1) y, aunque la patología con ella relacionada es frecuente, solo una minoría de los consumidores buscan atención médica y excepcionalmente requieren ingreso hospitalario (1-4). Se describe un paciente con insuficiencia renal (IR) y respiratoria que consumía cocaína.

Varón de 51 años. Antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía isquémica. Era, homosexual, fumador de 20 cigarrillos/día y bebedor hasta 4 años antes cuando lo diagnosticaron de hepatitis. Adicto a drogas inhaladas (*crack* + heroína) en los últimos 10 años. En los últimos 6 meses tuvo HTA que trató irregularmente con captopril, e hiperglucemia que controló con dieta. En los 6 días previos al ingreso, tras la última inhalación, notó disnea progresiva que se hizo reposo y esputos sonrosados. No tuvo ortopnea, fiebre, lesiones cutáneas, ni otros síntomas. Exploración: Estado general conservado, bien nutrido, afebril. Acrocianosis. Ingurgitación yugular a 90°. Taquipnea (32 rpm). Auscultación pulmonar normal. Tonos cardíacos rítmicos

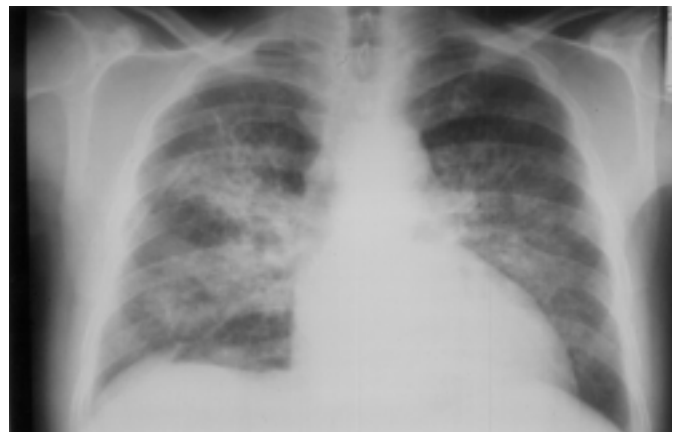


Fig. 1. Rx de tórax: infiltrado alveolointersticial bilateral de predominio perihiliar.

sin soplos a 120 lxm. TA: 230/120 mmHg. Hepatomegalia de 2 traveses. Edemas pretibiales. Pulsos pedios normales. Analítica: hipoxemia (PO<sub>2</sub> 47 mmHg), creatinina (Cr) 2,6 mg/dl, urea 91 mg/dl, proteínas totales 6 g/dl, albúmina 2,5 g/dl, glucemia 182 mg/dl, hemoglobina 11,4 g/dl, leucocitos 5,7x10<sup>9</sup>/L, linfocitos 1,9x10<sup>9</sup>/L, VSG 68 mm/h, IgA 382 mg/dl (IgG, IgM, κ, λ, normales). Orina elemental: microhematuria, proteinuria, sin cilindros. Proteinuria/minuto: 0,9 mg. Serología virus hepatitis C positiva y VIH negativa. Bioquímica hepática, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, plaquetas coagulación, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, normales. Baciloscopias, cultivo de Lowenstein, y *Pneumocystis carinii* en esputo, crioglobulinas factor reumatoide, anticuerpos anti-membrana basal (Ac-MB) y anticitoplasma de neutrófilos, negativos. Rx de tórax: infiltrado alveolointersticial perihiliar sin cardiomegalia. ECG: normal. Ecocardiograma: función, diámetros y grosor de pared de ventrículo izquierdo, normales. Insuficiencia tricuspídea e hipertensión pulmonar (HAP) ligera (presión sistólica arteria pulmonar 44 mmHg). Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal. Se trató con metilprednisolona (500 mg/día i.v. x 3 días), furosemida, captopril, amlodipino y metadona. Tras el tratamiento con esteroides remitió la disnea, el edema alveolar y la hipoxemia. Sin embargo, empeoró la función renal (Cr 4 mg/dl, aclaramiento de Cr 20 cc/m), la HTA y aumentaron los edemas. No tuvo oliguria, hiperpotasemia ni acidosis. El 14º día de ingreso se hizo biopsia renal: de 25 glomérulos 2 eran escleroatróficos y en 23 había engrosamiento de pared y Cápsula de Bowman. En el intersticio predominaba la fibrosis (en diferentes estadios), algunos túbulos estaban atróficos, con frecuentes cilindros en su interior. En la mayoría de los vasos de pequeño calibre había engrosamiento hialino de pared, y en los de mediano calibre engrosamiento concéntrico y disminución de la luz. La inmunofluorescencia fue negativa, con depósitos de fibrina en la pared vascular. Dos años después esta en IR crónica (Cr 4 mg/dl) con HTA y la Rx de tórax es normal.

Aunque está descrita la patología pulmonar (2,3) y renal (2,4) por cocaína es excepcional que coincidan en un mismo sujeto, situación que ya han notificado García Rostán y cols. (5) y Peces R y cols. (6). Estos autores describen sendos casos de síndrome de Goodpasture, con hemorragia alveolar, fracaso renal y Ac-MB en sujetos que consumían cocaína. Sin embargo, en este paciente el daño alveolar y renal no tenían rasgos autoinmunes. El edema pulmonar, dado los datos ecocardiográficos (ausencia de disfunción diastólica o sistólica) no parece cardiogénico y, junto a la clara relación temporal con la última inhalación de *crack* y la buena respuesta al tratamiento esteroideo, coincide con lo que Forrester y cols. (7) denominan *Crack Lung*. En este trabajo se describen 4 casos, y revisan casos similares de la literatura, de insuficiencia respiratoria aguda, con rasgos radiológicos e histológicos de daño alveolar, con buena respuesta a esteroides, y que aparecen poco después de inhalar cocaína. Además, se ha comprobado, mediante necropsia, que en sujetos adictos a cocaína el edema y la hemorragia pulmonar son significativamente más frecuentes que en controles no adictos (8). En la biopsia renal de este paciente había datos predominantes de daño vascular sin infiltrado inflamatorio. Di Paolo y cols. (9) encuentra datos similares en autopsias de 40 adictos con una media de edad de 35 años, concretamente fibrosis periglomerular, infiltración celular intersticial y esclerosis arteriolar con una frecuencia significativamente mayor que en controles. Thakur V y cols. (10) describen dos casos de HTA acelerada con rápida evolución a la insuficiencia renal en pacientes que consumían *crack* con histología similar a la descrita en este caso. En resumen, pensamos que este paciente sufrió simultáneamente dos complicaciones graves e infrecuentes (edema pulmonar no cardiogénico junto con HTA y glomerulosclerosis con IR) en relación al consumo de *crack*. Además, tenía hipertensión arterial pulmonar (2,8), que también podría estar inducida por cocaína.

