



CASO CLÍNICO: MASA PRETIBIAL CON FIEBRE

Pablo Ortiz de Urbina Fernández (R5 - Medicina Interna)
Cristina García Melón (FEA - Medicina Interna)
11 de diciembre de 2024

01

EXPOSICIÓN

CASO CLÍNICO: MASA TIBIAL

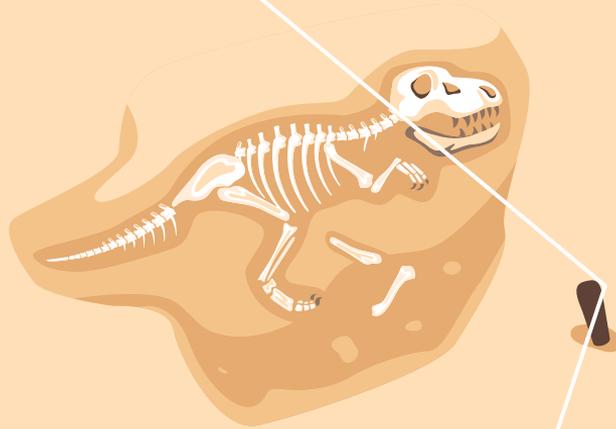


MOTIVO DE INGRESO

- Varón de **90 años** derivado a urgencias **por fiebre y dolor en pierna izquierda de 1 semana de evolución.**
- SUH 4 días antes por mismo cuadro
 - Diagnóstico: **hematoma encapsulado** → alta con amoxicilina-clavulánico + AINE
- Ligera mejoría de dolor
- **Persistencia de fiebre + deterioro del estado general.**
- Comentaba también cefalea frecuente, mialgias y diaforesis.
- No otra sintomatología



ANTECEDENTES PERSONALES



- Buen nivel cognitivo. IABVD. Camina con bastón
- Exfumador hace 30 años. No otros hábitos tóxicos.
- HTA. Dislipemia
- TVP en EII con TEP bilateral en 2017
- Insuficiencia venosa crónica de MMII
- HBP
- **I.Q: Fractura tibial izquierda hace más de 40 años con colocación de clavo intramedular que precisó retirada en 2013 por desplazamiento del mismo**



EXPLORACIÓN FÍSICA

CONSTANTES



TA 120/66, FC 91, SpO2
94%, Tª 37,5°C. C.O.C.
BEG. No adenopatías

AUSCULTACIÓN



Rítmico sin soplos. MVC.
Crepitantes aislados en
bases.

ABDOMEN

Blando, no doloroso. No
masas ni megalias.



EEII

IVC. **Edema y aumento de calor
de rodilla a dorso de pie izqdo y
coloración rojo-violácea.**



**Tumoración pretibial de
consistencia firme algo
dolorosa a la palpación.**

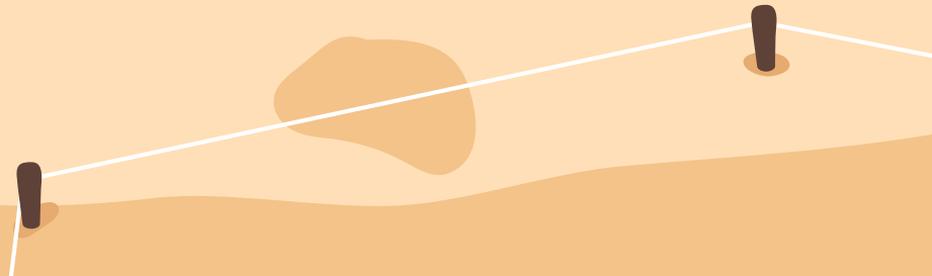
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

BIOQUÍMICA

- Creatinina 1.25, FG 50, AST 42, Proteínas T. 5,7, Na 133, ProBNP 1398, **PCR 95**, PCT 0,13. Resto en rango normal.

HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN

- Leucocitos 5.800 (**10% C**, 81% S), Hb 13,3, VCM 89, Plaquetas 167.000.
- AP 63%, INR 1.43. **Dímero D 1754**



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

HEMOCULTIVOS

- **Negativos**



RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

- Cardiomegalia. Sin condensaciones ni derrame pleural



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ECOGRAFÍA PARTES BLANDAS

- **Masa ecogénica con imágenes puntiformes**, que parecen fluctuar **sugestiva de absceso** en cara anterior de pierna izquierda, con diámetros de $3,2 \times 1$ cm.
- En la profundidad de la masa se aprecia **presión de la superficie de la tibia** introduciéndose contenido de la masa en dicha depresión.