**M. J. del Castillo Palma, J. J. Querol Gutiérrez, M. Ramos Díaz', J. C. Anglada Pintado**

*Servicio de Medicina Interna. Sección de Medicina Interna, Unidad de Infecciosos y 'Sección de Nefrología. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. Cádiz*

1. Barrio Anta G, Rodríguez Arenas MA, de la Fuente de Hoz L, Royuelas Morales, Grupo para el Estudio de Urgencias por Psicoestimulantes. Urgencias en consumidores de cocaína en varios hospitales españoles: primeras evidencias de complicaciones agudas por consumo de crack. *Med Clin (Barc)* 1998; 11: 49-55.
2. Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart Lung* 1997; 26: 466-83.
3. Batalla Celorio A, Iglesias Cubero G, Rodríguez Reguero J, Díaz Molina B, Mayordomo López J. Infarto agudo de miocardio en relación con consumo de cocaína. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 189-90.
4. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 783-95.
5. García Rostán, Pérez GM, García Bragado F, Puras Gil AM. Pulmonary hemorrhage and antglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (*crack*): a case report and review of the literature. *Pathol Int* 1997; 47: 692-7.
6. Peces R, Navvascués, Balta J, Seco M, Alvarez J. Antglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after intranasal cocaine use. *Nephron* 1999; 81: 434-8.
7. Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, Parsons PE. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 462-7.
8. Bailey ME, Fraire AE, Greenberg SD, Barnard J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Hum Pathol* 1994; 25: 203-7.
9. Di Paolo N, Fineschi V, Di Paolo M, Wetly CV, Garosi G, Del Vecchio MT, et al. Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol* 1997; 47: 298-303.
10. Thakur V, Godley C, Weed S, Cook ME, Hoffman E. Case reports: cocaine-associated accelerated hypertension and renal failure. *Am J Med Sci* 1996; 312: 295-8.

## Síndrome RS3PE como primera manifestación de carcinoma prostático

Sr. Director:

El síndrome RS3PE, también denominado polisinovitis aguda edematosa del anciano, se caracteriza por la aparición de una poliartritis simétrica seronegativa asociada a edema con marcada fovea en el dorso de las manos. De etiología desconocida, tiene buen pronóstico.

En los últimos años varias publicaciones ponen en duda la supuesta benignidad de este síndrome al haberse descrito en algunos casos asociado a neoplasias.

Presentamos el segundo caso descrito en nuestra literatura (medline Marzo/2003) asociado a un tumor sólido.

Varón de 73 años que presentaba desde hacía tres meses dolorimiento e impotencia funcional en ambas manos, muy edematosas en las últimas semanas. Tenía antecedentes de una diabetes tipo 2 (DMII) que trataba con antidiabéticos orales, de hepatopatía crónica enólica y de colecistectomía con esfinterotomía por litiasis hacía un año. En la exploración destacaba movilización dolorosa de articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas (IF) proximales, así como un notable edema en el dorso de ambas manos con fovea evidente a la compresión (Fig. 1). Tacto rectal con próstata aumentada de tamaño y dura en ambos lóbulos. Analítica con VSG de 30 mm/1ª h., serología reumática y ANA negativos, PSA 120 ng/mL (normal 0-4).



Fig. 1.

La impresión clínica era de un síndrome RS3PE, mejorando el cuadro a los diez días de iniciar esteroides a dosis bajas. La biopsia prostática fue de adenocarcinoma (ADC) en ambos lóbulos (grado 7 de Gleason). TAC abdominal y gammagrafía osea normales.

Diagnosticado de ADC prostático, T2bN0M0, se inició tratamiento con análogos y antiandrogénos (flutamida). A los 4 meses se suspendió el tratamiento hormonal por hepatitis tóxica, estando la enfermedad prostática con buena respuesta (PSA 7ng/mL). Tres meses más tarde, tras la normalización de la función hepática, se reanudaron exclusivamente los análogos. A los diez meses de evolución reapareció el edema y dolor en ambas manos coincidiendo con aumento progresivo de los niveles de PSA.

El síndrome RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*) fue descrito por primera vez por Mc Carty y cols. en 1985 (1). Afecta generalmente a varones de más de 60 años. La presentación clínica es una poliartrosis aguda afectando a articulaciones MCF e IF proximales, con edema localizado en el dorso de las manos. El dolor articular traduce la existencia de una polisinovitis. El edema con fovea es por aumento de la permeabilidad capilar en los tejidos blandos subcutáneos y peritendinosos, secundario a la tenosinovitis de los extensores. Con menor frecuencia pueden afectarse hombros, muñecas, tobillos y pies (también edematosos).

La analítica suele ser normal. El factor reumatoide es negativo por definición. En ocasiones encontraremos elevación de los reactantes de fase aguda y de la VSG, o ANA débilmente positivos. El HLA-B7 está presente en el 59% de los pacientes. En la radiología, a diferencia de la artritis reumatoide, no hay erosiones. La gammagrafía muestra hipercaptación de las articulaciones afectadas.

El diagnóstico es clínico. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros procesos reumatológicos del anciano, especialmente con la artritis reumatoide y con la polimialgia reumática; más raramente con espondiloartropatías, artritis microcristalinas, artritis psoriásicas, sarcoidosis agudas, enfermedad de Wipple y conectivopatías.

El tratamiento con corticoides a dosis bajas conduce a la remisión completa y persistente en 6-18 meses.(2)

En los últimos años varias publicaciones ponen en duda la supuesta benignidad de este síndrome al haberse descrito en algunos casos asociado a neoplasias (3-8), aunque solo hemos encontrado en nuestra literatura otra referencia en relación a un tumor sólido (9).

Al diagnosticar un caso de síndrome RS3PE deberíamos considerar la posibilidad, aunque poco frecuente, de que pueda tratarse de una manifestación paraneoplásica, sobretodo ante la pre-

sencia de síntomas sistémicos constitucionales o si existe una pobre o nula respuesta al tratamiento esteroideo o si se producen recaídas de la sintomatología reumatológica.

**F. Ramos Soria, M. Doménech Santasusana<sup>1</sup>,  
I. Guasch Jordan<sup>1</sup>, E. López Borràs<sup>2</sup>, N. Busquet Solé<sup>2</sup>**

*Servicio de Medicina Interna. <sup>1</sup>Servicio de Oncología. Centre Hospitalari de Manresa. <sup>2</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Àrea Barcelona Centro ICS. Manresa, Barcelona*

1. Mc Carty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. JAMA 1985; 254: 2763-7.
2. Bruscas C, Medrano M, Simon L. Síndrome RS3PE, a propósito de 11 casos. An Med Interna (Madrid) 2000; 17: 485-487.
3. Roldan MR, Martinez F, Roman J, Torres A. Non Hodgkin's lymphoma: initial manifestation. Ann Rheum Dis 1993; 52: 85-6.
4. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 741-4.
5. Olivé A, Del Blanco J, Vaquero M, Tena X. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalan Group for the Study of RS3PE. J Rheumatol 1997; 24: 333-6.
6. Cobeta JC, Domingo JA, Martínez J. RS3PE Syndrome and chronic lymphoid leukaemia. Clin Exp Rheumatol 1999; 17 (2): 266-7.
7. Camarasa F, Serrano C, Teresa L. Fiebre y eosinofilia como manifestación inicial de un sdme de RS3PE de posible origen paraneoplásico. Rev Clin Esp 2002; 202 (6): 358.
8. Moran A, Blanco MD, Herrera Ja, Borrego JC. Sdme de RS3PE asociado a Amiloidosis AL y Mieloma Múltiple con pseudoobstrucción intestinal. Med Clin 2003; 120 (2): 79.
9. Nuno FJ, Naval J, Mazorra M, Campoamor MT. Sdme RS3PE asociado a adenocarcinoma de próstata. Rev Clin Esp 2001 (7): 427-8.

## Lesiones necrótico-hemorrágicas en miembros por sepsis meningocócica

Sr. Director:

Las complicaciones de la infección meningocócica son extraordinariamente variadas y en muchos casos se pueden producir gran cantidad de alteraciones que, en ocasiones pueden producir hasta la muerte del enfermo.

Presentamos el caso de una mujer que acude a la puerta de urgencias de nuestro hospital con necrosis digital por una sepsis meningocócica y una coagulación intravascular diseminada.

Mujer de 26 años de nacionalidad colombiana, esnifadora ocasional de cocaína y trabajadora en un club de alterne, sin antecedentes médicos a reseñar, que acude a urgencias de nuestro hospital por un cuadro de 5 días de evolución con fiebre, tos y empeoramiento del estado general. A la exploración física presenta TA de 90/60 mm Hg, Tª de 38,5 °C, consciente y orientada en tiempo, espacio y persona con rigidez de nuca y signos meníngeos positivos. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos a 80 latidos minuto. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado sin ruidos anormales sobreañadidos no taquipnéica. Abdomen blando y depresible con peristáltica conservada sin datos de peritonismo. Miembros con ausencia de edemas ni signos de trombosis venosa profunda con cianosis acra. Rash petequeal en tronco y presencia de lesiones cutáneas necrótico-hemorrágicas en falanges distales de dedos de pies y manos (Fig. 1). En las exploraciones complementarias en hemograma: Hb. de 10,4 g/dl con 12.578 leucocitos por mm<sup>3</sup> (92% N, 4,4% L), coa-



Fig. 1. Imagen de necrosis digital en manos.

gulación con actividad de protrombina de 53%, bioquímica con urea de 55 mg/dl y creatinina de 2,4 mg/dl. Rx de tórax sin hallazgos patológicos. A su llegada a urgencias se procede a realizar punción lumbar tras descartar papiledema en la visualización del fondo de ojo, obteniéndose 300 leucocitos por mm<sup>3</sup> con 80% de PMN y 20% de mononucleares, glucosa de 54 mg/dl, proteínas de 55 mg/dl y en el cultivo microbiológico se aprecian diplococos, con posterior identificación de meningococos. Dada la inestabilidad hemodinámica de la enferma, que hace precisar drogas vasoactivas, se ingresa en la unidad de cuidados intensivos y se inicia tratamiento con ceftriaxona y dexametasona. Entre las exploraciones complementarias realizadas posteriormente en el ecocardiograma no se aprecian alteraciones compatibles con endocarditis y las serologías realizadas, incluyendo virus hepatotropos y VIH son negativas. El estudio de coagulación, crioglobulinemia y las proteínas S y C es normal. Tras su paso a planta al resolverse el componente de sepsis y de acuerdo con el Servicio de Cirugía Vasculosa se procede a realizar la amputación de las falanges distales de dedos de pies y manos.

Las manifestaciones cutáneas pueden aparecer en los pacientes con meningococemia fulminante hasta en un 70-80% de casos, consistiendo básicamente en un exantema petequeal que es más frecuente en el tronco, aunque después se puede generalizar. En otras ocasiones puede manifestarse en forma de gangrena periférica muchas veces simétrica, en asociación con una coagulación intravascular diseminada. Se define la gangrena periférica simétrica ó púrpura fulminante (1) como la existencia de una necrosis isquémica que afecta simultáneamente a las partes distales de dos o más extremidades sin que se evidencie una obstrucción arterial proximal, siendo *Neisseria meningitidis* el microorganismo más frecuente responsable de la misma, aunque se han aislado otros muchos. La histología muestra a nivel de la pared vascular necrosis endotelial, trombosis y afectación de células musculares con presencia de inmunoglobulinas y complemento, produciendo a nivel del vaso una reacción de Shwartzman local (2). El aspirado de la piel afecta con técnica de Gram puede demostrar la presencia de meningococos. La patogenia de la púrpura fulminante puede estar relacionada con un déficit de la proteína C, que además de ser un factor anticoagulante ejerce un efecto dual con influencia moduladora-demoduladora sobre la respuesta inflamatoria (3), encontrándose en los casos de sepsis meningocócica grave una afectación también de la activación de la proteína C, hallazgo que por otra parte está en consonancia con una disminución de la densidad del receptor endotelial de dicha proteína y de la trombomodulina (4). Dentro de las manifestaciones sistémicas de la meningococemia aguda también se descri-