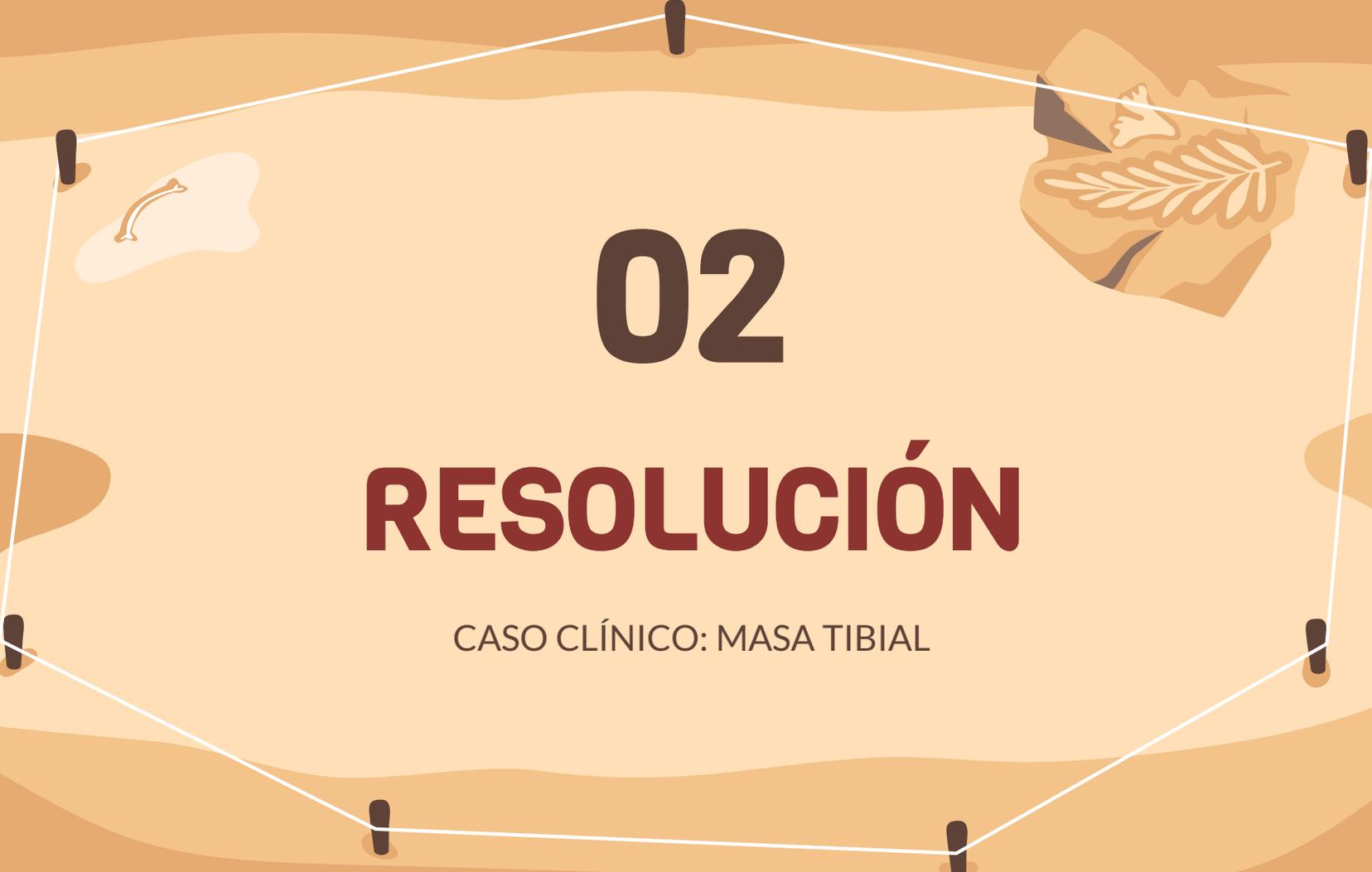
GAMMAGRAFÍA ÓSEA

- Compatible con proceso inflamatorio en tejidos blandos de MII.

GAMMAGRAFÍA CON GALIO

- Captación **notablemente** inferior a la observada en fase tardía de gamma ósea, **no habiendo signos de osteomielitis tibial**





02

RESOLUCIÓN

CASO CLÍNICO: MASA TIBIAL

SÍNTOMA GUÍA



MASA PRETIBIAL

Fiebre...



OSTEÓLISIS

Lesión lítica única

¹ Menor de 30 años

- ² Anomalías del desarrollo
 - Displasia fibrosa monostótica
 - Quiste óseo aneurismático
 - Fibroma no osificante
 - Quiste óseo solitario
- ³ Osteólisis idiopática
- ⁴ Tumores benignos
 - Condroblastoma
 - Histiocitosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo)
 - Hemangioma
 - Tumor de células gigantes del hueso
 - Otros (encondroma, osteoblastoma, fibroma condromixoide)
- ⁵ Osteomielitis
- ⁶ Tumores malignos
 - Sarcoma de Ewing
 - Osteosarcoma

Mayor de 30 años

- ⁷ Tumores malignos
 - Osteosarcoma
 - Condrosarcoma
 - Fibrosarcoma
 - Sarcoma paraostal
 - Plasmocitoma
 - Linfoma no Hodgkin
 - Metástasis ósea
- ⁸ Osteomielitis
- Enfermedad de Paget
- ⁹ Otros
 - Displasia fibrosa
 - Quiste hidatídico
 - Tumor pardo
 - Hemangioma
 - Enfermedad de Gorham

Lesiones líticas múltiples

Menor de 30 años

- Anomalías del desarrollo
 - Displasia fibrosa
- Osteólisis idiopática
- Tumores benignos
 - Histiocitosis de células de Langerhans
 - Encondroma
 - Tumores vasculares
- Osteomielitis
- Osteosarcomatosis

Mayor de 30 años

- Tumores malignos
 - Mieloma múltiple
 - Metástasis ósea
 - Linfoma no Hodgkin
- Osteomielitis
- Enfermedad de Paget
- Otros
 - Displasia fibrosa
 - Enfermedad de Gorham
 - Tumor pardo
 - Enfermedad de Gaucher
 - Sarcoidosis



CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

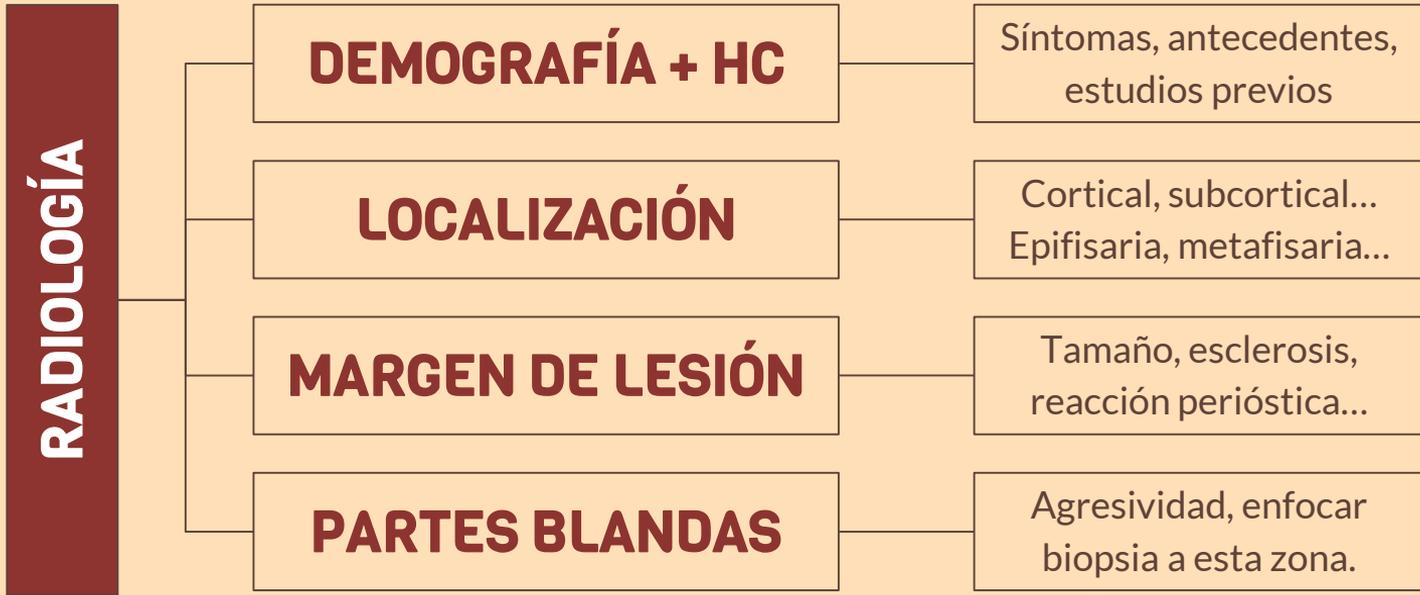


Table 1 Examples of Solitary Bone Lesions That Could Be Considered Within Each Category of Suspicion Relative to The Primary Age Group in Which They Are Observed

Age	Benign/Inconsequential	Benign but Of Clinical Significance	Indeterminate	Highly suspicious
<i><30 years</i>	Benign fibrous lesion (NOS) Enchondroma Enostosis Hematopoietic marrow Non-ossifying fibroma	Aneurysmal Bone Cyst Chondroblastoma Enchondroma Eosinophilic granuloma Fibrous dysplasia Non-ossifying fibroma Osteoblastoma Osteoid osteoma Osteomyelitis (hematogenous) Solitary bone cyst	Chondroblastoma Enchondroma Fibrous dysplasia Giant cell tumor of bone	Lymphoma Primary bone sarcoma
<i>>30 years</i>	Enchondroma Enostosis Geode Hemangioma Hematopoietic marrow Intraosseous Lipoma	Brown tumor (hyperparathyroidism) Osteomyelitis (contiguous) Osteonecrosis (bone infarct, avascular necrosis)	Enchondroma Giant cell tumor of bone	Lymphoma Metastases Myeloma Primary bone sarcoma

NOS, Not otherwise specified

Diagnostic Imaging Approach to Solitary Bone Lesions

Ryan J. Hoffman, Rupert O. Stanborough, and Hillary W. Garner

Adamantinoma
Osteofibrous Dysplasia

Diaphysis

Osteoid Osteoma
Stress Fracture
Chronic Osteomyelitis

Fibrous Cortical Defect
Non-ossifying Fibroma

Metaphysis

Osteochondroma

Osteosarcoma

Epiphysis

Articular Osteo-
chondroma (Trevor Disease)

Round Cell Tumors
Langerhans Cell Histiocyt.

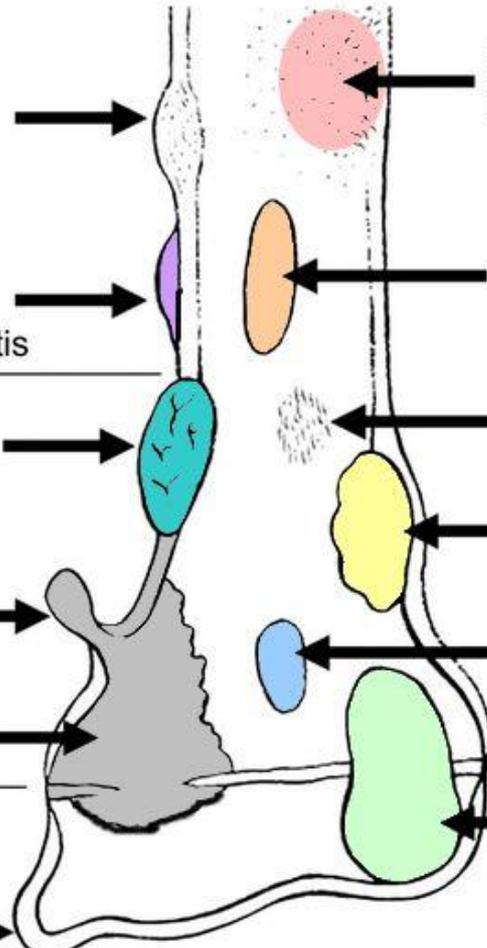
Fibrous Dysplasia

Fibrosarcoma

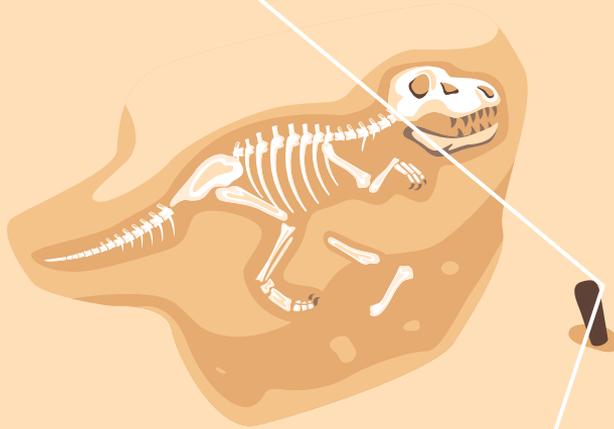
Chondromyxoid Fibroma
Aneurysmal Bone Cyst

Enchond / CS
Simple Bone Cyst
Fibrous Dysplasia
OM (pyogenic)

CB (child)
GCT (adult)
OM (fungus, TB)
ABC



OSTEOMIELITIS CRÓNICA (OMC)



Antecedente de retirada de clavo endomedular por movilización hace años.