ben, entre otras, artritis séptica, pericarditis, tenosinovitis (5) e incluso osteonecrosis (6). A pesar de los adelantos médicos la meningococemia sigue siendo una importante causa de mortalidad y es mandatorio el iniciar tratamiento por vía intravenosa con antibióticos cuando el diagnóstico de púrpura fulminante se sospeche, recomendando básicamente la ceftriaxona o la cefotaxima (7). Se ha descrito últimamente el beneficio que la terapia con proteína C activada puede tener en los casos de meningococemia severa con púrpura fulminante, asociándose una disminución de morbilidad y de mortalidad (8). En otros casos, aunque de manera anecdótica, se utiliza el activador tisular de plasminógeno con resultados discutidos (9). En cuanto a la reconstrucción de las zonas necróticas a nivel de las extremidades la amputación de las mismas suele ser el tratamiento último dado el fracaso de otro tipo de técnicas reparadoras (10).

**I. Tárraga, C. Ortiz, J. Moreno, A. Alamillo, A. Fúnez, A. Gato, P. Ferreras**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital General. Albacete*

1. Abrams RS, Nichter LS, Sloan GM, Holdrege S. Electrolyte changes caused by hydrotherapy in purpura fulminans. *J Burn Care Rehabil* 1988; 9 (5): 488-9.
2. Sotto MN, Langer B, Hoshino-Shimizu S, de Brito T. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococemia in humans: light immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. *J Infect Dis* 1976; 133 (5): 506-14.
3. Looney MR, Matthay MA. The Role of Protein C in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3 (5): 413-418.
4. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345 (6): 408-16.
5. Rosen MS, Myers AR, Dickey B. Meningococemia presenting as septic arthritis, pericarditis, and tenosynovitis. *Arthritis Rheum* 1985; 28 (5): 576-8.
6. Campbell WN. Osteonecrosis following meningococemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (3): 452-5.
7. Reinert P. Epidemiology of purpura fulminans and early therapeutic recommendations. *Arch Pediatr* 2001; (Supl. 4): 673-676.
8. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29 (Supl. 7): S48-51; discussion 51-2.
9. Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, Boxer RA. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997; 25 (6): 1079-82.
10. Jacobsen ST, Crawford AH. Amputation following meningococemia. A sequela to purpura fulminans. *Clin Orthop* 1984; 185: 214-9.

## Dolor torácico y colitis ulcerosa

Sr. Director:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene una etiología desconocida, y no sólo afectación digestiva, sino también, múltiples complicaciones extraintestinales; es esta gran extensión la que la hace equiparable a un proceso autoinmune. Estas manifestaciones extradigestivas son bien conocidas, entre ellas: articulares, cutáneas, oculares o hepáticas; sin embargo, existen pocas referencias sobre la afectación cardiopulmonar: se alude, fundamentalmente, a manifestaciones pericárdicas acompañadas de pleuritis (1,2).

Por ello presentamos el caso de una paciente con tos y dolor torácico coincidiendo con un brote de colitis ulcerosa (CU):

Mujer de 58 años con diagnóstico (D°) de CU de 24 años de evolución (en base a criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos), que seguía tratamiento (tto.) con Salazopirina; simultáneamente, presenta episodios de artritis en rodillas y metacarpofalángicas (MCF) de manos, algún episodio de eritema nodoso y anemia ferropénica. Entre otros antecedentes: hipercolesterolemia, osteoporosis, intervención de fistula anal y del tendón de Aquiles, neumonía izda con derrame pleural metaneumónico en 1994, con nuevo derrame en 1995, autolimitado y de etiología no filiada. Actualmente: historia de 2 meses de dolor abdomino-anal con aumento en el n° de deposiciones y emisión de sangre, síndrome general, gonalgias, artritis en MCF izdas y, finalmente, tos seca, molestias faríngeas, dolor torácico de características pleuríticas y febrícula. En exploración: TA = 130/70 mm Hg, pulso = 120/min, T° = 36 °C; mal estado general; auscultación pulmonar: hipoventilación en 2/3 inferiores bilateral; sinovitis en 2° y 3° MCF de ambas manos; signos de derrame articular en rodillas; uñas en "vidrio de reloj". En estudios de laboratorio: gasometría arterial con pO<sub>2</sub> = 61, pCO<sub>2</sub> = 41, pH = 7,43, Leucocitos = 11530/mm<sup>3</sup>, Hb = 11,4 g/dl, VSG = 90/140, PCR = 169 mg/l, hierro = 12 g/dl, colesterol = 294 mg/dl, C4 = 9,4 mg/dl, siendo el resto normal, incluyendo factor reumatoide y ANA. Hemocultivos negativos. Se realizó toracocentesis exploradora y el líquido pleural presentó: cultivo, Lowenstein y PCR de *Mycobacterium tuberculosis* negativos; la citología mostró escasa inflamación aguda, con predominio de polimorfonucleares (PMN) y fue negativa para células malignas; proteínas = 4,9 g/dl, LDH = 1492 µl y Ph = 7,5. En Rx de tórax (Fig. 1): Osteopenia, derrame pleural izdo, pinzamiento del seno costo-frenico drcho, sin cardiomegalia. En TAC tóraco-abdominal: derrame pleural bilateral, asas intestinales dilatadas con abundante líquido en su interior, engrosamiento de pared de asa en recto y colon izdo con aspecto de "diana". Con el diagnóstico de derrame pleural probablemente secundario a CU se inicia tto con esteroides (1 mg/kg/día), Ciprofloxacino+Metronidazol (10 días) y Mesalamina (al alta se cambia, de nuevo, por Salazopirina); la evolución fue favorable clínica, analítica y radiológicamente, presentando a los 3 meses y al año, sólo una atelectasia laminar izda.