Probabilidad nada desdeñable (35%) de hemocultivos negativos + fiebre (inicio ATB...)

- Germen más frecuentes: *S. aureus* y *S. coagulans* negativos
 - En postIQ: otros microorganismos...
- Desarrollo de infección puede verse favorecido por lesión de partes blandas, vascularización comprometida, situación basal del paciente y presencia de microorganismos virulentos.
- En OMC: biofilm, secuestro óseo... → **dificultad erradicación de infección.**



TRANSFORMACIÓN MALIGNA OMC



TOP THREE

01

Latencia de años

02

Tibia: hueso largo más afectado

03

Factor más importante: duración de OMC

NOTAS

- Infrecuente
- **Síntomas:** dolor inicio reciente, supuración más abundante, puede haber masa exofítica, eritema local...
- Úlcera de Marjolin más común (carcinoma escamoso), pero también fibrosarcomas, mielomas, angiosarcomas...
- Existe evidencia de que infección crónica actúa **como promotor de carcinogénesis.**
- *Comportamiento invasivo en hueso, infiltrando región medular.*

MENOS PROBABLE

PAGET ÓSEO

Posibilidad de degeneración a osteosarcoma (aumento de dolor...)

No características gammagráficas compatibles...

TABLA 3

Algoritmo de evaluación inicial del paciente con sospecha de enfermedad de Paget ósea

Sospecha clínica	Clínica Rx Laboratorio
Evaluación clínica	Anamnesis y exploración física
Diagnóstico de extensión	Gammagrafía ósea
Diagnóstico de actividad	Bioquímica (FAT, GGT) (si duda FAO, PINP o NTX)
Confirmación radiológica	Rx en al menos uno de los lugares afectados
Diagnóstico diferencial en caso de no confirmación	Biopsia ósea

FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa; NTX: telopéptido N terminal; PINP: propéptido N terminal del procolágeno I; Rx: radiología.

CONCLUSIÓN: OMC VS. TUMOR

1. **Solicitar pruebas radiológicas: Rx, TC**
 - Delimitar diagnóstico diferencial por características, malignidad vs. benignidad
2. Valorar toma de biopsia y actitud
 - *Paciente de 90 años*
 - *Solicitar analítica: pruebas de recambio óseo, vitamina D, valorar proteinograma y orina 24 horas (mieloma...)*



BIBLIOGRAFÍA

- Panteli, M., Puttaswamaiah, R., Lowenberg, D. W., & Giannoudis, P. V. (2014). Malignant Transformation in Chronic Osteomyelitis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22(9), 586–594. doi:10.5435/jaaos-22-09-586
- Del Pino Montes, J., Corral Gudino, L., Sánchez, M. D., Calero, I., Carranco, T. E., & Quesada Moreno, A. (2014). Enfermedad ósea de Paget, osteomalacia y sarcopenia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(60), 3555–3566. doi:10.1016/s0304-5412(14)70814-5



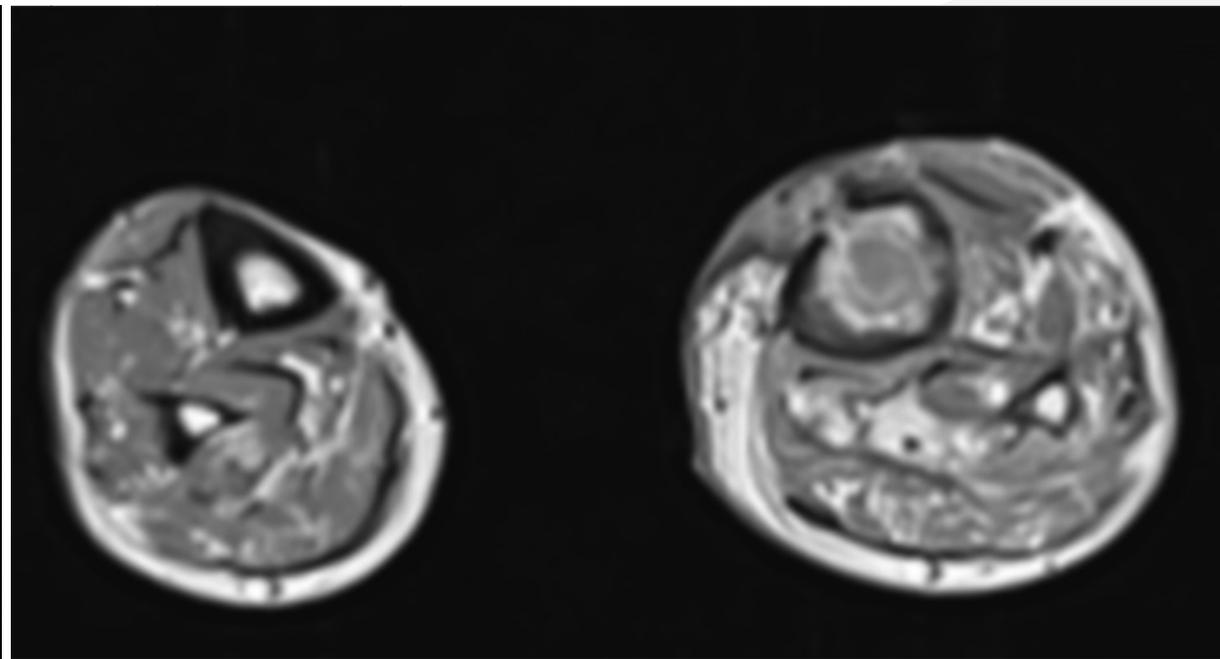
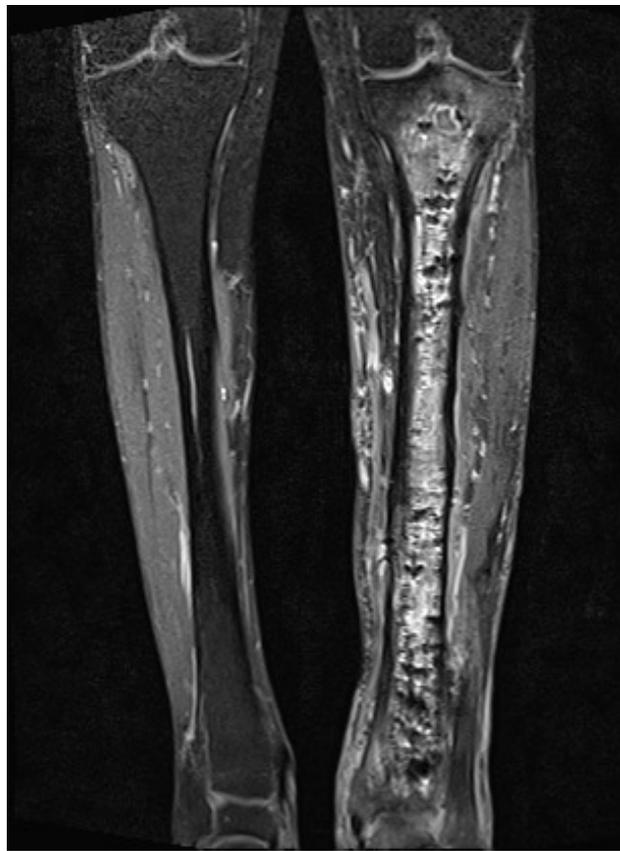
***Sesión clínica.
M. Interna
11/dic/2024***



RESOLUCIÓN DEL CASO

CULTIVO ABSCESO: *Incisión nódulo subcutáneo pretibial izqdo*
Exudado sanguinolento oscuro y denso
Brucella melitensis

RM de pierna izquierda: tibia con *cavidad endomedular abscesificada con fistulización al tejido celular subcutáneo de la cara anteromedial de la pierna en la unión del tercio medio e inferior y derrame articular en tobillo, todo ello sugestivo de* ***Osteomielitis crónica reagudizada***



RM TIBIA IZDA. Cortes sagitales y transversal

Extensa afectación de toda la tibia con aumento del tamaño óseo, de la cortical y la medular. **Abigarrada señal endomedular identificando cavidad de múltiples capas con anillos concéntricos con posible contenido hemorrágico y colección líquida.** En la cara antero-medial de la tibia se observa interrupción de la cortical con fistulización de la colección endomedular. Se identifican otras colecciones contiguas. Las alteraciones de la tibia se extienden hasta la superficie articular de rodilla, y tobillo que muestra importante derrame articular sugestivo de artritis

Brucelosis. Principios generales:

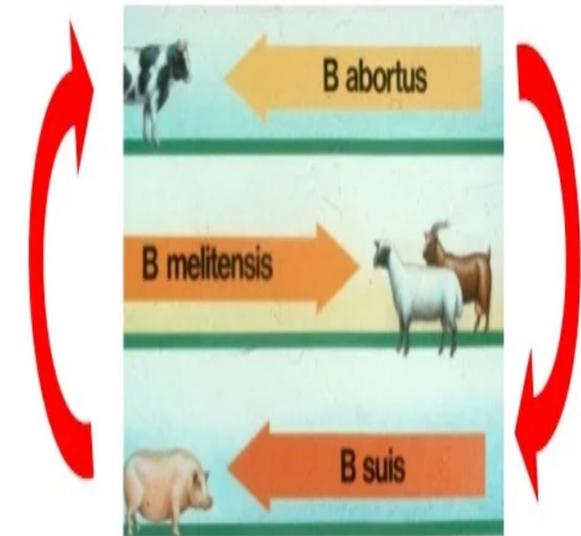
INFECCIÓN ZONÓTICA REEMERGENTE de **declaración obligatoria, sometida a programas de vigilancia, control y erradicación en todo el mundo**, a pesar de esto actualmente se la considera una enfermedad desatendida

TRANSMITIDA al hombre desde animales infectados a través de:

- . Ingestión de alimentos
- . contacto con tejidos o fluidos
- . inhalación de aerosoles contaminados
- . Rara vez transmisión de persona a persona

ZONOSIS MÁS COMÚN EN EL MUNDO

Causa importantes pérdidas económicas y representa un problema de salud pública en países con recursos limitados



B. Canis = Perros

Epidemiología

Las zonas endémicas están sobre todo en el **sur de Europa**, **Sudamérica** y **Asia**