La mayoría de los casos descritos con EII y daño pleural, se asocian a CU, con afectación de colon, como ocurre en este caso (1,2). En nuestra paciente aparecen, simultáneamente, el brote a nivel digestivo y articular; la afectación pleuro-pulmonar tiene una aparición variable, siendo más frecuente que se presente independientemente de los síntomas digestivos, en fases de inactividad de la enfermedad, es decir, al contrario que las manifestaciones extradigestivas típicas (1-5). Se ha discutido cual puede ser el origen de estas complicaciones. Camus habla del origen embriológico común de bronquios, vías biliares y tubo intestinal; en cambio otros autores comentan la intervención de los radicales libres circulantes, colocando así a los PMN en primera línea en la producción de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad; así en esta enferma el líquido pleural es un exudado, con predominio de PMN y una citología con datos de inflamación aguda (4,5); pero no sólo esto favorece la teoría inflamatoria-inmunológica, si no también el hecho de que siempre se recoge una mejoría del cuadro después de iniciar el tto. esteroideo, como ocurre en este caso; no obstante, también se cita la mejoría con indometacina, ácido acetil-salicílico o, incluso, con colectomía (2-6). A pesar de la rareza de esta afectación, se han descrito varios tipos y localizaciones que van desde las vías altas (más frecuente - 60%) a la fibrosis apical pulmonar, pasando por las infecciones (probablemente por inmunodepresión), reacción a Sulfasalazina o vasculitis pulmonar en forma de bronquiolitis obliterante, fibrosis o asociada a derrames pleurales (3,5,7). En esta enferma, ante la negatividad de los cultivos se descartaron las infecciones, si bien se instauró tto. antibiótico por la posibilidad de focos abdomina-



Fig. 1 Radiografía de tórax. Derrame pleural izdo.

les, no confirmados por TAC; no parece existir relación con drogas pues tanto la Salazopirina como la Mesalamina fueron utilizadas, con mejoría. No obstante, no se realizó biopsia pleuropulmonar, preconizada por algunos autores (3,5,6) para descartar los procesos anteriores, demostrar vasculitis y hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades como granulomatosis alérgica, panarteritis nodosa o Wegener, ya que los c-ANCA, considerados marcador específico de esta última enfermedad, también pueden estar presentes en la CU (8). Volviendo a la posibilidad de la implicación de la Sulfasalazina en el desarrollo de la afectación pleural, recordar que algunos autores hablan del lupus inducido por drogas (9,10), que cursaría con algunos de los síntomas de nuestra paciente, si bien ésta presentó, de forma reiterada, ANA negativos, aparte de la mejoría, ya mencionada, sin retirar el fármaco. Por tanto, ante todo lo comentado, las características del líquido pleural y la evolución, creemos que la paciente presenta una EII, tipo CU, con afectación extradigestiva frecuente, y, además una complicación sistémica rara, en forma de derrames pleurales bilaterales, en la que, siempre, habrá que pensar ante dolor torácico, fiebre y los síntomas referidos.

**C. Gutiérrez del Río, M. T. Campoamor Serrano, C. Saro Gismera<sup>1</sup>, R. García López<sup>2</sup>, J. Moris de la Tassa**

*Sección de Medicina Interna y <sup>1</sup>Digestivo. Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias*

1. González Martín T, Dapena Vielba F, Ergueta Martín J, Bermejo García J, González Sarmiento A, Maraño Cabello A. Pleuropericarditis aguda y taponamiento cardiaco como complicaciones de la colitis ulcerosa. An Med Interna (Madrid) 1990; 7: 581-4.
2. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, Mouzas J, Kouroumalis E, Siafakas NM. Small Airways Function in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 382-6.
3. Brunin G, Aron C, Rohart P. Pleuropneumopathie á eosinophiles dans le cadre d'une recto-colite hemorrhagique. Rev Pneumol Clin 1996; 52: 412-4.
4. De Wazières B, Fahd P, Fest T, Dupond JL, Vuitton D. Pleuro-pericardite et Pyoderma Gangrenosum au decours d'une rectocolite hemorrhagique en rémission. Rev Mal Resp 1991; 8: 595-7.
5. Camus P, Piaraf SH, Croft G. The lung and inflammatory bowel disease. Medicine 1993; 72: 151-83.
6. Collins WJ, Bending DW, Taylor WF. Pulmonary vasculitis complicating childhood ulcerative colitis. Gastroenterol 1979; 77: 1091-3.
7. Honeybourne D. Mesalazine toxicity. BMJ 1994; 308: 533-4.
8. Stajer D, Gorjup V. Myopericarditis, pleuritis and deep venous thrombosis in ulcerative colitis masquerading as pulmonary embolism. Intensive Care Med 1996; 22: 1134-5.



9. Clementz GC, Dolin BJ. Sulfasalazine-induced Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1988; 84: 535-8.
10. Sesin GP, Mucciardi N, Almeida S. Mesalamine-associated pleural effusion with pulmonary infiltration. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (21): 2304-5.

## Trombosis mesentérica, hiperhomocisteinemia y toma de anticonceptivos orales

Sr. Director:

Diferentes estudios, han ido evidenciando en los últimos años que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad vascular oclusiva (1,2,4). Estos trabajos sugieren, que elevaciones moderadas de sus valores (>16 mmol/l en varones y 15 mmol/l en mujeres) se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis (3), vasculopatía periférica (1,3), enfermedad cerebrovascular (1,3,4) y coronaria (2,4,5). La oclusión de arterias digestivas en mujeres jóvenes es un cuadro clínico excepcional que ha sido descrito con la toma de anticonceptivos orales (8). Hasta la fecha, pocos trabajos han relacionado la existencia de trombosis múltiple, incluyendo la oclusión arterial digestiva, con la presencia de hiperhomocisteinemia y toma de anticonceptivos orales (9). Sin embargo, es posible que esta asociación esté siendo infravalorada.

Recientemente, hemos tenido la oportunidad de tratar a una mujer con un cuadro de isquemia intestinal cuya etiología inicialmente nos resultó desconcertante. Se trataba de una paciente de 48 años que entre sus antecedentes refería no ser fumadora, padecer una hipertensión arterial sistémica de 9 años de evolución en tratamiento con enalapril e indapamida, infecciones urinarias de repetición y colecistectomía. Tenía dos hijos, el último hace trece años. Consultó en el servicio de urgencias de su hospital por dolor abdominal y diarrea. En los días siguientes, el cuadro evolucionó hacia un abdomen agudo, por lo que tras ser valorada por cirugía, se decidió una laparotomía exploradora. En la intervención se apreció una zona de enteritis que obligó a la resección intestinal de un metro e ileostomía terminal. Fue dada de alta y citada para revisión a consultas.

A los dos meses, su médico de familia contacta con su internista de referencia para programar el ingreso hospitalario al constatar que la paciente presentaba un significativo deterioro de su estado general con aparición de anemia e insuficiencia renal. En el momento del ingreso refirió que desde el alta mantiene entre cuatro y seis litros de heces al día. En la analítica practicada destacó la presencia de una anemia de 9,9 g/dl de hemoglobina con VSG de 36 mm/h, creatinina de 2,9 mg/dl, urea de 119 mg/dl, sodio de 115 mmol/l (sodio en orina de 10 mmol/l), junto a elevación de GGT 310 y fosfatasa alcalina de 344. Se revisó el informe histológico de la pieza quirúrgica y se constató que era compatible con isquemia intestinal sin signos de vasculitis ni enteritis inflamatoria. Tras reposición de volumen y tratamiento dietético se normalizó la función renal consiguiendo unas deposiciones diarias entre 600-800 ml, iniciando un exhaustivo estudio para investigar las causas de trombosis mesentérica. Se practicó un estudio de hipercoagulabilidad, incluyendo estudio de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, antitrombina III, proteína S, proteína C y resistencia a la proteína C, estudio de autoanticuerpos con ANAs, ANCA, marcadores de VIH, de hepatitis B y C, determinación de vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas y suprarrenales, radiografía de tórax, tránsito intestinal, ecocardiografía transtorácica y transesofágica y arteriografía mesentérica superior e inferior, estudios todos que resultaron normales o negativos salvo la presencia de una hiperhomocisteinemia de 32 mmol/l com-

probadas en dos determinaciones. Al ser informada la paciente y una vez concluido el estudio, reconoció que en el momento del cuadro agudo, se encontraba tomando anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), pero que no lo había querido reconocer previamente para evitar la "riña" de su médico de familia "que se los había prohibido".

La elevación de la homocisteína y la toma de anticonceptivos orales, junto a la escasa existencia de la literatura existente (8), nos hicieron relacionar ambos factores como potenciadores en la producción de la producción de oclusión vascular (10). Con ello se asumió el diagnóstico de trombosis arterial mesentérica por toma de anticonceptivos orales en paciente con hiperhomocisteinemia. Tras la reconstrucción intestinal y toma de vitamina B6 y ácido fólico, la enferma se encuentra asintomática con niveles normales de homocisteína tras ocho meses de seguimiento clínico.

Ante la gravedad de los problemas clínicos que pueden precipitarse y la posibilidad de un tratamiento eficaz (1,2,6,7), creemos que es importante, sospechar una hiperhomocisteinemia ante la presencia de enfermedad vascular oclusiva de causa no evidente, aunque puedan existir otros factores reconocidos como es la toma de anticonceptivos hormonales (10). Por otra parte, queremos poner de manifiesto, el posible efecto potenciador de la hiperhomocisteinemia y el consumo de anticonceptivos orales. Al igual como ha ocurrido con otros trastornos de hipercoagulabilidad, es posible que la presencia de hiperhomocisteinemia sea un cofactor más importante de lo inicialmente sospechado en muchos de los accidentes trombóticos en tomadoras de anticonceptivos hormonales.

**F. Varela Ruiz, J. M. Fernández-Sosbilla, R. Espinosa<sup>1</sup>**

*Centro de Salud Candelaria. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

1. González Ordóñez AJ, Medina Rodríguez JM, Fernández Álvarez CR, Sánchez García J, Fernández Carreira JM, Álvarez Martínez MV, et al. "Reducción de concentraciones elevadas de homocisteína con ácido fólico y vitamina B en pacientes con tromboembolia venosa: relación entre respuesta y genotipo C677T de la metilén tetrahidrofólico reductasa (MTHFR). *Med Clin* 2000; 114: 7-12.
2. Fernández Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin* 1999; 113: 407-10.
3. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
4. Álvarez Sabin J, Turón J, Montaner J, Malinow R, Codina A. Homocisteína plasmática en pacientes con ataques isquémicos transitorios. *Med Clin* 1999; 113: 531-2.
5. Wald NJ, Walt HC, Law MR, Weir DG, Mc Partlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-7.
6. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
7. Homocysteine Lowering Trialist<sup>†</sup> Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998; 316: 894-8.
8. Cretel E, Disdier P, Chagnaud C, Tournigand P, Harle JR, Piette JC, et al. "Young woman's digestive arterial occlusion- a case report and literature review". *Angiology* 1998; 49 (11): 929-36.
9. Panzere C, Brieke A, Brauer B, Eggemann F, Becker HM, Dieterle P. A young patient with multiple arterial occlusions. *Med Clin* 1998; 93 (5): 311-8.
10. Stern JM, Saber JL, Boldy RM, DeGregorio F. Homocysteine associated hypercoagulability and disseminated thrombosis-a case report. *Angiology* 1998; 49 (9): 765-9.

## Adenocarcinoma de pulmón colitis ulcerosa y azatioprina

Sr. Director:

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta principalmente a la mucosa del colon y recto en un 95% de los casos. La edad de inicio está entre los 20 y los 40 años. El 10-20% de los pacientes puede presentar manifestaciones extra-intestinales: osteo-articulares, dermatológicas, oculares, renales, hepáticas y pulmonares (1). Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer en el seguimiento de estos pacientes, tanto de colon como extracolónicos (2-4), sin embargo el riesgo de neoplasias de pulmón está disminuido (4).

Presentamos un caso de adenocarcinoma de pulmón en un paciente con una colitis ulcerosa y evolución rápidamente fatal.