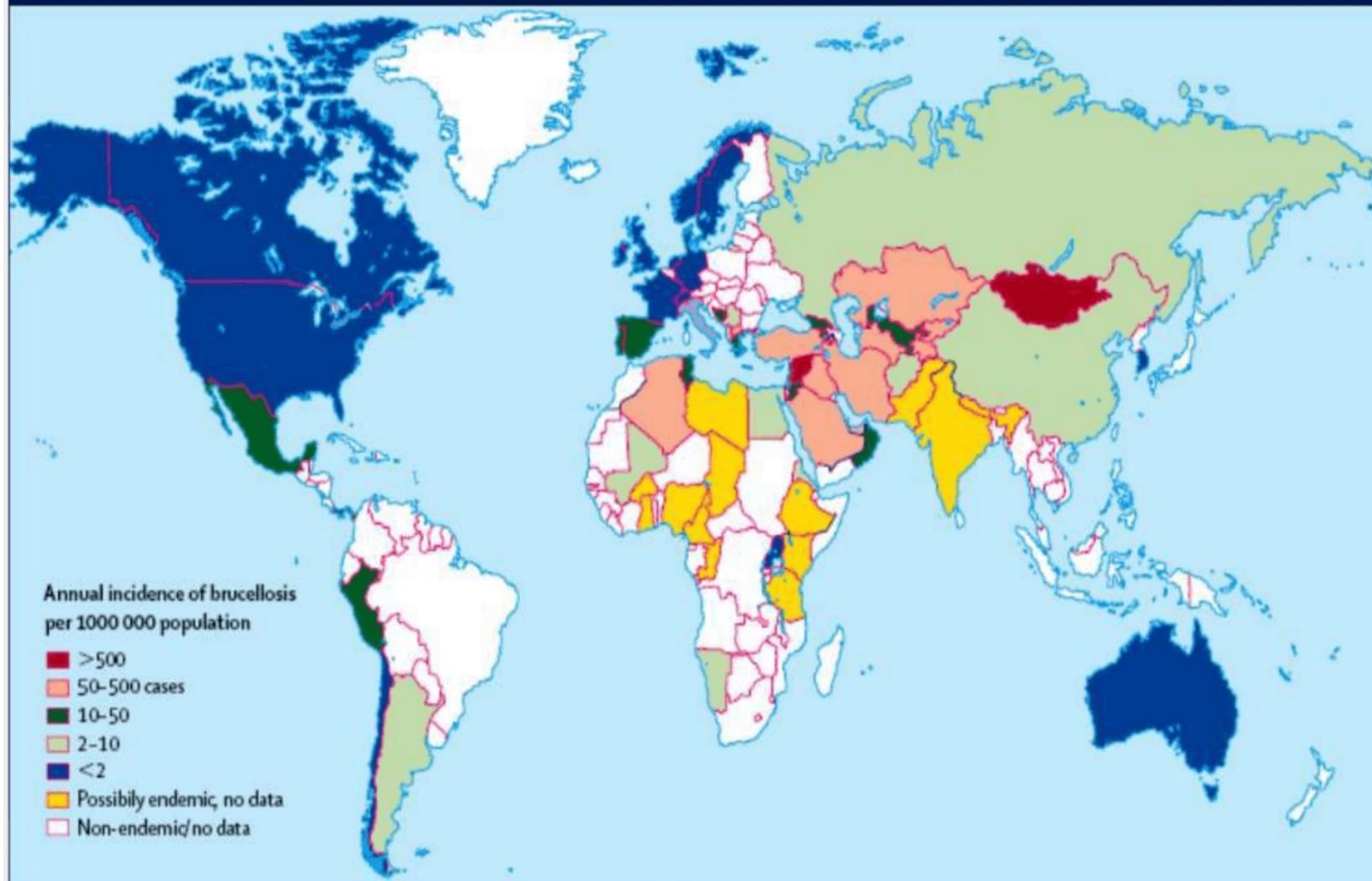
Zonas **rurales**. Enfermedad **ocupacional** (ganaderos, veterinarios..)

Afecta a **animales domésticos**, del entorno y salvajes

En **España** la incidencia en los últimos años ha descendido mucho. Actualmente **muy baja** (0,22 casos/100.000 habitantes)

La OMS notifica 500.000 casos/año en el mundo, siendo la **B. melitensis** la más declarada (98%), seguida de **B. abortus** (1%)

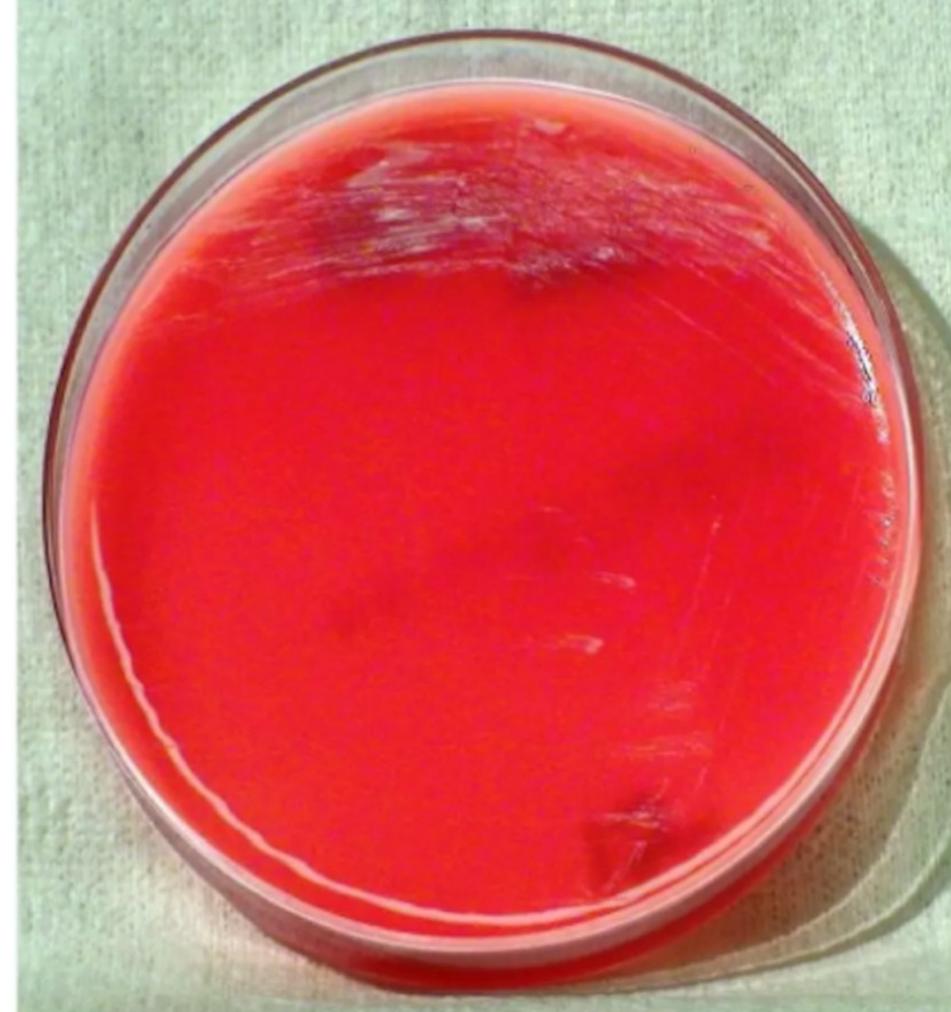
MAGNITUD DE LA INFECCION MAPA DE LA BRUCELOSIS HUMANA EN EL MUNDO



Microbiología

COCOBACILO GRAMNEGATIVO, pequeño, intracelular, aeróbico, no encapsulado ni esporulado, y de crecimiento lento (7 días)

El género *Brucella* está compuesto por **10 especies** de las que solo ***B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis*** producen infección en el hombre



Manifestaciones clínicas.

SIGNOS Y SÍNTOMAS:



- . Periodo de incubación: 2-4 semanas.
Ocasionalmente hasta varios meses
- . Presentación insidiosa con fiebre, malestar, sudores nocturnos y artralgias
- . Hallazgos físicos variables e inespecíficos: hepatomegalia, esplenomegalia, y/o linfadenopatía
- . Los hallazgos de laboratorio pueden incluir: ↑ transaminasas y anomalías hematológicas como anemia, leucopenia o leucocitosis con linfocitosis relativa y trombocitopenia
- . **COMPLICACIONES:** se producen cuando la infección afecta focalmente a uno o mas tejidos. Cualquier órgano puede verse afectado.

Manifestaciones clínicas

COMPLICACIONES

AFECCIÓN OSTEOARTICULAR (70%) es la más frecuente e incluye *artritis periférica, sacroileitis y espondilitis*. La *sacroileitis (80%)* y las *articulaciones espinales (54%)* son las *más afectadas*

✓ **ENFERMEDAD AGUDA:**

Sacroileítis adultos jóvenes. Unilateral (80 %)

Artritis periférica (rodillas, cadera y tobillos) La articulaciones protésicas también pueden verse afectadas

✓ **ENFERMEDAD PROLONGADA:**

Espondilitis. Complicación grave. Pacientes mayores.

Las v. Lumbares son las más afectadas. Puede cursar con abscesos paravertebrales, epidurales y en psoas

AFECTACIÓN GENITOURINARIA (10%) segunda complicación más frecuente

Hombres:

Orquitis y epididimitis son las más comunes.

Menos frecuentes. prostatitis y absceso testicular

Mujeres:

Absceso tuboovárico, y en embarazadas aborto, parto prematuro e infección intrauterina con muerte fetal

Otras manifestaciones:

Cistitis, nefritis intersticial, GMN y absceso renal

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA (10%)

Meningitis (aguda o crónica), encefalitis, absceso cerebral, mielitis, radiculitis y/o neuritis (p. craneales y periféricos)

CARDIOVASCULAR (3%)

*Endocarditis: la más frecuente (1-2%) y **principal causa de muerte atribuible a brucelosis**. Miocarditis. Pericarditis. Endarteritis, tromboflebitis y/o aneurisma micótico aórtico o ventricular*

PULMONAR (2%)

Bronquitis, neumonitis intersticial, neumonía lobar, abscesos, derrame pleural, empiema....

DERMATOLÓGICAS (10%) *Erupciones maculosas, papulosas, púrpura, vasculitis granulomatosa...*

*Menos frecuentes **INTRAABDOMINALES, OCULARES** (uveítis más frecuente)*

- **Brucelosis crónica**

Manifestaciones clínicas durante más de 1 año desde el diagnóstico

Dos tipos:

- **Pacientes con complicación focal** (espondilitis, osteomielitis, absceso tisular o uveítis) **y evidencia de infección** (Títulos de Ac. elevados y/o crecimiento bacteriano en sangre o tejidos)
- **Síntomas persistentes sin signos objetivos de infección:** malestar, quejas psiquiátricas (depresión, ansiedad), temblor o artralgias

- **Recaída**

- **Tasa del 5-15%.** Mas frecuente en los primeros 6 meses tras completar tratamiento (puede ocurrir hasta 12 meses después)
- **Causas:** régimen antibiótico o duración inadecuados, falta de adherencia o focos localizados de infección. La recaída por **resistencia a los antibióticos es rara**

Diagnóstico

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA

- . Pacientes con **signos y síntomas relevantes** (fiebre, malestar, sudores nocturnos, artralgias) en contexto de exposición epidemiológica

DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN

- . Título total de Ac. mayor o igual a 1:160 en pruebas de aglutinación en paciente sintomático
- . **Detección de ADN de Brucella por PCR en muestra clínica**

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

- . **Cultivo bacteriano** en sangre, fluidos corporales o tejidos (largo y peligroso).
- . **Aumento de Ac. cuádruple o mayor** en muestras de suero (fase aguda y convaleciente) separadas por 2 o más semanas

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

CULTIVO:

- Hemocultivos:

Sensibilidad del 15%-70%.

Con frecuencia negativos en E. crónica



- Cultivo de m. ósea:

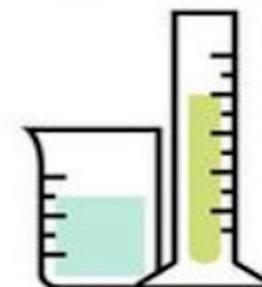
Más sensible que los hemocultivos

Tiempo de crecimiento más corto.