Varón de 62 años remitido a urgencias por malestar general. Por lo que se refiere a sus antecedentes personales, no presentaba diabetes mellitus, hipertensión arterial ni alergias medicamentosas. Fumador de 20-30 cigarrillos al día hasta hace dos años; tosedor matutino. Intervenido de una tumoración benigna de partes blandas en la región supraclavicular derecha. Diagnosticado en marzo de 1999 de colitis ulcerosa, en tratamiento con azatioprina y mesasalazina. En los últimos 15 días refería algias difusas con astenia, anorexia y pérdida de 4-5 kg de peso, sin cambios en la tos ni la expectoración. Un mes y medio antes del cuadro actual presentó un brote de su enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que acudió a consulta externa de aparato digestivo, precisando tratamiento corticoideo. En la exploración física destacaba mal estado general, no adenopatías periféricas ni ingurgitación yugular. En la auscultación pulmonar, disminución del murmullo vesicular en el hemitórax izquierdo, auscultación cardíaca con tonos rítmicos sin soplos ni rones. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni megalias. No edemas tibiomaleolares. Los datos de la analítica fueron los siguientes: leucocitos 12.800 (83% neutrófilos), serie roja y plaquetas normales. VSG 88 mm/h. Fosfatasas alcalinas 1.348 mg/dL, aumento de la fracción a2 del proteinograma, resto de parámetros bioquímicos dentro de los límites de la normalidad. Gasometría arterial con  $\text{FiO}_2$  21%: pH 7,45,  $\text{PaCO}_2$  26 mmHg,  $\text{PaO}_2$  72 mmHg. En la radiografía de tórax (Fig. 1) se evidenciaba una pérdida de volumen en el hemitórax izquierdo, con derrame pleural izquierdo de distribución atípica (radiografía de tórax normal el año anterior). ECG normal. Ante la clínica y los hallazgos en las exploraciones complementarias, se decidió el ingreso. Se realizó una fibrobroncoscopia, observándose disminución del calibre del bronquio de la llingula; en el broncoaspirado no se evidenciaron células malignas. El segundo día de estancia hospitalaria presentó un deterioro progresivo con disnea intensa y, posteriormente, parada cardiopulmonar, que no respondió a las maniobras de reanimación.

Se realizó necropsia con los siguientes hallazgos macroscópicos: cavidad torácica: derrame pleural izquierdo serohemático de 700 ml, adherencias pleuropulmonares con parcial colapso pulmonar, tumoración localizada en el lóbulo superior izquierdo de 6x3 cm, derrame pericárdico serohemático de 250 ml. Cavidad abdominal: hígado congestivo en nuez moscada, colon sin tumores, nódulo de 2 cm en la suprarrenal izquierda y bazo congestivo. Hallazgos microscópicos: adenocarcinoma de pulmón en el lóbulo superior izquierdo, infiltración tumoral de la pleura visceral, parietal, diafragma, pericardio y miocardio, derrames serohemáticos tumorales, diseminación linfohemática: adenopatías hiliares, pulmón contralateral y glándulas suprarrenales.

Las manifestaciones respiratorias de la CU son poco frecuentes. Camus y cols. (1) revisaron 28 casos propios y 88 casos procedentes de la revisión de la literatura. En la mayoría de los casos la afectación respiratoria se diagnosticó después de la CU, el grado de afectación intestinal y la exposición a fármacos pueden influir el tipo de

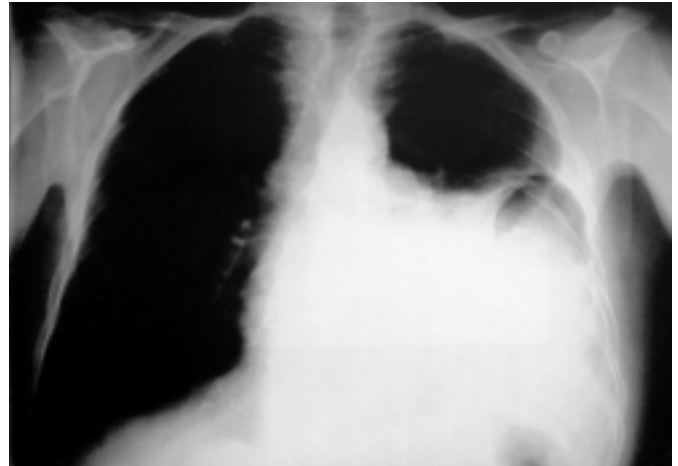


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax en la que se aprecia un derrame pleural izquierdo de distribución atípica.

manifestaciones respiratorias. Esta afectación se localiza principalmente en la vía aérea (60% de los casos) (1) en forma de bronquiectasias, bronquitis crónica, supuración bronquial crónica, estenosis subglótica, aunque también puede afectar otras zonas, en forma de bronquiolitis, con o sin neumonía organizativa, infiltrados pulmonares con eosinofilia, nódulos necrobióticos, pleuropericarditis.

La aparición de neoplasias en la CU no es rara, en el seguimiento de estos pacientes se ha visto un incremento del riesgo de cánceres de localización intestinal, colorectal, hepatobiliar, así como de localización extraintestinal, linfomas, leucemias, carcinomas escamosos de la región perianal, respecto a la población general (2-4).

Sin embargo, el riesgo de neoplasias de localización pulmonar en estos pacientes está disminuido, Karlen et al. (5) en una serie de 1547 pacientes diagnosticados de CU entre 1955 y 1984 encontraron 3 casos de cáncer de pulmón cuando los esperados eran 9,4 casos. Esta disminución del riesgo se ha relacionado con la observación de una gran proporción de no fumadores y exfumadores entre los pacientes con CU (5).