El tratamiento Ab. previo no disminuye su sensibilidad

P. SEROLÓGICAS:

× Las más utilizadas por la dificultad del aislamiento de Brucella



PRUEBAS SEROLÓGICAS:

Detectan *Ac. contra lipopolisacáridos y otros Ag*

Deben *interpretarse en el contexto clínico y epidemiológico*

X LAS MÁS COMUNES

- ***SAT*** (*aglutinación lenta en tubo de Wright*)
- ***ELISA.***

Otras pruebas adicionales incluyen:

- ***P. DE AGLUTINACIÓN DE ROSA BENGALA***
- ***ENSAYO DE FLUJO LATERAL CROMATOGRÁFICO***

X LAS MÁS ÚTILES EN ENFERMEDAD COMPLICADA Y/O CRÓNICA

- ***AGLUTINACIÓN DE 2- MERCAPTOETANOL (2-ME)***
- ***AGLUTINACIÓN POR INMUNOCAPTURA (BRUCCELLACAPT)***
- ***COOMS INDIRECTO***

El SAT es el método con el que hay más experiencia:

- Títulos > 1:160 se consideran +. En zonas endémicas > 1:320
- La evolución de los títulos (elevación 4 veces o más en muestras separadas al menos 2 semanas) aunque útil es poco práctico y puede retrasar el tratamiento
- Sensibilidad y especificidad altas (95% y 97% respectivamente)
- En **E. Crónica los Ac. no aglutinantes van siendo progresivamente más abundantes** que los aglutinantes y el SAT puede dar un resultado negativo falso

Los test ELISA

- Miden IgM e IgG. Sensibilidad y especificidad conjunta similar a la de SAT
- Es el **preferible en diagnóstico Neurobrucellosis**
- Útil para diferenciar de otras infecciones con reactivada cruzada y falsos positivos

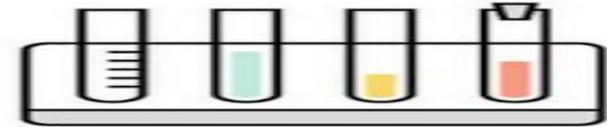
Para optimizar resultados y detectar ac. en diferentes etapas de la enfermedad **COMBINAR DOS P. SEROLÓGICAS:**

SAT + 2-ME/ SAT + Brucellacapt/ SAT + Cooms Indirecto o Elisa IgG y M

E. AGUDA CUALQUIERA DE LAS PRUEBAS PUEDEN SER +

E. CRÓNICA O COMPLICADA EL SAT PUEDE SER NEGATIVO

Las más rápidas:



- **P. de aglutinación de Rosa Bengala** (sensibilidad 87%, especificidad 100%)
- **Ensayo de flujo lateral cromatográfico** (sens. 92%, especific. 97%)

De las utilizadas en E. crónica: **Brucellacapt** y el **Cooms Indirecto** tiene sensibilidad y especificidad similar pero **Brucellacapt** es más sencilla de realizar

DESVENTAJAS DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS:

- **Reactividad cruzada en SAT con otras bacterias** (*F. Tularensis*, *Yersinia enterocolitica*, *E. Coli*, *Salmonella* y *V. Cólera* entre otros)
- **Falsos negativos** en la fase inicial de la enfermedad y en inmunodepresión
- **Fenómeno “prozona”**: inhibición de la aglutinación con diluciones bajas por exceso de Ac
- **La interpretación de los resultados puede ser difícil** en contexto de infección crónica recaída y en áreas endémicas donde una alta proporción de población tiene Ac.
- **Los niveles de Ac. pueden persistir** mucho después de la recuperación en pacientes tratados por lo que no siempre se puede distinguir entre E. activa o pasada. - **Papel limitado de la serología en el seguimiento** -

P. MOLECULARES

Pueden ser útiles en pacientes con p. seronegativas, pero no discriminan E. previa o activa

No es un diagnóstico de rutina. Aún en desarrollo

PRUEBAS DE IMAGEN

Pueden ser útiles en paciente sintomático pero no permiten un diagnóstico definitivo. En la evaluación de la espondilitis la RM es el estudio preferido. La radiografía simple, el TC y la gammagrafía ósea también pueden ser de utilidad

HISTOPATOLOGÍA

*La biopsia de m. ósea y hepática puede mostrar **granulomas no caseosos** en la infección por B. melitensis y B. abortus. En la infección por B. melitensis los granulomas son muy pequeños. La B. suis a menudo produce abscesos crónicos*

TRATAMIENTO

Regimens for treatment of brucellosis (in absence of focal disease due to spondylitis, neurobrucellosis, or endocarditis)

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults*	Doxycycline	<u>100 mg orally twice daily for 6 weeks</u>
	plus	
	Streptomycin [¶]	<u>Weight >65 kg: 1 g IV or IM once daily for the first 14 to 21 days</u> <u>Weight ≤65 kg: 15 mg/kg IV or IM once daily for the first 14 to 21 days</u>
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Gentamicin [¶]	<u>5 mg/kg IV or IM once daily for the first 7 to 10 days</u>
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Rifampin (rifampicin)	<u>600 to 900 mg orally once daily for 6 weeks</u>

Regimens for treatment of *Brucella* spondylitis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	<u>100 mg orally twice daily for at least 12 weeks</u>
	plus	
	Rifampin	<u>600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks</u>
	plus	
	Streptomycin	<u>1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 14 to 21 days</u>
	or	
	Doxycycline	<u>100 mg orally twice daily for at least 12 weeks</u>
	plus	
	Rifampin	<u>600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks</u>
	plus	
Gentamicin	<u>5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 dose for the first 7 to 14 days</u>	

Regimens for treatment of *Brucella* endocarditis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
	Streptomycin	1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 4 weeks
	or	
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for at least 12 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks
	plus	
Gentamicin	5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 to 3 doses for the first 4 weeks	

Regimens for treatment of neurobrucellosis

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Ceftriaxone	<u>2 g intravenously twice daily for the first 4 to 6 weeks</u>
	plus	
	Rifampin	<u>600 to 900 mg orally once daily for at least 12 weeks</u>
	plus	
	Doxycycline	<u>100 mg orally twice daily for at least 12 weeks</u>

Gracias