El caso que presentamos era un fumador importante, pero llamaba la atención que un año antes la radiografía de tórax había sido normal, presentando una evolución rápidamente fatal, que se explicaría por los hallazgos de la autopsia, con diseminación masiva, local y a distancia, del tumor. Una probable explicación de esta evolución estaría relacionada con el tratamiento inmunosupresor de la CU, pues se ha visto que la supresión de la respuesta inmune celular juega un papel central en la angiogénesis y, por tanto, en la progresión y diseminación de una neoplasia (6). Además la azatioprina, se ha relacionado con la aparición de neoplasias en otras localizaciones diferentes a las anteriormente citadas (7,8). En sujetos que presentan baja actividad de la enzima tio-purina metil transferasa (TPMT), que actúa en el metabolismo de la azatioprina, si ésta se administra se acumulan altas concentraciones de nucleótidos de 6-tioguanina, que se han relacionado con la inducción de neoplasias (8). Cara y cols. (9) hacen una propuesta que relaciona las concentraciones de actividad TPMT con las dosis recomendadas de azatioprina y en aquellos pacientes con baja actividad no se debería administrar. Todas estas circunstancias podrían haber contribuido a la aparición y evolución del cáncer de pulmón en este caso que aportamos.

**L. Miravet Sorribes, G. Vidal Villalón, M. Ortega Roig, J. Ballester Fayos**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Vinaròs. Castellón

1. Camus P, Piard F, Asheroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72: 151-83.
2. Geenstein A, Gennuso R, Sachar D, Heimann T, Smith H, Janowitz H, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-21.
3. Mellemejaer L, Olsen JH, Frisch M. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-3.
4. Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1047-52.
5. Benoni C, Nilsson A. Smoking habits in patients with inflammatory bowel disease. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1130-6.
6. O'Byrne KJ, Dagleish AG, Browning MJ, Steward WP, Harris AL. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *Eur J Cancer* 2000; 36: 151-69.
7. López-Cepero JM, Ferré A, López M, Salado M, Benítez A. Azatioprina y carcinoma de cavum en un paciente afectado de hepatitis autoinmune y enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 84.
8. Relling M, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyet JM, Hancock ML, Felix CA, et al. High incidence of secondary brain tumours after radioterapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-9.
9. Cara CJ, López A. Comentarios a la carta: azatioprina y carcinoma de cavum en un paciente afectado de hepatitis autoinmune y enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 66-7.

## Derrame pleural no hemático: una rara complicación de la biopsia hepática percutánea

Sr. Director:

En general, la biopsia hepática percutánea conlleva pocos riesgos. En el 96% de los casos las complicaciones, bien sean menores (dolor local e hipotensión transitorias) o mayores (hemorragia intraperitoneal), acontecen durante las 24 horas que siguen al procedimiento (1). Con respecto a las complicaciones pleurales son bien conocidas el neumotórax y el hemotórax, pero no así el derrame pleural no hemático cuya aparición puede obligar a la práctica de numerosas exploraciones encaminadas a averiguar su etiología precisa. A un varón de 41 años se le realizó una biopsia hepática percutánea con Tru-cut para estimar el grado de actividad de su hepatitis crónica por virus B antes de iniciar tratamiento antivírico. Se obtuvo cilindro de tejido hepático y el paciente sólo presentó dolor moderado en la zona de la punción que cedió con 2 g de metamizol por vía intravenosa. Cinco días después de la biopsia consultó por disnea y dolor en hemitórax derecho. En la exploración física destacaba una tensión arterial normal, temperatura 37,6°C, semiología de derrame pleural derecho y abdomen no doloroso. Los análisis mostraron: leucocitos  $9,9 \times 10^9/L$ , hemoglobina 165 g/L, proteínas 64,3 g/L, dímeros D <300 ng/mL, AST 110 U/L, ALT 262 U/L, bilirrubina total 0,94 mg/dL, fosfatasa alcalina 196 U/L y gammaglutamiltranspeptidasa 80 U/L. En la radiografía de tórax se observó un derrame pleural derecho que ocupaba un tercio del hemitórax. En una tomo-

grafía computarizada torácica no se apreciaron signos de embolia pulmonar, alteraciones parenquimatosas pulmonares ni adenopatías. No se detectó líquido peritoneal en la ecografía abdominal. La toracentesis dio salida a un líquido amarillento con las siguientes características: hematíes  $4.080/mm^3$ , leucocitos  $8.000/mm^3$  con 98% de linfocitos, glucosa 114 g/L, proteínas 53,4 g/L, lactato deshidrogenasa 244 U/L, adenosin desaminasa 15,2 U/L, amilasa 28 U/L, pH 7,5, anticuerpos antinucleares negativos, cultivos bacterianos y micobacterianos negativos, ausencia de genoma de *Mycobacterium tuberculosis* por técnica de reacción en cadena de polimerasa y citología negativa para malignidad. Dos semanas después el derrame llegó a alcanzar la mitad del hemitórax derecho. Una broncoscopia no mostró lesiones endobronquiales y los estudios microbiológicos y citológicos del broncoaspirado fueron negativos. Se realizaron dos toracocentesis evacuadoras con extracción total de 1,8 litros y normalización de la radiografía de tórax. No se ha observado recidiva del derrame después de dos años de seguimiento. El derrame pleural iatrogénico es una complicación muy infrecuente de la biopsia hepática percutánea. En una serie de 12.750 biopsias se observaron 8 (0,063%) hemotórax (2), pero ni en ésta ni en otras series (3) se menciona el desarrollo de derrame pleural no hemático. Por el contrario, en un estudio multicéntrico italiano realizado sobre 68.276 biopsias se describe la aparición de hemotórax en 12 (0,21%) y de derrame pleural no hemático en 14 (0,21%) pacientes (4). Con respecto a estos últimos, la biopsia hepática se realizó con una aguja de Menghini en 13 casos y en el restante con Tru-cut. Más interesante fue la observación de que dos de estos derrames se descubrieron 2 y 5 días después de la biopsia. Por consiguiente y, como en el caso expuesto, el clínico debe estar alerta sobre el eventual desarrollo de un derrame pleural más allá del período de observación establecido de 24 horas. Aunque no hay experiencia suficiente, sugerimos la posibilidad de efectuar una toracocentesis terapéutica en derrames sintomáticos de cuantía suficiente (5).

**J. M. Porcel-Pérez, J. M. Reñé Espinet<sup>1</sup>, J. Buenestado García**

*Servicio de Medicina Interna y <sup>1</sup>Sección de Digestivo. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida*

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
2. Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087-90.
3. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1480-4.
4. Piccinio F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-73.
5. Porcel JM, Rodríguez-Panadero F. ¿Cuándo y cómo drenar un derrame pleural? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 265-7.